

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

**Estudos Termoanalíticos dos Antibióticos Doxíciclina e
Meclociclina**

Jonatha de Freitas

São Carlos
2021

Jonatha de Freitas

**Estudos Termoanalíticos dos Antibióticos
Doxiciclina e Meclociclina**

Monografia apresentada ao Instituto de Química de São Carlos, da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Área de concentração: Química

Orientador:

Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavalheiro

Colaboração:

Dra. Ana Paula Garcia Ferreira

São Carlos

2021

AGRADECIMENTOS

- Primeiramente, gostaria de agradecer a minha mãe, Ivone Margarida de Freitas e ao meu pai, Jandir de Freitas, por contribuírem na minha educação durante toda a minha vida. Gostaria de agradecer também aos meus irmãos: Jéssica, Jussara, Juliana e Junior, por terem me dado muito apoio nessa minha experiência universitária.
- Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavalheiro, pela oportunidade e orientação durante esse período de iniciação científica no grupo. Agradeço também à técnica Dra. Ana Paula Garcia Ferreira, pela paciência e instrução, mas, principalmente, pelo conhecimento compartilhado durante todo o desenvolvimento dos meus trabalhos.
- Agradeço a todos os membros do Grupo LATEQS que, de alguma forma, contribuíram para o desenvolvimento do projeto e nesse meu caminho como pesquisador.
- Agradeço à República Babilônia por me acolher desde o meu primeiro dia em São Carlos e por me proporcionar as melhores histórias vividas nessa cidade. Agradeço também a todos meus amigos de São Paulo por todo o apoio, antes mesmo que minha jornada em São Carlos começasse.
- Também sou extremamente grato por todos os meus professores da pré-escola, ensino fundamental, ensino médio e ensino superior, pelo ensinamento e conhecimento compartilhado durante todos esses anos.
- Por fim, sou grato à Universidade de São Paulo, ao CNPq e à FAPESP pelo suporte financeiro, ao Instituto de Química de São Carlos e à biblioteca, pela infraestrutura fornecida.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	1
RESUMO.....	3
ABSTRACT	4
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVO.....	12
3. EXPERIMENTAL.....	13
3.1. Reagentes	13
3.2. Equipamentos	13
3.2.1. Termogravimetria (TG/DTG/DTA)	13
3.2.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	13
3.2.3. TG e TG-FTIR (Termogravimetria acoplada ao espectrofotômetro na região vibracional do infravermelho)	13
4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	14
4.1. Termogravimetria (TG) e Termogravimetria Derivada (DTG).....	14
4.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	14
4.3. TG-FTIR	15
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
5.1 – Estudos termoanalíticos da doxiciclina monoidratada	15
5.2 – Estudos termoanalíticos do sulfossalicilato de meclociclina	26
6. CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS.....	37

RESUMO

O comportamento térmico dos antibióticos doxiciclina monoidratada (Dox) e sulfossalicilato de meclociclina (Meclo), foi analisado por TG/DTG, TG/DTA, DSC e TG-FTIR. A Dox apresentou decomposição em duas etapas, após fusão em 174 °C, sem evidências de cristalização ao resfriar. Por meio das técnicas termoanalíticas e análise dos gases emanados, sugere-se que a decomposição se inicia com a saída de água, ácido isociânico, dióxido de carbono, dimetilamina e amônia, sendo esta última proveniente da decomposição do ácido isociânico. Em seguida, os gases evoluídos em 535 °C são monóxido de carbono, metano e a continuação da detecção da água. A Meclo não apresentou fusão e cristalização. Os gases liberados pela Meclo foram dióxido de carbono, ácido isociânico, dióxido de enxofre, monóxido de carbono e amônia. A partir destes resultados, foi proposto um mecanismo para a degradação térmica de ambas as moléculas, em nitrogênio,

Palavras-chave: Doxiciclina monoidratada, Sulfossalicilato de meclociclina, Análise térmica, TG-FTIR

ABSTRACT

The thermal behavior of the antibiotics doxycycline monohydrate (Dox) and meclocycline sulfosalicylate (Meclo) was investigated by TG/DTG, TG/DTA, DSC and TG-FTIR. Dox decomposed in two stages after its melting at 174 °C, with no evidence of crystallization on cooling. According to thermoanalytical techniques and analysis of evolved gases, it was suggested that decomposition begins with the release of volatiles: water, isocyanic acid, carbon dioxide, dimethylamine and ammonia, the latter two resulting from the decomposition of isocyanic acid. Then, the gases evolved in temperature 535 °C are carbon monoxide, methane and continuation of detection water. Meclo did not show melting and crystallization events. The gases released by Meclo were carbon dioxide, isocyanic acid, sulfur dioxide, carbon monoxide and ammonia, from the sulphosalicylate at the first moment. A mechanism for the thermal degradation of both molecules, in nitrogen, has been proposed.

Keywords: Doxycycline Monohydrate, Meclocycline Sulphosalicylate, Thermal Analysis, TG-FTIR

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fórmulas estruturais da (a) doxiciclina monoidratada e (b) sulfossalicilato de meclociclina
- Figura 2.** Curva TG/DTG da doxiciclina monoidratada, sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de amostra aberto de α -alumina com massa de 6,09 mg.
- Figura 3.** Curva TG/DTG da doxiciclina monoidratada, sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α -alumina com massa de 7,18 mg.
- Figura 4.** Curva TG/DTA da doxiciclina monoidratada, sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α -alumina, massa de 6,09 mg.
- Figura 5.** Curva TG/DTA da doxiciclina monoidratada, sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α -alumina, massa de 7,18 mg.
- Figura 6.** Curva DSC da doxiciclina monoidratada, sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹), suporte amostra em alumínio fechado com orifício central na tampa (ϕ = 0,7 mm), em ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento (5,0 °C min⁻¹), massa de 4,5 mg.
- Figura 7.** Espectros de FTIR dos produtos gasosos emanados durante a decomposição da doxiciclina monoidratada. (a) Espectros experimentais, (b) espectros da base de dados Hummel Polymer Sample Library of Omnic 9 software.
- Figura 8.** Mecanismo proposto para o comportamento térmico da doxiciclina monoidratada em N₂.
- Figura 9.** Espectro de FTIR em 3D dos gases emanados durante a decomposição da doxiciclina monoidratada, ao longo do tempo, em atmosfera inerte.
- Figura 10:** Curva TG/DTG do sulfossalicilato de meclociclina, sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de amostra aberto de α -alumina com massa de 7,01 mg.
- Figura 11:** Curva TG/DTG da meclociclina, sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de amostra aberto de α -alumina com massa de 7,00 mg.
- Figura 12:** Curva TG/DTA do sulfossalicilato de meclociclina, sob atmosfera de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em porta amostra aberto de α -alumina, com massa de 7,01 mg.
- Figura 13:** Curva TG/DTA da meclociclina, sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10°C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α -alumina, massa de 7,00 mg.

Figura 14 – (a) curvas TG e (b) TG/DTG da meclociclina sob atmosfera dinâmica de N₂, com vazão de 50 ml min⁻¹, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, em suporte aberto de α -alumina, massa de 5,5 mg (\pm 0,1 mg), armazenadas em um dessecador com temperatura média de 26 \pm 4 °C e 99,0% de umidade relativa do ar.

Figura 15. Curva DSC do sulfossalicilato meclociclina, sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹), suporte amostra em alumínio fechado com orifício central na tampa (ϕ = 0,7 mm), em ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento, massa de 4,6 mg.

Figura 16. Espectros de FTIR dos produtos gasosos emanados durante a decomposição do sulfossalicilato de meclociclina. (a) Espectros experimentais, (b) espectros de padrões da base de dados.

Figura 17. Espectros dos gases liberados aos 22 minutos mostrando a mistura de bandas sobrepostas, quando comparado com os espectros de ácido isociânico e dióxido de carbono da base de dados.

Figura 18. Espectro 3D de FTIR dos gases emanados durante a decomposição do sulfossalicilato de meclociclina ao longo do tempo, em atmosfera inerte.

Figura 19. Mecanismo proposto para o comportamento térmico do sulfossalicilato de meclociclina em N₂.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados obtidos a partir das curvas TG-DTG e DTA, em N₂ e ar.

Tabela 2 – Dados obtidos a partir das curvas TG-DTG e DTA, em N₂ e ar.

LISTA DE ABREVIATURAS

Dox – Doxiciclina Monoidratada

Meclo – Sulfossalicilato de Meclociclina

TCAs - Tetraciclina

TG – Termogravimetria

DTG – Termogravimetria Derivada

DTA – Análise Térmica Diferencial

DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

TG-FTIR - Termogravimetria acoplada ao espectrofotômetro na região vibracional do infravermelho

1. INTRODUÇÃO

O uso dos antibióticos ganhou destaque na humanidade por volta de 1940 com a demonstração feita pelo farmacologista Howard Florey e seus colaboradores, quando descobriram o potencial da penicilina como um agente antibiótico^{1,2}. Os antibióticos são compostos químicos que combatem infecções bacteriana tanto nos seres humanos, quanto nos outros animais³. Eles são considerados antimicrobianos, pois geralmente atuam destruindo a parede celular bacteriana, levando à sua morte, assim como agem inibindo o seu crescimento e multiplicação celular⁴.

As tetraciclinas estão nesse grupo de fármacos e foram descobertas em 1940, porém o seu uso terapêutico para saúde humana iniciou-se apenas na década de 1950⁵. Elas são agentes de amplo espectro bacteriano exibindo atividade tanto em bactérias Gram-positivas quanto Gram-negativas, além de parasitas, protozoários e outros⁵.

Suas propriedades antimicrobianas favoráveis, baixo custo e a ausência de efeitos colaterais, levaram ao seu uso extensivo no tratamento de infecções humanas e veterinária ⁵. Algumas das tetraciclinas são recomendadas para a profilaxia de malária, causada pelo parasita do gênero *Plasmodium*⁶. Além disso, esse grupo de fármacos é dividido nas tetraciclinas naturais, semissintéticas de segunda geração e terceira geração. Entre elas, a doxiciclina (Dox) e a meclociclina (Meclo) apresentam-se compostos de grande importância. A Dox é usada no tratamento de pneumonia bacteriana, acne, infecções por clamídia, doença de Lyme, cólera, tifo e sífilis⁷. Já a Meclo é geralmente utilizada em infecções na pele, como no tratamento de *acne vulgaris* e é um antibiótico totalmente insolúvel em água⁸. As representações das fórmulas estruturais da Dox e da Meclo são mostradas na Figura 1.

