

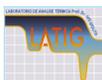
APLICAÇÕES DTA-DSC

MATERIAIS	TIPOS DE ESTUDOS
Compostos de coordenação	Identificações
Compostos orgânicos	Determinação de pureza
Polímeros	Determinações Quantitativas
Carboidratos	Estabilidade térmica
Gorduras, óleos	Estabilidade oxidativa
Amino-ácidos, Proteínas	Reações de desidratação
Materiais biológicos	Reações de desolvatação
Sais hidratados	Reações de decomposição
Óxidos	Reações gás-sólido
Metais Ligas	Reações explosivas
Carvão, Lignina	Reações em estado sólido
Madeiras e Correlatos	Efeitos de radiação
Catalisadores	Cinética de reação
Estabilizadores	Diagrama de fase
Antioxidantes	Atividade catalítica
Graxas, Lubrificantes	Calores de adsorção
Xisto, Petróleo	Calores de reação
Cerâmica, Cimento	Calores de polimerização
Elastômeros	Calores de sublimação
Explosivos, Propelentes	Calores de transição
Combustíveis	Calores de cura
Vidros, Tintas, Sabões	Determinação de ponto curie
Tecidos, Solos	Determinação de transições
Produtos Farmacêuticos	Determinação vítreas
Produtos Naturais	Determinação de estrutura de polímeros

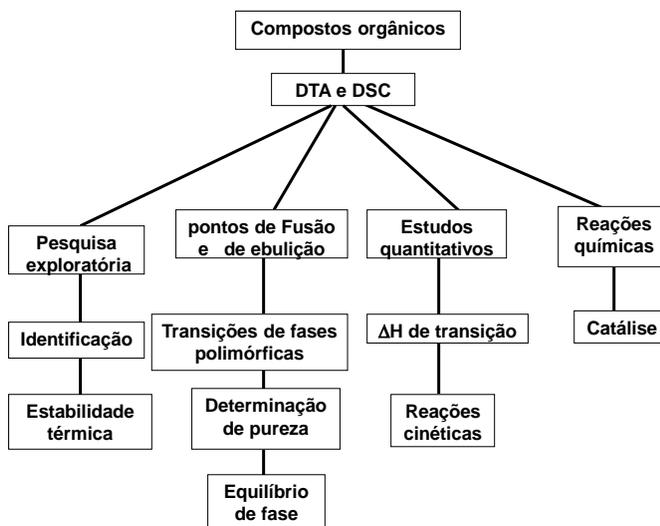
[Segundo Wendlandt, 2ª ed. pag. 253, modificada]

J.R.Matos, 2017

1

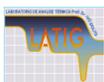


APLICAÇÕES DO DTA E DSC A COMPOSTOS ORGÂNICOS

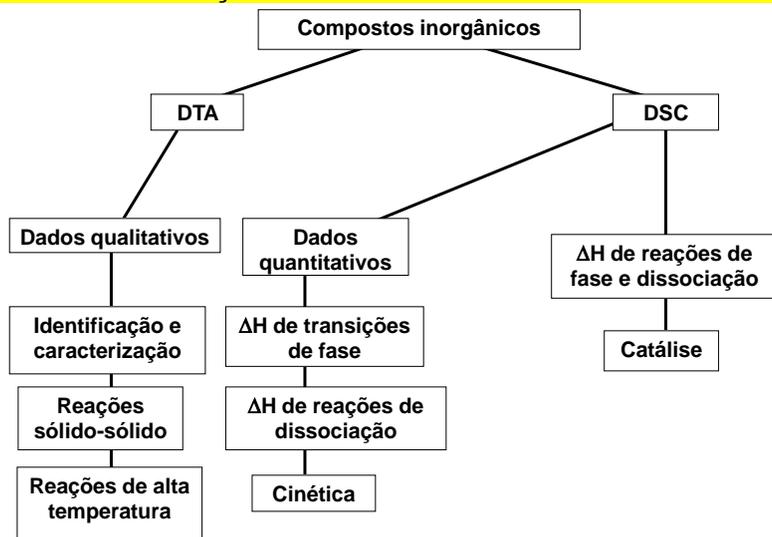


J.R.Matos, 2017

2

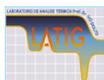


ALGUMAS APLICAÇÕES DO DTA E DSC A COMPOSTOS INORGÂNICOS

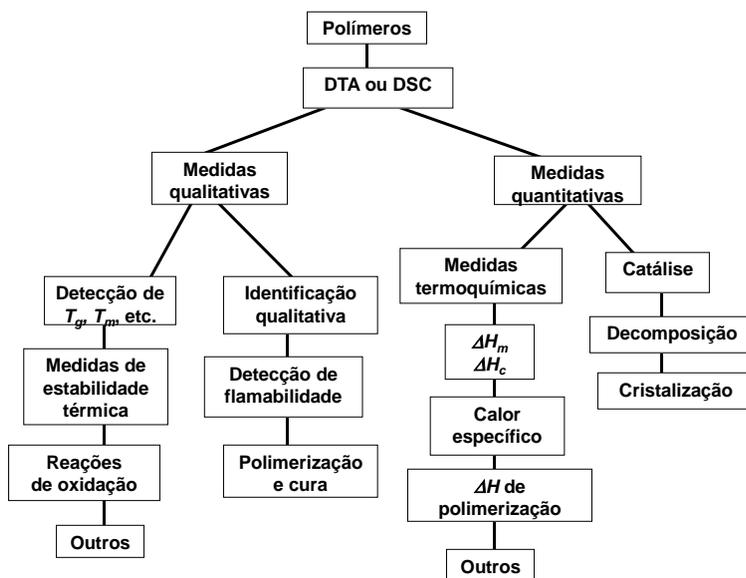


J.R.Matos, 2017

3

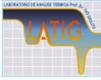


APLICAÇÕES DO DTA E DSC A POLÍMEROS

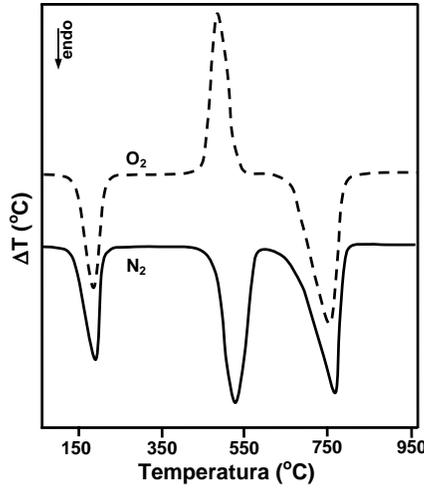


J.R.Matos, 2017

4



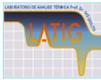
Caracterização termoanalítica do Padrão CaC₂O₄·H₂O



Curvas DTA obtidas sob atmosfera dinâmica de O₂ e de N₂ de uma amostra de padrão de CaC₂O₄·H₂O e β = 10°C/min.

J.R.Matos, 2017

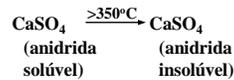
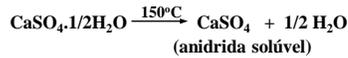
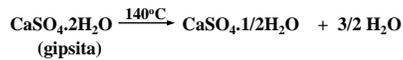
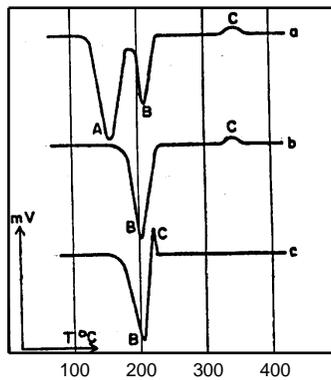
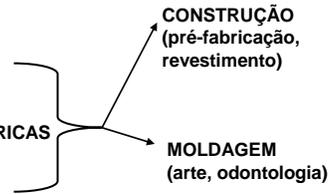
5



GESSO

PRODUÇÃO

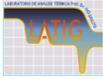
DESIDRATAÇÃO TÉRMICA DA GIPSITA
MOAGEM DO PRODUTO
SELEÇÃO EM FRAÇÕES GRANULOMÉTRICAS
DE ACORDO COM A UTILIZAÇÃO



Curvas DTA: a) Gipsita; b) Hemidrato β; c) Hemidrato α

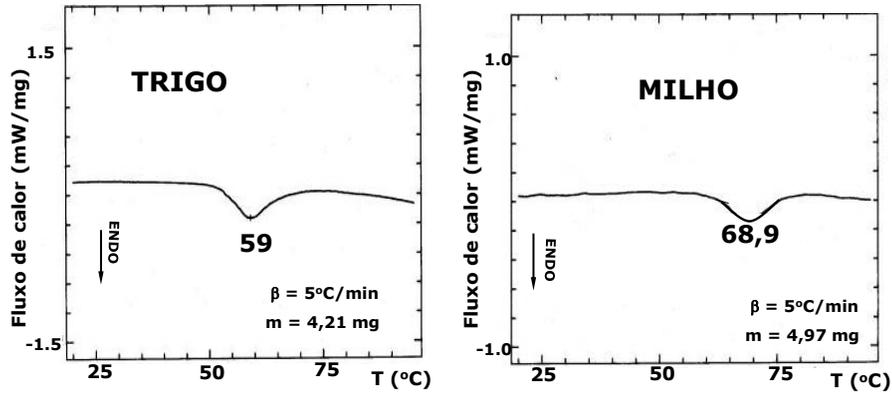
J.R.Matos, 2017

6



ALIMENTOS

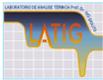
GELATINIZAÇÃO DE AMIDO



Curvas DSC de amostras amido de trigo e de milho em água

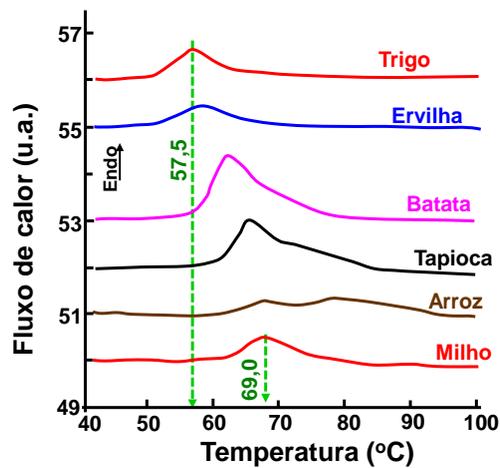
J.R.Matos, 2017

7



Comparação de curvas DSC obtidas a partir do equipamento de compensação de potência para determinação da $T_{\text{gelatinização}}$ de amidos de diferentes fontes botânicas

A $T_{\text{gelatinização}}$ do amido varia com a fonte botânica



Curvas DSC para misturas de amido em água a 40% (w/w), $\beta = 5^\circ\text{C}/\text{min}$.

8

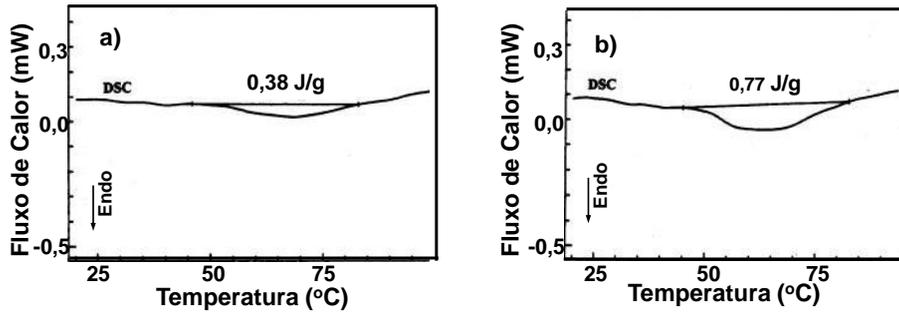
JENKINS et al., 1998

J.R.Matos, 2017



Retrogradação do amido

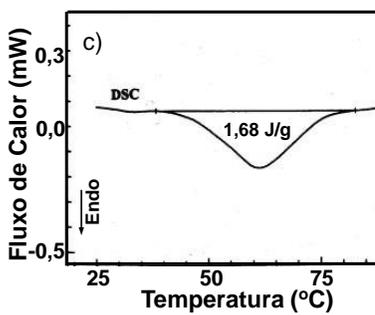
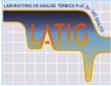
Após a gelatinização, com o passar do tempo, o amido endurece devido a associação de amilopectina (retrogradação). Esse endurecimento do pão é, em parte, causado por este processo de retrogradação do amido e pode ser medido por DSC.



Curvas DSC de amostras de pão obtidas a 10°C/min: a) Recém-assado; b) após um dia de estocagem.

J.R.Matos, 2017

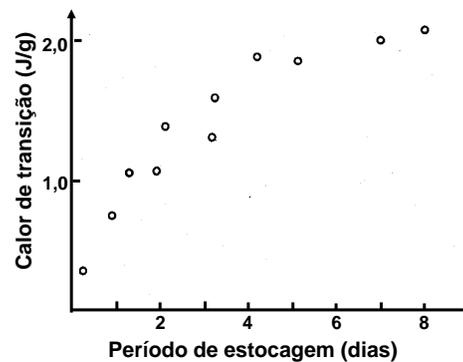
9



c) após três dias de estocagem.

