

# Eclética Química

*Print version* ISSN 0100-4670 *On-line version* ISSN 1678-4618

**Eclet. Quím. vol.26 São Paulo 2001**

**<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-46702001000100003>**

**APLICAÇÃO DA CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) NA CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA DO ACETATO DE DEXAMETAZONA, EXCIPIENTES E DO CREME DE DEXAMETAZONA**

**Egon SCHNITZLER\***

**Marco Aurélio da Silva CARVALHO-FILHO\***

**Carlos Cezar STADLER\***

**Ana Márcia VOLPATO\*\***

**Massao IONASHIRO\*\*\***

**RESUMO:** A calorimetria exploratória diferencial (DSC) foi utilizada na caracterização do acetato de dexametazona (princípio ativo), álcool cetílico, emulgin, polawax, nipagim-M (excipientes). O princípio ativo também foi investigado utilizando-se a termogravimetria (TG) e espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível (UV-VIS). Os resultados obtidos permitiram verificar a estabilidade térmica e o ponto de fusão do princípio ativo, bem como o ponto de fusão dos excipientes utilizados na fabricação do creme de dexametazona.

**PALAVRAS-CHAVE:** Acetato de dexametazona, excipientes, TG, DTG, DSC, caracterização térmica.

## **INTRODUÇÃO**

Estudos com respeito à aplicação da termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), na identificação, caracterização, estabilidade e decomposição térmica de inúmeras drogas, encontram-se descritas na literatura.

Townsend<sup>15</sup>, descreve as técnicas termoanalíticas como estratégias relativamente simples para estudos de intermediários de sínteses e produtos; cita a técnica DSC em condições cuidadosamente controladas, como muito útil nestes estudos e também de amostras suspeitas.

Wendlandt e Collins<sup>17</sup>, utilizaram as mesmas técnicas na identificação de analgésicos de não

prescrição interna. Outras investigações no estudo de várias drogas, bem como a aplicação das técnicas termoanalíticas em análises de rotina e em indústrias farmacêuticas, também encontram-se descritas na literatura<sup>1-11, 13, 14,16, 18, 19</sup>.

No presente trabalho, investigou-se o acetato de dexametazona utilizando-se as técnicas TG, DTG e DSC, bem como a técnica de espectroscopia de absorção na região do UV-Vis., descrita na Farmacopéia Brasileira. Os excipientes e o creme de dexametazona foram caracterizados através da DSC.

## Parte Experimental

As amostras do princípio ativo, dos excipientes e do creme de dexametazona, foram fornecidas pelo Laboratório Industrial de Produção de medicamentos, da Universidade Estadual de Ponta Grossa (LIMED-UEPG). A composição do creme de dexametazona é: acetato de dexametazona = 0,001 g; excipiente = q.s.p. 1,0 g. O excipiente, constituído por água, álcool cetílico (= 1-hexadecanol), polawax (mistura de álcoois graxos com polioxietilenoglicóis, de consistência cerosa), nipagim-M (= p-hidróxibenzoato de metila) e emulgin (mistura de ceras auto-emulsionantes).

As curvas TG, DTG e DSC, foram obtidas no equipamento de análise térmica TA-4000 (Mettler) do Instituto de Química de Araraquara – UNESP. As massas de amostra utilizadas foram da ordem de 7 mg, cadinho de platina (TG e DTG) e cadinho de alumínio com tampa perfurada (DSC). A razão de aquecimento foi de 20°C min<sup>-1</sup> e como gás de purga, utilizou-se ar sintético (TG e DTG) e nitrogênio (DSC), ambos com vazão de 150 ml min<sup>-1</sup>.

Os espectros de absorção na região do UV-Vis, foram registrados no espectrofotômetro UV-Vis – Multispec – 1501 (Shimadzu), conforme técnica descrita na Farmacopéia Brasileira.