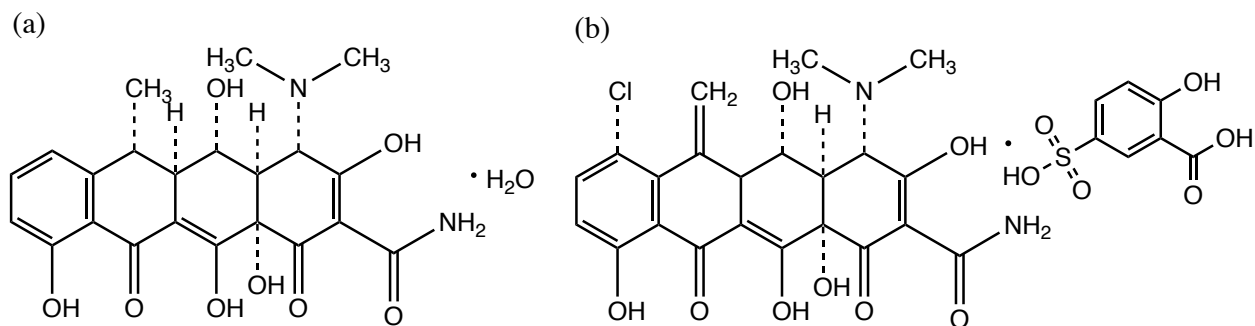


Figura 1. Fórmulas estruturais da (a) doxiciclina monoidratada e (b) sulfossalicilato de meclociclina

Atualmente há uma questão preocupante quanto ao destino dos resíduos das tetraciclina, que podem promover a evolução de microrganismos resistentes a antibióticos e as consequências para a saúde humana⁹. Somado a isso, devido ao seu uso bastante disseminado, se mostram onipresentes em diferentes nichos ecológicos uma vez que, após a medicação, mais de 70% das tetraciclina são excretados e liberadas no meio ambiente na sua estrutura ativa, por meio de fezes e urina de humanos e outros animais¹⁰. Nesse contexto, o destino e o efeito de seus metabólitos ainda não são totalmente conhecidos e se mostram preocupantes. Alguns artigos discutem o destino e a toxicidade das tetraciclina no meio ambiente, assim como a sua determinação por meio de diferente métodos.

Uma revisão bibliográfica realizada no período 2010-2021, revelou artigos publicados que descrevem a determinação das TCAs em diversos tipos de amostras, por diferentes técnicas, como espectrofotometria¹¹, cromatografia¹²⁻¹⁴, eletroquímica¹⁵⁻¹⁷, eletroquimioluminescência¹⁸, quimioluminescência¹⁹⁻²⁰ e espectroscopia²¹.

Embora existam diversos trabalhos sobre as tetraciclina, a literatura carece de estudos que descrevem a análise térmica desses antibióticos, principalmente a Dox e a Meclo.

Alguns exemplos de estudos termoanalíticos sobre a Dox são os trabalhos de Phaechamud e colaboradores²², que estudaram o comportamento térmico e viscoelástico de micropartículas e géis de doxiciclina junto com solventes. Eles apresentaram curvas TG/DTA e DSC dos solventes e do antibiótico puro e observaram melhora na estabilidade térmica quando houve a mistura de ambos.

Santos e colaboradores²³ preparam duas novas formas cristalinas da Dox (DOX • HNO₃ • 0.5H₂O e DOX • HAc • 2H₂O) e caracterizaram essas novas formas utilizando

diversas técnicas, como difração de raios X (DRX), TG e DSC, além dos testes de solubilidade. Os autores utilizaram as técnicas termoanalíticas para determinar a ordem de estabilidade dos cristais, comparando com as formas já conhecidas. Segundo eles, a nova forma $\text{DOX} \cdot \text{HNO}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ se mostrou mais solúvel que as demais. Outros trabalhos utilizando técnicas termoanalíticas para a caracterização de materiais, como filmes ou emulsões adicionando a DOX ²⁴⁻²⁵.

Por sua vez, estudos envolvendo a análise termoanalítica da meclociclina não foram encontrados na literatura.

Portanto, pode-se afirmar que poucos estudos termoanalíticos foram feitos com estes dois fármacos, o que demonstra a necessidade de estudos que contribuam para o entendimento de suas características térmicas, visto que a literatura ainda é escassa em relação ao comportamento térmico de diversos fármacos.

Assim, este trabalho se propõe a desenvolver estudos do comportamento térmico da doxiciclina e da meclociclina, buscando acompanhar processos físicos, como fusão e cristalização, definir a estabilidade térmica e mecanismos de decomposição, associando-se técnicas como TG, DTG, DTA, DSC e estudo de gases emanados durante a decomposição por TG-FTIR.

2. OBJETIVO

- Investigar o comportamento térmico da doxiciclina monoidratada e sulfossalicilato de meclociclina por termogravimetria, calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria acoplada à espectroscopia vibracional na região do infravermelho, para determinação dos mecanismos de decomposição e comportamento térmico.

3. EXPERIMENTAL

3.1. Reagentes

Os fármacos utilizados, doxiciclina monoidratada e sulfossalicilato de meclociclina, foram obtidos da empresa Sigma-Aldrich com pureza rotulada de 99,8% e >99% respectivamente, tendo sido utilizados como recebidos.

3.2. Equipamentos

3.2.1. Termogravimetria (TG/DTG/DTA)

As medidas de termogravimetria foram obtidas em módulo simultâneo TG/DTG/DTA Q600 gerenciado pelo programa TA Universal Analysis 2000 Thermal Advantage for Q Series, ambos da TA Instruments.

3.2.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas em um módulo calorimétrico DSC Q10, com acessório de resfriamento “*Refrigerating Cooling System (RCS)*”, e gerenciado pelo software TA Universal Analysis 2000 Thermal Advantage for Q Series, ambos da TA Instruments.

3.2.3. TG e TG-FTIR (Termogravimetria acoplada ao espectrofotômetro na região vibracional do infravermelho)

Para obtenção de espectros vibracionais na região do infravermelho e na análise dos gases emanados foi utilizado um modelo termogravimétrico Q600 da TA Instrumentos acoplado a um espectrofotômetro Nicolet S10.

4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.1. Termogravimetria (TG) e Termogravimetria Derivada (DTG)

As curvas termogravimétricas da Dox foram obtidas em atmosfera dinâmica de ar seco e nitrogênio, a uma vazão de 50 mL min⁻¹, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, no intervalo de temperatura de 25 a 1000 °C. Foram utilizados suportes de amostra abertos, de α -alumina e massa de amostra em nitrogênio e ar de 6,09 e 7,18 \pm 0,1 mg, respectivamente, pesadas com precisão de \pm 1 μ g, na própria termobalança.

Nas curvas termogravimétricas da Meclo foi utilizado as mesmas condições anteriores, todavia, com massas de amostra em nitrogênio e ar de 7,01 e 7,00 \pm 0,1 mg, respectivamente, pesadas com precisão de \pm 1 μ g, na própria termobalança.

Para avaliar a hidratação e/ou higroscopicidade da Meclo, uma quantidade suficiente de amostra foi aquecida a 100 °C e mantida sob pressão reduzida em uma estufa a vácuo durante 24h. A amostra foi então armazenada, sob pressão reduzida, em uma placa de Petri (60 mm) aberta, no interior de um dessecador contendo no fundo uma outra placa de Petri (90 mm), também aberta, na qual foi colocado um pouco de algodão embebido em água. Frações de 7,0 \pm 0,1 mg do fármaco foram retiradas após 0, 48; 96 e 192 h de exposição à umidade e submetidas a termogravimetria entre temperatura ambiente e 100 °C, para avaliar o teor de umidade absorvida. A umidade relativa no interior do dessecador foi medida em 99% e a temperatura variou entre 26 \pm 4 °C, ambas medidas com auxílio de um termohigrômetro (Minipa, MT242A).

As curvas DTG foram obtidas a partir das curvas TG, usando o software Universal Analysis (TA Instruments).

4.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Na obtenção das curvas DSC a razão de aquecimento utilizada foi de 10 °C min⁻¹, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão = 50 mL min⁻¹), suporte de

amostra em alumínio fechado com orifício no centro da tampa ($\phi = 0,7$ mm), massa da amostra de $4,5 \pm 0,1$ mg, pesada em balança analítica com precisão de $\pm 0,1$ mg, em um intervalo de temperatura de -50 °C a 185 °C, usando-se a modalidade ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento. Para a medida da Meclo foi utilizado a mesma massa, razão de aquecimento e o mesmo ciclo, porém com um intervalo de temperatura de -50 °C a 220 °C.

4.3. TG-FTIR

Para a termogravimetria acoplada à espectroscopia vibracional na região do infravermelho, em fase gasosa, foi utilizado a termobalança SDT-Q600 acoplada ao espectrômetro Nicolet S10. As medidas foram feitas sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 60 mL min^{-1} . A variação de temperatura foi de 25 até 1000 °C, com uma razão de aquecimento de 10 °C min^{-1} . A região analisada foi de 4000 - 500 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} . A temperatura na cela de gás 250 °C e na linha de transferência foi 230 °C. A quantidade de massa foi de 16 mg ($\pm 0,1$ μg). A linha de transferência consiste em um tubo isolado de aço inoxidável de 1200 mm de comprimento e 2 mm de diâmetro interno.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 – Estudos termoanalíticos da doxiciclina monoidratada

O comportamento térmico da Dox, foi investigado por termogravimetria em atmosfera de nitrogênio, a partir da temperatura ambiente até 1000 °C.

Em nitrogênio, de acordo com as curvas apresentadas na Figura 2, a amostra desidrata-se a partir da temperatura ambiente até 144 °C, perdendo $4,33\%$ de sua massa inicial, sugerindo a saída da água de hidratação. A partir de 144 °C, a doxiciclina se decompõe em três etapas de 144 a 237 °C, 237 a 512 °C e 512 a 1000 °C, com perdas de massa de $18,7$, $23,19$ e $18,31$ %, respectivamente. Ao final da medida, $39,8\%$ de massa inicial foi obtida como resíduo.

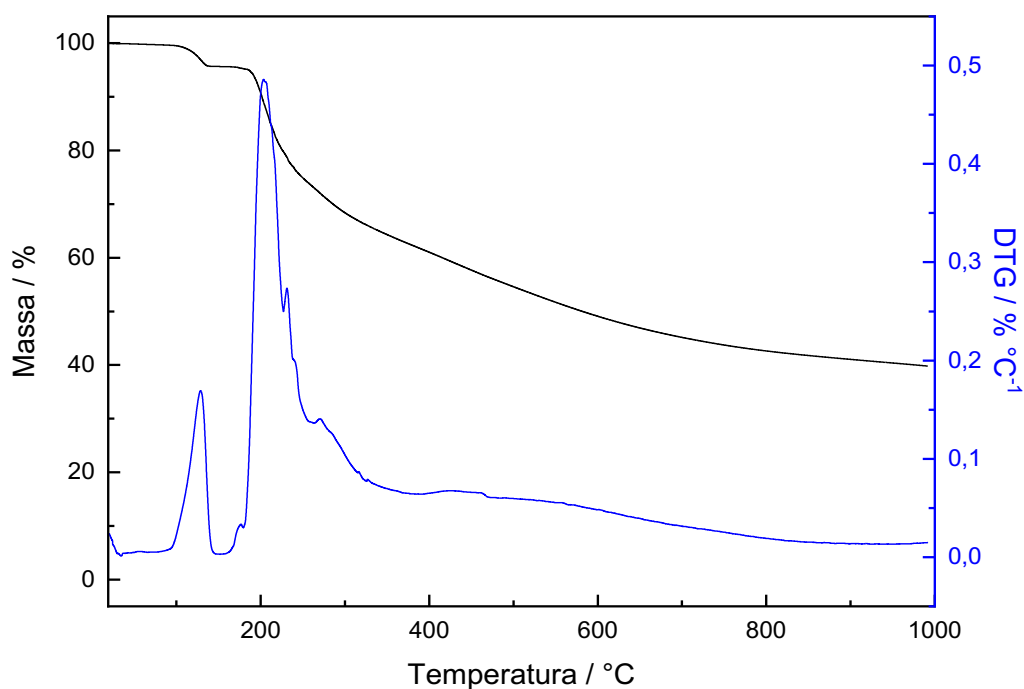


Figura 2. Curva TG/DTG da doxiciclina monoidratada, sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, em suporte de amostra aberto de α -alumina com massa de 6,09 mg.

