



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - DQ  
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS - CCT  
CURSO DE BACHARELADO EM QUÍMICA INDUSTRIAL**

**ARTHUR DAYAN SANTOS DE CASTRO**

**ESTUDO COMPARATIVO DE ANÁLISES TÉRMICAS NO ÁCIDO  
ACETILSALICÍLICO**

**CAMPINA GRANDE – PB  
2018**

**ARTHUR DAYAN SANTOS DE CASTRO**

**ESTUDO COMPARATIVO DE ANÁLISES TÉRMICAS NO ÁCIDO  
ACETILSALICÍLICO**

Trabalho de Conclusão de Curso para o Programa de Graduação em Química Industrial da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito para a obtenção do título de Graduado em Química Industrial.

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Valéria Arruda Guimarães (DQ/CCT/UEPB).

**CAMPINA GRANDE – PB  
2018**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

C355e Castro, Arthur Dayan Santos de.  
Estudo comparativo de análises térmicas no ácido acetilsalicílico [manuscrito] / Arthur Dayan Santos de Castro. - 2018.  
36 p. : il. colorido.  
Digitado.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química Industrial) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2018.  
"Orientação : Profa. Dra. Adriana Valéria Arruda Guimarães, Departamento de Química - CCT."  
1. Termogravimetria. 2. Calorimetria Exploratória Diferencial. 3. Ácido Acetilsalicílico. I. Título  
21. ed. CDD 660

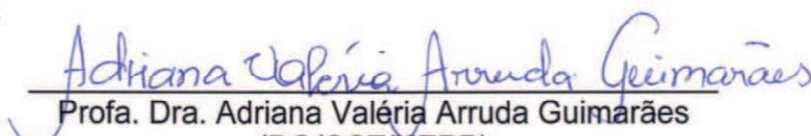
ARTHUR DAYAN SANTOS DE CASTRO


**ESTUDO COMPARATIVO DE ANÁLISES TÉRMICAS NO ÁCIDO  
ACETILSALICÍLICO**

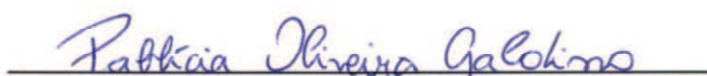
Monografia apresentada ao Programa de Graduação em Química Industrial da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito à obtenção do título de Bacharelado em Química Industrial.

Aprovado em: 12/12/2018.

BANCA EXAMINADORA

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Adriana Valéria Arruda Guimarães  
(DQ/CCT/UEPB)  
(Orientadora)

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Hélvia Walewska Casullo de Araújo  
(DQ/CCT/UEPB)  
(Examinadora interna)

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Pablícia Oliveira Galdino  
(DQ/CCT/UEPB)  
(Examinadora interna)

A todos que estiveram ao meu lado, ajudando direto ou indiretamente, aos que possuem o verdadeiro valor de amizade, lhes dedico.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus por ter me permitido chegar até aqui. Graças a Ele que tive força de vontade para isto.

Às minhas queridas professoras Dra. Helionalda Costa e Silva, Dra. Hélvia Walewska Casullo de Araújo, Dra. Pablícia Oliveira Galdino e Dra. Adriana Valéria Arruda Guimarães palavras são poucas para exteriorizar o quanto sou grato aos seus ensinamentos morais e científicos. O meu imenso obrigado por acreditarem em mim, pelas orientações, pela confiança depositada e, principalmente, por proporcionarem tanta paciência.

Ao meu querido Josué da Silva Buriti, pela imensa força e contribuição, sem sua ajuda não teria sido possível a elaboração deste trabalho.

Ao CERTBIO (Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais) da UFCG (Universidade Federal de Campina Grande) por permitirem a materialização das análises presentes neste trabalho, o que tornou real e possível sua confecção.

Não poderia deixar de fora, a Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), em especial a todos os professores que contribuíram para minha formação. Não vou citar nomes, mas gostaria de agradecer a todos. Pois, eu cheguei até com a ajuda de todos vocês.

Sou eternamente grato à instituição UEPB, por tudo, e ainda mais por ter me proporcionado conhecer tantas pessoas maravilhosas que hoje as considero imensamente e sei que levarei por toda vida.

Minha gratidão é dedicada a todos vocês que fizeram parte deste ciclo, meus professores, meus colegas e aos meus amigos.

Muito obrigada!

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

TG: Termogravimetria.

DTG: Termogravimetria Derivada.

DSC: Calorimetria Exploratória Diferencial.

AAS: Ácido Acetilsalicílico.

DTA: Análise Térmica Diferencial.

AAS01: Amostra 01 de Ácido Acetilsalicílico.

AAS02: Amostra 02 de Ácido Acetilsalicílico.

$\Delta m_{E1}$ : Variação de Massa no Estágio 1.

$\Delta m_{E2}$ : Variação de Massa no Estágio 2.

$\Delta m_{E3}$ : Variação de Massa no Estágio 3.

$\Delta H_1$ : Primeira Variação de Entalpia.

$\Delta H_2$ : Segunda Variação de Entalpia.

$\Delta H_3$ : Terceira Variação de Entalpia.

$T_{pico}$ : Temperatura de Pico/ Temperatura Crítica.

## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1: Fórmula estrutural plana do Ácido Acetilsalicílico (AAS) (Fonte: Google Imagens).....	21
Figura 2: Reação Global da síntese do AAS (Fonte: Google Imagens).....	22
Figura 3: Mecanismo de reação da síntese do AAS (Fonte: Google Imagens). ....	22
Figura 4: Curva de TG/DTG do AAS01. ....	25
Figura 5: Faixa de temperatura e porcentagem de perda de massa demonstrada pela TG/DTG para o AAS01.....	26
Figura 6: Curva de TG/DTG do AAS02. ....	27
Figura 7: Faixa de temperatura e porcentagem de perda de massa demonstrada pela TG/DTG para o AAS02.....	28
Figura 8: Curva DSC da amostra AAS01. ....	30
Figura 9: Curva DSC da amostra AAS02. ....	31



## RESUMO

A análise térmica abrange um grupo de técnicas através das quais é possível medir as mudanças de uma propriedade física ou química na estrutura de uma substância ou material em função da temperatura e/ou do tempo de exposição. Além disso, pode ser difundida para várias áreas e estudos. Na indústria farmacêutica, por exemplo, pode ser aplicada para avaliar a estabilidade térmica dos fármacos. Neste contexto, o presente trabalho teve como principal objetivo aplicar as técnicas Termogravimetria (TG) e a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para estabelecer um estudo comparativo avaliando a estabilidade térmica entre duas apresentações de ácido acetilsalicílico, sendo uma sintetizada no laboratório de Orgânica Experimental da Universidade Estadual da Paraíba (AAS01) e a outra foi adquirida em uma drogaria local da cidade de Campina Grande (AAS02). Para o desenvolvimento deste, levou-se em consideração a temperatura, o tempo de exposição e o processo de síntese. As análises TG e DSC foram realizadas no laboratório CERTBio/UFCG. A partir das curvas de TG das duas amostras observou-se que a estabilidade térmica se mantém aproximadamente a 104°C. Já nas curvas da DSC foi possível observar uma divergência mais clara, pois na amostra AAS01 ocorreram dois eventos endotérmicos bem definidos, enquanto na AAS02 observou três eventos endotérmicos bem definidos.

Palavras chave: Termogravimetria; Calorimetria Diferencial Exploratória; Estabilidade Térmica.

## ABSTRACT

Thermal analysis encompasses a group of techniques through which it is possible to measure the changes of a physical or chemical property in the structure of a substance or material as a function of temperature and / or time of exposure. In addition, it can be disseminated to various areas and studies. In the pharmaceutical industry, for example, it can be applied to assess the thermal stability of the drugs. In this context, the main objective of this work was to apply the techniques Thermogravimetry (TG) and Scanning Differential Calorimetry (DSC) to establish a comparative study evaluating the thermal stability between two presentations of acetylsalicylic acid, one being synthesized in the Experimental Organic State University of Paraíba (AAS01) and the other was purchased at a local drugstore in the city of Campina Grande (AAS02). For the development of this, the temperature, the exposure time and the synthesis process were taken into account. The TG and DSC analyzes were performed at the CERTBio / UFCG laboratory. From the TG curves of the two samples it was observed that the thermal stability is maintained at approximately 104 ° C. In the DSC curves it was possible to observe a clearer divergence, since in the AAS01 sample two well-defined endothermic events occurred, while in the AAS02 three well-defined endothermic events were observed.