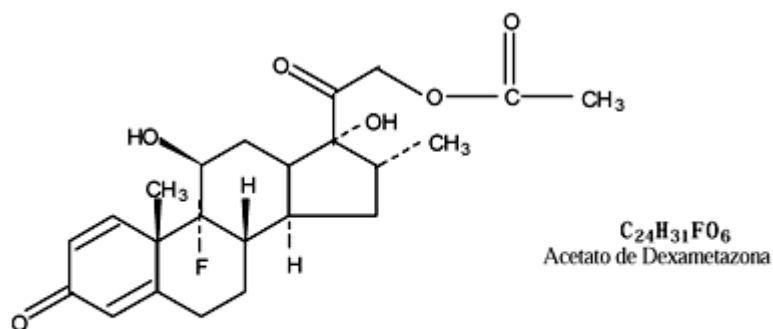


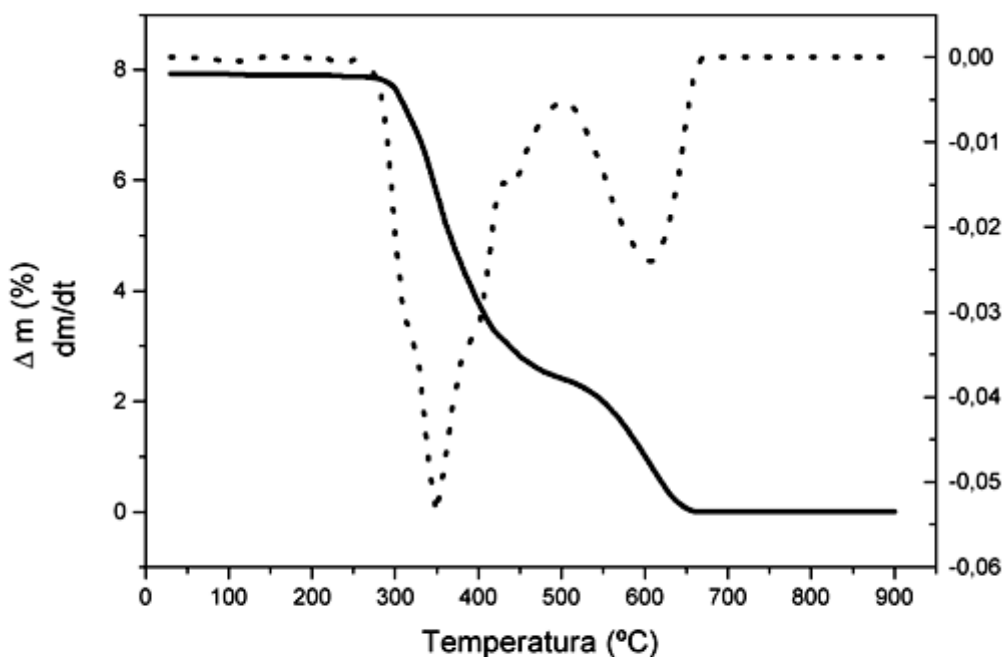
Figura 1

Estrutura do Acetato de Dexametazona

## Resultados e Discussão

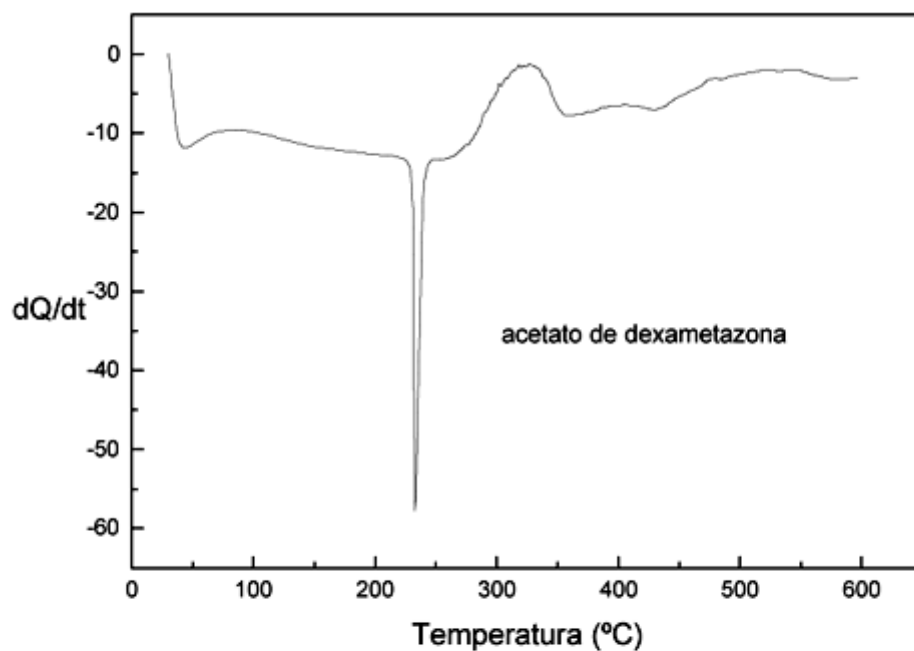
As curvas TG e DTG do acetato de dexametazona (amostra A), obtida em atmosfera dinâmica de ar sintético com fluxo de 150 mL min<sup>-1</sup>, [Figura 2](#), mostram que este princípio ativo é estável até 270 °C. Estas curvas também mostram que a decomposição térmica ocorre em duas etapas consecutivas,

sendo a primeira observada entre 270 e 500 °C e a segunda entre 500 e 660 °C, com perdas que correspondem a 70% e 30% do composto, respectivamente. Nenhum resíduo foi observado na decomposição térmica deste composto.