Foi também obtida uma curva termogravimétrica da Dox sob atmosfera de ar seco, nas mesmas condições anteriores. As curvas TG/DTG, são apresentadas na Figura 3.

Em atmosfera ar seco, a doxiciclina se desidrata a partir da temperatura ambiente até $146 \text{ }^\circ\text{C}$, perdendo 4,0% de massa. Em seguida, o fármaco se decompõe em três etapas, de 146 até $242 \text{ }^\circ\text{C}$ e 252 a $474 \text{ }^\circ\text{C}$ e 474 a $641 \text{ }^\circ\text{C}$, perdendo 18,96, 23,05 e 52,64% respectivamente. Entre 641 e $1000 \text{ }^\circ\text{C}$ o resíduo permanece estável. Ao final da medida, 1,13% de massa inicial foi obtido como resíduo, devido à queima do material carbonizado.

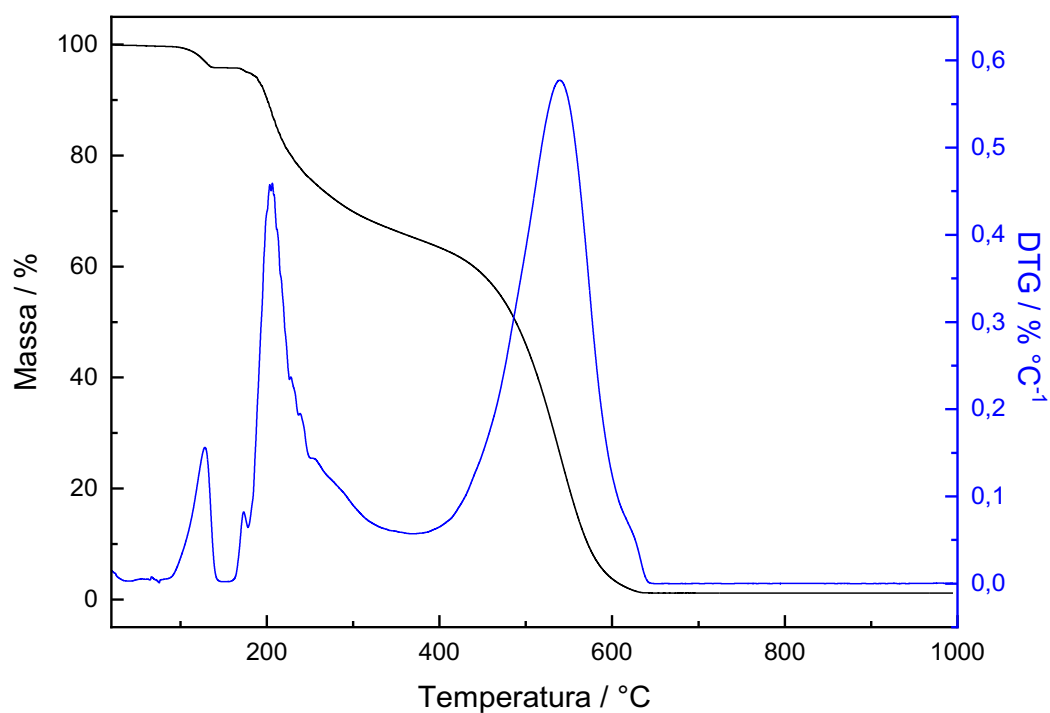


Figura 3. Curva TG/DTG da doxiciclina monoidratada, sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte aberto de α -alumina com massa de 7,18 mg.

Simultaneamente à medida termogravimétrica, foi realizada medida de análise térmica diferencial em nitrogênio. As curvas TG-DTA são apresentadas na Figura 4.

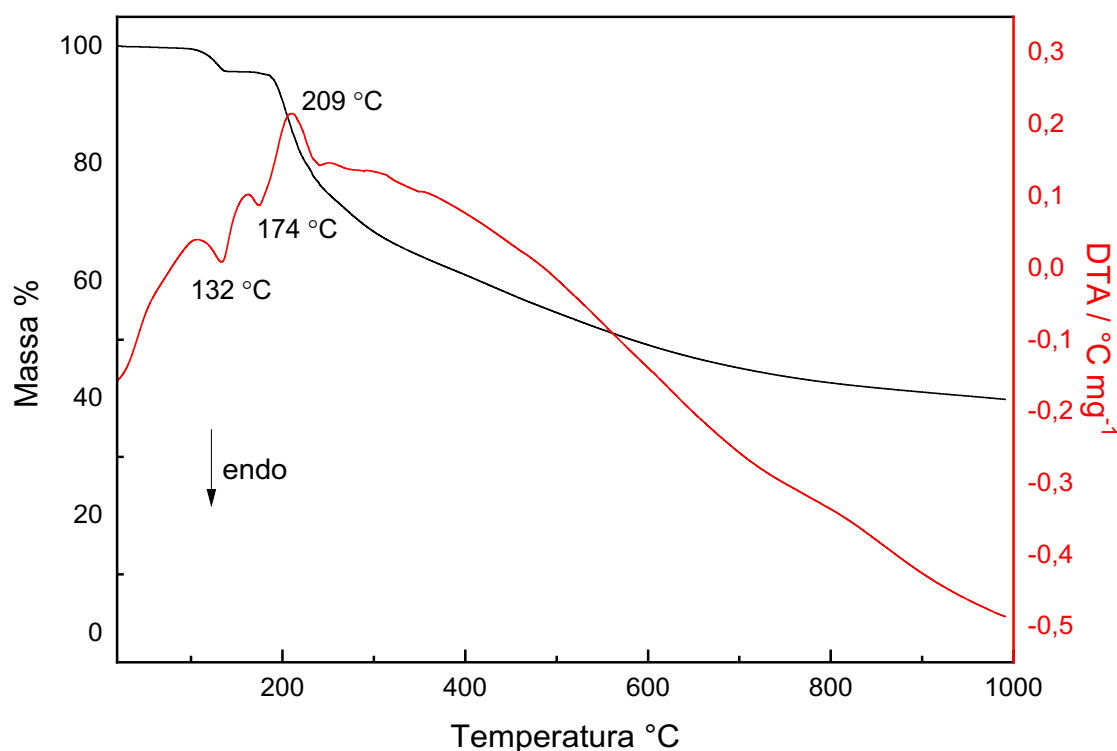


Figura 4. Curva TG/DTA da doxiciclina monoidratada, sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, em suporte amostra aberto de α -alumina, massa de 6,09 mg.

Na curva DTA em N_2 observaram-se dois picos endotérmicos, o primeiro em $132 \text{ }^\circ\text{C}$, referente à desidratação do fármaco. Já o segundo, em $174 \text{ }^\circ\text{C}$, foi atribuído à fusão da amostra. Finalmente, o pico exotérmico em $209 \text{ }^\circ\text{C}$ está relacionado à decomposição da doxiciclina monoidratada. Na literatura, encontra-se que o pico de fusão da Dox está em $174\text{-}177 \text{ }^\circ\text{C}$ ²⁶.

A curva DTA em ar (Figura 5) apresenta dois picos endotérmicos, o primeiro em $132 \text{ }^\circ\text{C}$ referente à desidratação da amostra. Já o segundo pico, em $174 \text{ }^\circ\text{C}$ é relativo à fusão da doxiciclina monoidratada. Os demais picos observados, são referentes à decomposição do fármaco e concordam com as observações da curva TG.

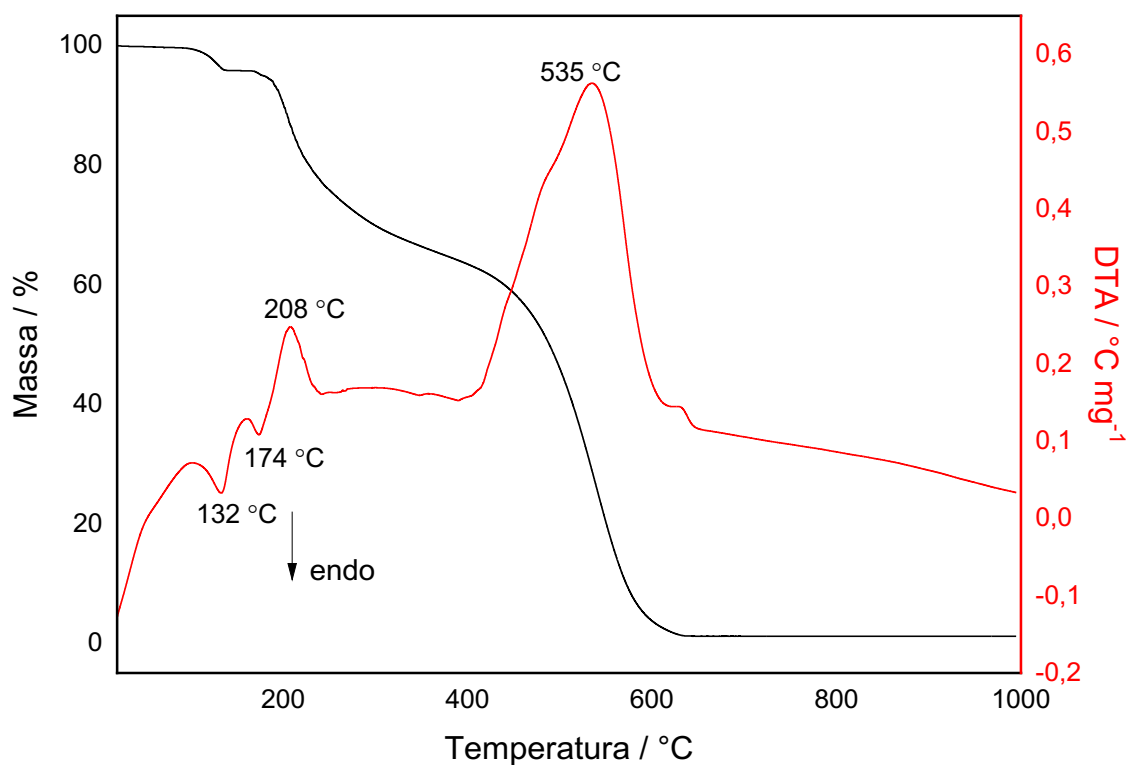


Figura 5. Curva TG/DTA da doxiciclina monoidratada, sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte amostra aberto de α -alumina, massa de 7,18 mg.

A Tabela 1 reúne a descrição dos eventos térmicos e dados quantitativos relativos às perdas de massa, assim como a natureza e temperatura dos picos do DTA.

Tabela 1. Propostas de etapas, intervalos de temperatura, perdas de massa, temperatura e natureza dos picos DTA, observados a partir das curvas TG/DTG e DTA, em atmosferas dinâmicas de N₂ e ar.