Keywords: Thermogravimetry; Scanning Differential Calorimetry; Thermal Stability.

## SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO .....	10
2- OBJETIVOS .....	12
2.1- Objetivo geral .....	12
2.2- Objetivos específicos.....	12
3- REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1- Contexto histórico dos procedimentos térmicos .....	13
3.2- Análise Térmica.....	15
3.2.1- Termogravimetria (TG) .....	17
3.2.2- Termogravimetria Derivada (DTG).....	18
3.2.3 - Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	19
4- ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS).....	20
5- METODOLOGIA.....	22
5.1- Materiais e reagentes utilizados para a síntese orgânica .....	22
5.2- Síntese orgânica da amostra AAS01 .....	22
5.3- Termogravimetria (TG).....	23
5.4- Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC).....	23
6- RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	24
6.1- Curvas de TG/DTG .....	24
6.2- Curvas de DSC .....	28
7- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
8- REFERÊNCIAS .....	34

## 1- INTRODUÇÃO

A escolha da análise térmica para o desenvolvimento deste trabalho reside no fato deste grupo de técnicas ter despertado, nos últimos anos, o grande interesse dos pesquisadores e tecnólogos, já que elas podem ser difundidas de forma ampla, ou seja, podendo ser aplicadas para várias áreas e estudos. Entre essas áreas, temos a da indústria farmacêutica, a qual pode utilizá-las para caracterização da matéria prima e produtos finais.

Alguns exemplos da aplicação da análise térmica em fármacos são para avaliar a estabilidade e decomposição térmica, determinar umidade, determinar o grau de pureza a faixa de fusão, caracterização de materiais polimorfos, estudar complexos de inclusão, estudar a compatibilidade de fármaco/excipientes, entre outras (PROCÓPIO, 2010; SILVA, 2000). A realização de estudos de estabilidade térmica, esses que estão previamente à disposição do produto no mercado, pode vir a evitar descobertas tardias de ineficácia terapêutica e, talvez, toxicidade.

O fármaco escolhido para análise foi o Ácido Acetilsalicílico (AAS), pois é um medicamento muito utilizado e conhecido, principalmente, por suas propriedades antitérmicas, analgésicas e anti-inflamatórias. Inicialmente, desenvolvido e comercializado pela empresa Bayer sob o nome de Aspirina® e, posteriormente, foi reportado por cientistas americanos como eficaz na dissolução das placas de gordura nos vasos sanguíneos, estendendo assim seu uso na prevenção de ataques cardíacos.

A partir do uso das técnicas TG/DTG e DSC sobre o Ácido Acetilsalicílico (AAS) avaliou-se sua estabilidade térmica e estabeleceu-se um estudo comparativo entre uma amostra sintetizada experimentalmente com a produzida industrialmente.

A técnica TG permite medir a variação de massa de uma substância em função da temperatura, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura. Nesta, é possível observar a inflexão devido ao processo de degradação térmica do material, o qual depende de sua natureza química, ou seja, da sua estrutura e da extensão das suas forças de interação.

A técnica DTG nada mais é que a derivada da variação de massa em relação ao tempo de exposição da amostra, ou seja, é um arranjo matemático que é registrado em função da temperatura e do tempo (IONASHIRO, 2004).

Entretanto, por intermédio da curva DSC é possível medir a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência em função da temperatura, tanto em condições de aquecimento quanto de resfriamento. Consequentemente, a temperatura e energia associada aos eventos, tais como: fusão; calor específico; transição vítrea; cristalização; sublimação; decomposição e transições cristal líquido; podem ser avaliadas por essas técnicas.

## **2- OBJETIVOS**

### **2.1- Objetivo geral**

Avaliar por meio da Termogravimetria (TG) e da Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) a estabilidade térmica do Ácido Acetilsalicílico (AAS) estabelecendo uma comparação com produção experimental e industrial.

### **2.2- Objetivos específicos**

- Avaliar a estabilidade térmica do Ácido Acetilsalicílico experimental;
- Avaliar a estabilidade térmica do Ácido Acetilsalicílico de referência comercializado numa farmácia;
- Definir o comportamento térmico destas formas farmacêuticas a partir de sua decomposição térmica estabelecendo uma comparação produção experimental e industrial;

### **3- REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1- Contexto histórico dos procedimentos térmicos**

Os procedimentos térmicos ou pirogênicos podem ter sido os mais antigos métodos de análise já criados, pois um fato incontestável é que a civilização iniciou-se somente a partir do instante em que o homem consolidou seu domínio pelo fogo. O qual se tornou bastante útil nas primeiras eras, a princípio usado como fonte de luz e calor e, posteriormente, com o passar dos tempos, surgimento de novas civilizações, aumento da demanda, houve a necessidade de adaptá-lo como fonte de energia (MOTHÉ e AZEVEDO, 2002).

Contudo, a evolução da história humana é uma longa e complexa sucessão de fatos que compreende vários anos para poder ocorrer seu auge. Neste contexto, milhares de anos se passaram e foi grande o triunfo quando o homem descobriu que os metais existentes ao seu redor poderiam ser isolados de, por exemplo, determinadas rochas, e que, ao serem aquecidos às elevadas temperaturas, poderiam assim ser moldados empregando-se ferramentas de sua própria realidade, como um martelo ou similar. Dessa forma, a partir do momento em que o homem conseguiu dominar e manipular o fogo foi possível também começar, após iniciar a manipulação de metais, a construção dos primeiros instrumentos, como por exemplo, as primeiras lareiras (FRANÇOSO, 2011; MATOS, 2009; MOTHÉ e AZEVEDO, 2002).

Nessa época, todas as manipulações eram feitas de maneira empírica, ou seja, não existiam teorias que explicassem os fenômenos e os homens primitivos desenvolviam suas ferramentas baseadas por tentativa e erro. Só com o passar dos tempos, foi que surgiram os primeiros filósofos que se preocuparam em explicar e entender a estrutura da matéria, como Heráclito e Empédocles.

Entretanto, o que transformou a vida do homem primitivo e ainda constitui-se como um marco no seu domínio do meio e dos recursos disponíveis foi à utilização do cobre, bronze e ferro. Sendo que, o cobre já era utilizado para fabricar ferramentas há nove mil anos. Com exceção da Austrália, nação na qual os metais não foram conhecidos até a chegada dos europeus. Desta forma, pode-se concluir que os estudos sobre esses minérios, dos processos de fundição e dos artefatos fabricados indica que o desenvolvimento da metalurgia foi conseguido de forma

independente em vários locais do mundo e, portanto, podemos considerar que a tecnologia do metal se estabeleceu em todo o mundo durante o primeiro milênio antes de Cristo (DUARTE et al., 2015; DENARI e CAVALHEIRO, 2012; BERMUDEZ, 1994;).

Já nos primeiros séculos depois de Cristo, ocorreu a expansão árabe, que influenciou de forma significativa o desenvolvimento da metalurgia, da mineralogia, da medicina e das ciências, dentre outros setores. Surgiu-se aí, então, a Alquimia. Porém, os alquimistas buscavam basicamente a pedra filosofal, substância lendária com a capacidade de transformar qualquer sólido em ouro, e o elixir da vida, substância que possibilitaria a vida eterna. A partir dessa incessante busca por estas substâncias fabulosas, foi-se possível desenvolver a metalurgia e os fornos passaram por representar um papel central nos laboratórios alquímicos. Vale salientar que, nessa época, as teorias eram escassas e o importante era chegar ao produto final (MOTHÉ; AZEVEDO, 2002).

Seguindo essa ideia de uma longa e complexa sessão de acontecimentos, os métodos termoanalíticos não ficaram de fora. Para que eles chegassem ao que representam hoje também tiveram que ser enfrentados problemas em sua fase de desenvolvimento inicial. Isso pode ser explicado pela escassez de teorias, informações e pesquisas que contribuíssem para seu desenrolamento.