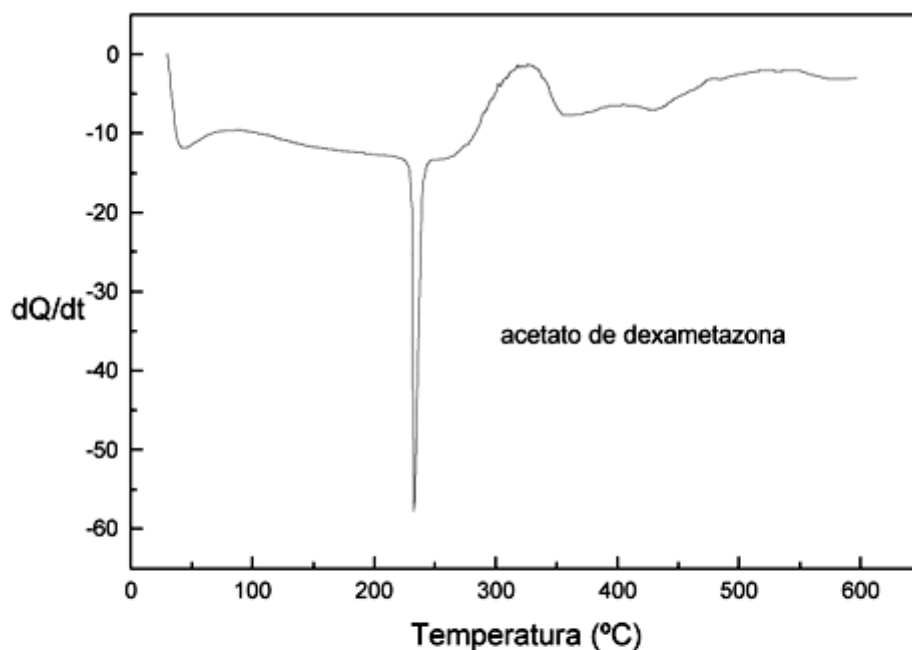


**Figura 2:** Curvas TG e DTG do “acetato de dexametazona”, obtidas em atmosfera dinâmica de ar sintético com fluxo de 150 mL min<sup>-1</sup>, razão de aquecimento = 20 °C min<sup>-1</sup>, cadinho de platina.

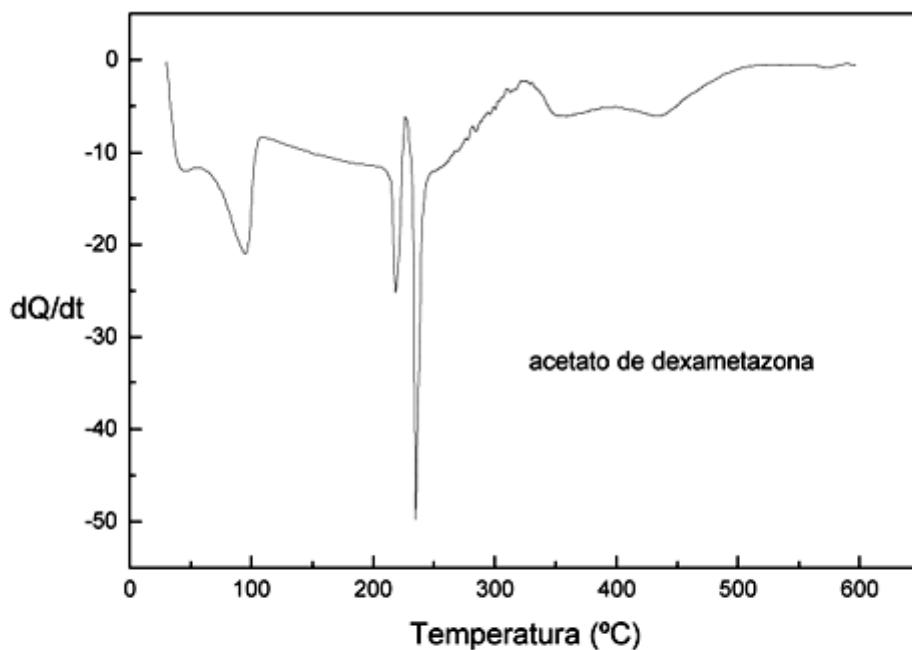
Curvas DSC do acetato de dexametazona de diferentes fornecedores (amostras A, B e C) obtidas em atmosfera dinâmica de nitrogênio encontram-se nas [figuras 3,4 e 5](#) respectivamente. As amostras A e B, [Figuras 3 e 4](#), mostram pico endotérmico agudo a 235 °C, atribuído à fusão do composto e em concordância com o valor descrito na literatura<sup>12</sup>. A exoterma observada entre 260 e 350 °C é atribuída à oxidação que ocorre durante o processo de evaporação, provavelmente pelo oxigênio contido como impureza no gás nitrogênio. Na [Figura 5](#), amostra C, verifica-se a presença de três picos endotérmicos, um pico exotérmico e uma exoterma. O primeiro pico endotérmico a 100 °C é atribuído ao processo de desidratação e o segundo pico endotérmico a 218 °C seguido de um pico exotérmico a 220 °C são atribuídos a impurezas contidas neste princípio ativo. O pico endotérmico a 235 °C e a exoterma entre as temperaturas de 250 e 350 °C, são atribuídas à fusão e oxidação do material evaporado, respectivamente, conforme já observado nas curvas DSC das amostras A e B, [Figuras 3 e 4](#).