Avaliação do progresso da retrogradação em função do tempo de estocagem

$\Delta H \rightarrow f(\text{tempo de estocagem})$

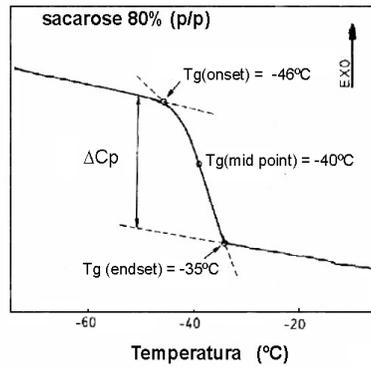


J.R.Matos, 2017

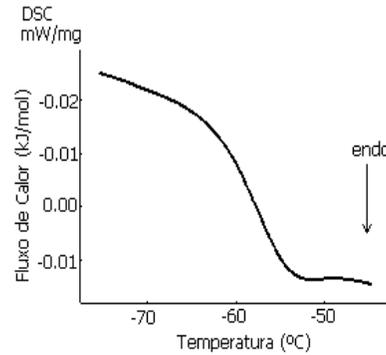
10



Determinação da Temperatura de Transição Vítreia (T_g) de Méis Monoflorais de Eucalipto e Laranja



Curva DSC de uma solução aquosa de sacarose 80% (p/p)



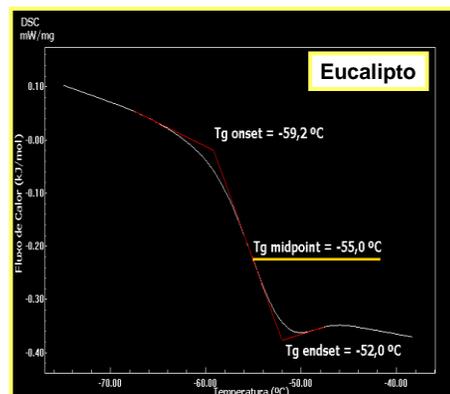
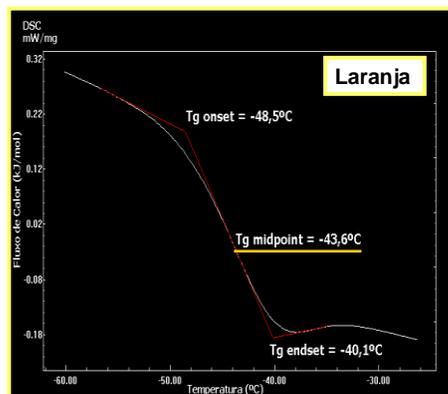
Curvas DSC: a) amostra de mel de eucalipto (5°C/min; m 12 mg).

J.R.Matos, 2017

11



Determinação da Temperatura de Transição Vítreia (T_g) de Méis Monoflorais de Eucalipto e Laranja



Curva DSC de amostras de méis obtidas em cápsula fechada sob pressão, com massas de ~ 11,0 mg sob atmosfera de He (50 mL/min) e taxas de resfriamento e aquecimento de 5°C/min.

12

J.R.Matos, 2017

ALGUMAS APLICAÇÕES A POLÍMEROS

J.R.Matos, 2017

13



ANÁLISE TÉRMICA DE POLÍMEROS DE ACORDO COM ASTM

ASTM D3418: MÉTODO DE MEDIDA DE TEMPERATURA DE TRANSIÇÃO DE POLÍMEROS POR ANÁLISE TÉRMICA

- 1) Temperatura de fusão (T_m); 2) Temperatura de cristalização (T_c)
- 3) Temperatura de transição vítrea (T_g)

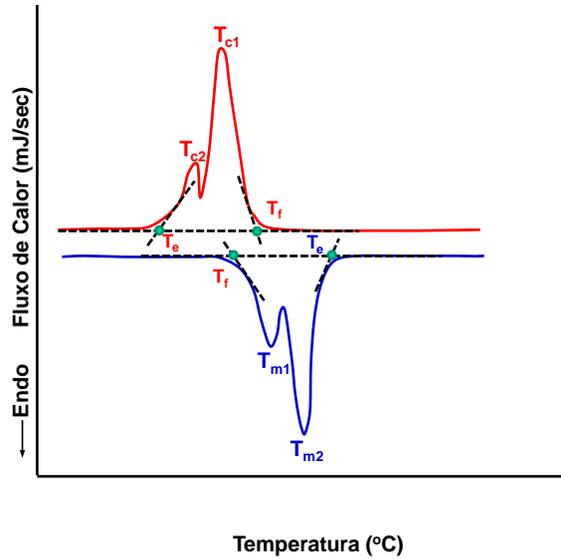
DESCRIÇÃO DO MÉTODO (A) TEMPERATURA DE FUSÃO E DE CRISTALIZAÇÃO

1. Aparelhos DSC ou DTA.
2. A amostra é cortada em tamanho apropriado.
3. A amostra é colocada no aparelho e aquecida a $\pm 30^\circ\text{C}$ acima do ponto de fusão, a $10^\circ\text{C}/\text{min}$ e sob atmosfera dinâmica de N_2 .
4. A temperatura é mantida constante por 10 minutos.
5. A amostra é resfriada a $10^\circ\text{C}/\text{min}$ até 50°C abaixo do pico de cristalização.
6. A amostra é aquecida, novamente, a $10^\circ\text{C}/\text{min}$ sob atmosfera dinâmica de N_2 Determina-se a T_m
7. A temperatura é mantida constante por 10 minutos.
8. A amostra é, novamente, resfriada a $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Determina-se a T_c
9. As seguintes temperaturas são lidas:

T_f = Temp. onset extrapolada; T_m = Temp. do pico de fusão;
 T_c = Temp. do pico de cristalização; T_e = Temp. final extrapolada.

J.R.Matos, 2017

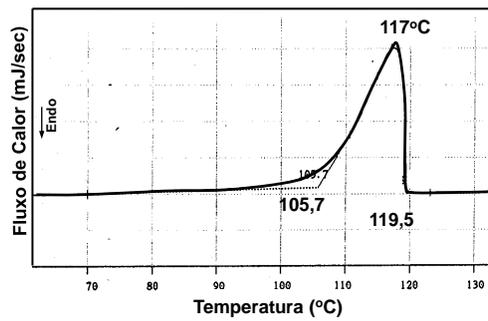
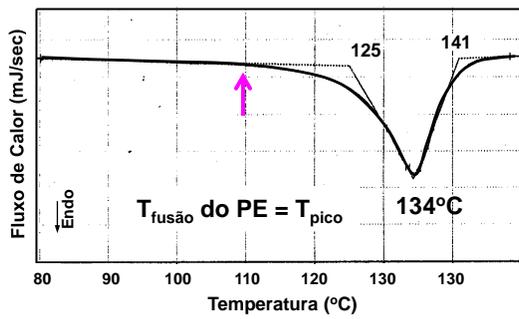
14



Temperatura de fusão e cristalização de acordo com a ASTM

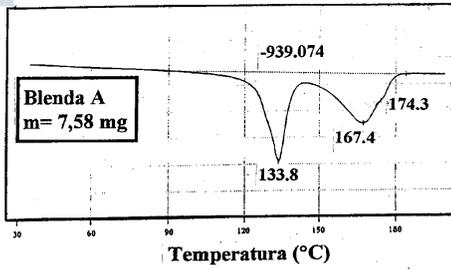
J.R.Matos, 2017

15

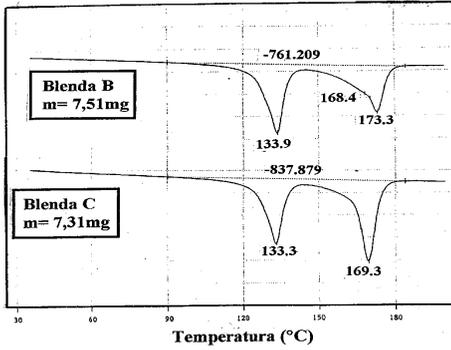


Temperatura de cristalização do PE

16



MEDIDA DE TEMPERATURA DE FUSÃO DE BLENDA POLIMÉRICAS



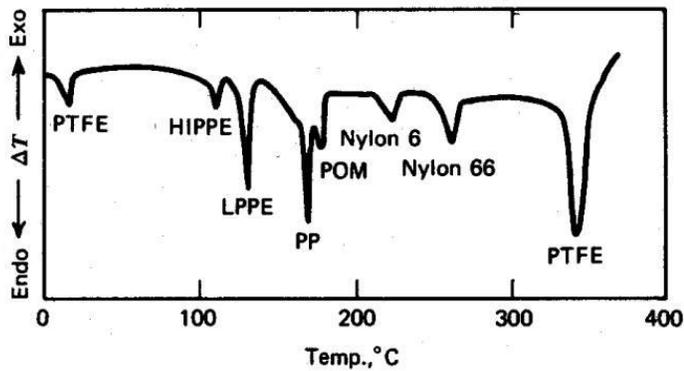
Curvas DSC de diferentes blendas de PE-PP à 10°C/min sob atmosfera dinâmica de N₂

J.R.Matos, 2017

17



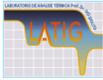
DETERMINAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DE BLENDA POLIMÉRICAS



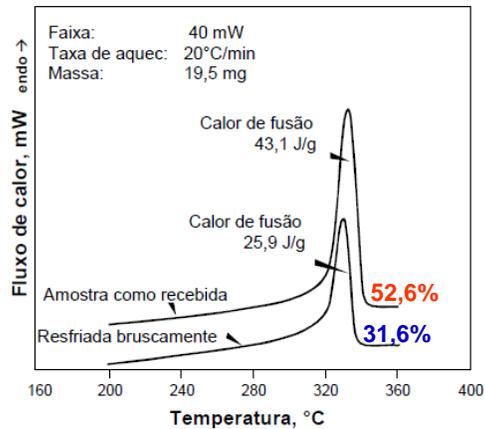
Curva DTA de uma mistura de polímeros com sete componentes

J.R.Matos, 2017

18



Grau de cristalinidade



Curvas DSC de poli(tetra-flúor)etileno (PTFE) com redução da cristalinidade em função do tratamento térmico.

É possível verificar o grau de cristalinidade (X) conhecendo-se o $\Delta H^0_{\text{fusão}}$ do material 100% cristalino.

$$X = \frac{\Delta H_f}{\Delta H^0_f} 100 \quad \Delta H^0_f = 82 \text{ J/g}$$

Quanto **MAIOR**

Cristalinidade

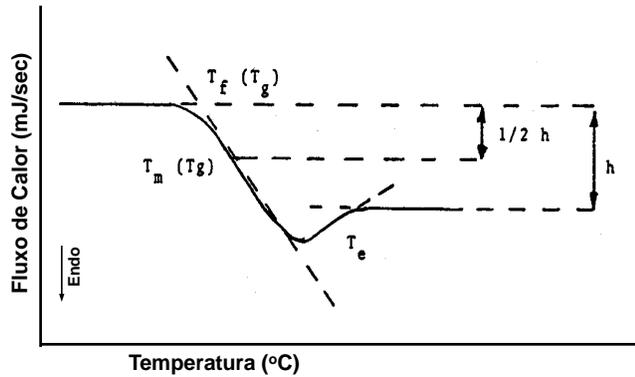
MAIOR

ΔH_f



TEMPERATURA DE TRANSIÇÃO VÍTREA → T_g

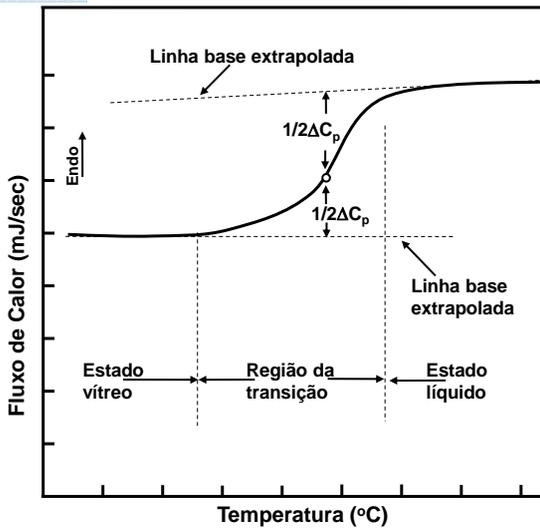
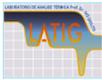
1. Aparelhos DSC ou DTA
2. A amostra é cortada em tamanho apropriado
3. A amostra é colocada no aparelho e aquecida a ma temperatura acima da temperatura de transição vítrea a 20°C/min e sob atmosfera dinâmica de N_2 ou ar.
4. A temperatura é mantida constante por 10 minutos
5. A amostra é resfriada até uma temperatura de 50°C abaixo da temperatura de transição vítrea.
6. A amostra é aquecida, novamente, a 20°C/min. Determina-se a T_g .
7. As seguintes temperaturas são lidas:
 - $T_i(T_g)$ = Temperatura onset extrapolada
 - $T_e(T_g)$ = Temperatura final extrapolada
 - $T_m(T_g)$ = Temperatura do ponto médio



Temperatura de transição vítrea de acordo com a ASTM

J.R.Matos, 2017

21



Medida de T_g a partir de uma curva DSC obtida em célula DSC de compensação de potência

T_g

Temperatura acima da qual o polímero se torna flexível e elastomérico e abaixo da qual se torna rígido ou vítreo.

Se um polímero amorfo tem a T_g abaixo da $T_{ambiente}$ ele é um elastômero, pois é flexível a $T_{ambiente}$

Se um polímero amorfo tem a T_g acima da $T_{ambiente}$ ele é um termoplástico, pois é rígido e vítreo a $T_{ambiente}$

Elastômeros tem baixa T_g
Termoplásticos tem alta T_g

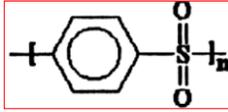
J.R.Matos, 2017

22

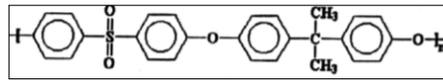
O que torna a T_g alta ou baixa? Como as cadeias poliméricas se movem?

Quanto mais facilmente uma cadeia polimérica se move, < é a $E_{necessária}$ para que o polímero passe do estado rígido ou vítreo para o estado elastomérico (de borracha).

O poli(fenileno sulfona) é tão rígido que não tem T_g .
Decompõe acima de 500°C.

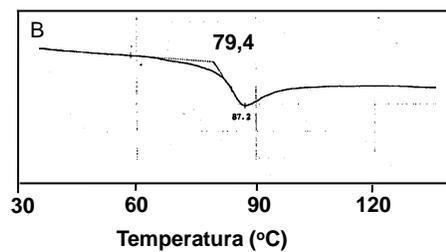
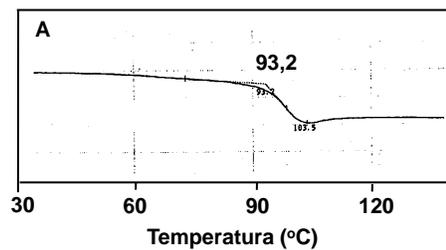


O poli(eter sulfona) tem a T_g mais baixa, 190°C, grupos éteres tornam o polímero mais flexível.