Mais tarde, especialmente no século XVIII, teve-se o advento dos métodos térmicos propriamente ditos. Estes deram uma relevante contribuição para o desenvolvimento da química, como os ensaios de redução sobre o carvão utilizando o maçarico de boca, os quais auxiliaram a descoberta de vários elementos metálicos (SILVA, 2000).

Um dos primeiros a fazer análises quantitativas foi Antoine Lavoisier (Século XIX). O mesmo havia estudado a variação de massa de produtos por combustão e, por isso, pode-se afirmar que ele é o responsável pelos primórdios da análise térmica, estudando as transformações promovidas pelo calor, o que proporcionou o início ao que se chama química moderna, desta forma, conferindo à química um caráter de ciência.

No século XIX, mais precisamente em 1887, é possível destacar Le Chatelier que foi o primeiro a utilizar as variações de entalpia que podem ocorrer durante o aquecimento de substâncias com a finalidade de determinar a composição



de argilas, o que lhe conferiu o título de pai da Análise Térmica. Com isto, a técnica utilizada por Chatelier acabou por proporcionar novas possibilidades para outros cientistas. Foi o que deu origem à Análise Térmica Diferencial (DTA), esta desenvolvida em 1899 por Robert-Austen (MATOS, 2009; MOTHÉ; AZEVEDO, 2002).

No século XX, outro passo importante aconteceu na história da análise térmica, que foi a possibilidade de se acompanhar a variação de massa em função da temperatura, porém, diferentemente do que foi utilizado por Lavoisier, mais profundamente. Para que isto pudesse acontecer Kataro Honda, em 1915, acoplou uma balança analítica simples a um forno e, desta forma, construiu-se a primeira versão, do que chamamos hoje, de uma termobalança. A nomenclatura foi atribuída pelo próprio cientista. Além disso, tornou-se possível e a base para a Análise Termogravimétrica (TG), o que lhe conferiu o título de precursor desta técnica analítica (OLIVEIRA et al., 2010; MOTHÉ; AZEVEDO, 2002).

Desde então, várias técnicas termoanalíticas puderam ser desenvolvidas. Como por exemplo, a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), uma técnica muito popular que foi desenvolvida por Eyraud em 1954, que é o autor mais citado na literatura como seu precursor, podendo ser vistos também nomes como Sykes (1935) e Kumanin (1947). A partir de todas essas técnicas outros métodos puderam ser aprimorados e se tornaram disponíveis comercialmente. E ainda, com todos os avanços obtidos, não param de surgir novas propostas (DUARTE et al., 2015; MATOS, 2009).

Hodiernamente são raros os centros de Química, Engenharia de Materiais, Farmácia, entre outros, que não dispõem de ao menos um módulo termoanalítico, com o intuito de controlar, processar e registrar os dados através de microprocessadores adequadamente programados.

### **3.2- Análise Térmica**

A análise térmica abrange um grupo de técnicas através das quais é possível medir as mudanças de uma propriedade física ou química na estrutura de uma substância ou material em função da temperatura e/ou do tempo de exposição. Estas modificações dependem se o calor térmico é menor ou maior que as energias

de suas ligações e podem ser observadas enquanto o analito é submetido à programação controlada de temperatura.

O conhecimento das propriedades térmicas pode levar à melhoria dos processos de moldagem, transporte, conservação e até mesmo aperfeiçoar a aplicabilidade de determinados compostos e materiais (DENARI e CAVALHEIRO, 2012).

As vantagens da Análise Térmica são muitas, visto que, necessita de uma pequena quantidade de amostra para os ensaios, é possível obter uma variedade de resultados em um único gráfico, não há necessidade de preparo da amostra e sua aplicabilidade é bastante ampla. Porém, possui algumas desvantagens no uso como: o custo relativamente alto dos equipamentos e por ser uma técnica destrutiva.

As áreas que estas técnicas podem ser aplicadas são bastante amplas, dentre elas estão: alimentícia; catálise; cerâmica; engenharia civil; farmacêutica; inorgânica; orgânica; petroquímica; polímeros; vidro; dentre outras. Dos estudos que podem ser desenvolvidos é possível citar os seguintes: decomposição térmica; cinética de reação de cura e cristalização; diagrama de fases; oxidação térmica; determinação de calor específico, de umidade, de voláteis, de transição vítrea, de fusão, de resíduos, de teores de cinzas e tempo de armazenamento (*shelf-life*); dentre outras. No caso da decomposição é útil saber quais são os produtos voláteis e os resíduos gerados, em relação a sua ação biológica ou ambiental (DENARI e CAVALHEIRO, 2012; OLIVEIRA et al., 2010).

Contudo, a Análise Térmica não só implica análise química e composicional, mas também é uma boa ferramenta para estudos como: processos como catálise e corrosão; propriedades térmicas e mecânicas, como expansão térmica ou amolecimento; equilíbrio de fases e transformações. Todavia, ela é uma técnica essencialmente quantitativa (PROCÓPIO, 2010; SILVA, 2000; MOTHÉ; AZEVEDO, 2002).

Segundo o professor Ivo Giolito da Universidade de São Paulo, o qual é considerado o precursor da análise térmica no Brasil, as técnicas mais frequentemente utilizadas são a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), a Análise Térmica Diferencial (DTA) e a Termogravimetria (TG)/ Termogravimetria Derivada (DTG). As quais também são as mais utilizadas na área farmacêutica, que será o foco deste trabalho (MOTHÉ; AZEVEDO, 2002; MEIRELLES, 2014).

Em um sistema de termoanálise, a amostra é colocada em um ambiente no qual é possível observar, direta ou indiretamente, uma modificação em função da temperatura e do tempo de sua exposição. As mudanças ocorridas na amostra são monitoradas por um transdutor apropriado, o qual produzirá um sinal elétrico análogo a sua mudança, seja ela física ou química. Este sinal, por sua vez, é amplificado de modo eletrônico e aplicado ao dispositivo de leitura em um registrador (DENARI; CAVALHEIRO, 2012).

### **3.2.1- Termogravimetria (TG)**

A Termogravimetria (TG) ou análise termogravimétrica é uma técnica que se baseia no estudo da variação de massa de uma amostra, resultante de uma transformação física (sublimação, evaporação, condensação) ou química (degradação, decomposição, oxidação) em função da temperatura e/ou do tempo em que a amostra é submetida a uma programação controlada destes parâmetros (IONASHIRO, 2014). Ou seja, ela pode ser definida como um processo contínuo que mede a variação de massa (perda ou ganho) de uma substância ou material em função destas grandezas.

A TG é uma técnica muito utilizada que permite obter informações sobre a estabilidade térmica de diferentes tipos de materiais, a composição, a estabilidade dos compostos intermediários e dos produtos finais.

A exposição às elevadas temperaturas pode, em alguns casos, haver a alteração na estrutura química da amostra e, conseqüentemente, as propriedades físicas dos materiais. Por isso, numa curva de degradação térmica, em condições não isotérmicas, é possível observar o perfil da resistência térmica ou estabilidade térmica que o material apresenta quando é submetido a uma varredura de temperatura (DENARI e CAVALHEIRO, 2012; IONASHIRO, 2014).

Porém, as curvas TG são de natureza empírica, pois dependem, principalmente, dos seguintes parâmetros: amostra e tipo de equipamento usado. Isso explica às dificuldades de se fazer comparações significativas entre diferentes laboratórios, mas a utilização de termobalanças comercialmente disponíveis possibilitou uma melhora neste quadro (MOTHÉ; AZEVEDO, 2002).

No que se refere à estabilidade térmica, é possível defini-la como a capacidade da substância em manter suas propriedades, durante todo o

processamento térmico (MEIRELLES, 2014). Em outras palavras, sua capacidade de se manter o mais próximo possível de suas características iniciais. Entretanto, a estabilidade térmica necessita ser considerada em termos do ambiente imposto ao material e das funções que ele deve executar.

Todavia, assim como em qualquer outra técnica experimental, existem alguns fatores que afetam a natureza, precisão e acurácia nos resultados experimentais da TG. Isso pode ser atribuído à possibilidade da técnica deter um número largo de variáveis devido à natureza dinâmica da variação da temperatura na amostra. Basicamente, os fatores que podem influenciar numa curva de variação de massa da amostra resumem-se em duas categorias: os fatores relacionados ao equipamento e às características da amostra.