**Figura 3:** Curva DSC do acetato de dexametazona (amostra A), obtida em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de  $150 \text{ mL min}^{-1}$ , razão de aquecimento =  $20 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ , cadinho de alumínio com tampa perfurada.

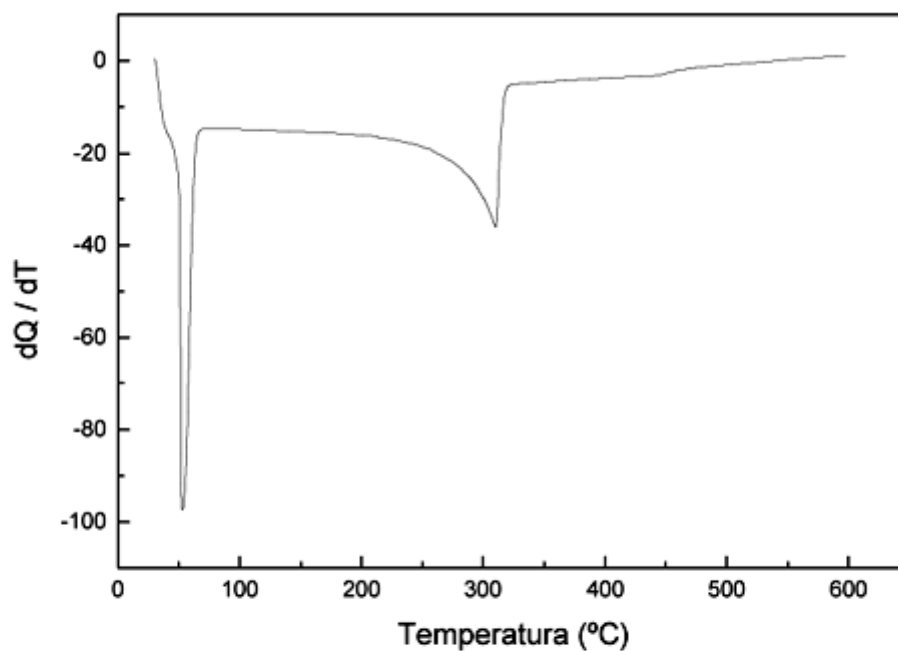


**Figura 4:** Curva DSC do acetato de dexametazona (amostra B), obtida em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de  $150 \text{ mL min}^{-1}$ , razão de aquecimento =  $20 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ , cadinho de alumínio com tampa perfurada.

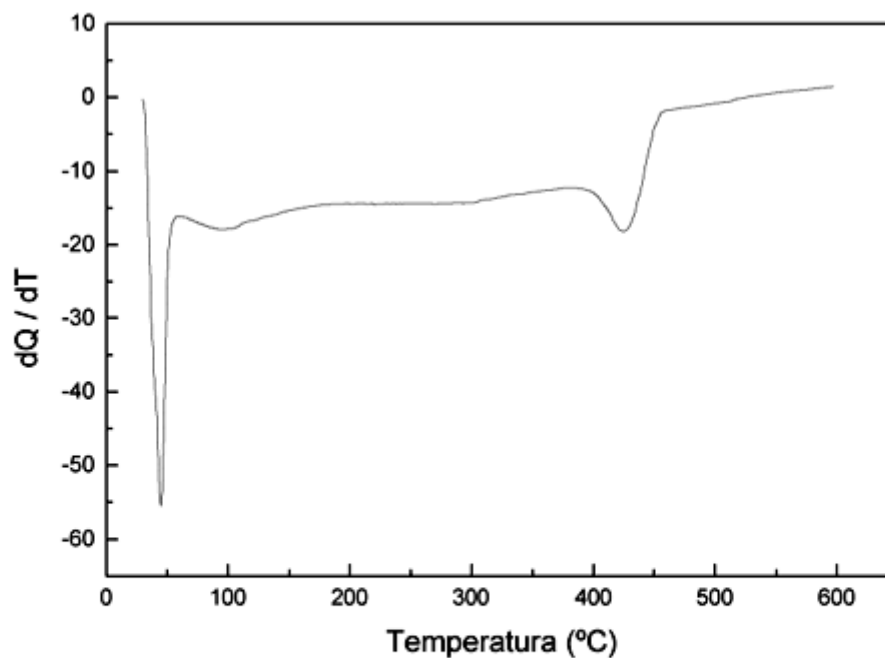


**Figura 5:** Curva DSC do acetato de dexametazona (amostra C), obtida em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de  $150 \text{ mL min}^{-1}$ , razão de aquecimento =  $20 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ , cadinho de alumínio com tampa perfurada.