J.R.Matos, 2017

23



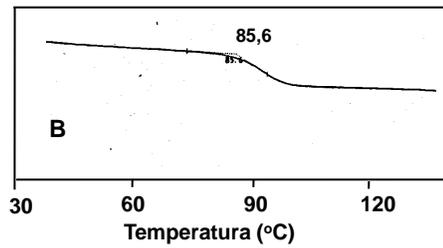
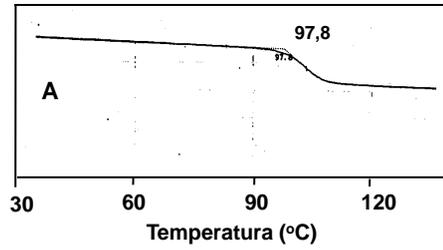
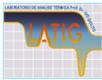
Curvas DSC primeiro aquecimento:

A) PS

B) PS de alto impacto

J.R.Matos, 2017

24

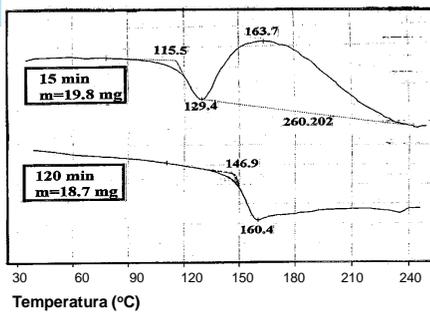


Curvas DSC segundo aquecimento:

- A) PS
- B) PS de alto impacto

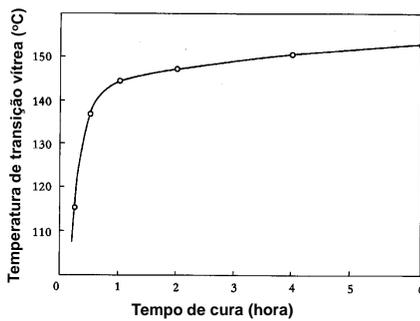
J.R.Matos, 2017

25



MEDIDAS DE REAÇÃO DE CURA DE RESINA EPOXI

Curvas DSC de amostras de resina Epoxi à 10°C/min aquecidas inicialmente à 130°C por períodos diferentes



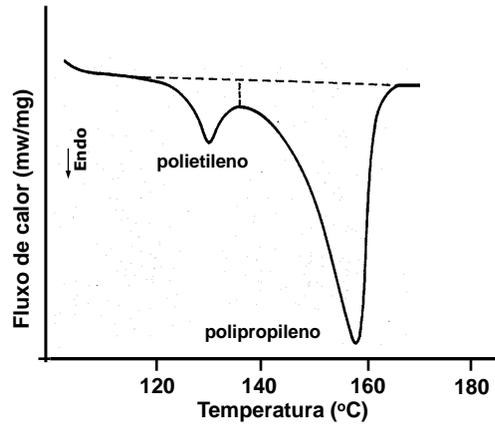
Varição da Tg de uma amostra de resina Epoxi com o tempo de cura.

J.R.Matos, 2017

26



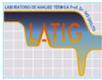
DETERMINAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DE MISTURAS E BLENDS DE SUBSTÂNCIAS



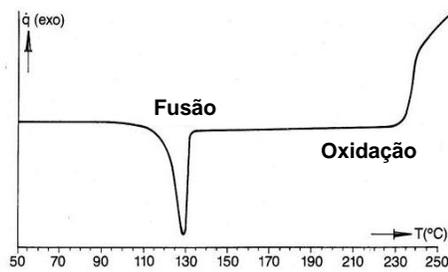
Curva DSC de uma blenda polimérica de Polietileno e Polipropileno

J.R.Matos, 2017

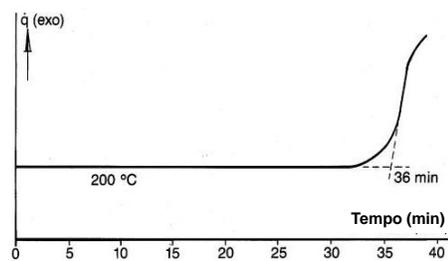
27



Determinação da Estabilidade Oxidativa



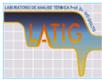
Curva DSC de amostra de HDPE sob atmosfera dinâmica de ar à 10°C/min.



Curva DSC de amostra de HDPE sob atmosfera dinâmica de ar na isoterma (200°C).

J.R.Matos, 2017

28



Determinação da Estabilidade Oxidativa na presença e ausência de catalisador

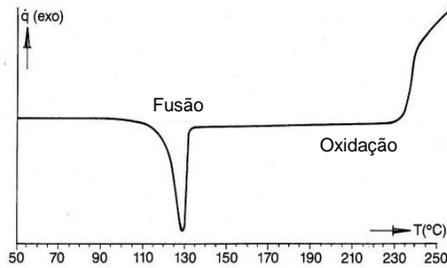


Figura - Curva DSC de amostra de HDPE sob atmosfera dinâmica de ar à 10°C/min.

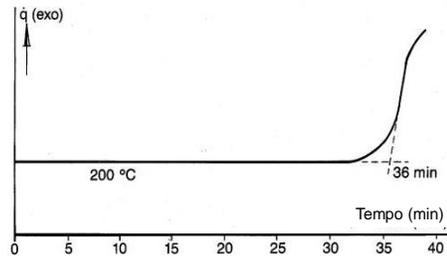


Figura - Curva DSC de amostra de HDPE sob atmosfera dinâmica de ar na isoterma (200°C).

J.R.Matos, 2017

29



Medida do tempo de indução oxidativa (OIT) de Polietileno Efeito catalítico

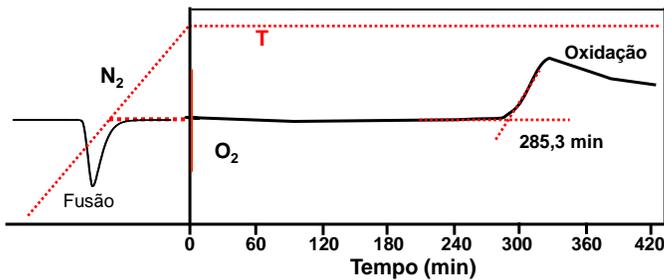


Figura - Curva DSC de amostra de HDPE sob atmosfera dinâmica de ar na isoterma de 180°C. (Cadinho de Al⁰)

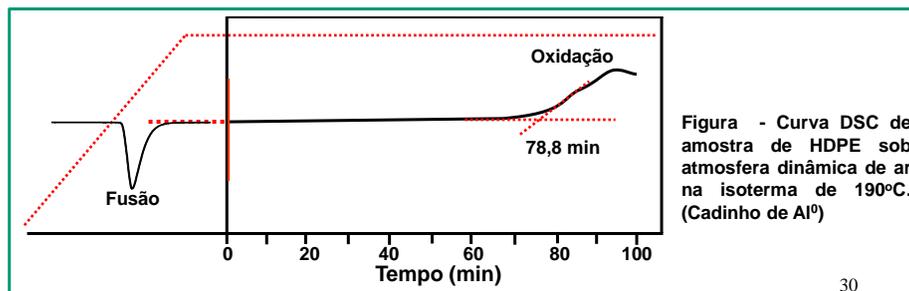


Figura - Curva DSC de amostra de HDPE sob atmosfera dinâmica de ar na isoterma de 190°C. (Cadinho de Al⁰)

J.R.Matos, 2017

30

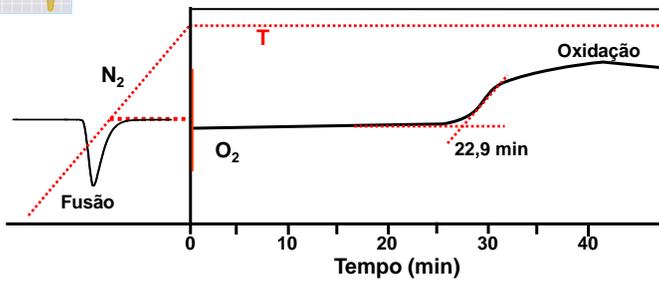
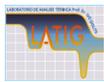


Figura 63 - Curva DSC de amostra de HDPE sob atmosfera dinâmica de ar na isoterma de 200°C. (Cadinho de Al⁰)

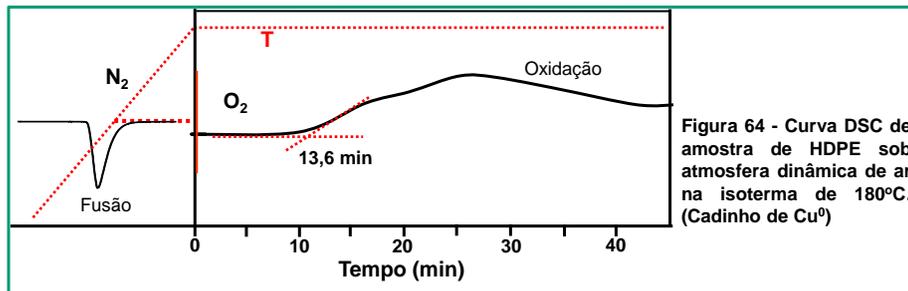


Figura 64 - Curva DSC de amostra de HDPE sob atmosfera dinâmica de ar na isoterma de 180°C. (Cadinho de Cu⁰)

J.R.Matos, 2017

31

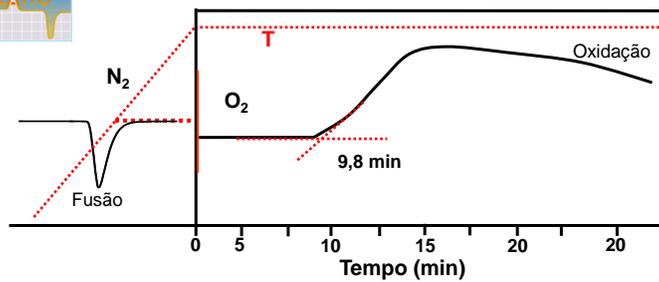
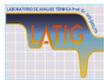


Figura 65 - Curva DSC de amostra de HDPE sob atmosfera dinâmica de ar na isoterma de 190°C. (Cadinho de Cu⁰)

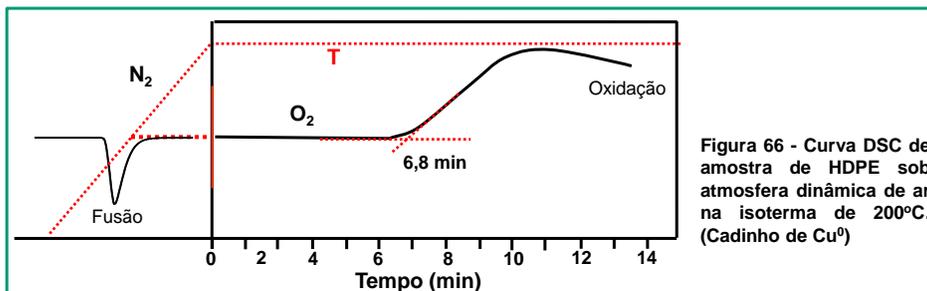


Figura 66 - Curva DSC de amostra de HDPE sob atmosfera dinâmica de ar na isoterma de 200°C. (Cadinho de Cu⁰)

J.R.Matos, 2017

32

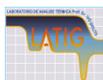
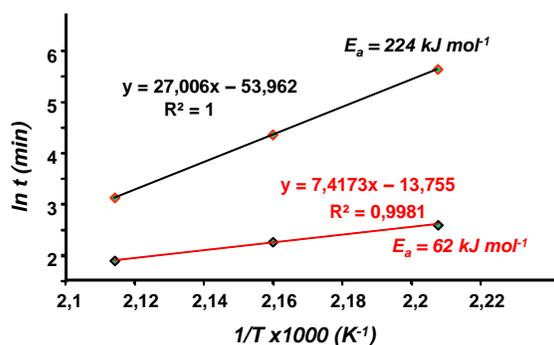


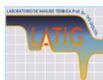
Tabela 1. Dados dos experimentos de OIT de uma amostra de HDPE

Isoterma (°C)	Isoterma (K)	1/T x1000 (K ⁻¹)	OIT (min) (Cadinho de Al°)	ln t (min)	OIT (min) (Cadinho de Al°)	ln t (min)
180	453	2,2075	285,3	5,654	13,6	2,610
190	463	2,1598	78,8	4,367	9,8	2,282
200	473	2,1141	22,9	3,131	6,8	1,917

Figura 67 - Gráfico de Arrhenius ($E_a = a \cdot R$)

J.R.Matos, 2017

33

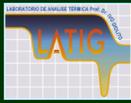


ALGUMAS APLICAÇÕES DE DTA/DSC A FÁRMACOS E MEDICAMENTOS

S. Storpirtis, J. E. Gonçalves, C. Chiann e M.N. Gai; Biofarmacotécnica. Cap. 4 (J.R. Matos, L.P. Mercuri, Gabriel Barros; Análise Térmica Aplicada a Fármacos e Medicamentos); Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

J.R.Matos, 2017

34

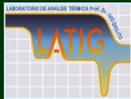


APLICAÇÕES A FÁRMACOS E MEDICAMENTOS

- ⇒ Avaliação da **Estabilidade e Decomposição térmica**
- ⇒ **Determinação de Entalpia** de desidratação
- ⇒ Determinação do **grau de pureza e faixa de fusão**
- ⇒ Caracterização de **polimorfos**
- ⇒ **Controle de qualidade** de medicamentos e insumos
- ⇒ Estudo de **complexos de inclusão**
- ⇒ **Diagrama de fases**
- ⇒ **Caracterização de** propriedades físicas no estado sólido
- ⇒ Estudo de **compatibilidade fármaco/excipiente**
- ⇒ Estudo de **cinética da decomposição térmica**

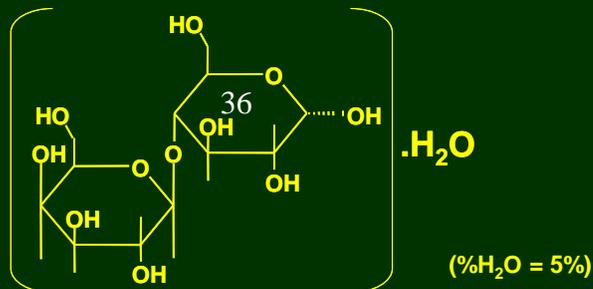
J.R.Matos, 2017

35



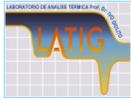
- Avaliação da **estabilidade térmica**
- Avaliação da **decomposição térmica**