### 3.2.2- Termogravimetria Derivada (DTG)

Para uma melhor avaliação e visualização das curvas de TG, foram desenvolvidos instrumentos capazes de registrarem, automaticamente, a derivada das curvas de TG, curvas essas que auxiliam a visualizar e esclarecer os passos das curvas TG, apresentados na equação 01.

$$\frac{dm}{dt} = f(T) \text{ ou } t \quad (01)$$

De acordo com a equação 01 que corresponde à primeira derivada da TG, uma série de picos é obtida no lugar da curva degrau, onde a área abaixo dos picos é proporcional ao total de massa perdida pela amostra.

As curvas DTG apresentam resultados com maior resolução e permitem a determinação da temperatura de pico ( $T_{max}$ ), em que a velocidade da perda de massa apresenta um máximo e isto promove uma informação adicional para a sobrepujação da temperatura inicial ( $T_i$ ) e da temperatura final ( $T_f$ ). Além disso, facilita à visualização de eventos consecutivos ou simultâneos, a área das curvas é diretamente proporcional à perda de massa e a altura dos picos a uma dada temperatura fornece a taxa de perda de massa no respectivo intervalo, a partir da qual se obtém as informações cinéticas (IONASHIRO, 2014).

### 3.2.3 - Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

É uma técnica derivada da DTA, na qual se mede a diferença de energia necessária ou fornecida à substância e a um material de referência, inerte de modo térmico, enquanto ambos são submetidos a uma variação controlada de temperatura, desde que se mantenham em condições isotérmicas, independente do evento térmico que esteja ocorrendo na amostra.

A DSC pode ser classificada em dois tipos em decorrência dos equipamentos existentes: DSC com fluxo de calor, a qual está relacionada com as transições dos materiais em função da temperatura e do tempo, e DSC com compensação de potência, a qual está ligada com a quantificação da temperatura ou energia fornecida pela fonte (IONASHIRO, 2014).

Na DSC com fluxo de calor, o aquecimento da amostra e do seu respectivo referencial ocorre por uma única fonte e a temperatura em ambos é medida por termopares em contato, individualmente. Desta forma, fornecendo uma curva calorimétrica representada pela diferença de temperatura entre a amostra e a referência em função do tempo ou da temperatura (MOTHÉ; AZEVEDO, 2002).

Enquanto isso, na DSC com compensação de potência, onde a amostra e a referência são aquecidas também individualmente, o controle de temperatura é feito através de dois sistemas. O primeiro controla a temperatura média entre a amostra e a referência, de modo que o aquecimento ou resfriamento possa ser realizado a velocidade controlada. Já o segundo, irá garantir que, havendo diferença de temperatura entre a amostra e a referência, seja por absorção ou perda de calor, a potência nos aquecedores individuais seja ajustada de forma a restaurar o equilíbrio (MOTHÉ; AZEVEDO, 2002).

Sendo assim, as medidas de uma DSC fornecem informações tanto qualitativas como quantitativas sobre os efeitos térmicos que são caracterizados por mudanças físicas e químicas envolvendo processos endotérmicos, exotérmicos ou mudanças na entalpia proporcionando informações sobre o comportamento e medidas específicas tais como: estabilidade térmica; cinética de reação; pureza; oxidação; ponto de fusão; ponto de ebulição; transição vítrea; temperatura e tempo de cristalização; calor específico; oxidação; grau de velocidade de cura; entre outras.

#### 4- ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)

O Ácido Acetilsalicílico (AAS) é uma substância ativa no medicamento conhecido como Aspirina® que, por sua vez, pertence ao grupo de substâncias anti-inflamatórias e não-esteróides, sendo eficaz no alívio de dor, febre e inflamação, ou seja, apresenta propriedades antitérmicas, anti-inflamatórias, analgésicas e tem sido empregado também para prevenção de problemas cardiovasculares.

A Aspirina® (AAS) foi o primeiro fármaco a ser sintetizada na história da indústria farmacêutica, a partir de pesquisas e estudos feitos pelos cientistas da empresa alemã Bayer. Um comprimido de Aspirina® possui aproximadamente 0,32g de ácido acetilsalicílico. Sua apresentação constitui-se de um cristal de coloração branca e quando está como substância pura é solúvel em éter e álcool, mas não é solúvel em água.

Além disso, é um composto de funções mistas, possuindo um grupo funcional ácido carboxílico e outro éster, o qual apresenta fórmula molecular  $C_9H_8O_4$  (SKOOG; WEST; HOLLER; CROUCH, 2005). Na figura 1 podemos visualizar sua fórmula estrutural plana.

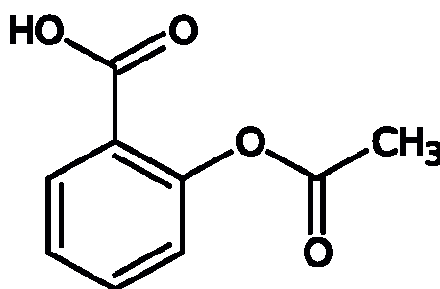


Figura 1: Fórmula estrutural plana do Ácido Acetilsalicílico (AAS).

A síntese deste composto é realizada a partir de uma reação de acetilação do ácido salicílico com o anidrido acético. Esta reação ocorre através do ataque nucleofílico do grupo  $OH^-$  fenólico sobre o carbono do anidro acético. Contudo, para que essa reação aconteça é necessário de um catalisador, o qual irá atuar diretamente na cinética de reação. Neste caso, a reação ocorre em presença do Ácido Sulfúrico ( $H_2SO_4$ ) (PAIVA, D. L. et al., 2009).

Entretanto, o  $H_2SO_4$  não é um reagente nesta reação, pois apenas servirá para aumentar a velocidade da mesma. Em sua ausência, o processo iria ocorrer

muito mais lentamente, o que poderia inviabilizar este trabalho prático por falta de tempo. Na figura 2 é possível visualizar a reação global para síntese do AAS.

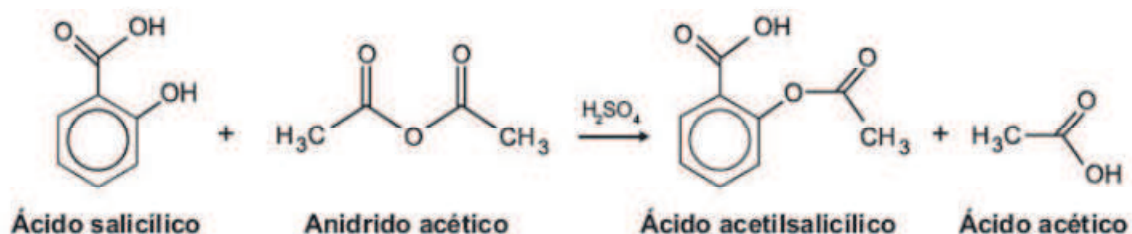


Figura 2: Reação Global da síntese do AAS.

Este processo será ilustrado na figura 3, nela observa-se como ocorre a reação global, a qual se dá em quatro etapas. Na primeira etapa, ocorre a desprotonação da Carbonila (-CO-) do Anidrido Acético. Conseqüentemente, irá gerar um centro catiônico que será atacado pelo nucleófilo do ácido salicílico na segunda etapa. Na terceira etapa, acontece a migração do hidrogênio. Na quarta e última etapa, acontece à eliminação do ácido acético pela desprotonação da molécula (SOLOMONS e FRYHLE, 2009).

