



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

FERNANDA PONTES NÓBREGA

***SCREENING* DE FORMAS POLIMÓRFICAS E DESENVOLVIMENTO DE
COMPRIMIDOS DE BETAMETASONA E MALEATO DE
DEXCLORFENIRAMINA**

CAMPINA GRANDE

2018

FERNANDA PONTES NÓBREGA

**SCREENING DE FORMAS POLIMÓRFICAS E DESENVOLVIMENTO DE
COMPRIMIDOS DE BETAMETASONA E MALEATO DE
DEXCLORFENIRAMINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^a. Dra. Ana Cláudia Dantas de Medeiros

CAMPINA GRANDE

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.

N754s Nóbrega, Fernanda Pontes.
Screening de formas polimórficas e desenvolvimento de comprimidos de betametasona e maleato de dexclorfeniramina [manuscrito] / Fernanda Pontes Nóbrega. - 2018.
111 p. : il. colorido.
Digitado.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2018.
"Orientação : Profa. Dra. Ana Cláudia Dantas de Medeiros, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."
1. Farmacologia. 2. Insumos farmacêuticos ativos. 3. Estudo de compatibilidade. 4. Corticoides. 5. Anti-histamínicos. 6. Recristalização. I. Título

21. ed. CDD 615.4

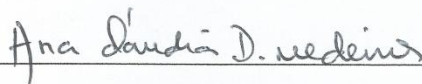
FERNANDA PONTES NÓBREGA

**SCREENING DE FORMAS POLIMÓRFICAS E DESENVOLVIMENTO DE
COMPRIMIDOS DE BETAMETASONA E MALEATO DE
DEXCLORFENIRAMINA**

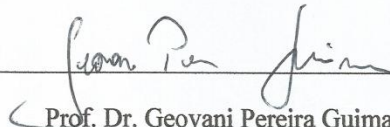
**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Farmacêuticas da
Universidade Estadual da Paraíba, como
requisito para a obtenção do título de Mestre
em Ciências Farmacêuticas.**

Aprovado em: 04/09/2018

COMISSÃO EXAMINADORA



**Prof. Dra. Ana Cláudia Dantas de Medeiros – Orientadora
Universidade Estadual da Paraíba**



**Prof. Dr. Geovani Pereira Guimarães – Examinador externo
Universidade Federal de Campina Grande**



**Prof. Dr. Felipe Hugo Alencar Fernandes – Examinador Interno
Universidade Estadual da Paraíba**

“Todo mundo deveria ser aplaudido de pé pelo menos uma vez na vida, porque todos nós vencemos o mundo.”

August Pullman

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as graças, por me sustentar em todos os momentos difíceis e permitir que eu chegasse até aqui.

Aos meus pais, Ana Paula Pontes (*in memoriam*) e Fernando Nóbrega de Souza. Sou grata por todo amor e cuidado, sei de cada sacrifício que foi feito por mim e nunca poderei retribuir a altura.

Ao meu voinho, Luiz Pontes, a quem eu agradeço por tudo que sou. Para o senhor, dedico esta e todas as vitórias que eu venha a alcançar.

À minha tia, Lívia Pontes, por ter me abraçado como sua filha, por toda paciência e dedicação.

Ao meu irmão, Victor Pontes, por todo companheirismo e amizade, mesmo nos momentos mais complicados.

À professora Ana Cláudia Dantas de Medeiros, pela oportunidade e confiança depositada em mim durante todos esses anos, sou grata por cada ensinamento transmitido.

À banca avaliadora, por toda disponibilidade e contribuição.

À professora Marta Maria da Conceição, por sua enorme disponibilidade e contribuição com este estudo.

Aos meus amigos do LABDEM, os que passaram e os que ficarão. Em especial a Alinne Sousa e René Monteiro, começamos juntos e eu não teria escolhido amigos melhores. Sou grata por cada momento de aprendizado, companheirismo e amizade de todos vocês: Jéssica Cabral, Cleildo Santana, Airlla Laana, Karla Monik, Deysiane Brandão, Fernando Ramos, Angélica Pereira, Natália Lira, Milena Nogueira, Paloma Lina, Ravelly Lucena, Eveline Rocha, Felipe Hugo, Francinalva Dantas.

Aos amigos que a vida acadêmica me apresentou e que levarei para sempre, com vocês sei que conto, e sempre contarei nos melhores e piores momentos, em especial Widson Santos, Maísa Soares, Lucas Almeida, Arthur Gouveia, César Dantas, Thaís Santiago, Márcia Almeida e Pablo Rayff.