Investigação da lactose monohidratada

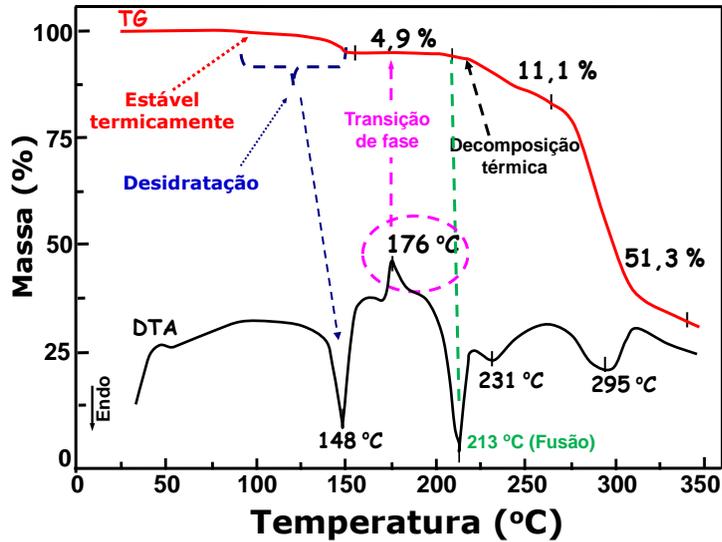


J.R.Matos, 2017

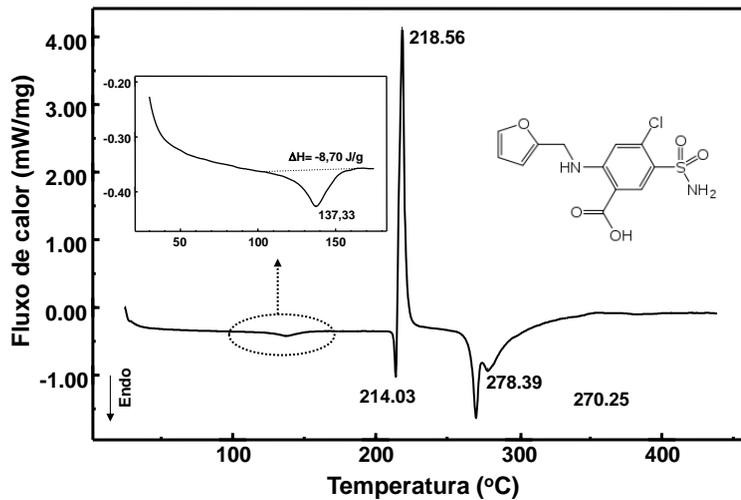
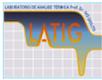
36



TG: perda de água e decomposição térmica gradual
DTA: transformação sólido-sólido antes da fusão ($\alpha \rightarrow \beta$)

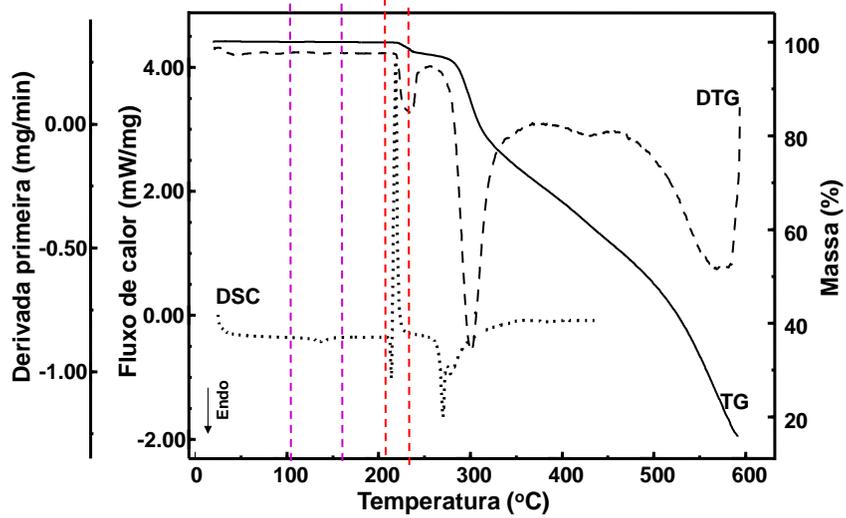


37



J.R.Matos, 2017

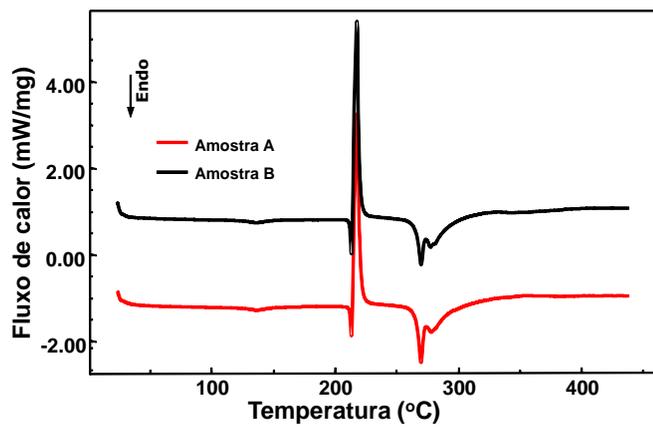
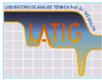
38



Curvas TG/DTG e DSC obtida a 10°C/min da amostra de furosemida (amostra A ; m = 1,93 mg)

J.R.Matos, 2017

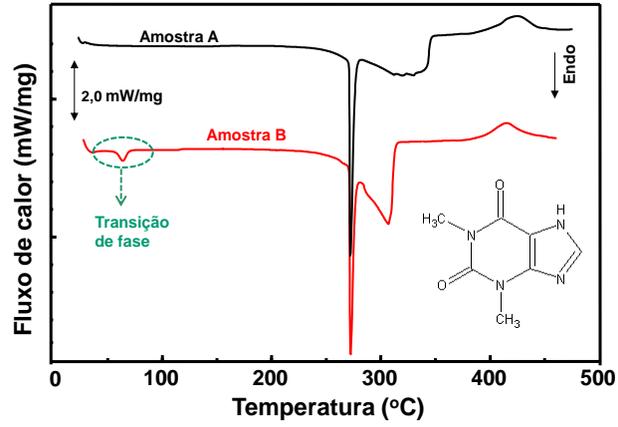
39



Sobreposição das curvas DSC das amostras de furosemida.

J.R.Matos, 2017

40



Curvas TG/DTG e DSC obtida a 10°C/min de amostras de teofilina.

J.R.Matos, 2017

41

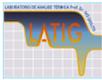
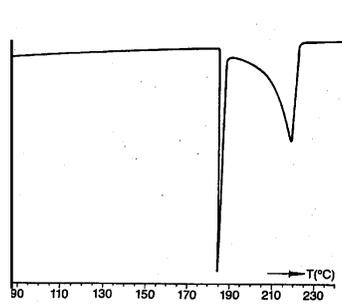


DIAGRAMA DE FASE DE Sn E Pb

% MOLAR Sn	20	40	60	80
% MOLAR Pb	80	60	40	20



Curvas DSC de uma liga Pb/Sn (42:58)

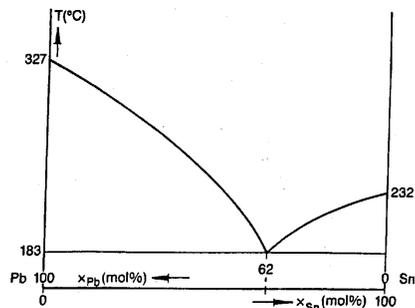


Diagrama de fase de ligas Pb/Sn construído a partir de curvas DSC

J.R.Matos, 2017

42

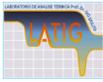
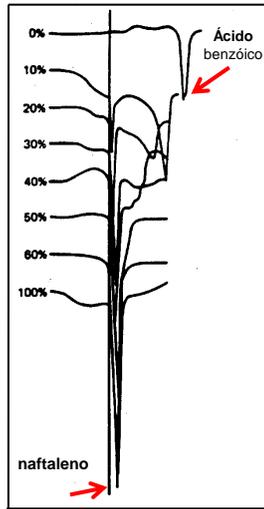


DIAGRAMA DE FASE



Curvas DSC de misturas naftaleno-ácido benzóico.

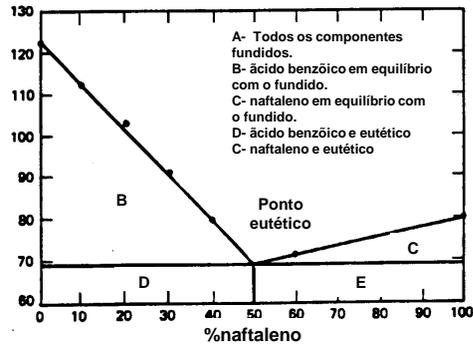
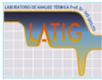


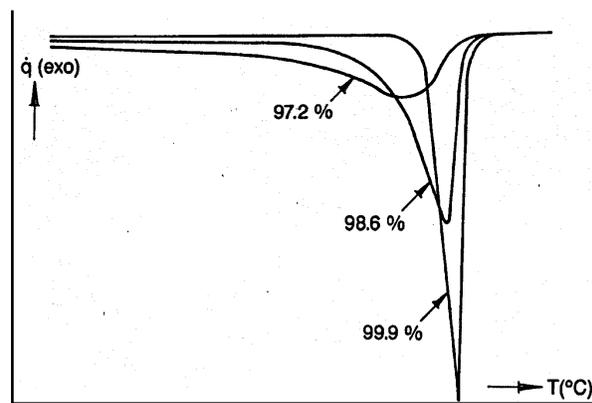
Diagrama de fase da mistura naftaleno-ácido benzóico. Pontos no diagrama de fase obtidos a partir de oito curvas DSC.

J.R.Matos, 2017

43



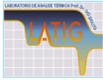
DETERMINAÇÃO DA PUREZA DE SUBSTÂNCIAS



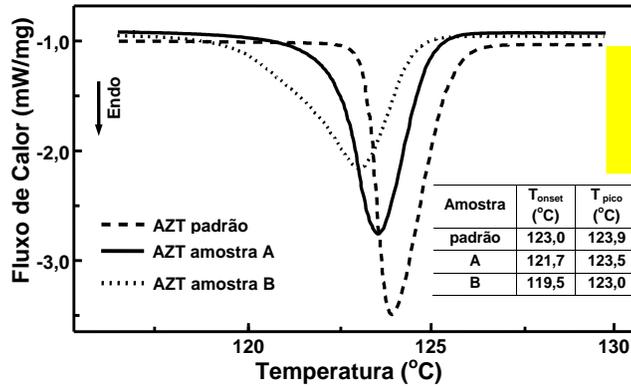
Curvas DSC de uma substância genérica com diferentes quantidades de impurezas

J.R.Matos, 2017

44



Determinação de pureza



Curvas DSC de amostras de AZT com diferentes teores de impurezas.

J.R.Matos, 2017

45



Como a DSC permite executar medidas quantitativas tanto da temperatura quanto do conteúdo de calor envolvido nos processos térmicos, ela é utilizada para a avaliação do grau de pureza de um composto baseado na determinação do seu ponto de fusão, baseando-se na equação de Van't Hoff (Equação 1).

$$T_{\text{fusão}} = T_0 - x_2 \frac{R T_0^2}{\Delta H_{\text{fusão}}} \quad (1)$$

$T_{\text{fusão}}$ = temperatura da amostra durante a fusão (K)

T_0 = ponto de fusão do componente principal ou puro (K)

R = constante dos gases (8,3143 J.K⁻¹.mol⁻¹)

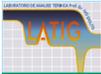
x_2 = fração molar do componente 2 (impurezas) na fase líquida

$\Delta H_{\text{fusão}}$ = calor molar de fusão do componente principal expresso em J.mol⁻¹;

determinação da fração molar das impurezas x_2 contidas nesse material em relação à faixa de fusão (NORMAL).

J.R.Matos, 2017

46



O método avalia a pureza do composto por meio da análise do pico de fusão obtido, aplicando a lei do abaixamento do PF de *Van't Hoff* (prevê a diminuição do PF do composto puro devido à presença de impurezas). A lei assume algumas considerações e é válida somente quando:

- ✓ o material fundido é uma solução ideal na qual as impurezas são solúveis;
- ✓ o conteúdo das impurezas deve ser inferior a 2,5 % mol;
- ✓ o processo de fusão ocorre em condições de quase-equilíbrio termodinâmico (a capacidade térmica do sólido é igual à do líquido);
- ✓ as impurezas deve ser insolúveis no estado sólido;
- ✓ o composto não deve se decompor e não reagir com atmosfera e/ou com as impurezas presentes;
- ✓ não deve existir transições próximas da temperatura de fusão;
- ✓ a entalpia de fusão é independente da temperatura;
- ✓ o sólido deve ser totalmente cristalino.

J.R.Matos, 2017

47



De acordo com o diagrama de fase de uma mistura eutética o total de impurezas está contido na fase líquida acima do ponto de fusão do eutético e a fase sólida consiste apenas da substância pura.

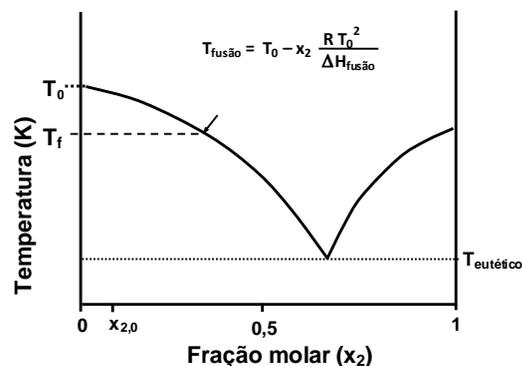
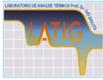


Diagrama de fases de uma mistura eutética

J.R.Matos, 2017

48



À medida que o aquecimento prossegue a substância pura se dissolve na solução eutética e consequentemente dilui a impureza de forma proporcional (equação 2):

$$X_2 = X_{2,0} \frac{1}{F} \quad (2)$$

$x_{2,0}$ = fração molar da impureza na substância original (componente principal)

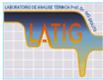
F = fração fundida = $A_{\text{parcial}}/A_{\text{total}}$

A_{parcial} = área parcial em qualquer ponto da curva antes de se atingir o T_{pico}

A_{total} = área total do pico de fusão.

J.R.Matos, 2017

49



Devido a duas razões se faz necessário a linearização:

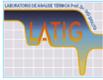
1. Frequentemente, o eutético não é medido, logo A_{parcial} e A_{total} são muito pequenas.