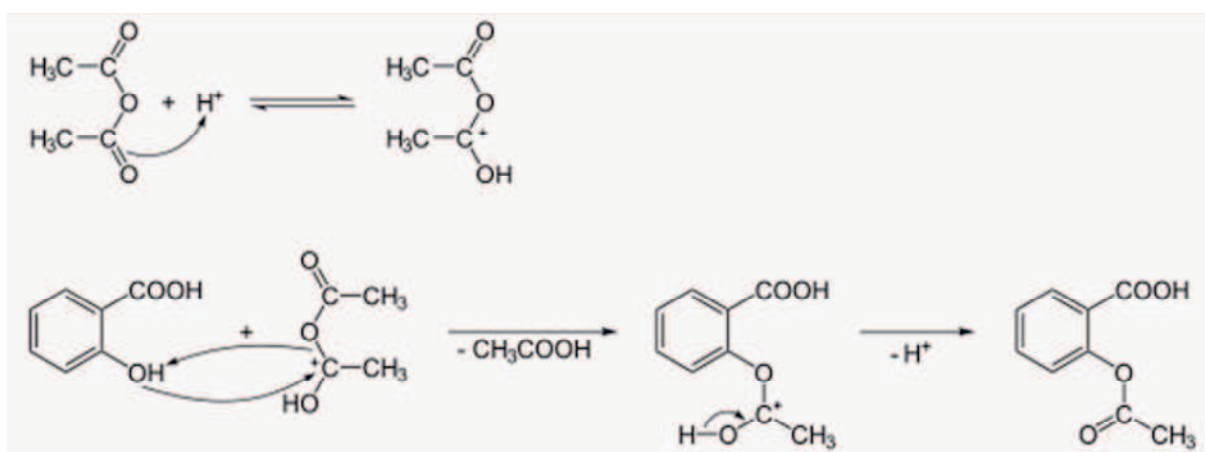


Figura 3: Mecanismo de reação da síntese do AAS.

Como na maioria das sínteses orgânicas, os cristais obtidos são geralmente impuros e necessitam de uma etapa posterior para a sua purificação, técnica conhecida como recristalização a partir de um solvente ou de misturas de solventes.

## 5- METODOLOGIA

Utilizou-se duas amostras para análise, uma corresponde ao Ácido Acetilsalicílico (AAS) produzido no laboratório de Química Orgânica Experimental da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) durante aula prática da disciplina, para a qual atribuiu-se a nomenclatura AAS01. Comprou-se a segunda amostra numa farmácia local do município de Campina Grande- PB, pertencente ao laboratório EMS com lote e validade verificados, a qual chamou-se de AAS02. Em seguida, fez-se a maceração, pesagem e foram armazenadas no dessecador.

### 5.1- Materiais e reagentes utilizados para a síntese orgânica

- Erlenmeyer de 250mL;
- Pipeta;
- Proveta;
- Pisseta;
- Kitassato;
- Bomba de vácuo;
- Becker de 100mL;
- Água destilada;
- Ácido salicílico;
- Anidrido acético;
- Ácido sulfúrico concentrado;

### 5.2- Síntese orgânica da amostra AAS01

Pesou-se 2,5g de ácido salicílico e adicionou-se 5mL de anidrido acético. Em seguida, homogeneizou-se em um *erlenmeyer* de 250mL. Logo após, acrescentou-se 8 gotas de ácido sulfúrico concentrado, homogeneizando-se a cada adição. Resfriou-se a solução e colocou-se 50mL de água destilada. Fez-se a filtração a vácuo, lavando com um pequeno volume de água destilada (PAIVA, D. L. et al., 2009).



### **5.3- Termogravimetria (TG)**

As análises foram realizadas no Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais (CERTBio) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). As curvas TG/DTG para o estudo do comportamento térmico do AAS foram obtidas mediante uma termobalança na faixa de temperatura entre 30 e 800 °C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com alimentação de 20 mL/min em razão de um aquecimento a 10 °C/min e massas das amostras em torno de 4,771 mg para a AAS01 e 5,02 mg para a AAS02. Antes das análises foram obtidas curvas de um branco para avaliar a linha base do sistema e verificou-se a calibração do instrumento empregando-se uma amostra de oxalato de cálcio monohidratado conforme norma da ASTM (E1582-043).

### **5.4- Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)**

As análises foram realizadas no Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais (CERTBio) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). As curvas DSC foram obtidas mediante o emprego de uma célula calorimétrica sob atmosfera dinâmica de nitrogênio 50 mL/min e razão de aquecimento de 10 °C/min, no intervalo de temperatura de 25 a 400 °C e massa de amostra em torno de 2,0 mg. Antes das análises foram obtidas curvas em branco para avaliar a linha base do sistema. A célula DSC foi calibrada empregando como padrão o metal índio ( $T_{\text{fusão}} = 156,16 \text{ °C}$ ;  $\Delta H_{\text{fusão}} = 28,7 \text{ J/g}$ ) com pureza de 99,99%.

## 6- RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 6.1- Curvas de TG/DTG

As curvas representadas nas figuras 4 e 5 referem-se à TG/DTG na amostra de Ácido Acetilsalicílico (AAS) produzida no laboratório da Universidade Estadual da Paraíba durante a aula prática do componente curricular Química Orgânica Experimental pelos alunos do curso de Bacharelado em Química Industrial, a ela atribuiu-se a nomenclatura de AAS01.

A figura 4 representa a curva de TG/DTG da amostra AAS01. Na qual, já é possível visualizar dois estágios, os quais evidenciam variações de massa. Nela, observa-se que o princípio ativo apresentou estabilidade térmica até aproximadamente 100° C.

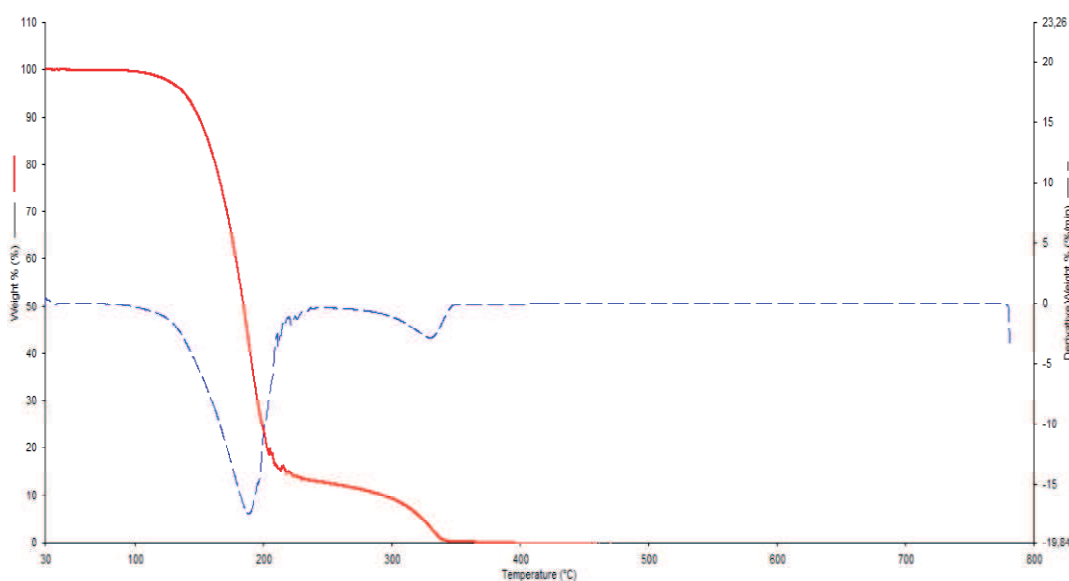


Figura 4: Curva de TG/DTG do AAS01.

Já na figura 5, tem-se a representação da curva de TG/DTG da amostra AAS01 demonstrando quantitativamente as variações ocorridas em seus determinados intervalos. Nela, percebe-se que a decomposição ocorreu em dois diferentes estágios. No primeiro estágio, a decomposição iniciou-se por volta de 100° a 249,60° C, com uma perda de massa de aproximadamente  $\Delta m_{E1} = 87,491\%$ . Este primeiro estágio é onde se verifica a decomposição principal da amostra AAS01. No segundo estágio, observa-se uma leve decomposição da mesma amostra a partir de

249,60° a 400,0° C, evidenciando uma perda de massa de aproximadamente  $\Delta m_{E2}=12,258\%$ .