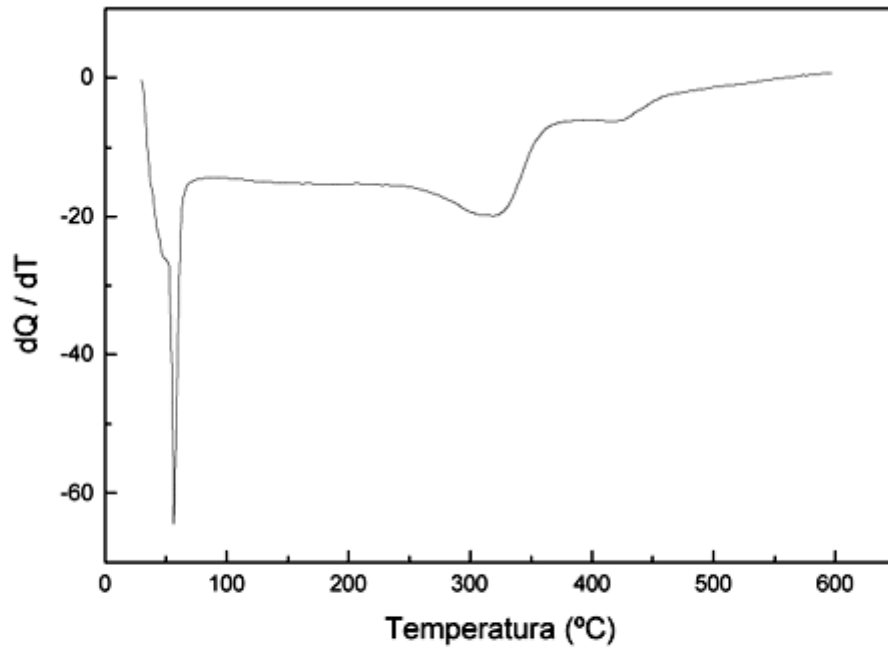
As curvas DSC dos excipientes: álcool cetílico, emulgin, polawax e nipagim-M, obtidas em atmosfera dinâmica de nitrogênio, encontram-se nas [Figuras 6 a 9](#), respectivamente. Essas curvas mostram dois picos endotérmicos a  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $300 \text{ }^\circ\text{C}$  ([Figura 6](#)),  $49 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $430 \text{ }^\circ\text{C}$  ([Figura 7](#)),  $51 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $320 \text{ }^\circ\text{C}$  ([Figura 8](#)) e  $125 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $300 \text{ }^\circ\text{C}$  ([Figura 9](#)), atribuídos à fusão e evaporação desses compostos, respectivamente, e em concordância com os dados da literatura e também com os valores fornecidos pelos fabricantes.



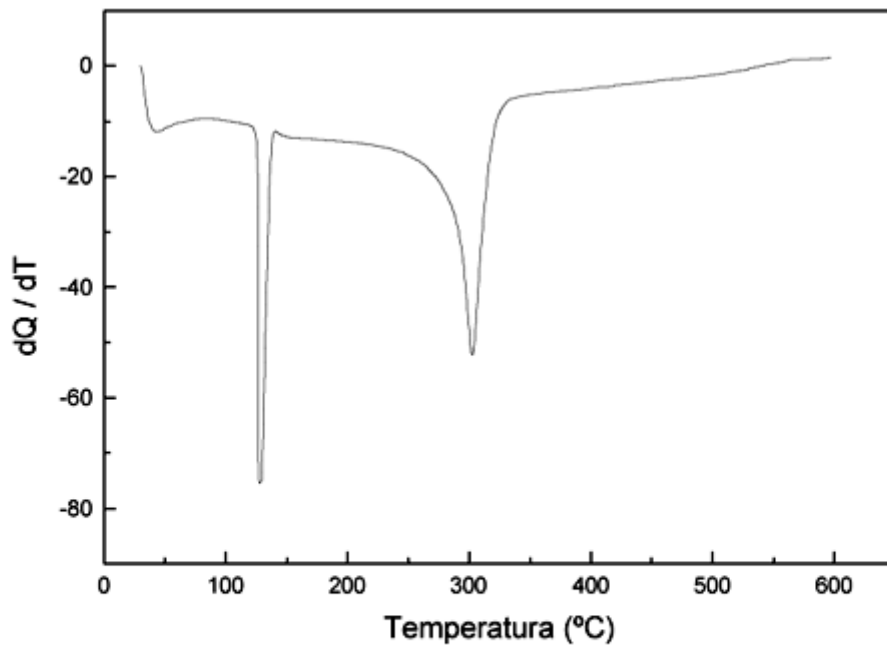
**Figura 6:** Curva DSC do álcool cetílico, obtida em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de  $150 \text{ mL min}^{-1}$ , razão de aquecimento =  $20 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ , cadinho de alumínio com tampa perfurada.



**Figura 7:** Curva DSC do emulgin, obtida em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de  $150 \text{ mL min}^{-1}$ , razão de aquecimento =  $20 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ , cadinho de alumínio com tampa perfurada.