Às minhas colegas de mestrado, por dividirem comigo as aflições e alegrias desses anos de estudos e pesquisa.

À Lidiane Correia e Paulo Dantas, por toda ajuda e análises concedidas.

A Capes, pela bolsa concedida.

À Universidade Estadual da Paraíba, por fornecer estrutura para que esse estudo se realizasse.

RESUMO

Fármacos no estado sólido, entre eles a betametasona e o maleato de dexclorfeniramina, podem apresentar um fenômeno denominado polimorfismo, capaz de alterar importantes propriedades físico-químicas e farmacêuticas. Nem todos os Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) inseridos no mercado passaram por identificação e caracterização de formas polimórficas. Muitos medicamentos também foram produzidos sem estudos que assegurassem a compatibilidade química e física entre seus ativos e excipientes farmacêuticos. O objetivo deste estudo foi realizar um *screening* de possíveis formas polimórficas dos fármacos betametasona e maleato de dexclorfeniramina, além de desenvolver um estudo de compatibilidade entre esses IFAs e excipientes farmacêuticos utilizados em formas sólidas para obter e caracterizar comprimidos otimizados através desse processo. Foram realizados estudos de compatibilidade com os IFAs e excipientes utilizados em formas farmacêuticas sólidas, utilizando técnicas termoanalíticas, FTIR e DRX. Os cristais dos IFAs utilizados para pesquisa de formas polimórficas foram obtidos através da técnica de evaporação lenta do solvente de uma solução saturada, as amostras obtidas foram caracterizadas por Calorimetria Diferencial Exploratória, Difração de Raios-X, Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier, Microscopia Eletrônica de Varredura e Microscopia Óptica. O desenvolvimento do estudo de compatibilidade possibilitou a obtenção de uma formulação adequada à produção por compressão direta de comprimidos de maleato de dexclorfeniramina e betametasona, contendo como excipientes farmacêuticos, a celulose microcristalina 102, croscamelose sódica, dióxido de silício coloidal e talco. O lote de comprimidos obtidos apresentou peso médio de 196,03 mg, dureza média de 37,65 N, friabilidade de 0,30% e tempo de desintegração média de 15,01 segundos. O *screening* de possíveis formas polimórficas apontou indícios de polimorfismo nos dois fármacos.

Palavras-chave: Corticoides. Anti-histamínicos. Estudos de pré-formulação. Recristalização. Polimorfismo.

ABSTRACT

Solid-state drugs, including betamethasone and dexchlorpheniramine maleate, may present a phenomenon called polymorphism, capable of altering important physico-chemical and pharmaceutical properties. Not all Active Pharmaceutical Inputs (APIs) entered the market have been identified and characterized as polymorphic forms. Many drugs were also produced without studies that ensure chemical and physical compatibility between their active and pharmaceutical excipients. The objective of this study was to screen for possible polymorphic forms of the drugs betamethasone and dexchlorpheniramine maleate, as well as to develop a compatibility study between these APIs and pharmaceutical excipients used in solid forms to obtain and characterize tablets optimized through this process. Compatibility studies with APIs and excipients used in solid dosage forms were performed using thermoanalytical techniques, FTIR and XRD. The crystals of the APIs used to search for polymorphic forms were obtained by the technique of slow evaporation of the solvent from a saturated solution, the samples obtained were characterized by Differential Scanning Calorimetry, X-Ray Diffraction, Fourier Transform Infrared Spectroscopy, Scanning Electron Microscopy and Optical Microscopy. The development of the compatibility study made it possible to obtain a formulation suitable for the direct compression production of dexchlorpheniramine maleate and betamethasone tablets, containing as pharmaceutical excipients, microcrystalline cellulose 102, croscamelose sodium, colloidal silicon dioxide and talc. The batch of tablets obtained had a mean weight of 196.03 mg, average hardness of 37.65 N, friability of 0.30% and mean disintegration time of 15.01 seconds. Screening of possible polymorphic forms indicated evidence of polymorphism in the two APIs.