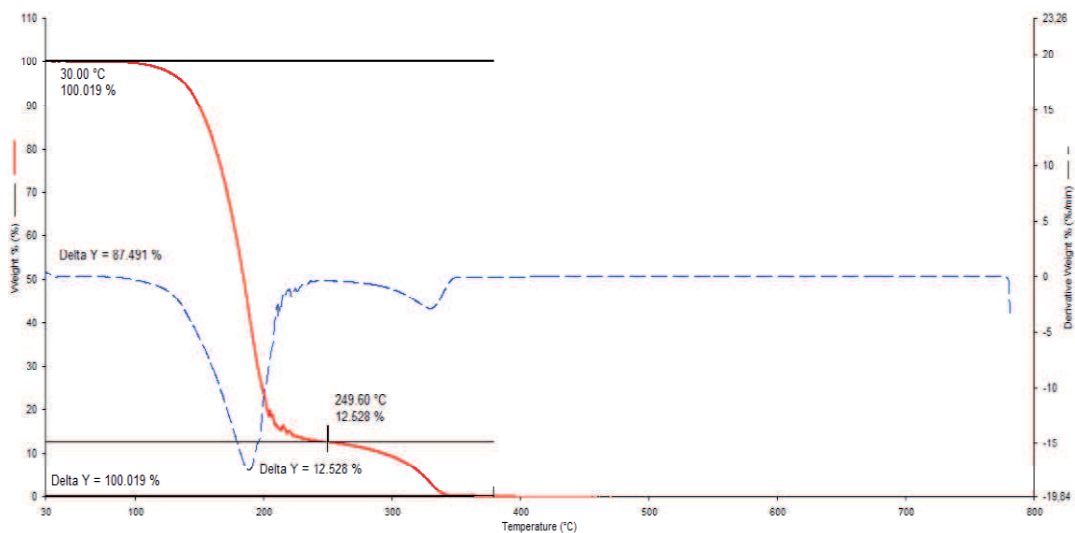


Figura 5: Faixa de temperatura e porcentagem de perda de massa demonstrada pela TG/DTG para o AAS01.

As curvas representadas nas figuras 6 e 7 referem-se à TG/DTG na amostra de Ácido Acetilsalicílico (AAS) comprada numa farmácia local do município de Campina Grande- PB, pertencente ao laboratório *EMS* com lote e validade verificados, a qual recebeu a nomenclatura de AAS02.

A figura 6 representa a curva de TG/DTG da amostra AAS02. Diferentemente do que ocorreu na amostra AAS01, nesta é possível visualizar três estágios de perdas de massa e não apenas dois. Neste caso, o princípio ativo apresentou estabilidade térmica até aproximadamente 104° C.

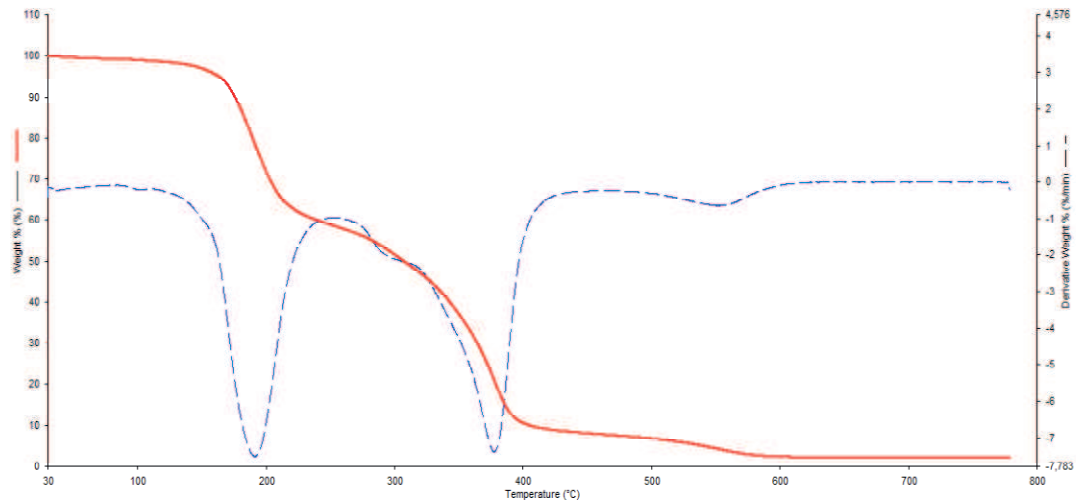


Figura 6: Curva de TG/DTG do AAS02.

Na figura 7, tem-se a representação da curva de TG/DTG da amostra AAS02 demonstrando quantitativamente as variações ocorridas em seus determinados intervalos. Nela percebe-se que a decomposição ocorreu em três diferentes estágios. No primeiro estágio, a decomposição iniciou-se por volta de 104° a 249,70° C, com uma variação de massa de aproximadamente  $\Delta m_{E1} = 58,837\%$ . Assim com na AAS01, este primeiro estágio é onde se verifica a decomposição principal da amostra AAS02. No segundo estágio, observa-se que a variação ocorre a partir de 249,70° a 454,06° C, evidenciando uma perda de massa de aproximadamente  $\Delta m_{E2} = 7,912\%$  e o terceiro estágio ocorreu de 454,06° a 625,0° C apresentado  $\Delta m_{E3} = 5,787\%$ .

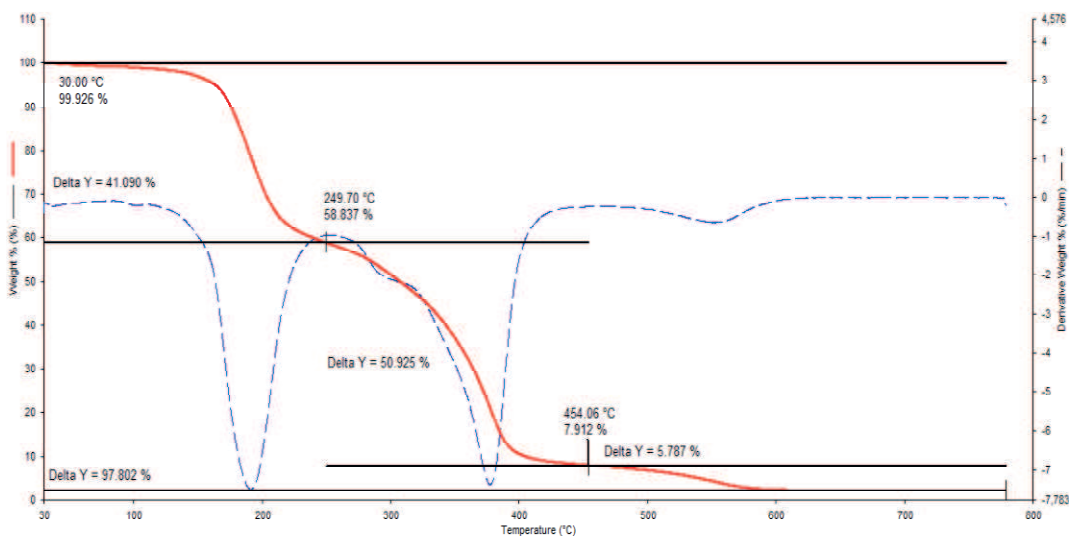


Figura 7: Faixa de temperatura e porcentagem de perda de massa demonstrada pela TG/DTG para o AAS02.

Mesmo se tratando da mesma substância, ácido acetilsalicílico, as divergências ocorridas comparando à análise das duas amostras podem ser explicadas devido às naturezas das mesmas serem distintas. A primeira amostra, a AAS01, é proveniente de uma síntese orgânica que não passou pelo processo de purificação e/ou recristalização que a AAS02 passou. Logo, pode-se dizer que a AAS01 contém impurezas em sua composição. Além disso, o AAS01 estava apresentado na sua forma bruta, ou seja, como cristal de coloração branca. Enquanto o AAS02 é um produto comercializado, já finalizado e/ou recristalizado e ainda em excipiente.

As variações seguidas uma após a outra ou muito próximas não são distinguíveis, por isso se nota estágios coincidentes nas representações da TG das duas amostras. As informações fornecidas por estas curvas só puderam se tornar mais visualmente acessíveis pelas representações das curvas DTG, o que não significa dizer que nela existam mais informações que a TG.

Como as curvas de DTG são exatamente proporcionais à derivada das curvas da TG, por esta razão, à área sobre as curvas fornece a variação de massa precisa, o que possibilita obter análise quantitativa além de indicar exatamente as temperaturas do início, máxima taxa e o final da variação.