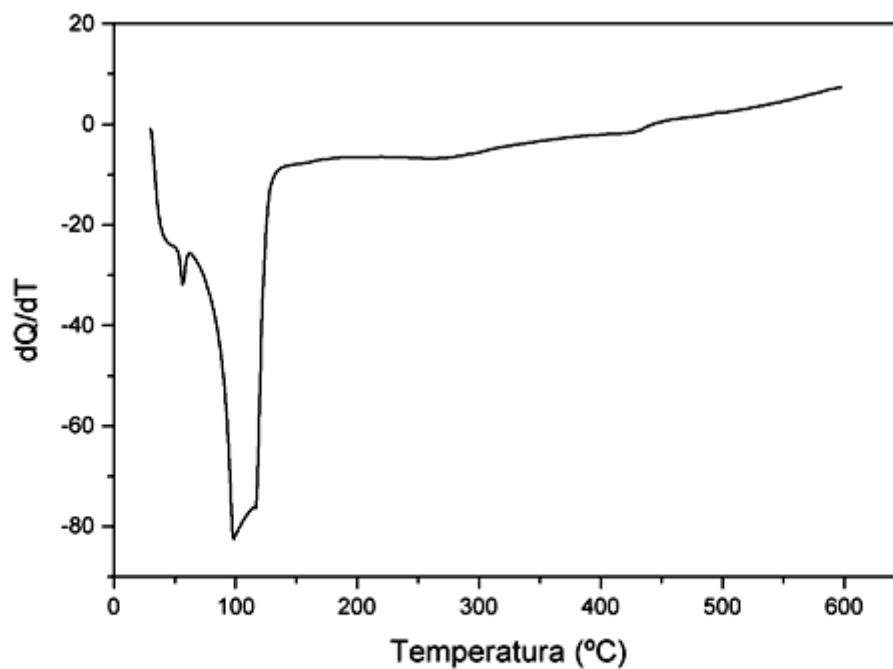


**Figura 8:** Curva DSC do polawax, obtida em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de  $150 \text{ mL min}^{-1}$ , razão de aquecimento =  $20 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ , cadinho de alumínio com tampa perfurada.



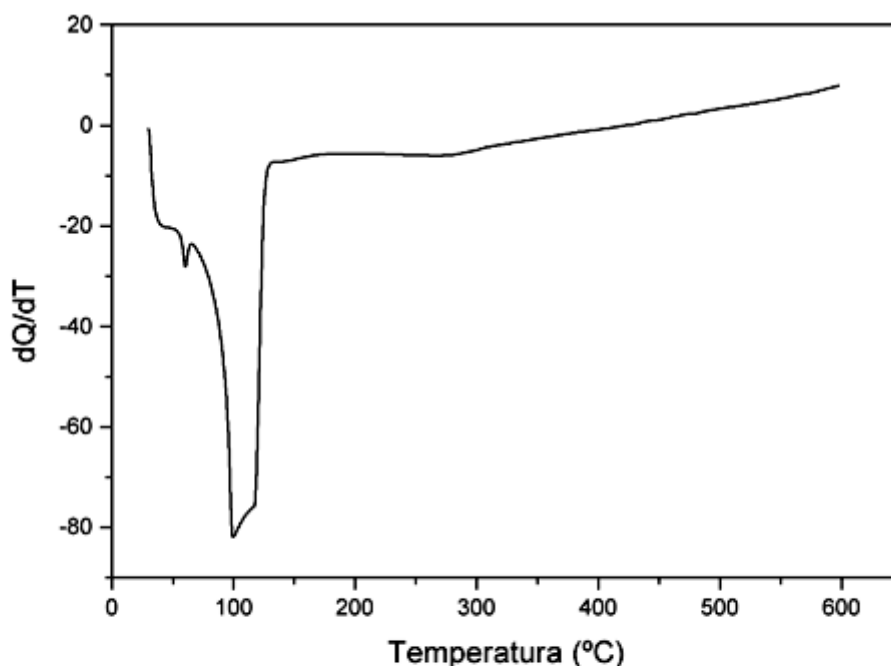
**Figura 9:** Curva DSC do nipagim-M, obtida em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de  $150 \text{ mL min}^{-1}$ , razão de aquecimento =  $20 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ , cadinho de alumínio com tampa perfurada.

Nas [Figuras 10](#) e [11](#) encontram-se as curvas DSC dos cremes de dexametazona produzidos, utilizando-se o princípio ativo padrão e o princípio ativo contendo impurezas, respectivamente.



**Figura 10:** Curva DSC do creme de dexametazona (acetato de dexametazona, amostra A), obtida em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de  $150 \text{ mL min}^{-1}$ , razão de aquecimento de  $20 \text{ }^\circ\text{C / min}$ , cadinho de alumínio com tampa perfurada.