Keywords: Corticoids. Antihistamines. Preformulation studies. Recrystallization. Polymorphism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química do cortisol e seus análogos sintéticos.	19
Figura 2 – Estrutura química da betametasona.....	21
Figura 3 – Estrutura química da histamina.....	24
Figura 4 – Estrutura química do maleato de dexclorfeniramina.	26
Figura 5 - Perfil de DTA da mistura binária (BD) dos IFAs BTM e DXM.	40
Figura 6 - Perfis de DTA do IFA BTM (A) e misturas binárias com excipientes farmacêuticos: AM (B), AGT (C), APG (D), CM 101 (E) e CM 102 (F).....	41
Figura 7 - Perfis de DTA das misturas binárias do IFA BTM com excipientes farmacêuticos: CS (A), DC (B), EM (C), LM (D), PVP K-30 (E) e TC (F).....	43
Figura 8 - Perfis de DTA do IFA DXM (A) e misturas binárias com excipientes farmacêuticos: AM (B), AGT (C), APG (D), CM 101 (E) e CM 102 (F).....	46
Figura 9 - Perfis de DTA das misturas binárias do IFA DXM com excipientes farmacêuticos: CS (A), DC (B), EM (C), LM (D), PVP K-30 (E) e TC (F).....	49
Figura 10 - Perfis de DTA dos IFAs BTM, DXM e mistura binária (A) e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos: AM (B), AGT (C), APG (D), CM 101 (E) e CM 102.....	51
Figura 11 - Perfis de DTA dos IFAs BD e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos: CS (A), DC (B), EM (C), LM (D), PVP K-30 (E) e TC (F).....	54
Figura 12 - Perfis de TG dos IFAs BTM, DXM e mistura binária (A) e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos: AM (B), AGT (C), APG (D), CM 101 (E) e CM 102 (F).....	58
Figura 13 - Perfis de TG dos IFAs BD e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos: CS (A), DC (B), EM (C), LM (D), PVP K-30 (E) e TC (F).....	60
Figura 14 – Perfis de DRX relativos aos IFAs BTM e DXM.	63
Figura 15 – Perfis de DRX relativos aos IFAs BTM, DXM, sua mistura binária (A) e misturas ternárias com os excipientes farmacêuticos: AM (B), AGT (C), APG (D), CM 101 (E) e CM 102 (F).	64
Figura 16 – Perfis de DRX relativos aos IFAs BD e mistura ternárias com os excipientes farmacêuticos: CS (A), DC (B), EM (C), LM (D), PVP K-30 (E) e TC (F).....	65
Figura 17 – Espectros FTIR relativos aos IFAs BTM, DXM e mistura binária (A) e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos: AM (B), AGT (C), APG (D), CM 101 (E) e CM 102 (F)	67
Figura 18 – Espectros FTIR relativos aos IFAs BD e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos: CS (A), DC (B), EM (C), LM (D), PVP K-30 (E) e TC (F).....	70

Figura 19 – Dados do ensaio de peso médio.	73
Figura 20 - Perfil térmico obtido por DTA (A) e TG (B) do IFA betametasona (BTM).	75
Figura 21 – Espectro de absorção na região do infravermelho para betametasona.....	76
Figura 22 – Difratoograma do IFA BTM.	77
Figura 23 – Curvas DSC do primeiro e segundo aquecimento de BTM (A), BTM 1 (B), BTM 2 (C) e BTM 3 (D).	79
Figura 24 – Curvas DSC do primeiro e segundo aquecimento de BTM (A) e BTM 4 (B).	80
Figura 25 – Curvas DSC do primeiro e segundo aquecimento de BTM (A), BTM 5 (B), BTM 6 (C) e BTM 7 (D).	81
Figura 26 – Espectros FTIR de BTM (A), BTM, BTM 1-3 (B), BTM 4 (C) e BTM 5-7 (D).....	83
Figura 27 – Difratoogramas de BTM (A), BTM 1-3 (B), BTM 4 (C) e BTM 5-7 (D)....	84
Figura 28 – Imagens de MEV e MO das amostras BTM 1 (A.1-A.2); BTM 2 (B.1-B.2); BTM 3 (C.1-C.2); BTM 4 (D.1-D.2); BTM 5 (E.1-E.2); BTM 6 (F.1-F.2) e BTM 7 (G.1-G.2).	87
Figura 29 - Perfil térmico obtido por (A) DTA e (B) TG do IFA maleato de dexclorfeniramina (DXM).....	88
Figura 30 – Espectro de absorção na região do infravermelho para maleato de dexclorfeniramina (DXM).....	89
Figura 31 – Difratoograma do IFA DXM.	90
Figura 32 – Curvas DSC do primeiro e segundo aquecimento de DXM (A), DXM 1 (B), DXM 2 (C) e DXM 3 (D).	92
Figura 33 – Curvas DSC do primeiro e segundo aquecimento de DXM (A), DXM 4 (B).	93
Figura 34 – Espectros FTIR de DXM (A), DXM 1-3 (B), DXM 4 (C).	94
Figura 35 – Difratoogramas de DXM (A), DXM 1-3 (B), DXM 4 (C).	95
Figura 36 – Imagens de MEV e MO das amostras DXM 1 (A.1-A.2); DXM 2 (B.1-B.2); DXM 3 (C.1-C.2); DXM 4 (D.1-D.2);	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Excipientes utilizados no estudo de compatibilidade.	32
Tabela 2 – Dados de DTA referentes às etapas de decomposição da betametasona (BTM) e misturas binárias com excipientes farmacêuticos.	45
Tabela 3 – Dados de DTA referentes às etapas de decomposição de dexclorfeniramina (DXM) e misturas binárias com excipientes farmacêuticos.	50
Tabela 4 – Dados de DTA referentes às etapas de decomposição de BTM, DXM e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos.	57
Tabela 5 – Dados de TG referentes às etapas de decomposição de BTM, DXM e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos.	62
Tabela 6 – Picos de difração dos IFAs BTM, DXM na mistura binária BD e em misturas ternárias com excipientes farmacêuticos.	66
Tabela 7 – Formulações sugeridas para obtenção de comprimidos de 200 mg.	71
Tabela 8 – Dados de caracterização de fluxo das formulações.	72
Tabela 9 – Controle da qualidade dos comprimidos produzidos.	72
Tabela 10 – Condições utilizadas e cristais de betametasona obtidos.	74
Tabela 11 – Condições utilizadas e cristais de maleato de dexclorfeniramina obtidos. .	74
Tabela 12 – Dados termodinâmicos obtidos a partir das curvas DTA/TG de BTM.	75
Tabela 13 – Cristais de betametasona obtidos por recristalização em acetona.	78
Tabela 14 – Dados termodinâmicos obtidos a partir das curvas DSC de BTM e cristais obtidos por recristalização.	78
Tabela 15 – Cristais de betametasona obtidos por recristalização em acetona.	80
Tabela 16 – Dados termodinâmicos obtidos a partir das curvas DSC de BTM e cristais obtidos por recristalização.	81
Tabela 17 – Picos de difração de BTM e das amostras obtidas por recristalização.	85
Tabela 18 – Relação das amostras e características morfológicas.	86
Tabela 19 – Dados termodinâmicos obtidos a partir das curvas DTA/TG de BTM.	88