Comparando as análises das duas amostras, as divergências não aconteceram como esperado, principalmente, quando se leva em consideração os respectivos processos produtivos, pois são distintos. Na síntese orgânica os

reagentes podem estar com prazo de validade expirado, o que não impede que a reação aconteça. Além disso, a amostra de bancada não passou por nenhum processo de controle de qualidade ou recristalização. Apesar desses fatores que poderiam ter influenciado diretamente nos resultados das análises, ficou evidenciado uma boa condição das propriedades da amostra produzida em bancada de laboratório.

## 6.2- Curvas de DSC

A curva da DSC da amostra AAS01 está representada pela figura 8, a qual mostra dois eventos endotérmicos bem definidos. O primeiro evento ocorre de 94,29° a 137,5° C com uma  $T_{\text{pico}} = 100,97^\circ \text{ C}$ , o qual pode ser atribuído à fusão do AAS com uma variação de entalpia de  $\Delta H_1 = 125,4 \text{ J/g}$  e um segundo evento de 264,41° a 325° C com uma  $T_{\text{pico}} = 277,01^\circ \text{ C}$ , também endotérmico e consecutivo indicando, provavelmente, a sua decomposição supondo uma liberação de ácido acético com  $\Delta H_2 = 74,40 \text{ J/g}$ .

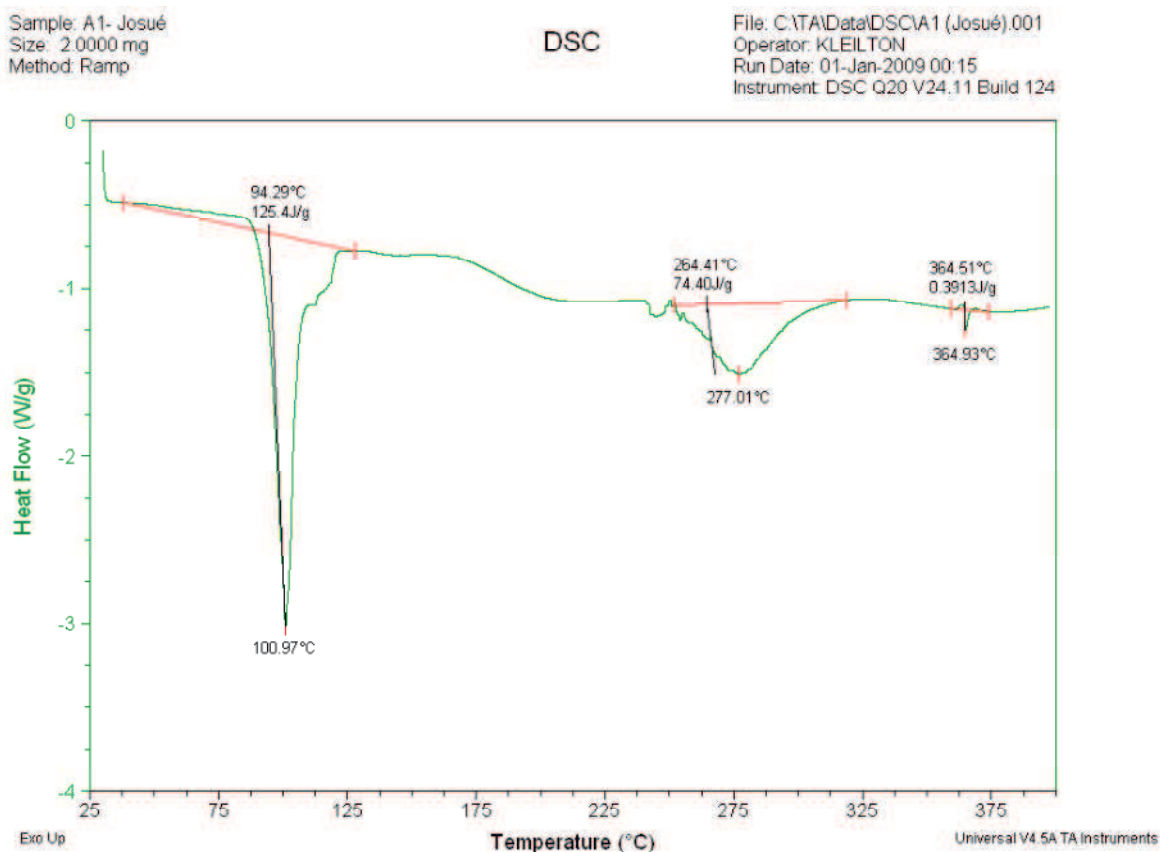


Figura 8: Curva DSC da amostra AAS01.

A curva da DSC da amostra AAS02 está representada pela figura 9, a qual mostra três eventos endotérmicos bem definidos. O primeiro evento ocorre de 136,41° a 162,5° C com uma  $T_{\text{pico}} = 141,04^\circ \text{C}$ , o qual pode ser atribuído à fusão do AAS e com uma variação de entalpia de  $\Delta H_1 = 164,3 \text{ J/g}$ . O segundo evento ocorre de aproximadamente 174,90° a 231,25° C com uma  $T_{\text{pico}} = 195,06^\circ \text{C}$ , também endotérmico e consecutivo indicando, provavelmente, a decomposição do princípio ativo com  $\Delta H_2 = 85,34 \text{ J/g}$ . O terceiro consecutivo evento também endotérmico ocorre de aproximadamente 234,63° a 275,0° C com uma  $T_{\text{pico}} = 245,70^\circ \text{C}$ , este se atribui, provavelmente, a decomposição do AAS supondo uma liberação de ácido acético com uma  $\Delta H_3 = 26,05 \text{ J/g}$ .

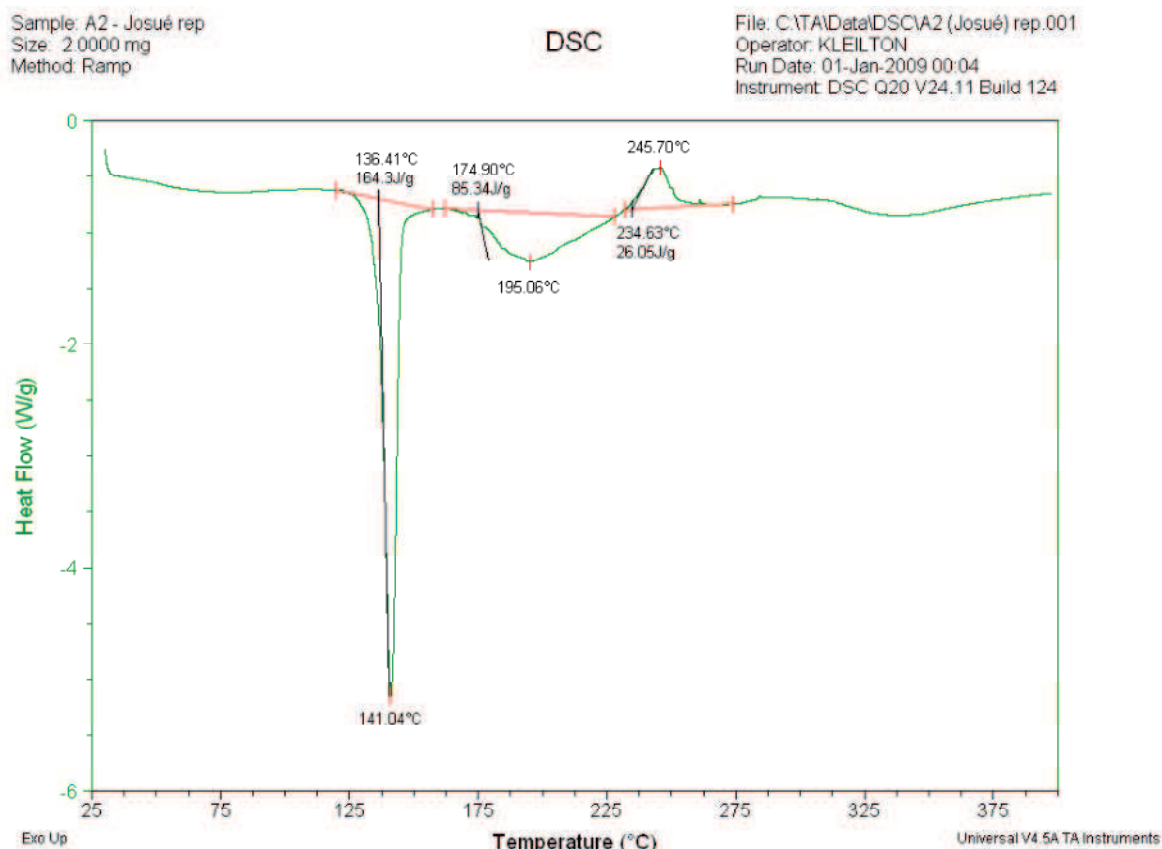


Figura 9: Curva DSC da amostra AAS02.