Processos	dados TG			Picos DTA / °C*
	T _{intervalo} / °C	Perda de massa / %		
		TG	Calculado	
Nitrogênio				
Dox.H ₂ O _(s) → Dox _(s) + H ₂ O _(g)	25 - 144	4,33	3,90	132 (endo)
Dox _(s) → Dox _(l)	-	-	-	174 (endo)
Dox _(l) → res 1 + HNCO + CO ₂	144,1 – 237	18,70	18,82	209 (exo)
res 1→ res 2 + (CH ₃) ₂ NH + CO + NH ₃	237 - 512	23,19	23,0	-
res 2 → pirólise do resíduo 2	512 - 1000	18,31	-	-
Resíduo pirolisado	1000	39,80	-	-
Ar				
Dox.H ₂ O _(s) → Dox _(s) + H ₂ O _(g)	25 – 146	4,0	3,90	132 (endo)
Dox _(s) → Dox _(l)	-	-	-	174 (endo)
Dox _(l) → res 1 + HNCO + CO ₂	146 – 242,41	18,96	18,82	208 (exo)
res 1→ res 2 + (CH ₃) ₂ NH + CO + NH ₃	252 – 474	23,05	23,0	535 (exo)
Res 2 → queima do resíduo 2	474-641	52,64		
Resíduo de material carbonizado	641	1,13	-	-

* endo = endotérmico; exo = exotérmico

Curvas DSC da Dox foram obtidas sob atmosfera de nitrogênio, na modalidade de ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento, na faixa de temperatura entre -50 °C e 185 °C, como apresentado na Figura 6.

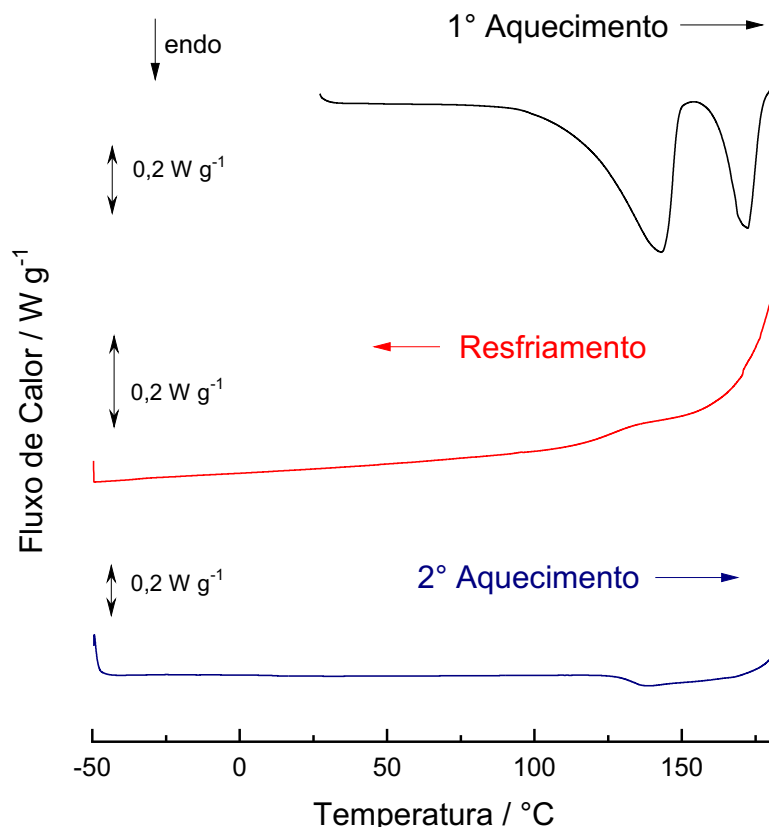


Figura 6. Curva DSC da doxiciclina monoidratada, sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 50 mL min^{-1}), suporte amostra em alumínio fechado com orifício central na tampa ($\phi = 0,7 \text{ mm}$), em ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento ($5,0 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$), massa de 4,5 mg.

Nas curvas de DSC observaram-se dois picos endotérmicos em 151,1 $^{\circ}\text{C}$ e 174,6 $^{\circ}\text{C}$, durante o primeiro aquecimento. O primeiro é referente à desidratação da amostra, cuja integração da área sob o mesmo sugere os valores de $\Delta H = 110,6 \text{ J g}^{-1}$ e o segundo refere-se à fusão do fármaco $\Delta H_f = 36,97 \text{ J g}^{-1}$. Em seguida, na etapa de resfriamento, um desvio da linha de base em 124 $^{\circ}\text{C}$ (*midpoint*), observado entre 130-110 $^{\circ}\text{C}$, foi atribuído a uma transição termodinâmica de segunda ordem típica de materiais amorfos.

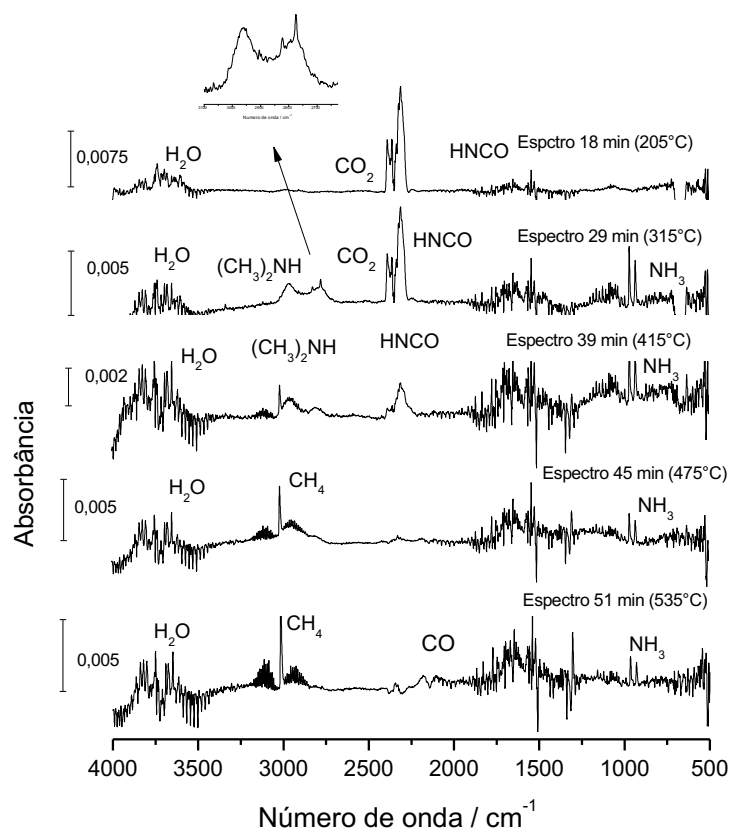
Isso representa uma variação de entropia da ordem de

$$\Delta S = -\frac{110,6 \text{ Jg}^{-1}}{447,15 \text{ K}} = -0,24 \text{ Jg}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

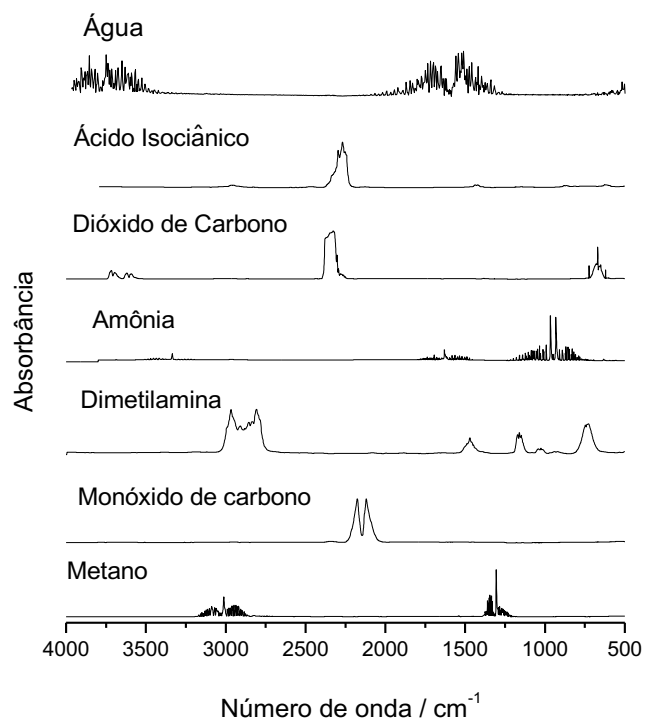
ou $\Delta S = -113,75 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$, se considerada a massa molar de $462,4 \text{ g mol}^{-1}$ para a Dox.

Os gases liberados durante a medida termogravimétrica foram analisados por TG-FTIR, o qual mostrou espectros com maior intensidade em 18, 29, 39, 45 e 51 min de análise, (respectivamente em 205, 315, 435, 475 e 535 °C), representados na Figura 7, juntamente com os espectros da base de dados Hummel Polymer Sample Library of Omnic 9 software²⁷, para comparação e identificação dos componentes.

Comparando os espectros da base de dados com aqueles dos gases emanados da amostra, em 18, 29 e 39 min (205, 315 e 435 °C), Figura 7, pode-se dizer que os voláteis incluem ácido isociânico, dimetilamina, água, dióxido de carbono e amônia, sendo esses dois últimos provenientes da decomposição do ácido isociânico, em concordância com o trabalho de Cervini e colaboradores²⁸. Em 45 e 51 min (respectivamente, 475 e 535 °C) há continuação da liberação de água e amônia, entretanto, também podem ser vistos sinais referentes a liberação de metano e monóxido de carbono.



(a)



(b)

Figura 7. Espectros de FTIR dos produtos gasosos emanados durante a decomposição da doxiciclina monoidratada. (a) Espectros experimentais, (b) espectros da base de dados Hummel Polymer Sample Library of Omnic 9 software²⁷.

Com base nos resultados das curvas termoanalíticas associadas aos estudos de gases envolvidos, propõem-se um mecanismo para o comportamento térmico da Dox, conforme representado na Figura 8.

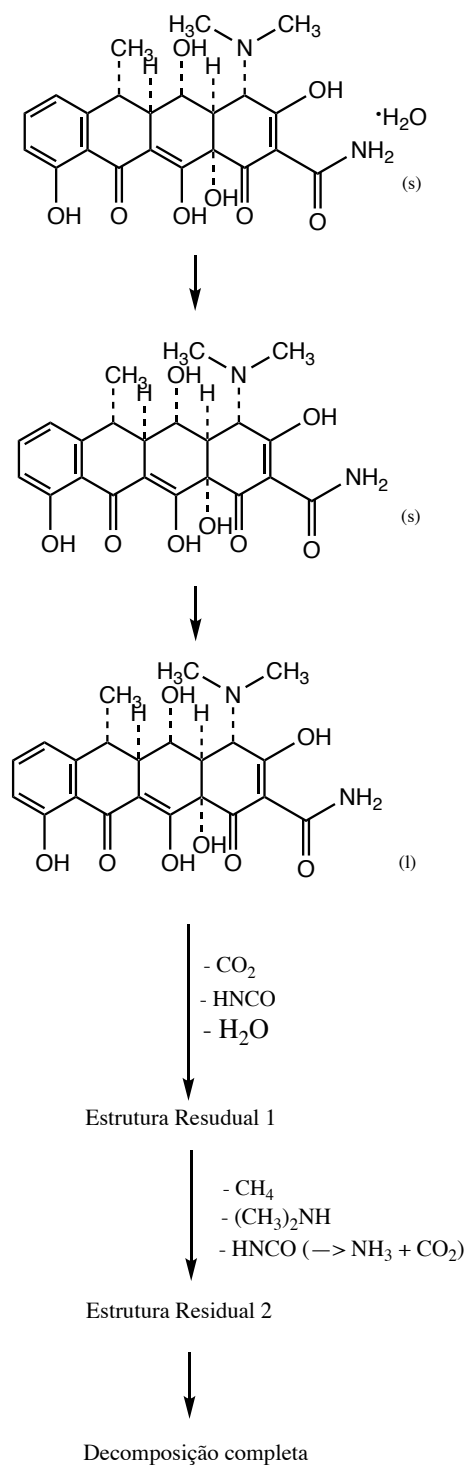


Figura 8. Mecanismo proposto para o comportamento térmico da doxiciclina monoidratada em N_2 .