Tabela 20 – Cristais de DXM obtidos por recristalização em acetato de etila.....	91
Tabela 21 – Dados termodinâmicos obtidos a partir das curvas DSC de DXM e cristais obtidos por recristalização.....	92
Tabela 22 – Picos de difração de DXM e das amostras obtidas por recristalização.	96
Tabela 23 – Relação das amostras e características morfológicas.	97

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AB	Amina biogênica
AGT	Amidoglicolato de sódio
AM	Amido de milho
APG	Amido pré-gelatinizado
ATR	Reflexão Total Atenuada
BD	Mistura binária de betametasona e maleato de dexclorfeniramina
BTM	Betametasona
BTM 1	Cristal de betametasona obtido por recristalização em acetona, armazenado em estufa
BTM 2	Cristal de betametasona obtido por recristalização em acetona, armazenado em geladeira
BTM 3	Cristal de betametasona obtido por recristalização em acetona, armazenado em temperatura ambiente
BTM 4	Cristal de betametasona obtido por recristalização em acetonitrila, armazenado em estufa
BTM 5	Cristal de betametasona obtido por recristalização em metanol, armazenado em estufa
BTM 6	Cristal de betametasona obtido por recristalização em acetona, armazenado em estufa
BTM 7	Cristal de betametasona obtido por recristalização em acetona, armazenado em temperatura ambiente
CM101	Celulose microcristalina 101
CM102	Celulose microcristalina 102
CS	Croscarmelose sódica
DC	Dióxido de silício coloidal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRX	Difração de Raios-X
DSC	Calorimetria Diferencial Exploratória
DTA	Análise Térmica Diferencial
DXM	Maleato de Dexclorfeniramina

DXM 1	Cristal de maletato de dexclorfeniramina obtido por recristalização em acetato de etila, armazenado em estufa
DXM 2	Cristal de maletato de dexclorfeniramina obtido por recristalização em acetato de etila, armazenado em geladeira
DXM 3	Cristal de maletato de dexclorfeniramina obtido por recristalização em acetato de etila, armazenado em temperatura ambiente
DXM 4	Cristal de maletato de dexclorfeniramina obtido por recristalização em hexano, armazenado em estufa
EM	Estearato de magnésio
Exo	Exotérmico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FH	Fator de Hausner
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
IC	Índice de Carr
ID	Índice de densificação
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
KBr	Brometo de potássio
LM	Lactose monoidratada
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MO	Microscopia Óptica
PVP K-30	Polivinilpirrolidona K-30
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Talco
TG	Termogravimetria