2. Durante a fusão, a velocidade de fusão aumenta rapidamente então a Lei de Van't Hoff, que expressa a condição de equilíbrio deixa de ser válida. Nesse caso, deve-se introduzir um fator de correção denominado C , ou seja:

$$\frac{1}{F} = \frac{A_{\text{total}} + C}{A_{\text{parcial}} + C} \quad (3)$$

J.R.Matos, 2017

50



Substituindo x_2 da Eq. 2 na Eq. 1 é obtida a Eq. 4 mostrando que $T_{\text{fusão}}$ é uma função linear de $1/F$:

$$T_{\text{fusão}} = T_0 - x_{2,0} \frac{R T_0^2}{\Delta H_{\text{fusão}}} \frac{1}{F} \quad (4)$$

O calor molar de fusão é calculado conforme a equação:

$$\Delta H_{\text{fusão}} = \frac{A_{\text{total}} + C}{m} M \quad (5)$$

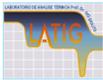
m = massa da amostra

M = massa molar do componente principal

Substituindo $1/F$ e $\Delta H_{\text{fusão}}$ das eq. 3 e eq. 5 na eq. 4 e rearranjando, se obtém a eq. 6:

J.R.Matos, 2017

51



$$T_{\text{fusão}} = T_0 - \frac{R \cdot T_0^2 \cdot m}{M} \cdot \frac{x_{2,0}}{(A_{\text{parcial}} + C)} \quad (6)$$

O gráfico desta função é obtido a partir da curva DSC para a etapa de fusão, avaliando alguns pontos, normalmente, na região entre 10 e 50% do pico. A fração fundida é a razão entre área parcial ($\Delta H_{\text{parcial}}$) e a área total (ΔH_{total}).

A curva DSC investigada está limitada a faixa entre 10 e 50% do ponto de inflexão ou pico para excluir a porção de maior concentração de impurezas na fase líquida e para evitar erros na região onde a velocidade da fusão é muito alta. Se os valores calculados apresentam correlação entre si, normalmente a curva dada por $T_{\text{fusão}}$ vs $1/F$ corresponde a uma linha reta, como ilustrado na Figura seguinte. A determinação da pureza por DSC é explicada pela teoria da não-linearidade, ou seja, a área onde normalmente é iniciada a fusão é decorrente de uma série de impurezas o que justifica um processo não-linear.

J.R.Matos, 2017

52

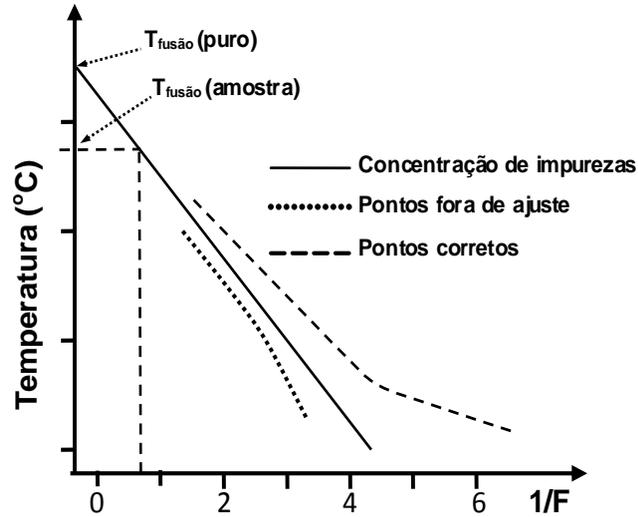
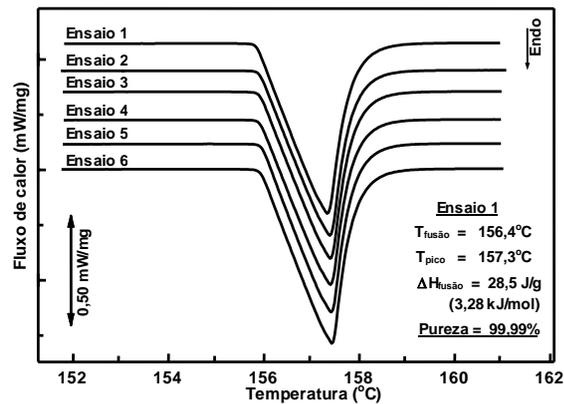


Gráfico de linearização para a determinação da concentração de impurezas

J.R.Matos, 2017

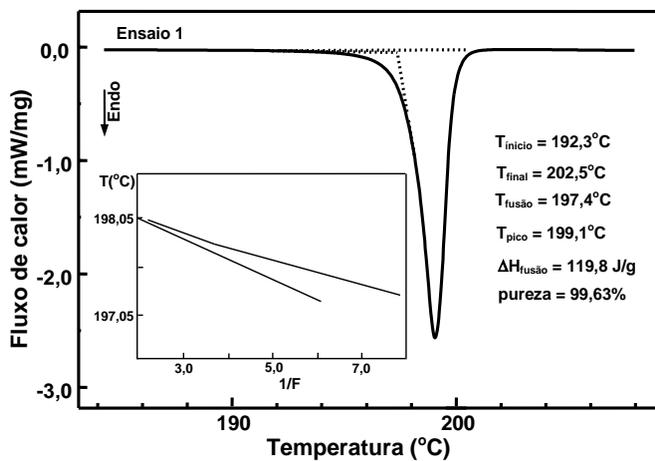
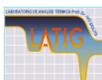
53



Curvas DSC de seis ensaios distintos obtidas a 2°C/min e sob atmosfera dinâmica de N₂ de uma amostra padrão de Índio metálico.

Quadro 4.8 – Dados de %pureza das amostras do padrão de In⁰ e gestodeno obtidos por DSC

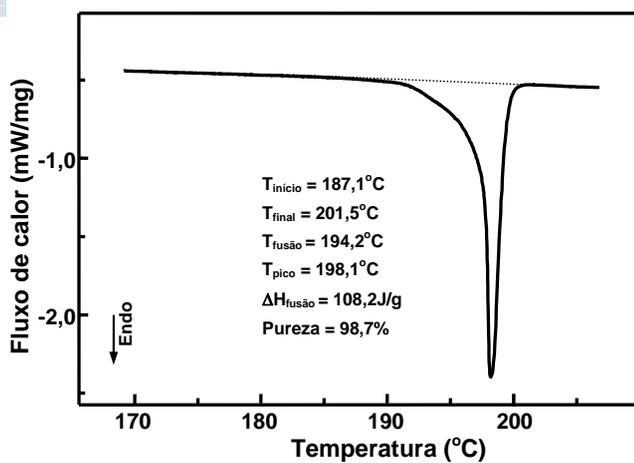
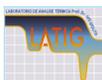
Amostra	Valores de pureza (%)						Média	Desvio padrão
	Ensaio 1	Ensaio 2	Ensaio 3	Ensaio 4	Ensaio 5	Ensaio 6		
In ⁰	99,99	99,99	99,94	99,99	99,96	99,93	99,97	0,027
Gestodeno	99,63	99,34	99,37	99,24	99,31	99,27	99,36	0,14



Curva DSC (ensaio 1) obtida a 2°C/min e sob atmosfera dinâmica de N₂ de uma amostra de gestodeno (Gráfico T vs 1/F inserido)

J.R.Matos, 2017

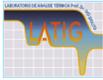
55



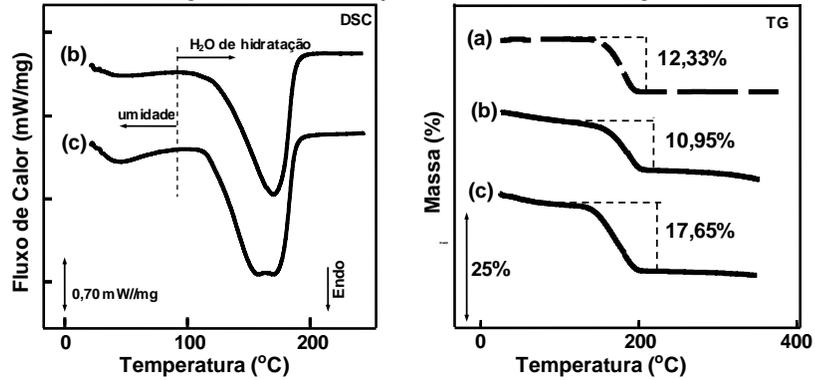
Curva DSC obtida a 2°C/min e sob atmosfera dinâmica de N₂ de uma amostra de isotibolona.

J.R.Matos, 2017

56



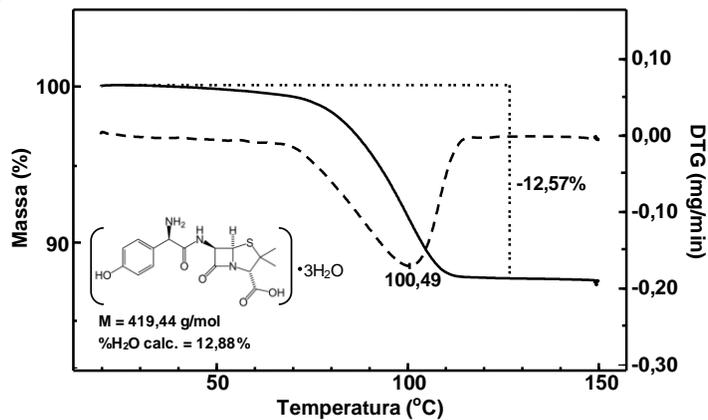
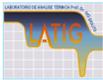
Determinação da entalpia de desidratação



Curvas DSC e TG obtida a 10°C/min de amostras:
 (a) $\text{Ca}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; cálculos renais de origem de oxalato
 de cálcio monohidratado (b) e dihidratado (c).

J.R.Matos, 2017

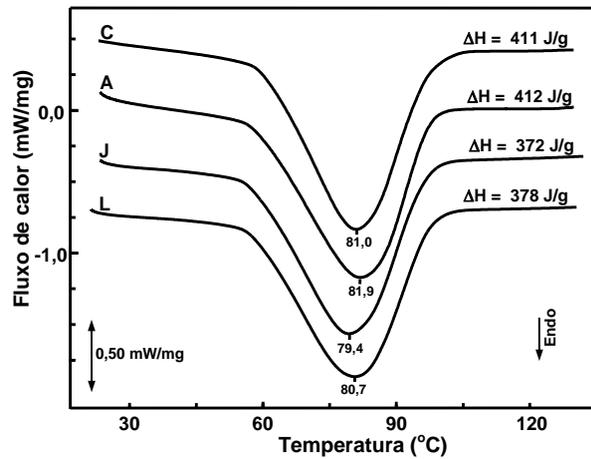
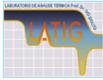
57



Curvas TG/DTG obtida a 5°C/min sob atmosfera dinâmica de N_2
 de uma amostra de amoxicilina trihidratada.

J.R.Matos, 2017

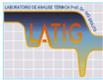
58



Curvas DSC obtida a 5°C; mim sob atmosfera dinâmica de N₂ de amostras de amoxicilina trihidratada de quatro procedências distintas.

J.R.Matos, 2017

59

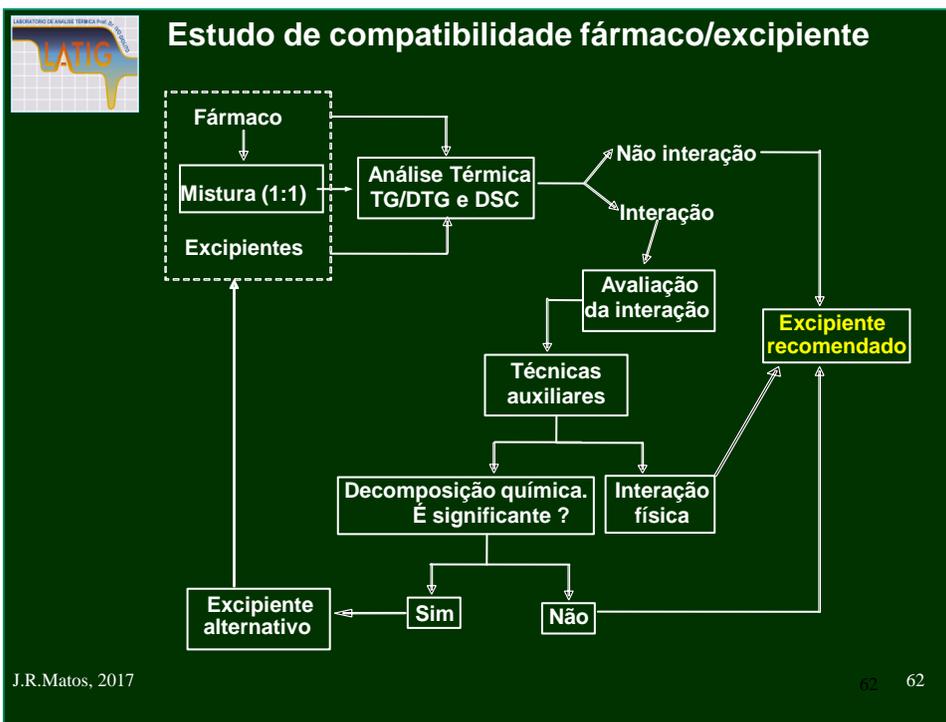
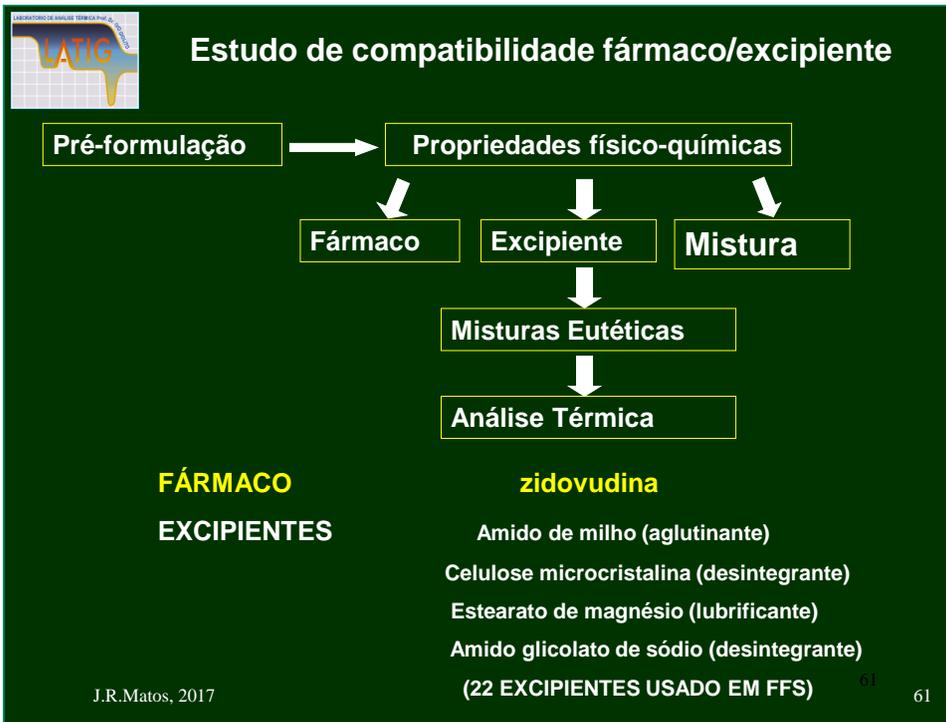