Assim como ocorrido na análise da TG, na DSC também aconteceram divergências quando se compara à análise das duas amostras. Já foi dito que a primeira amostra, a AAS01, é proveniente de uma síntese orgânica que não passou pelo processo de purificação e/ou recristalização que a AAS02 passou. Logo, pode-se dizer que a AAS01 contém impurezas em sua composição. Vale salientar também, o AAS01 estava apresentado na sua forma bruta, ou seja, como cristal de coloração branca. Enquanto o AAS02 é um produto comercializado, já finalizado e/ou recristalizado e anda em excipiente.

As características da amostra é um dos fatores que também influenciam na análise, delas é possível evidenciar duas que, provavelmente, possam ter afetado a curva DSC. Uma refere-se ao grau de pureza da amostra, pois quanto maior for sua pureza mais definidos serão os picos e, portanto, maior será a resolução do experimento e também o empacotamento da amostra ou tamanho da partícula, já que para uma melhor resolução usam-se partículas maiores, enquanto para maior sensibilidade, usam-se as menores. Tais alterações podem ser causadas por



variações de massa da amostra, por razão de aquecimento ou até mesmo calor específico da amostra.

Obedecendo ao verdadeiro sentido termodinâmico, os picos foram classificados como endotérmicos em decorrência que os mesmo estão em sentido ascendente, em outras palavras, possuem variações de entalpias com valores positivos. Se houvesse ocorrência de algum de natureza exotérmica, o mesmo seria registrado na direção oposta, ou seja, o sinal da variação de  $\Delta H$  seria negativo. Além disso, à área dos picos das curvas DSC são proporcionais às mudanças de entalpia.

Apesar da similaridade das curvas, as áreas e as temperaturas referentes aos picos são diferentes, onde é possível observar que reações não principais também podem acontecer.

## 7- CONSIDERAÇÕES FINAIS

No que se refere à estabilidade térmica de medicamentos, eis um tema considerado relativamente recente no âmbito industrial e as agências regulamentadoras tendem cada vez mais a aumentar as exigências fazendo com que os processos e especificações tornem-se mais bem definidos e condizentes com as tecnologias adotadas pelo setor regulador.

Além disso, a realização de estudos de estabilidade térmica, esses que estão previamente à disposição do produto no mercado, pode vir a evitar descobertas tardias de ineficácia terapêutica e, talvez, toxicidade.

Contudo, vale salientar, se a bula dos medicamentos fosse lida pelos usuários, muitos fármacos não seriam utilizados.

Isto explica o uso neste trabalho da TG, pois suas curvas apresentam informações sobre a estabilidade térmica e composição da amostra original, estabilidade térmica e composição de algum composto intermediário que pode ter sido formado e ainda composição de resíduos, estes quando formados e sua combinação com a DTG fez com que as informações ficassem mais claras e mais facilmente interpretadas.

A DSC nos proporciona informações sobre caracterização e medidas específicas, tais como: emprego mais frequentes dela, transição vítrea; pureza; temperatura e tempo de cristalização; estabilidade térmica; ponto de fusão; calor específico; oxidação; grau de velocidade de cura; ponto de ebulição; cinética de reação e outros.

Essas técnicas termoanalíticas, TG/DTG e DSC, se mostraram bastante eficazes e confiáveis na caracterização presente neste trabalho e teria sido bastante interessante se também tivesse sido possível abordar a técnica Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), pois esta é considerada uma das mais importantes técnicas experimentais para caracterização das interações químicas em qualquer amostra independente do seu estado, seja líquido, sólido ou gasoso.

Os resultados obtidos se mostraram bastante satisfatórios, pois a estabilidade térmica das duas amostras se equiparou. Entretanto, na verdade se espera que as divergências nas análises das duas amostras se mostrassem mais gritantes, o que não aconteceu. Pois, teoricamente, se sabe que o processo

produtivo industrial é totalmente diferente do experimental. Uma vez que, no processo de síntese experimental não há um controle de qualidade rigoroso, não foi realizado a recristalização do ácido acetilsalicílico, ou seja, o mesmo estava na sua forma bruta.

Todas as técnicas adotadas para este trabalho foram escolhidas em virtude a sua vasta aplicabilidade no setor industrial, acadêmico e também por mostrar com clareza as inúmeras possibilidades que um profissional de Química Industrial tem no mercado de trabalho. Além disso, seria bastante interessante se os conhecimentos sobre essa área fosse mais abordada pelo curso.

## 8- REFERÊNCIAS

BERMUDEZ, Jorge. **Medicamentos genéricos: uma alternativa para o mercado brasileiro**. Cadernos de saúde pública, v. 10, p. 368-378, 1994.

DENARI, Gabriela Bueno; CAVALHEIRO, Éder Tadeu Gomes. **Princípios e Aplicações de Análise Térmica**. São Carlos: IQSC/USP, 2012.

DUARTE, Allan Coelho; RESENDE, Caio Cordeiro de; MURAHOVSKI, Denis; VASCONCELOS, Flávio Palhano de Jesus. **Análise da Indústria Farmacêutica – Perspectivas e Desafios**. 183 ed. Brasília: Senado Federal, 2015.

FRANÇOSO, Mariane Santos. **A indústria farmacêutica nos países emergentes: um estudo comparativo sobre a trajetória de desenvolvimento do setor na Índia e Brasil**. São Paulo, 2011.

IONASHIRO, Massao Giolito. **Fundamentos da Termogravimetria, Análise Térmica Diferencial e Calorimetria Exploratória Diferencial**. São Paulo: Giz Editorial, 2004.

MATOS, Jivaldo do Rosário. **Análise Térmica Aplicada a Fármacos e Medicamentos**. Goiânia: LATIG-USP, 2009. Laboratório de Análise Térmica Prof. Dr. Ivo Giolito.

MEIRELLES, Lyghia Maria Araújo. **Estabilidade de medicamentos: estado da arte**. Teresina: Revista Eletrônica de Farmácia, 2014. REF–ISSN1808-0804 Vol.XI (4),06–26, 2014.

MOTHÉ, Aline Gonçalves de; AZEVEDO, Aline Damico de. **Análise Térmica de Materiais**. São Paulo: iEditora, 2002. Revisão: Elina Correa Miotto.

OLIVEIRA, Marcelo Antonio de; YOSHIDA, Maria Irene; GOMES, Elionai Cassiana de Lima. **Análise Térmica Aplicada a Fármacos e Formulações Farmacêuticas na Indústria Farmacêutica**. São Matheus: Química Nova, 2010.

PAIVA, D. L. et al. **Química Orgânica e Experimental: técnicas de pequena escala**. 2ª ed. Porto Alegre, Bookman, 2009.

PROCÓPIO, José Valdilânio Virgulino. **Estudo de parâmetros térmicos e de dissolução da sinvastatina na caracterização tecnológica de excipientes.** Recife: UFPE, 2010. Programa de Pós- Graduação em Ciências Farmacêuticas.

SILVA, E. M. A. **Influência de Excipientes na Decomposição Térmica do Ácido Acetilsalicílico.** 2000. Dissertação (Mestrado em Química)- Programa de Pós- Graduação de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2000.

SKOOG, Douglas A.; WEST, Donald M.; HOLLER, F. James; CROUCH, Stanley R.. **Fundamentos de Química Analítica.** 8 ed. São Paulo: Editora Thomson, 2005. Tradução da 8ª Edição Norte-Americana.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica.** Vol. I e II. 9ª ed. Rio de Janeiro, LTC, 2009.