Esse mecanismo está de acordo com trabalhos anteriores²⁸, segundo os quais a decomposição se inicia pela saída dos grupos acetamida, hidroxila e dimetilamina.

De acordo com o trabalho previamente publicado pelo grupo²⁸, na decomposição térmica da tetraciclina e da clorotetraciclina, os gases NH_3 e CO_2 são provenientes da decomposição do ácido isociânico na linha de transferência do TG-FTIR.

A partir dos dados obtidos anteriormente, foi possível sugerir o mecanismo de decomposição da doxiciclina, como apresentado na Figura 8.

Na Figura 9 é apresentado o gráfico de absorvância em função do número de onda e tempo, o qual é possível ver com clareza a ordem de saída dos gases emanados durante a decomposição da Dox.

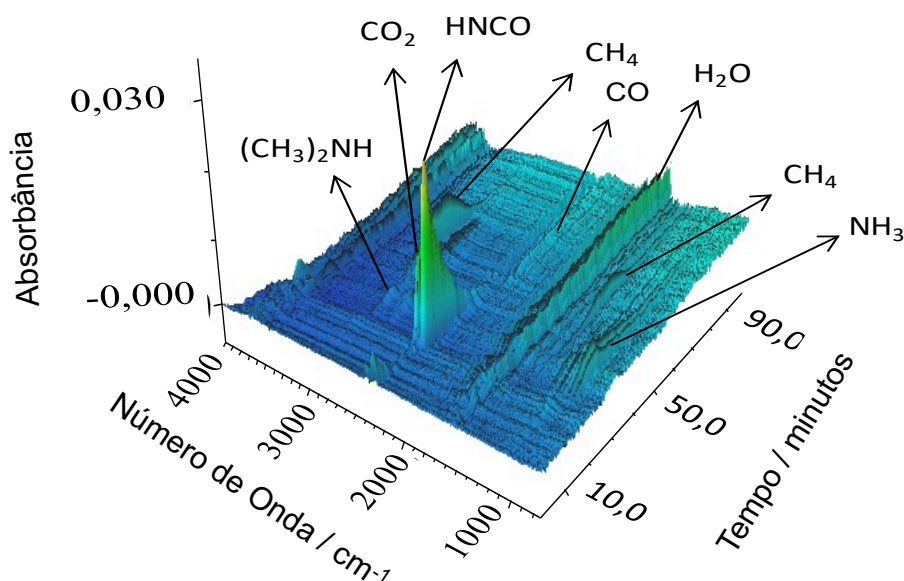


Figura 9. Espectro de FTIR em 3D dos gases emanados durante a decomposição da doxiciclina monoidratada, ao longo do tempo, em atmosfera inerte.

5.2 – Estudos termoanalíticos do sulfossalicilato de meclociclina

O comportamento térmico da Meclo foi investigado por termogravimetria em atmosfera de nitrogênio, a partir da temperatura ambiente até 1000 °C. A Figura 10 apresenta as curvas TG/DTG em N₂.

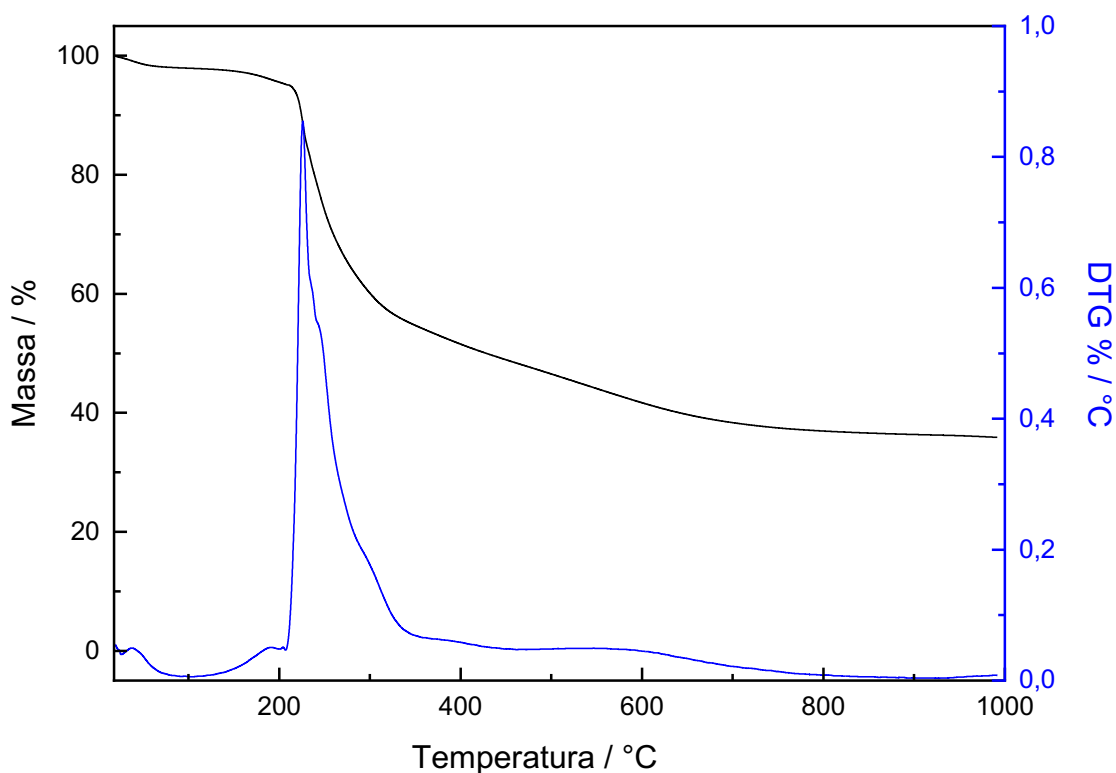


Figura 10: Curva TG/DTG do sulfossalicilato de meclociclina, sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de amostra aberto de α -alumina com massa de 7,01 mg.

Em nitrogênio, as curvas apresentadas na Figura 10 mostraram que a amostra passa por desidratação da temperatura ambiente até 163 °C, com perda de 2,64%. As temperaturas relativamente baixas envolvidas neste processo sugerem que se trata de água fracamente ligada.

A segunda e terceira perda de massa de 163 a 263 °C e 263 a 864 °C, com perdas de 28,58 e 32,02%, respectivamente, se referem à decomposição do fármaco, na qual são divididas em dois ciclos. De 864 até 1000 °C o resíduo permanece estável. Ao final da medida 35,87% da massa inicial foi obtida como resíduo.

Foi também realizada uma medida termogravimétrica em atmosfera de ar seco, nas mesmas condições anteriores. As curvas TG/DTG, em ar, são apresentadas na Figura 11.

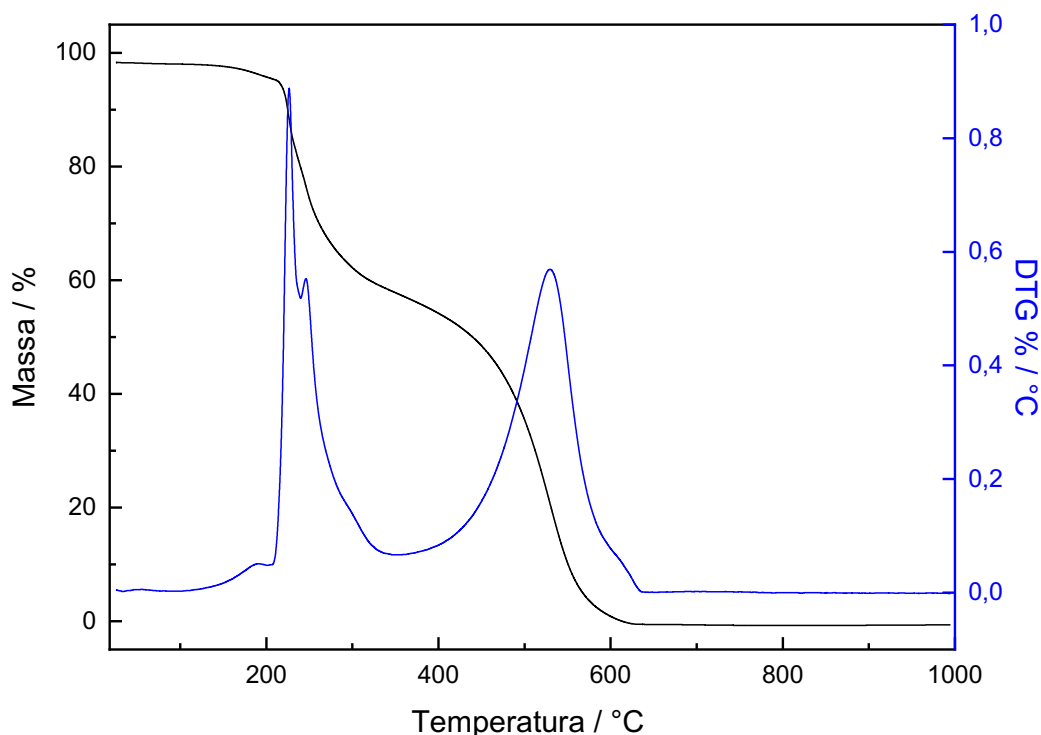


Figura 11: Curva TG/DTG da meclociclina, sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de amostra aberto de α -alumina com massa de 7,00 mg.

Em atmosfera ar seco, a meclociclina se desidrata a partir da temperatura ambiente até 171 °C, perdendo 2,61% de massa. Em seguida, o fármaco se decompõe em duas etapas, de 171 até 268 °C e 268 até 642 °C, perdendo 28,95 e 68,34%, respectivamente. Na primeira etapa tem-se a decomposição do contra-íon sulfossalicilato, com emissão de SO₂, como discutido mais adiante neste texto.

Entre 642 e 1000 °C o resíduo permanece estável. Ao final da medida, 0,083% de massa inicial foi obtido como resíduo, devido à queima do material carbonizado.

Simultaneamente à medida de termogravimetria, foi realizada medida de análise térmica diferencial em nitrogênio. As curvas TG/DTA são apresentadas na Figura 12.