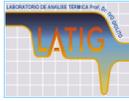
Dados de ΔH (J/g) e T (°C) extraídos das curvas DSC obtidas a 5°C/min

Procedência da Matéria Prima	Ensaio 1		Ensaio 2		Ensaio 3	
	ΔH (J/g)	$T_{\text{pico DSC}}$ (°C)	ΔH (J/g)	$T_{\text{pico DSC}}$ (°C)	ΔH (J/g)	$T_{\text{pico DSC}}$ (°C)
A	409	80,1	416	82,6	412	81,9
B	408	80,5	410	80,7	-	-
C	414	80,1	411	81,0	-	-
D	406	81,9	408	82,0	-	-
E	409	80,1	403	80,2	412	81,0
F	414	82,1	414	82,0	417	82,4
G	419	81,1	420	81,5	-	-
H	423	83,6	419	83,0	-	-
I	419	83,1	408	83,0	420	80,3
J	375	79,7	372	79,4	374	79,7
L	382	80,7	378	80,7		

J.R.Matos, 2017

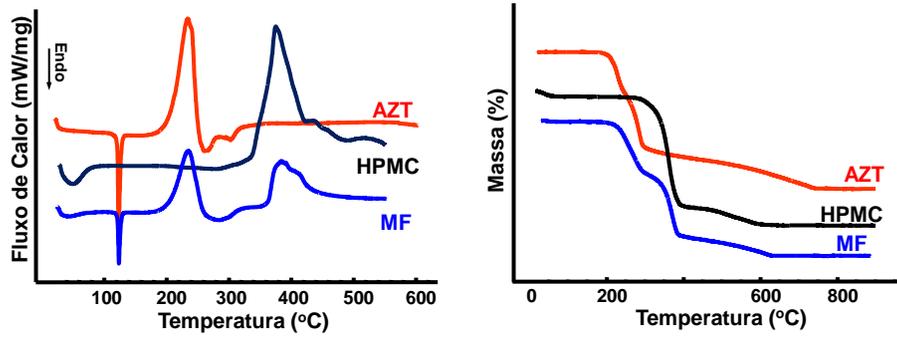
60





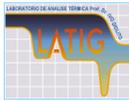
ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO ENTRE AZT/HPMC

(Não evidência de interação por Análise térmica)

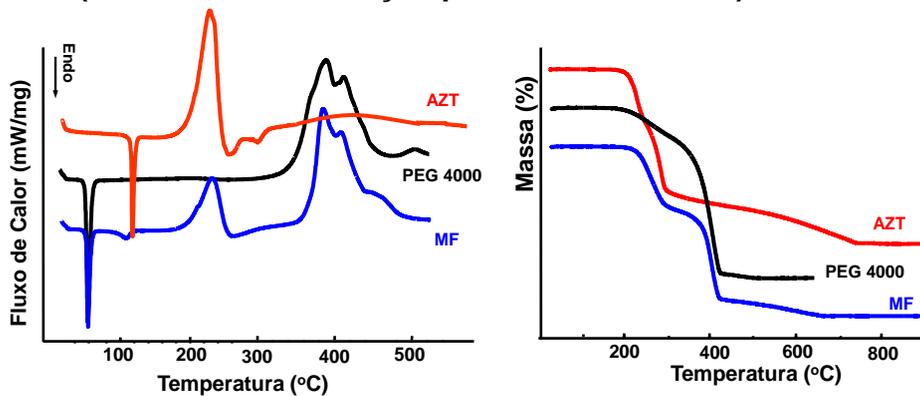


Curvas DSC e TG do AZT, do HPMC e da Mistura física (MF), obtidas em atmosfera dinâmica de N_2 sob razão de aquecimento de $10^\circ C/min$.

63

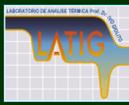


(Evidência de interação por Análise térmica)



Curvas DSC e TG do AZT, da PEG 4000 e da mistura física, obtidas em atmosfera dinâmica de N_2 sob razão de aquecimento de $10^\circ C/min$.

64



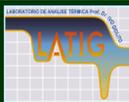
Estudo de pré-formulação para o desenvolvimento de cápsulas de AZT

Amostra	T _{onset} *	Δ H _{fusão}	T _{onset}	Amostra	T _{onset} *	Δ H _{fusão}	T _{onset}
Zidovudina	120,9	103,1	224,7	12- Gelatina	120,6	44,8	220,6
1- Amido	121,8	42,4	225,2	13- Amido glic.	119,7	40,7	228,9
2- C. Microc.	121,7	36,6	227,1	14- β-ciclodext.	120,7	49,2	215,8
3- Ác. Estearico	120,4	21,7	206,9	15- Goma aráb.	121,3	60,2	219,4
4- HPMC	121,3	50,2	227,5	16- Manitol	116,2	49,4	223,7
5- Etilcelulose	121,9	51,6	231,7	17- PEG 4000	104,7	30,3	222,3
6- Est. de Mg	121,6	51,8	223,0	18- PEG 6000	103,4	29,5	226,1
7- Lactose	120,5	46,2	123,9	19- PEG 20000	102,0	28,9	226,5
8- Talco	121,6	51,7	224,5	20- Polyox 30	119,2	51,3	227,3
9- Aerosil	121,4	48,2	224,5	21- Sorbitol	112,4	31,1	220,1
10- Carbopol	121,3	50,3	216,2	22- PVP	113,3	40,4	228,6
11- Croscamelose	121,1	54,0	229,0				

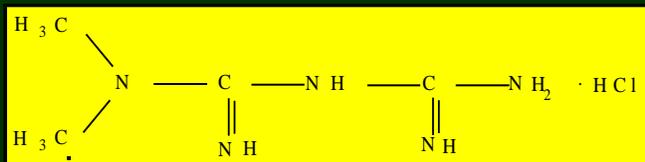
J.R.Matos, 2017

65

65



APLICAÇÃO DE MÉTODOS TERMOANALÍTICOS EM ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE METFORMINA



Avaliação da compatibilidade fármaco-excipiente

LACTOSE

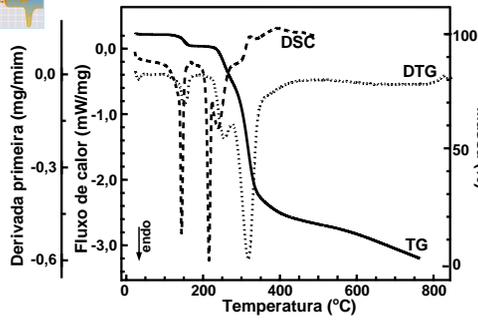
Desenvolvimento de comprimidos de cloridrato de metformina de liberação convencional e modificada: Formulação e efeito dos excipientes sobre o perfil de dissolução e avaliação termooanalítica

José de Jesus R. G. Pinho - Tese de doutorado - 1999

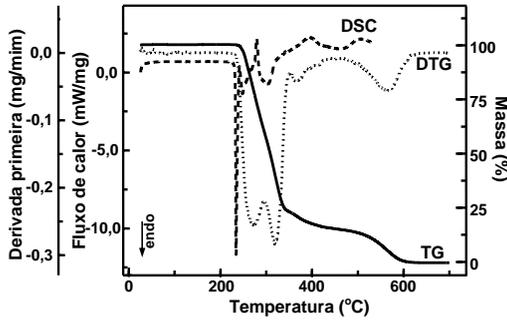
J.R.Matos, 2017

66

66



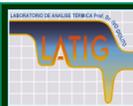
Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C/min e sob atmosfera dinâmica de N₂ de uma amostra de lactose.



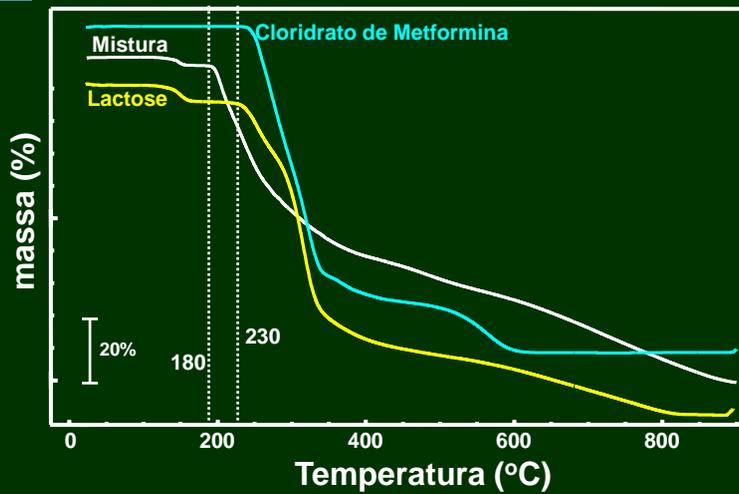
Curvas TG;DTG e DSC obtidas a 10°C/min e sob atmosfera dinâmica de N₂ de uma amostra de cloridrato de metformina..

J.R.Matos, 2017

67



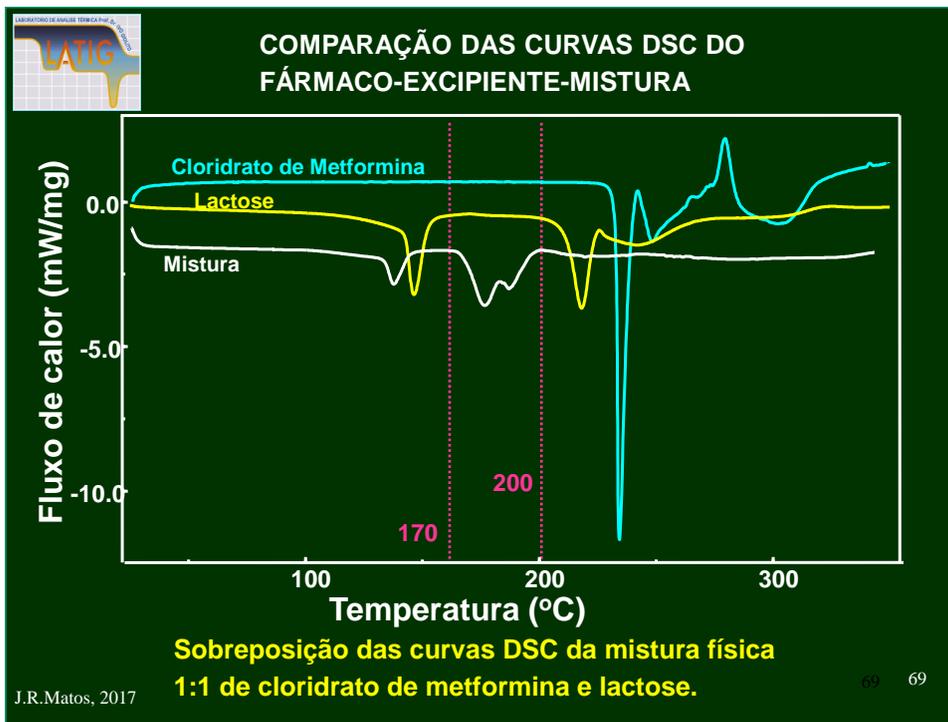
COMPARAÇÃO DAS CURVAS TG DO FÁRMACO-EXCIPIENTE-MISTURA



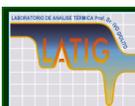
Sobreposição das curvas TG da mistura física 1:1 de cloridrato de metformina e lactose.

J.R.Matos, 2017

68



Estudo de Estabilidade térmica e caracterização dos produtos intermediários sólidos e voláteis da decomposição térmica do AZT



Estabilidade térmica e caracterização dos produtos intermediários sólidos e voláteis da decomposição do AZT



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

International Journal of Pharmaceutics 260 (2003) 303–314

international
journal of
pharmaceutics

www.elsevier.com/locate/ijpharm

Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms

Adriano A.S. Araújo^a, Sílvia Storpirtis^a, Lucildes P. Mercuri^b, Flávio M.S. Carvalho^c, Mery dos Santos Filho^d, Jivaldo R. Matos^{b,*}

^a Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^b Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Av. Lineu Prestes, 748, São Paulo, SP 05508-000, Brazil

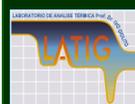
^c Departamento de Mineralogia e Geotectônica, Instituto de Geociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^d Oxiteno S/A Indústria e Comércio, São Paulo, SP, Brazil

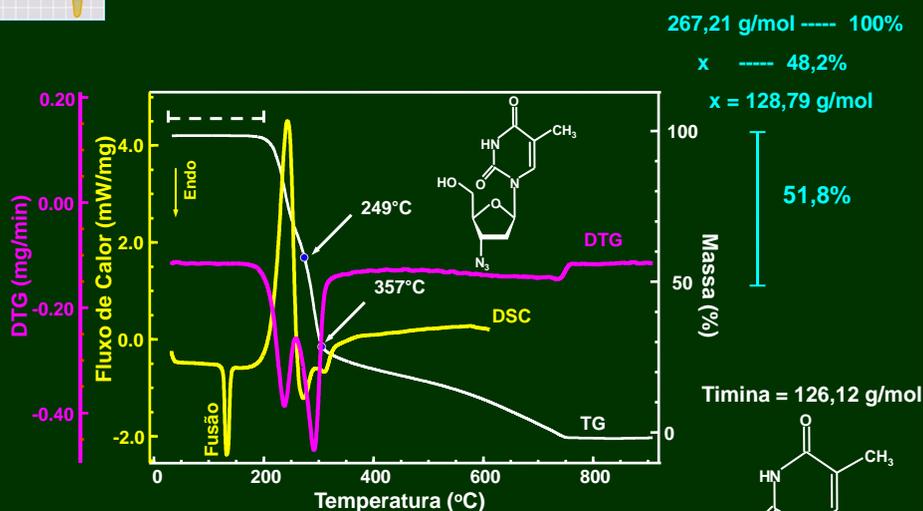
Received 4 September 2002; received in revised form 1 May 2003; accepted 2 May 2003