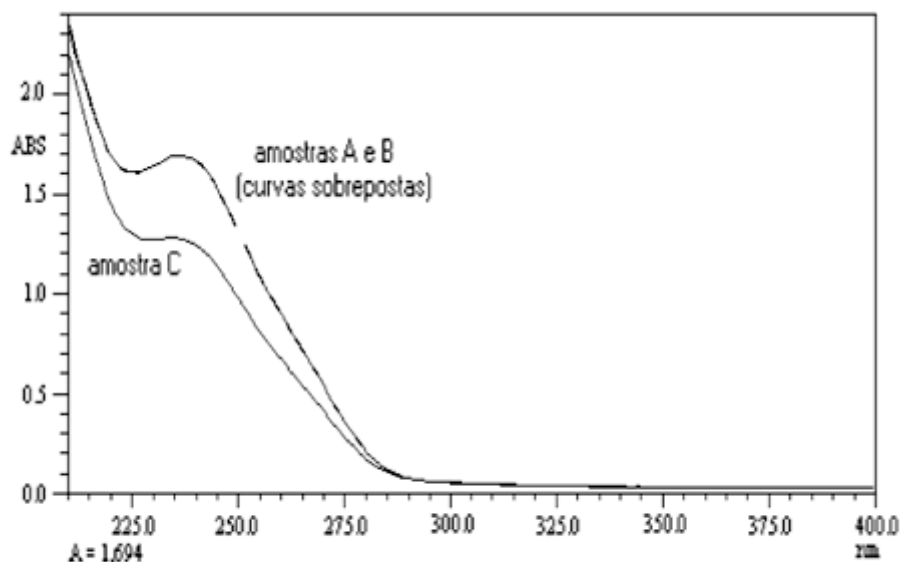


**Figura 11:** Curva DSC creme de de dexametazona (acetato de dexametazona, amostra C), obtida em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de  $150 \text{ mL min}^{-1}$ , razão de aquecimento de  $20 \text{ }^\circ\text{C / min}$ , cadinho de alumínio com tampa perfurada.

Ambas as curvas apresentam um pequeno pico endotérmico a  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  e uma endoterma a  $100 \text{ }^\circ\text{C}$  indicativo de vários eventos térmicos ocorrendo simultaneamente.

A grande semelhança observada nessas curvas indica que a técnica DSC neste caso não deve ser utilizada no controle de qualidade do produto acabado, uma vez que estas curvas não permitiram identificar qual creme foi produzido com o princípio ativo puro e com impurezas, e esse resultado sem dúvida é atribuído a pequena quantidade de princípio ativo utilizado ( $0,1\% \text{ m/m}$ ) na composição do creme. Neste caso, a técnica DSC deve ser utilizada no controle de qualidade dos componentes do produto acabado.

Na [Figura 12](#) encontram-se os espectros de absorção na região do UV-Vis do acetato de dexametazona das amostras A, B e C. Estes espectros foram obtidos utilizando-se soluções destes princípios ativos em metanol  $1 : 100.000$ . A absorbância máxima observada a  $239 \text{ nm}$ , concorda com o valor descrito na Farmacopéia Brasileira. O teor de pureza desses princípios ativos foram: amostras A e B =  $99,6\%$  e amostra C =  $77,3\%$ ; evidenciando que a técnica DSC pode ser utilizada no controle de qualidade do princípio ativo.



**Figura 12:** Espectro de absorção na região do UV-Vis, de 210 a 400 nm do acetato de dexametazona, em diluição 1 : 100.000 em metanol.

## Conclusões

As curvas TG e DTG permitiram verificar a estabilidade térmica e a decomposição térmica do princípio ativo em atmosfera dinâmica de ar sintético.

As curvas DSC permitiram verificar quando o princípio ativo contém impurezas, porém no produto acabado nenhuma informação foi possível de ser obtida dessas curvas.

As curvas DSC do princípio ativo de diferentes fornecedores, mostram informações concernentes com os resultados obtidos dos espectros de absorção na região do UV-Vis.

## Agradecimento

Os autores agradecem a FAPESP, processo 90/2932-4, pelo apoio financeiro.

SCHNITZLER, E.. et al. Application of differential scanning calorimetry (DSC) in the thermal characterization of dexamethasone acetate, excipients and dexamethasone cream. *Ecl. Quím.* (São Paulo), v.26, p. , 2001.

**ABSTRACT:** Differential scanning calorimetry (DSC) technique have been used to characterize the dexamethasone acetate (active component), cetyl alcohol, emulgin, polawax and nipagim-M (excipients). The active component have also been investigated by TG, DTG and ultraviolet and visible absorption spectra (UV-VIS). The results permitted us to verify the thermal stability and melting point of the active component, as well as the melting point of the excipients used to produce the dexamethasone cream.