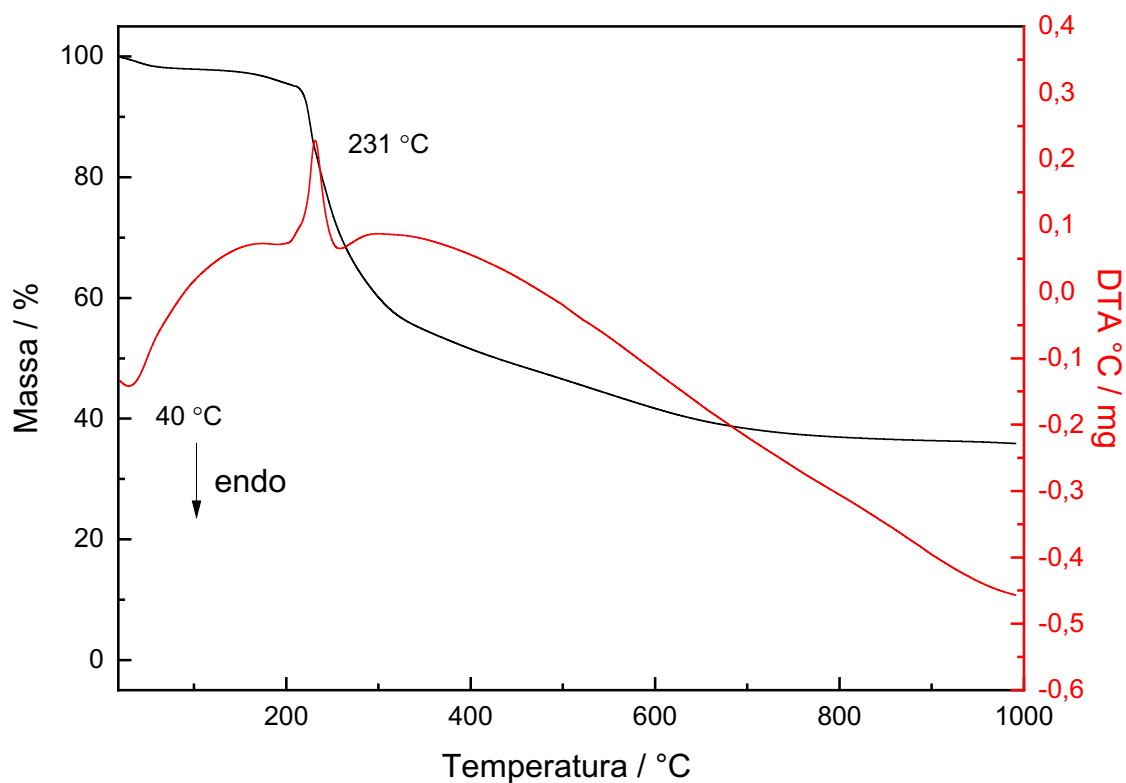


Figura 12: Curva TG/DTA do sulfossalicilato de meclociclina, sob atmosfera de N_2 (vazão: 50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento $10^\circ\text{C min}^{-1}$, em suporte amostra aberto de α -alumina, com massa de 7,01 mg.

Na curva DTA em N_2 , observou-se um pico endotérmico de desidratação em 40°C e outro, exotérmico, em 231°C , referente à decomposição do fármaco. Também foi feita uma medida de análise térmica diferencial em ar. As curvas TG-DTA são apresentadas na Figura 13.

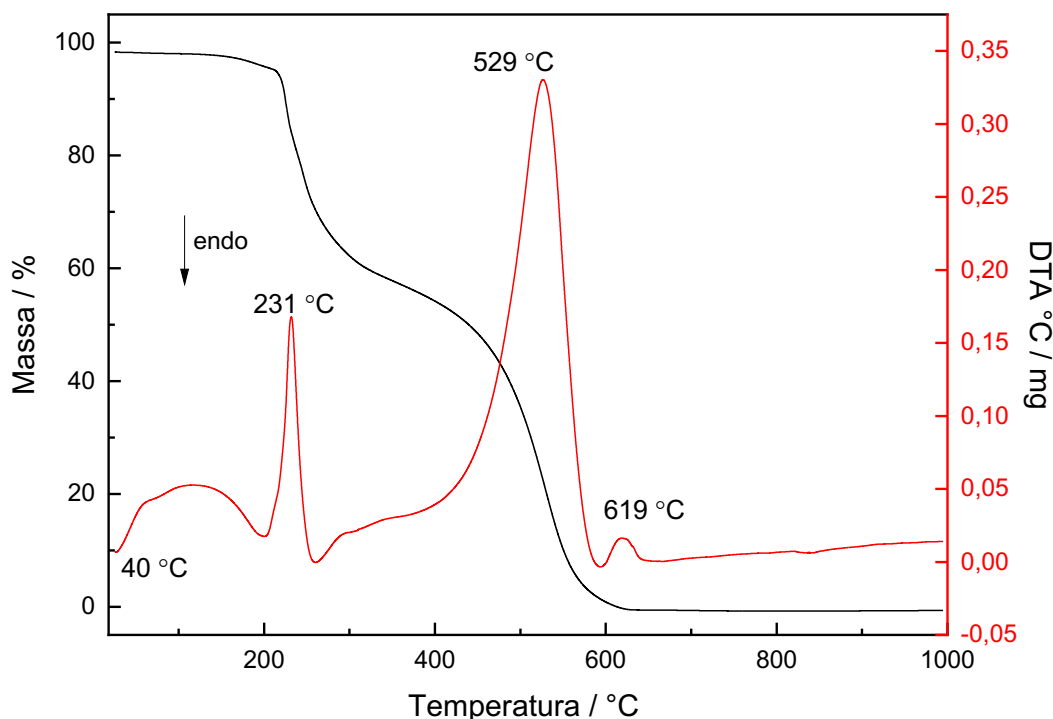


Figura 13: Curva TG/DTA da meclociclina, sob atmosfera dinâmica de ar (vazão: 50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento 10 °C min^{-1} , em suporte amostra aberto de α -alumina, massa de 7,00 mg.

A curva DTA em ar, Figura 13, apresenta três picos exotérmicos, em 231, 529 e 619 °C referente à decomposição do fármaco.

Foi feito um estudo para investigar o comportamento da água contida na amostra. A Figura 14 apresenta as curvas TG e TG/DTG em N_2 para as amostras mantidas sob atmosfera úmida durante 0, 2, 4 e 8 dias, após serem secas em estufa a vácuo 60 °C por 24h.

De acordo com as curvas apresentadas na Figura 14, a amostra original desidratou-se a partir da temperatura ambiente até 100 °C, perdendo 0,66% de sua massa inicial, sugerindo que a água é fracamente ligada. Quando a amostra fica armazenada em um dessecador com temperatura média de $26 \pm 4 \text{ °C}$ e 99,0% de humidade relativa do ar durante dois, quatro e oito dias. As perdas de massa até 100 °C foram de 1,96; 2,85 e 12,31%, respectivamente. A partir disso, percebe-se que o sulfossalicilato de meclociclina é higroscópico.

A Tabela 2 reúne a descrição dos eventos térmicos e dados quantitativos relativos às perdas de massa, assim como a natureza e temperatura dos picos do DTA.

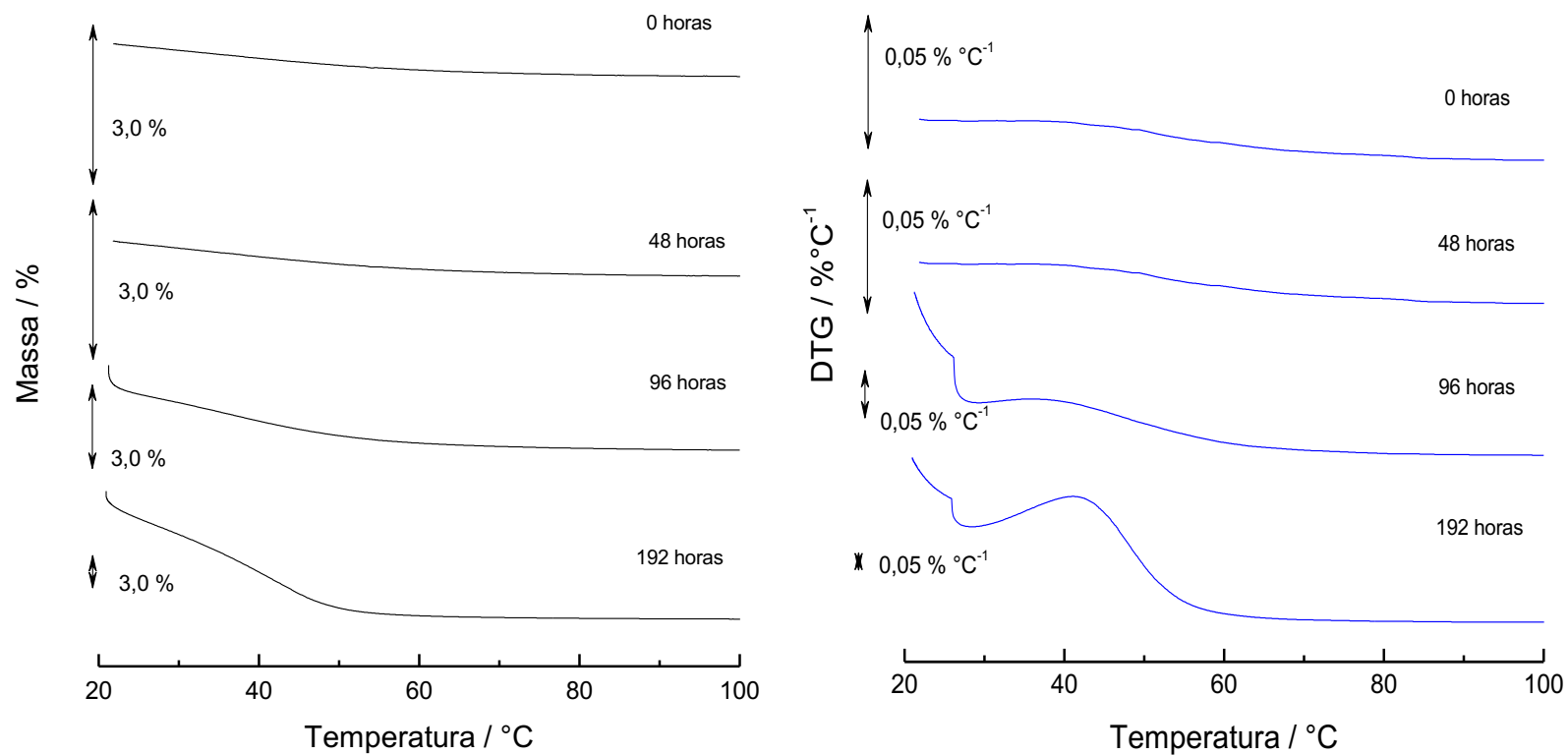


Figura 14. (a) curvas TG e (b) DTG da meclociclina sob atmosfera dinâmica de N₂, vazão de 50 ml min⁻¹, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, em suporte aberto de α -alumina com massa de 5,5 mg (\pm 0,1 mg), armazenadas em um dessecador com temperatura média de 26 ± 4 °C e 99,0% de humidade relativa do ar.

Tabela 2. Propostas de etapas, intervalos de temperatura, perdas de massa, temperatura e natureza dos picos DTA, observados a partir das curvas TG-DTG e DTA, em atmosferas dinâmicas de N₂ e ar.

Processos	Dados TG			Pico DTA / °C*
	T _{intervalo} / °C	Perda de massa / %		
		TG	Calculado	
Nitrogênio				
Meclo.Sal _(s) → Meclo.Sal _(s) + H ₂ O umidade _(g)	25 - 163	2,64	2,59	40 (endo)
Meclo.Sal _(s) → HNCO + CO ₂ + SO ₂ + CO + NH ₃ + Res 1	163 - 263	28,58	28,22	231 (exo)
Res 1 → pirólise do Res 1	263 - 864	32,02	-	-
Resíduo pirolisado	864	35,87	-	-
Ar				
Meclo.Sal _(s) → Meclo.Sal _(s) + H ₂ O umidade _(g)	25-171	2,61	2,59	40 (endo)
Meclo.Sal _(s) → HNCO + CO ₂ + SO ₂ + CO + NH ₃ + Res 1	171 - 268	28,95	28,22	231 (exo)
Res 1 → queima do Res 1	268 - 642	68,34	-	529; 619 (exo)
Resíduo de material carbonizado	642	0,083	-	-

* endo = endotérmico; exo = exotérmico

Amostras de Meclo também foram submetidas à análise por DSC sob atmosfera de nitrogênio, na modalidade ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento, na faixa de temperatura entre -50 °C a 220°C, como apresentado na Figura 15.