71

J.R.Matos, 2017



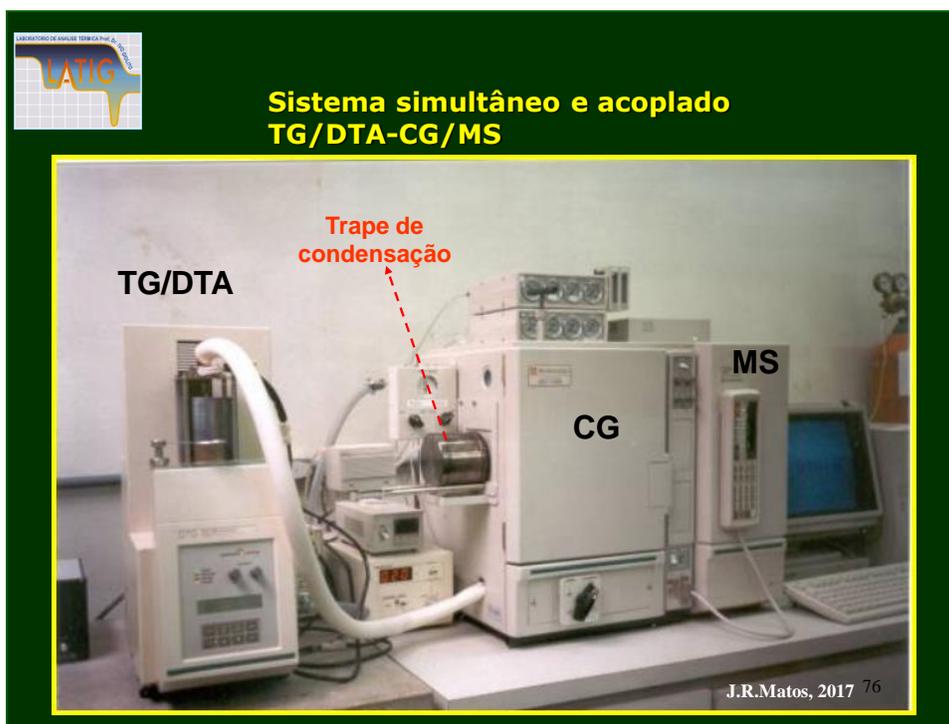
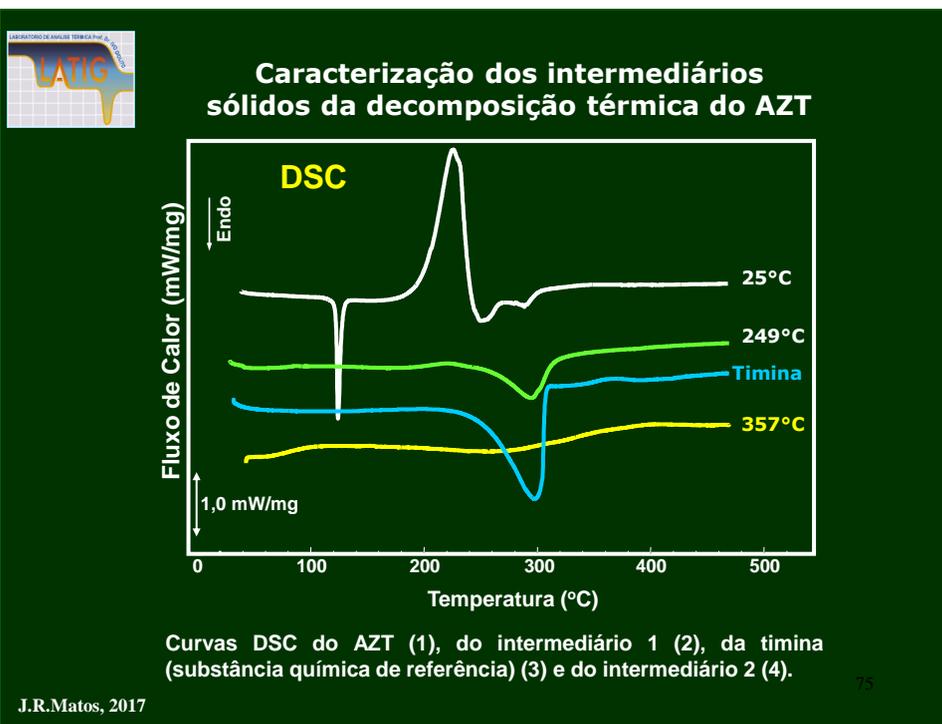
Caracterização dos intermediários sólidos da decomposição térmica do AZT

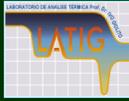


Curvas DSC e TG/DTG do AZT obtidas em atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL/min) e razão de aquecimento de 10°C/min.

J.R. Matos, 2017

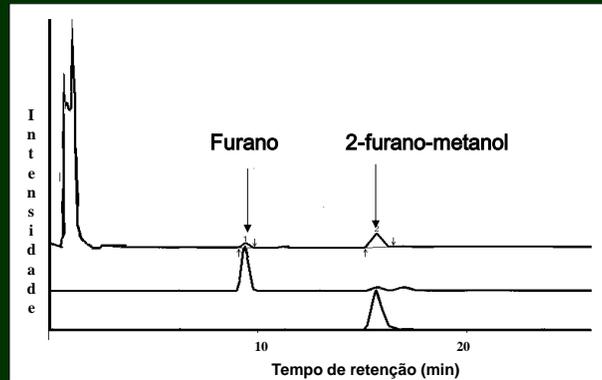
72





Caracterização dos produtos voláteis da decomposição térmica do AZT

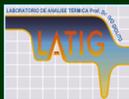
Cromatografia a gás (CG)



Pico	Tempo	A/H (sec)%	Total	Identificação
1	9,448	21,170	17,46	furano
2	15,708	33,479	82,54	2-furano-metanol

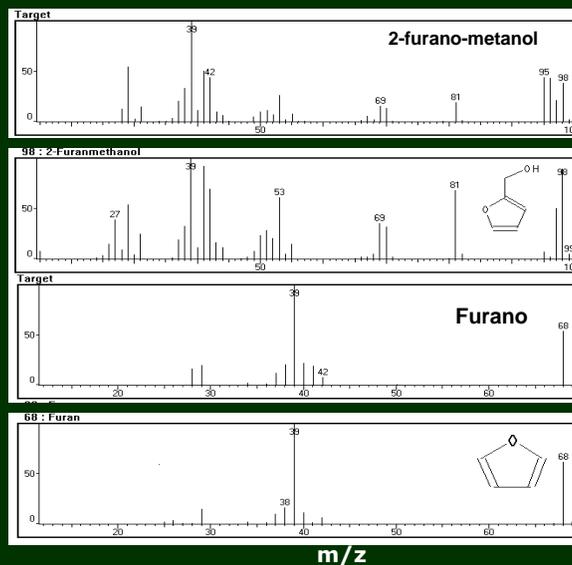
J.R.Matos, 2017

77



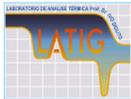
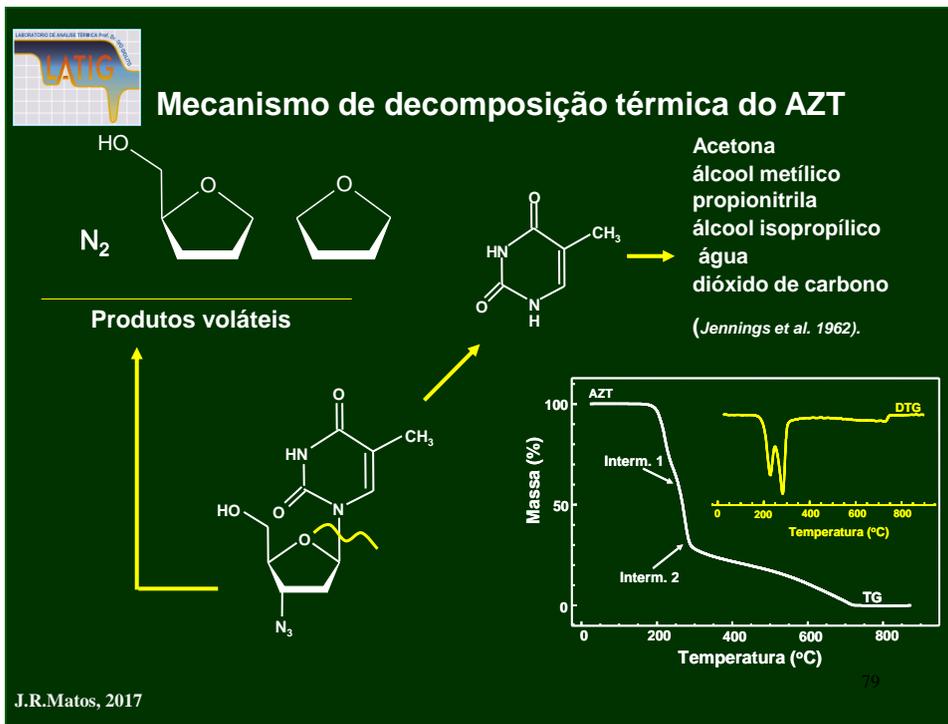
Caracterização dos produtos voláteis da decomposição térmica do AZT

Espectrometria de massas (MS)

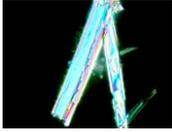
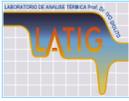


J.R.Matos, 2017

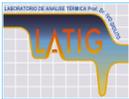
78



Polimorfismo



Polimorfismo na Indústria Farmacêutica



POLIMORFISMO

Polimorfismo (Intrínseco do estado sólido): capacidade de uma substância se cristalizar em diferentes estados cristalinos (são chamados de polimorfos). Mas esta definição pode ser alterada dependendo do foco.

Na área farmacêutica, por exemplo, vários textos expandem o conceito de polimorfismo e aceitam como polimorfos diversos tipos de sólidos, inclusive os sólidos amorfos. Como essas abordagens alternativas auxiliam na compreensão e na resolução de problemas específicos de cada área, elas também são aceitas (pelo menos pelas pessoas que trabalham nesses setores), apesar de não estarem em consonância com a definição formal de polimorfismo



HISTÓRICO

- **1788 - Martin Heinrich Klaproth**
Carbonato de Cálcio (Calcita e Aragonita)



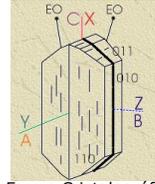
Cristais romboédricos de calcita



Forma Cristalográfica



Cristais prismáticos de aragonita

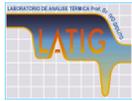


Forma Cristalográfica

<http://www.rc.unesp.br/museudpm/banco/carbonatos/aragonita.html>

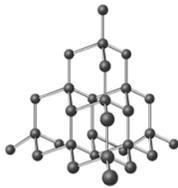
J.R.Matos, 2017

83

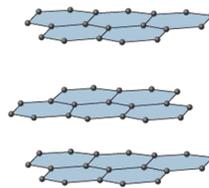


HISTÓRICO

- 1809 - Humphry Davy
Carbono - Grafita e Diamante



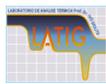
Diamante



Grafita

J.R.Matos, 2017

84

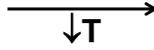


TRANSIÇÃO DE FASE

retículo
cristalino
tetragonal



ESTANHO β
(cinza)
estável entre 13 e 161°C

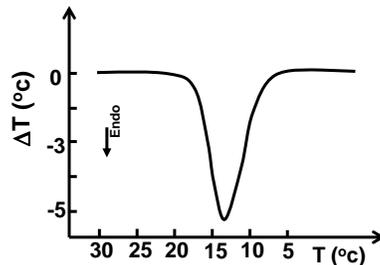


pó amorfo, marrom,
não-metálico

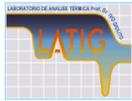
ESTANHO α
(marrom)
estável abaixo de 13°C

Napoleão Bonaparte, 1812
Uniforme dos soldados,
botões decorado e brilhante
tornou-se marrom e pó (ira de
Deus)
Moral tão baixa. Derrotados
às portas de Moscou.

J.R.Matos, 2017



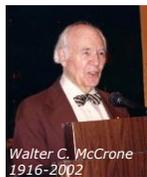
Curva DSC de uma amostra de Sn⁰
(Resfriamento) 85



HISTÓRICO



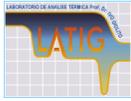
- 1821 –Eilhard Mitscherlich
- Descobriu polimorfismo.



- MacCrone → definiu como a capacidade de uma molécula existir em mais de uma forma ou estrutura cristalina.

J.R.Matos, 2017

86



Polimorfismo

- Definição

A existência de duas ou mais estruturas cristalinas organizadas a partir de um único tipo de molécula.

A natureza cristalina requer uma unidade tridimensional que se repete indefinidamente.

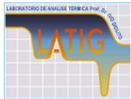
A forma com maior ponto de fusão normalmente é designada como forma I ou forma A – convenção nem sempre seguida.

Os polimorfos apresentam diferentes propriedades físicas tais como: ponto de fusão, solubilidade, densidade, etc.

Restrita ao estado sólido

J.R.Matos, 2017

87

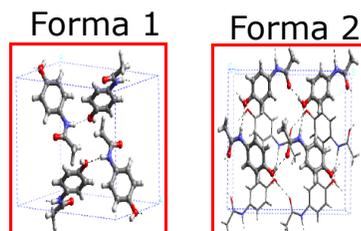


Tipos de polimorfismo

De rearranjo

Moléculas rígidas com a mesma conformação e arranjo cristalino diferente.

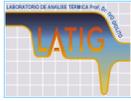
Ex.: acetaminofeno (formas monoclinica e ortorrômbica).



N-acetil-p-aminofenol
(paracetamol) analgésico popular.

J.R.Matos, 2017

88

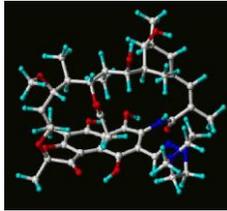


Tipos de polimorfismo

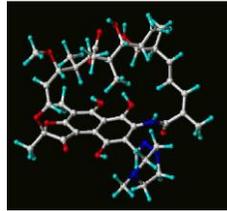
Conformacional

Moléculas flexíveis com diferentes conformações e arranjos cristalinos.