**KEYWORDS:** Dexamethasone acetate, excipients, TG, DTG, DSC, thermal characterization.

## Referências Bibliográficas

- 1 Ager, D. J.; Alexander, K. S.; Bhatti, A. S.; Blackburn, J. S.; Dollimore, D.; Koogan, T. S.; Muhvic, G. M.; Webb, W. J. Stability of aspirin solid mixtures. *J. Pharm. Sci.*, v. 75, n 1, 97-101, 1986. [ [Links](#) ]
- 2 Balestrieri, F.; Magri, A. L.; Marini, D.; Sacchini, A. Application of differential scanning calorimetry to the study of drug-excipient compatibility. *Thermochim. Acta*, v. 285, p. 337-45, 1996. [ [Links](#) ]
- 3 Chauvet, A.; Masse, J. Du comportement thermique de la phenylbutazone. *Trav. Soc Pharm. Mtpelier*, v. 38, n. 1, p. 31-42, 1978. [ [Links](#) ]
- 4 Curini, R.; Zamponi, S. Thermal analytical techniques applied to the narcotic field: cocaine analysis. *Thermochim. Acta*, v. 153, p. 11-26, 1989. [ [Links](#) ]
- 5 Domagalina, F.; Slawik, T. Thermaldegradation of acetylsalicylic acid. *Acta Pol. Pharm.*, v.33, n. 1, p. 623-6, 1976. [ [Links](#) ]
- 6 Fernandes, N. S.; Carvalho-Filho, M. A. S.; Mendes, R.A.; Ionashiro, M. Thermal decomposition of some chemotherapeutic substances. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 10, n. 6, p.459-62, 1999. [ [Links](#) ]
- 7 Giron, D. Applications of thermal analysis in the pharmaceutical industry. *J. Pharm. Biom. Anal.*, v. 4, n. 6, p. 755-70, 1986. [ [Links](#) ]
- 8 Giron, D. Thermal analysis in pharmaceutical routine analysis. *Acta Pharm. Jugosl.*, v. 40, n. 1-2, p. 95-157, 1990. [ [Links](#) ]
- 9 Lvova, M. Sh.; Kozlow, E. I.; Wishnevezkaya, I. A. Thermal analysis in the quality control and standardization of some drugs. *J. Therm. Anal.*, v. 40, p. 405-11, 1993. [ [Links](#) ]
- 10 Macedo, R.O.; Souza, A. G.; Macedo, A. M. C. Applications of thermogravimetry in the quality control of mebendazole. *J. Therm. Anal.*, v. 49, p.937-41, 1997. [ [Links](#) ]
- 11 Martinez Recori, C.; Sanches Monge, J. M.; Rezende Ciriza, J. A.; Marcótegni, F. Aplicación del analisis térmico diferencial al estudio de la estabilidad Del ácido acetilsalicílico y p-cloroanilina. *Rev. Asoc. Esp. Farm. Hosp.*, v. 6, p. 57-62,1982. [ [Links](#) ]
- 12 Merck Index, Merck & Co. Inc. 11<sup>th</sup>. Ed. New York: Rohway. 1989. [ [Links](#) ]
- 13 Ribeiro, Y.A.; Oliveira, J. D. S.; Leles, M. I. G.; Juiz, S. A.; Ionashiro, M. Thermal decomposition of some analgesics agents. *J. Therm. Anal.*, v. 46, p. 1645-55, 1996. [ [Links](#) ]
- 14 Ribeiro, Y. A.; Caíres, A. C. F.; Boralle, N.; Ionashiro, M. Thermal decomposition of acetylsalicylic acid (aspirin). *Thermochim. Acta.*, v. 279, p. 177-81, 1996. [ [Links](#) ]
- 15 Townsend, I. A basic strategy for the thermal stability assessment of pharmaceutical synthetic intermediates and products. *J. Therm. Anal.*, v. 37, p. 2031-66, 1991. [ [Links](#) ]
- 16 Valladão, D. M. S.; Oliveira, L. C. S.; Zuanon-Neto, J.; Ionashiro, M. Thermal decomposition of

some diuretic agents. *J. Therm. Anal.*, v. 46, p.1291-99, 1996. [ [Links](#) ]

17 Wendlandt, W. W.; Collins, L. W. The identification of non-prescription internal analgesics by thermal analysis. *Anal. Chim. Acta*, v. 71, p. 411-7, 1974. [ [Links](#) ]

18 Wesolowski, M. The influence os various tablet components on thermal decomposition of some pharmaceuticals. *Mickrochim. Acta*, v. 1, p. 199-213, 1980. [ [Links](#) ]

19 Wesolowski, M. Analysis of drug formulations by thermal decomposition. *Thermochim. Acta.*, v. 209, p. 223-51, 1992. [ [Links](#) ]

Recebido em 1.8.2000.

Aceito em 25.8.2000.

\* Departamento de Química – UEPG – 84030-000 – Ponta Grossa-PR – Brazil.

\*\* Departamento de Ciências Farmacêuticas – UEPG - 84030-000 – Ponta Grossa-PR – Brazil.

\*\*\* Departamento de Química Analítica – IQ-UNESP – 14801-970 – Araraquara-SP – Brazil.