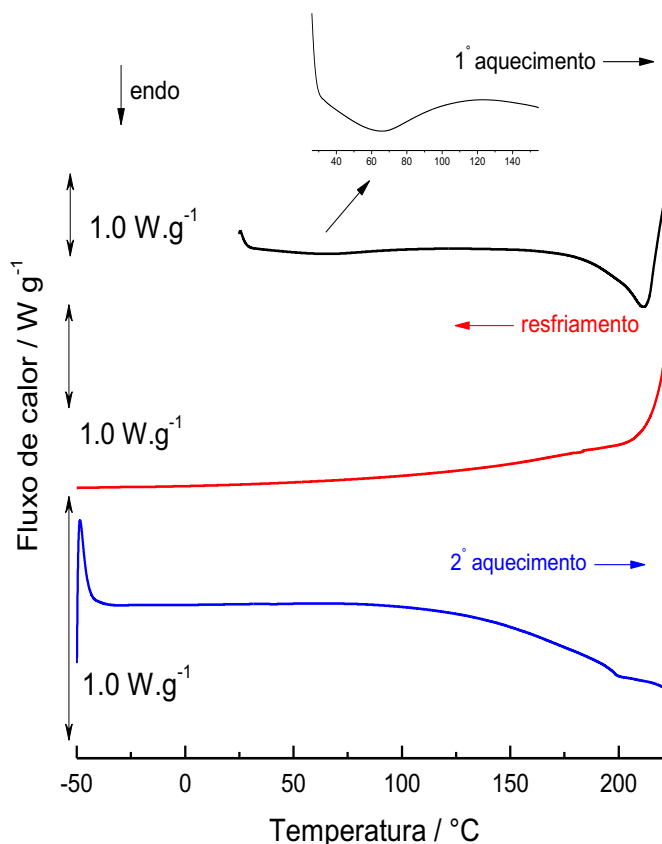
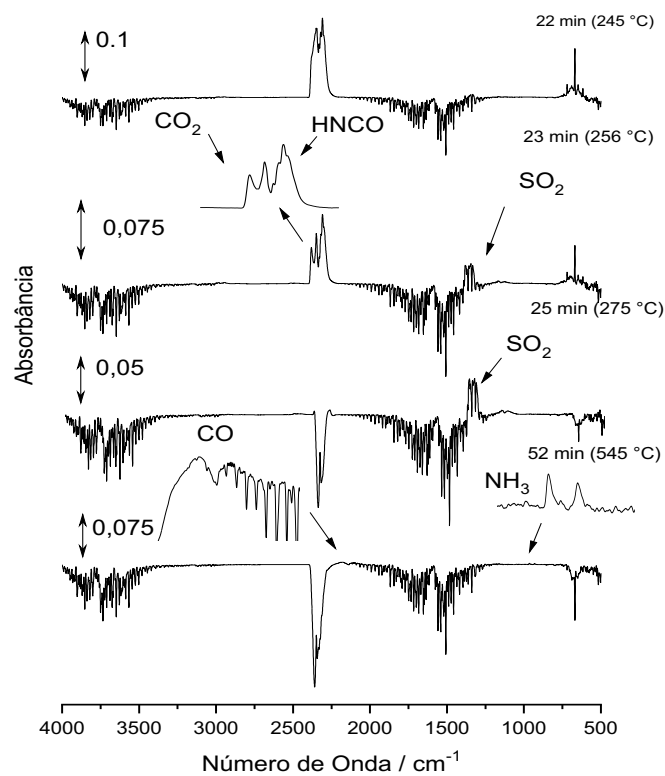


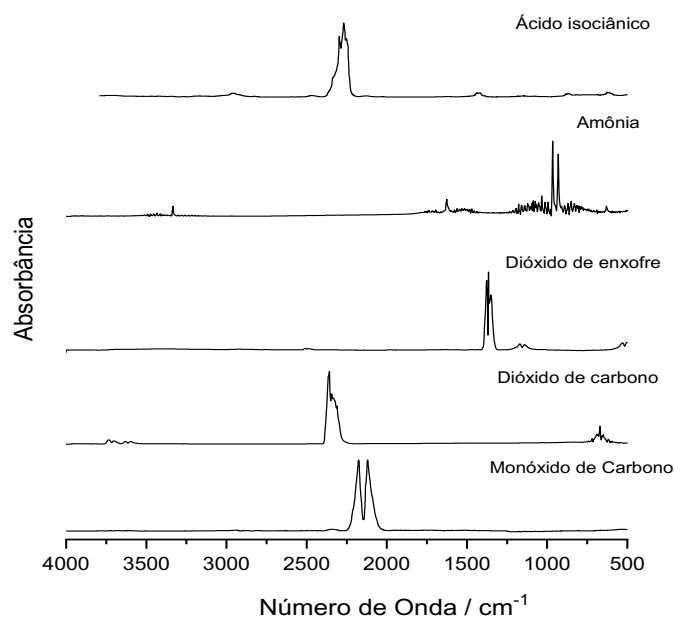
Figura 15. Curva DSC do sulfossalicilato meclociclina, sob atmosfera dinâmica de N_2 (vazão: 50 mL min^{-1}), suporte amostra em alumínio fechado com orifício central na tampa ($\phi = 0,7 \text{ mm}$), em ciclos de aquecimento-resfriamento-aquecimento, massa de 4,6 mg.

Nas curvas DSC, durante o primeiro aquecimento, observou-se um pico largo endotérmico em 60 °C, referente à vaporização da umidade, fracamente ligada à amostra. No resfriamento e, em seguida, no segundo aquecimento, as curvas não apresentaram nenhuma variação significativa de energia.

Os produtos gasosos da decomposição térmica da amostra foram analisados por TG-FTIR e os espectros mais relevantes seguem junto com os espectros da base de dados Hummel Polymer Sample Library of Omnic 9 software²⁷ Figura 16.



(a)



(b)

Figura 16. Espectros de FTIR dos produtos gasosos emanados durante a decomposição do sulfossalicilato de meclociclina. (a) Espectros experimentais, (b) espectros de padrões da base de dados.

Os espectros de FTIR dos gases liberados mostraram sinais significativos a partir de 22 minutos (245 °C), os quais se intensificaram em 25 e, posteriormente em

52 minutos (respectivamente em 275 °C e 545 °C), como apresentado na Figura 16. Esses sinais foram comparados com espectros de padrões em fase gasosa, da base de dados *Nicolet TGA Vapor Phase and EPA Vapor Phase database library contained in the Omnic 9.0 software (Thermo Scientific)*.

Analizando os espectros dos gases da database na Figura 16, em 22 minutos (245 °C), pode-se dizer que a saída dos gases se inicia com liberação de dióxido de enxofre, ácido isociânico e dióxido de carbono. Já em 25 e 52 minutos (respectivamente 275 °C e 545 °C), há a continuação da saída de dióxido de enxofre em um primeiro momento e amônia e monóxido de carbono no segundo. Nos espectros tomados aos 22 minutos (245 °C) há uma sobreposição de bandas, a qual é mostrada detalhadamente na Figura 17, juntamente com os espectros da base de dados, mostrando a saída concomitante de dióxido de carbono e ácido isociânico.

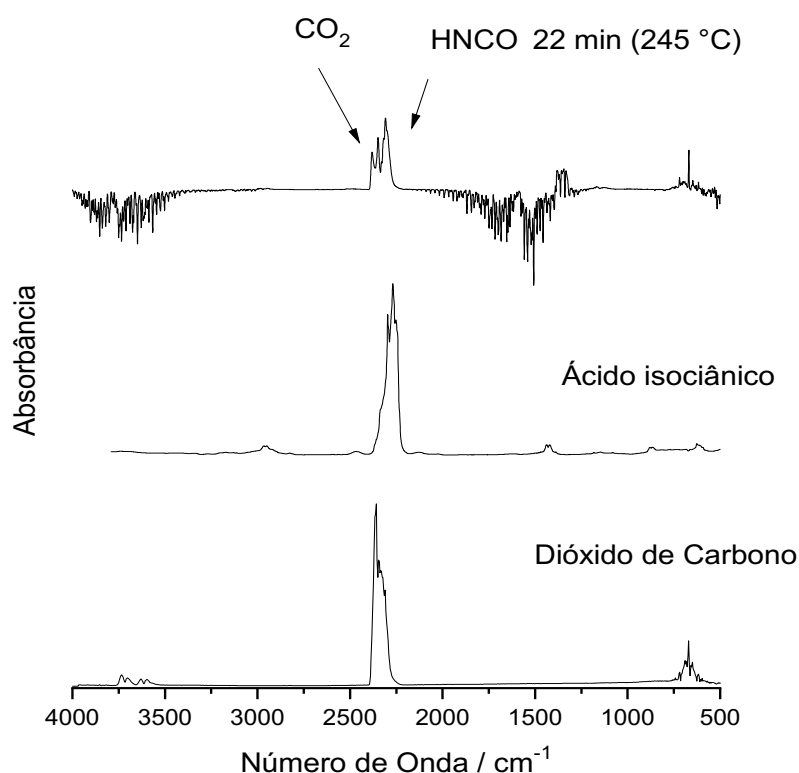


Figura 17. Espectros dos gases liberados aos 22 minutos mostrando a mistura de bandas sobrepostas, quando comparado com os espectros de ácido isociânico e dióxido de carbono da base de dados²⁷.

Na Figura 18 é apresentado o gráfico 3D de absorvância em função do número de onda e do tempo, no qual é possível ver com clareza a ordem de saída dos gases emanados durante a decomposição térmica da Meclo, sob N₂.

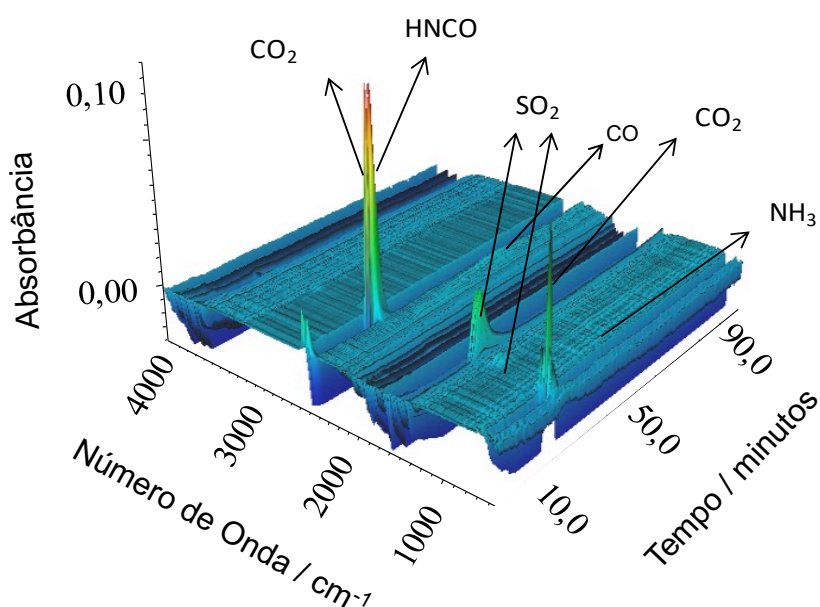


Figura 18. Espectro 3D de FTIR dos gases emanados durante a decomposição do sulfossalicilato de meclociclina ao longo do tempo, em atmosfera inerte.

Com base nos resultados das curvas termoanalíticas associadas aos estudos de gases evolvidos, propõem-se o mecanismo para o comportamento térmico da Meclo, conforme representado na Figura 19.