Ex.: rifampicina polimorfos I e II (diferentes conformações da ponte ansa).



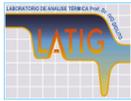
Polimorfo I



Polimorfo II

J.R.Matos, 2017

89



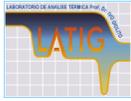
Qual o impacto ???



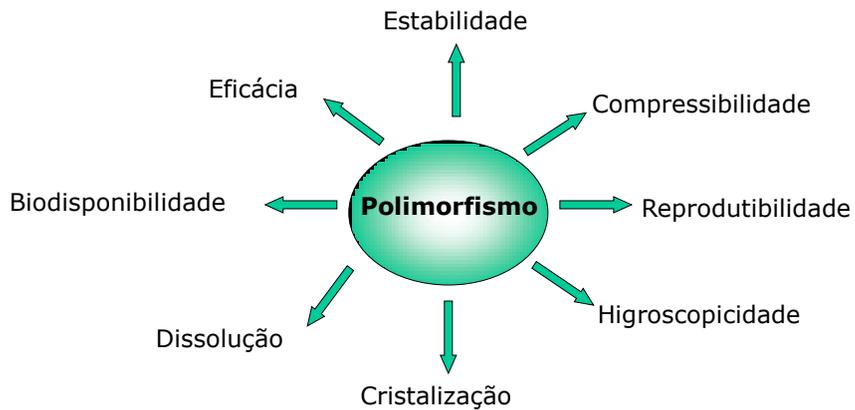
Propriedades

J.R.Matos, 2017

90

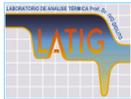


Impactos nas Formas Farmacêuticas



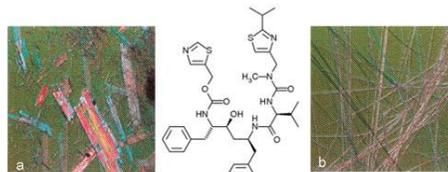
J.R.Matos, 2017

91



RITONAVIR, exemplo clássico dos problemas causados pelo polimorfismo na indústria farmacêutica

Lançamento em 1996 – apenas 1 polimorfo identificado.
240 lotes fabricados sem problemas.

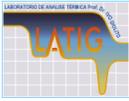


a) Forma I, forma original;
b) Forma II, começou a aparecer em 1998

- Em 1998 passou a apresentar graves problemas de solubilidade, devido a um segundo polimorfo, termodinamicamente mais estável.
- Em 1998, a Abbott interrompeu sua produção porque os polimorfos utilizados apresentavam diferentes perfis de dissolução e eficácia. Perdeu 250 milhões de dolares em um ano.

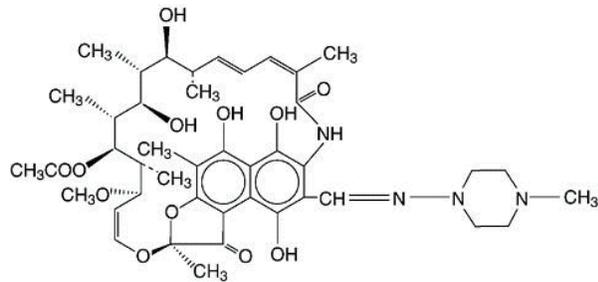
J.R.Matos, 2017

92

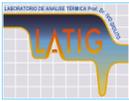


Tratamento da tuberculose

Principal fármaco : Rifampicina



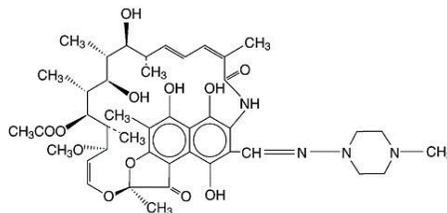
- Atua na inibição da atividade da enzima RNA polimerase DNA-dependente, através da formação de um complexo estável com a enzima, suprimindo a síntese do RNA.
- Apresenta biodisponibilidade variável, sendo inativada pelo suco gástrico, devendo ser administrada em jejum.

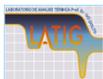


ANÁLISE ELEMENTAR

Tabela . Resultados da análise elementar dos polimorfos de rifampicina

Amostra de Rifampicina	% C		% H		% N	
	Calc.	Exper.	Calc.	Exper.	Calc.	Exper.
Polimorfo I	62,76	62,24	7,10	7,14	6,81	6,63
Polimorfo II	62,76	62,15	7,10	7,21	6,81	6,91

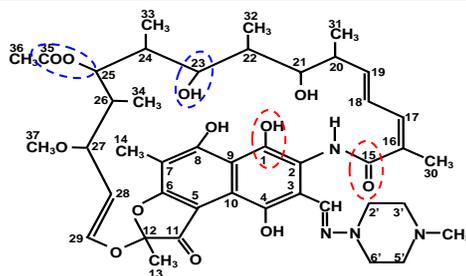




Rifampicina

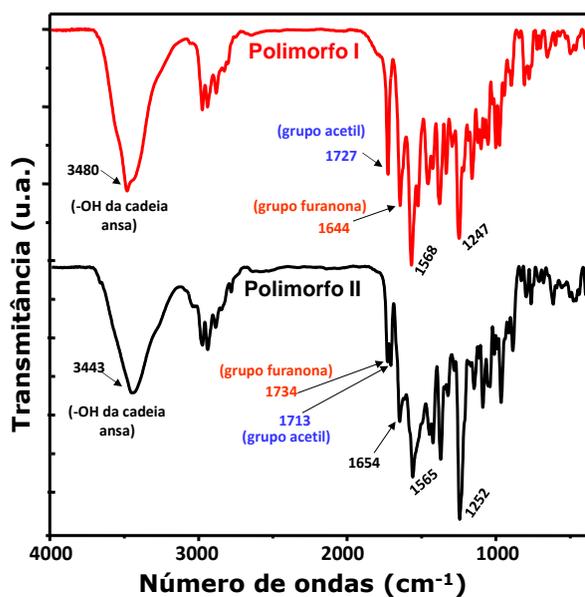
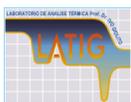
Pontes de hidrogênio dos polimorfos de rifampicina

Polimorfo I	Polimorfo II
C ₁ -OH·····O=C ₁₅	ausente
C ₈ -OH·····O(H)-C ₁	C ₈ -OH·····O(H)-C ₁
C ₄ -OH·····O=C ₁₁	ausente
C ₂₃ -OH·····O(H)-C ₂₁	C ₂₃ -OH·····O(H)-C ₂₁
Ausente	C ₂₃ -OH·····O=C ₃₅
C ₂ -NH·····N(R)=CH-CH ₃	C ₂ -NH·····N(R)=CH-CH ₃



J.R.Matos, 2017

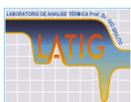
95



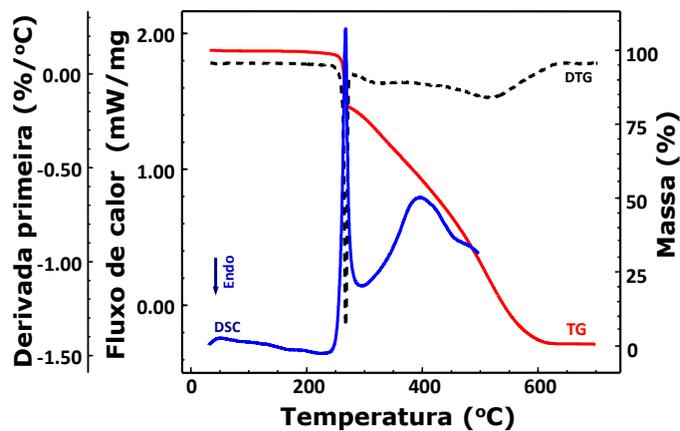
Espectro de absorção no infravermelho dos polimorfos da rifampicina

J.R.Matos, 2017

96



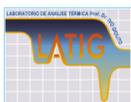
Rifampicina



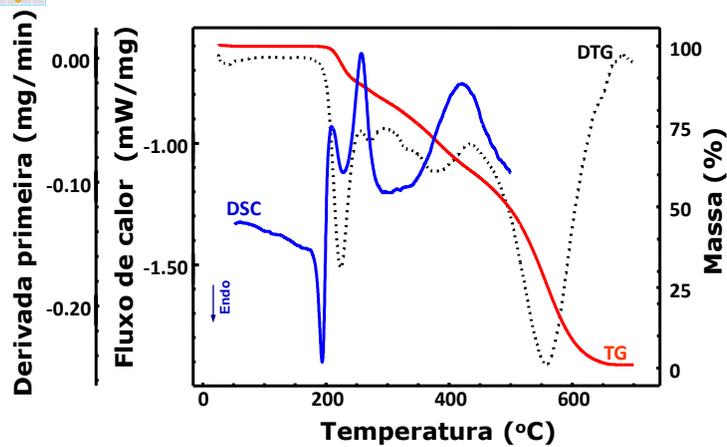
Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C/min e sob atmosfera dinâmica de N₂ da amostra do Polimorfo I

J.R.Matos, 2017

97



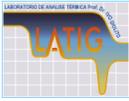
Rifampicina



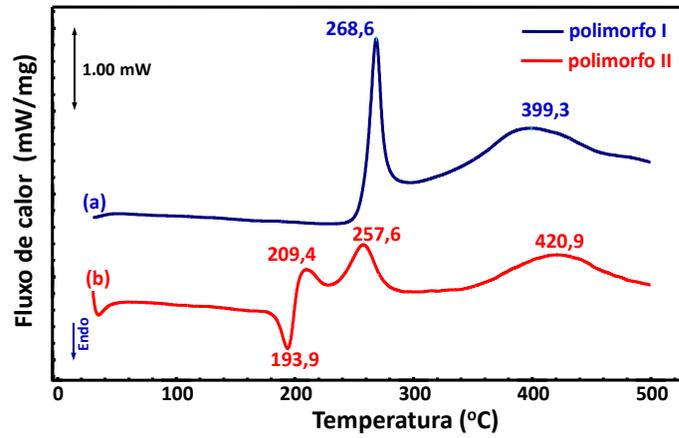
Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C/min e sob atmosfera dinâmica de N₂ da amostra do Polimorfo II.

J.R.Matos, 2017

98



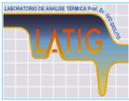
Rifampicina



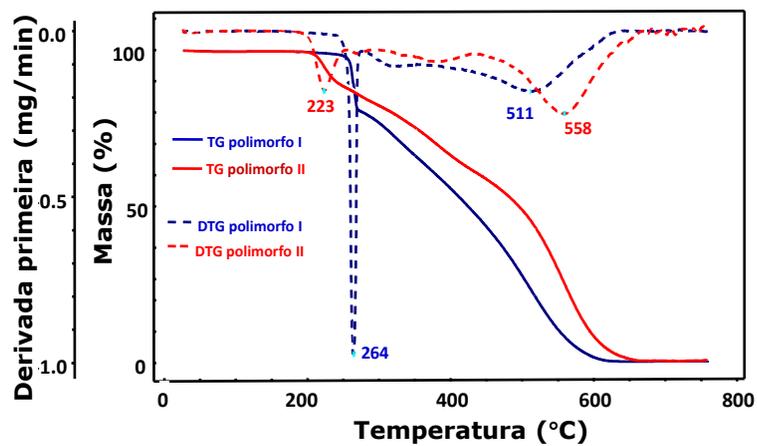
Sobreposição das curvas DSC dos polimorfos: (a) I e (b) II

J.R.Matos, 2017

99



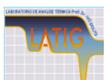
Rifampicina



Sobreposição das curvas DSC dos polimorfos: (a) I e (b) II

J.R.Matos, 2017

100



TIBOLONA

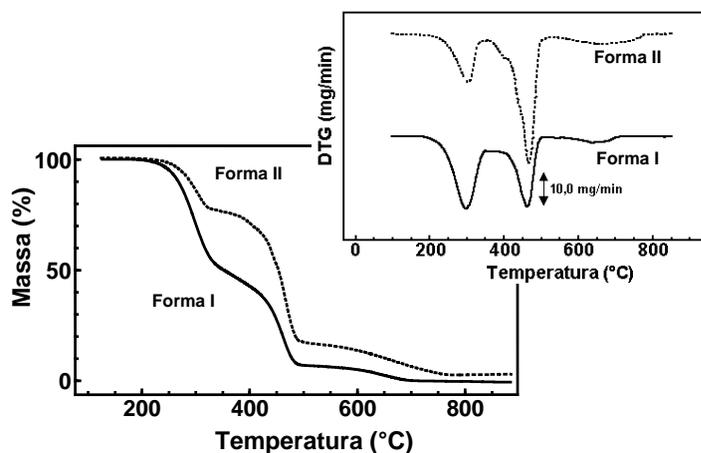


Figura - Curvas TG/DTG das forma I e II de tibolona em atmosfera dinâmica de N_2 , razão de aquecimento de $10^\circ C \cdot min^{-1}$, massa de ~ 5 mg em cadinho de Pt.

J.R.Matos, 2017

101

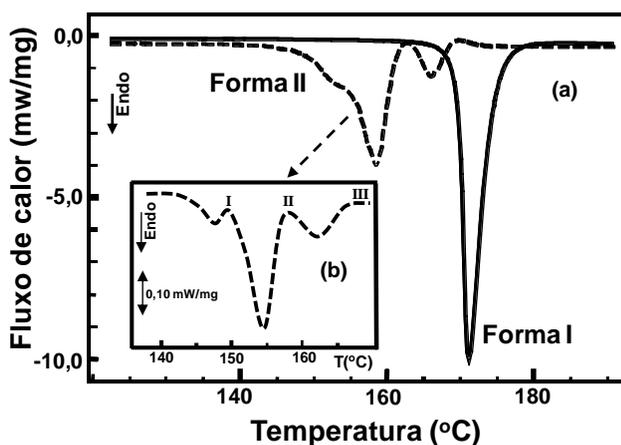


Figura - (a) Curvas DSC da forma monoclinica (forma I) e forma triclinica (forma II) da tibolona β de $10^\circ C/min$; (b) Curva DSC da forma triclinica da tibolona β de $2^\circ C/min$. Em ambos os casos as curvas foram obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 e empregando cadinho de Al parcialmente fechado contendo cerca de 2 mg de amostra.

J.R.Matos, 2017

102