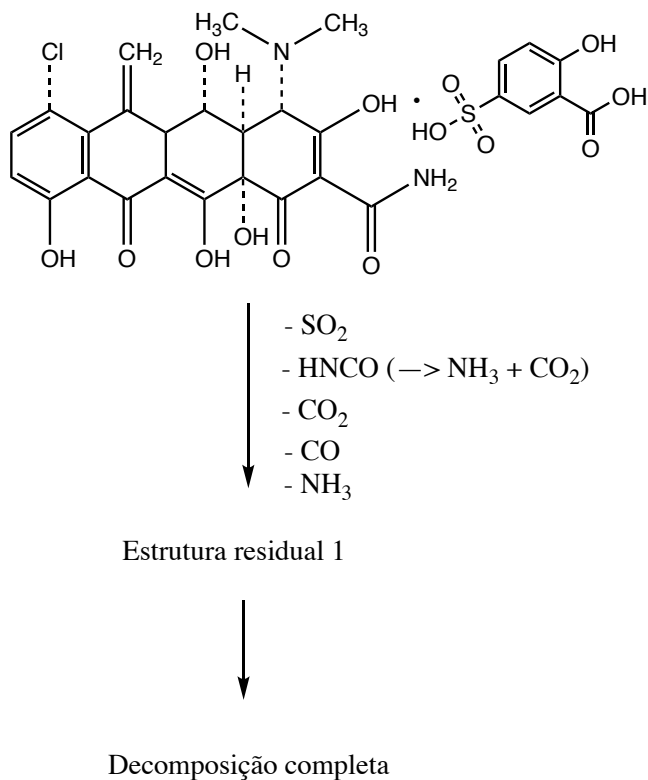


Figura 19. Mecanismo proposto para o comportamento térmico do sulfossalicilato de meclociclina em N_2 .

6. CONCLUSÃO

A curva TG revelou que doxiciclina monoidratada apresentou perdas de massa, tanto em N₂ e ar seco, devido à desidratação do fármaco. A decomposição em N₂ e ar seco ocorreram da mesma maneira, no entanto, a curva em ar apresentou uma perda a mais em função da queima do material carbonizado.

As curvas DSC revelaram dois picos endotérmicos referente a desidratação e fusão no primeiro aquecimento. Em seguida, na etapa de resfriamento, foi observado um desvio da linha de base atribuído a uma transição termodinâmica de segunda ordem, sem evidências de cristalização.

Os espectros TG-FTIR mostraram que a decomposição térmica da doxiciclina se inicia com a saída de ácido isociânico, dimetilamina, água, dióxido de carbono e amônia, com esses dois últimos provenientes da decomposição do ácido isociânico. Em um segundo momento ocorre a liberação de água e amônia, além de sinais relativos à liberação de metano e monóxido de carbono.

Já o sulfossalicilato de meclociclina, apresentou perdas de massa em N₂ e ar seco relativas à água fracamente ligada e testes de reidratação mostraram que a amostra é higroscópica. A decomposição em N₂ e ar seco ocorreram da mesma maneira, no entanto a curva em ar apresentou uma perda a mais relativo à queima do material carbonizado.

As curvas DSC apresentaram um pico largo endotérmico relacionado à perda de água fracamente ligada. Nas etapas de resfriamento e segundo aquecimento não foi revelado nenhum evento térmico.

Os espectros TG-FTIR mostraram que a decomposição térmica da meclociclina se inicia com a saída de dióxido de enxofre, ácido isociânico e dióxido de carbono e decomposição do sulfossalicilato. Na sequência, nota-se a saída de dióxido de enxofre, seguidos de amônia e monóxido de carbono.

REFERÊNCIAS

- 1 KOHL, L. ; DRMOTA, T. ; THI, C. D. D. ; CALLENS, M. ; VAN BEEUMEN, J.; .OPPERDOES, F. R. ; MICHELS, P. A. M. Plant-like traits associated with metabolism of Trypanosoma parasites. **Mol. Biochem. Parasitol.**, Amsterdam, v. 76, p. 159-173, 1996.
- 2 STEBECK, C. E. ; FREVET, U.; MOMMSEN, T. P. ; VASSELLA,E.; RODITI, I. PEARSON, T W. Molecular characterization of glycosomal NAD⁺-dependent glycerol 3-phosphate dehydrogenase from Trypanosoma brucei rhodesiense. **Mol. Biochem. Parasitol.**, Amsterdam, v. 76, p. 145-158, 1996.
- 3 UNITED STATES. Department of Health & Human Services. National Library of Medicine. Medline Plus. Antibiotics. Bethesda, [20--]. Disponível em: <https://medlineplus.gov/antibiotics.html>. Acesso em: 20 out. 2020.
- 4 GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S. ; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010.
- 5 - CHOPRA, I. ; ROBERTS, M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. **Mic. Mol. Biol. Ver.** , Boulder, v. 65, n. 2, p. 232–260, 2001.
- 6 - GAILLARD, T. ; BRIOLANT, S. ; PRADINES, B. The end of a dogma: the safety of doxycycline use in young children for malaria treatment. **Malar J.** , Toronto, v. 16, n. 1, p. 148, 2017.
- 7 BEZERRA, C. **Doxiciclina**: para que serve, como tomar e efeitos colaterais. Disponível em: <https://www.tuasaude.com/doxiciclina-vibramicina/>. Acesso em: 14 out. 2021.

8 - KNUTSON D. D. ; SWINYER, L. J.; SMOOT, W. H. Meclocycline sulfosalicylate: topical antibiotic agent for the treatment of acne vulgaris. **Cutis** , Bethesda, v. 27, p. 203-10, 1981.

9 - STACKELBERG, P. E. ; GIBS, J.; FURLONG, E. T.; MEYER, M. T. ; ZAUGG, S. D.; LIPPINCOTT, R. L. Efficiency of conventional drinking water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. **Sci. Total Environ.**, Amsterdam, v. 377 , p. 255–272., 2007.

10 - DAGHRIR, R. ; DROGUI, P., Tetracycline antibiotics in the environment: a review. **Environ. Chem. Lett.** , Heidelberg, v. 11, n. 3, p. 209–227, 2013.

11 RUFINO, J. L.; FERNANDES, F. C. B.; RUY, M. S.; PEZZA, H. R.; PEZZA, L. A simple spectrophotometric method for the determination of tetracycline and doxycycline in pharmaceutical formulations using chloramine-T. **Ecl. Quím.**, Marilia, v. 35, p. 139–146, 2010.

12 - JING, T.; NIU, J.; XIA, H.; DAI, Q.; ZHENG, H.; HAO, Q.; MEI, S.; ZHOU, Y. Online coupling of molecularly imprinted solid-phase extraction to HPLC for determination of trace tetracycline antibiotic residues in egg samples. **J. Sep. Sci.**, Amsterdam, v. 34, n. 12, p. 1469–1476, 2011.

13 - FENG, M. X. ; WANG, G. N.; YANG K.; LIU, H. Z.; WANG, J. P. Molecularly imprinted polymer-high performance liquid chromatography for the determination of tetracycline drugs in animal derived foods. **Food Control**, Oxford, v. 69, p. 171–176, 2016.

14 - ÖNAL, A. Overview on liquid chromatographic analysis of tetracycline residues in food matrices. **Food Chem.**, Oxford , v. 127, n. 1, p. 197–203, 2011.

15 - CONZUELO, F. ; CAMPUZANO, S.; GAMELLA, M.; PINGARRÓN, J. M. Integrated disposable electrochemical immunosensors for the simultaneous

determination of sulfonamide and tetracycline antibiotics residues in milk. **Biosens. Bioelectron.** Oxford, v. 50, p. 100–105, 2013.

16 - KUSHIKAWA, R. T. ; SILVA, M. R.; ANGELO, A. ; TEIXEIRA, M. F. S.. Construction of an electrochemical sensing platform based on platinum nanoparticles supported on carbon for tetracycline determination. **Sens. Actuator B-Chem.** Lausanne, v. 228, p. 207–213, 2016.

17 - DEVKOTA, L.; NGUYEN, L. T.; THI-VU, T.; PIO, B. Electrochemical determination of tetracycline using AuNP-coated molecularly imprinted overoxidized polypyrrole sensing interface. **Electrochim. Acta**, Oxford, v. 270, p. 535–542, 2018.

18 GUO, Z.; GAI, P. Development of an ultrasensitive electrochemiluminescence inhibition method for the determination of tetracyclines. **Anal. Chim. Acta, Amsterdam**, v. 688, n. 2, p. 197–202, 2011.

19 IMANI-NABIYYI, A.; SOROURADDIN, M. H.; AMJADI, M. NASERI, A. Luminol/CdTe quantum dots/sodium periodate system in conjunction with response-surface methodology for chemiluminometric determination of some tetracyclines. **J. Lumines**, Amsterdam , v. 151, p. 57–65, 2014.

20 ANASTASOPOULOS, P. ; TIMOTHEOU-POTAMIA, M. Chemiluminescence determination of tetracyclines via aluminum sensitized fluorescence. **Anal. Lett.**, Philadelphia, v. 44, n. 1-3, p. 25–37, 2011.

21 - QIN, J. ; XIE, L. ; YING, Y. Determination of tetracycline hydrochloride by terahertz spectroscopy with PLSR model. **Food Chem.** , Oxford , v. 170, p. 415–422, 2015.

22 PHAECHAMUD, T.; LERTSUPHOTVANIT, N.; PRAPHANWITTAYA, P. Viscoelastic and thermal properties of doxycycline hyclate-loaded bleached shellac in situ-forming gel and -microparticle. **J. Drug Deliv. Sci. Technol.** Amsterdam, v. 44, p. 448-456, 2018.

- 23 SANTOS, O. M. M.; SILVA, D. M.; MARTINS, F. T.; LEGENDRE, A. O.; AZARIAS, L. C.; ROSA, I. M. L.; NEVES, P. P.; DE ARAUJO, M. B.; DORIGUETTO, A. C. Protonation pattern, tautomerism, conformerism, and physicochemical analysis in new crystal forms of the antibiotic doxycycline. **Cryst. Growth Des.**, Washington, v. 14, p. 3711-3726, 2014.
- 24 MAHMOUD, M. M.; SAMY, W. M. Enhanced periodontal regeneration by novel single application sustained release nano-structured doxycycline films. **Curr. Drug Deliv.**, Sharjah, v. 13, p. 899-908, 2016.
- 25 HE, Z. X.; WANG, Z. H.; ZHANG, H. H.; PAN, X.; SU, W. R.; LIANG, D.; WU, C. B. Doxycycline and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complex in poloxamer thermal sensitive hydrogel for ophthalmic delivery. **Acta Pharm. Sin. B, Beijing** , v. 1, p. 254-260, 2011.
- 26 RYAN, W. L. **Platelet reference controllan method of prepaton (75)**. Depositante: Streck Laboratories. Appl. No. : 805,810,22. Depósito : 13 jun. 1977.
- 27 - Hummel Polymer Sample Library of Omnic 9 software. Disponível em: <https://mmrc.caltech.edu/FTIR/Nicolet/Nicolet%20manuals/Omnic%20Users%20Manual%207.3.pdf>. Acesso em: 16 dez. 2021
- 28 - CERVINI, P., MACHADO, L. C. M., FERREIRA, A. P. G., AMBROZINI, B. ; CAVALHEIRO, E. T. G. Thermal decomposition of tetracycline and chlortetracycline. **J. Anal. Appl. Pyrol.**, Amsterdam, v. 118, p. 317–324 , 2016