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo geral	18
2.2 Objetivos específicos	18
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
3.1 Glicocorticoides	19
3.2 Betametasona	21
3.2.1 Características físico-químicas	21
3.2.2 Características farmacológicas	22
3.3 Antagonistas do receptor H₁	24
3.4 Maleato de dexclorfeniramina	25
3.4.1 Características físico-químicas	25
3.4.2 Características farmacológicas	26
3.5 Estudos de compatibilidade	27
3.6 Polimorfismo	30
4 MATERIAL E MÉTODOS	32
4.1 Material	32
4.1.1 Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs)	32
4.1.2 Excipientes farmacêuticos	32
4.2 Métodos	32
4.2.1 Estudo de compatibilidade de misturas físicas	32
4.2.1.1 Misturas binárias	33
4.2.1.2 Misturas ternárias	33
4.2.1.3 Análise Térmica Diferencial (DTA)	33
4.2.1.4 Termogravimetria (TG)	33
4.2.1.5 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	33
4.2.1.6 Difração de Raios-X (DRX)	34
4.2.2 Desenvolvimento da formulação para obtenção dos comprimidos de maleato de dexclorfeniramina e betametasona	34
4.2.2.1 Avaliação da densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, Índice de compressibilidade e índice de densificação	34

4.2.2.2 Avaliação do ângulo de repouso e da velocidade de fluxo do pó	35
4.2.3 Obtenção e caracterização dos comprimidos	35
4.2.3.1 Determinação do peso médio	35
4.2.3.2 Avaliação da dureza	36
4.2.3.3 Avaliação da friabilidade	36
4.2.3.4 Teste de desintegração	36
4.2.4 Obtenção dos cristais para avaliação da ocorrência de formas polimórficas em BTM e DXM.....	36
4.2.5 Investigação de formas polimórficas da betametasona e do maleato de dexclorfeniramina.....	37
4.2.5.1 Análise morfológica por Microscopia Óptica (MO) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	37
4.2.5.2 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)	37
4.2.5.3 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	38
4.2.5.4 Difração de Raios-X (DRX).....	38
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	39
5.1 Estudo de compatibilidade por análise térmica.....	39
5.1.1 Misturas binárias	39
5.1.2 Misturas ternárias	51
5.1.2.1 DTA.....	51
5.1.2.2 TG	58
5.2 Estudo de compatibilidade por DRX.....	63
5.3 Estudo de compatibilidade por FTIR	67
5.4 Desenvolvimento e controle da qualidade de comprimidos de maleato de dexclorfeniramina e betametasona	71
5.5 Obtenção dos cristais para avaliação da ocorrência de formas polimórficas em BTM e DXM.....	74
5.6 Caracterização físico-química do IFA BTM no estado sólido	75
5.6.1 Caracterização termoanalítica de BTM	75
5.6.2 Caracterização espectroscópica de BTM	76
5.6.3 Caracterização difratométrica de BTM	76
5.7 Screening de formas polimórficas em BTM	77
5.7.1 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)	77
5.7.1.1 Recristalização em acetona	77

5.7.1.2 Recristalização em acetonitrila	79
5.7.1.3 Recristalização em metanol.....	80
5.7.2 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	82
5.7.3 Difração de Raios-X (DRX).....	84
5.7.4 Análise morfológica	86
5.8 Caracterização físico-química do IFA DXM no estado sólido	88
5.8.1 Comportamento térmico de DXM	88
5.8.2 Caracterização espectroscópica de DXM.....	89
5.8.3 Caracterização difratométrica de DXM	90
5.9 Screening de formas polimórficas em DXM.....	90
5.9.1 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)	91
5.9.1.1 Recristalização em acetato de etila	91
5.9.1.2 Recristalização em hexano	93
5.9.2 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	93
5.9.3 Difração de Raios-X (DRX).....	95
5.9.4 Análise morfológica	96
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	99
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100

1 INTRODUÇÃO

Diversos fármacos são empregados na terapêutica para que haja uma supressão do sistema imune, com destaque para os glicocorticoides sintéticos que atuam por inibição da expressão gênica, apresentando amplos efeitos anti-inflamatórios. Os glicocorticoides regulam a expressão de inúmeros mediadores da inflamação como citocinas e interleucinas (GOLAN et al., 2009).

Dentre os principais medicamentos representantes da classe dos glicocorticoides tem-se a betametasona. Encontrada na forma livre, de éster ou de sal, pode ser utilizada por via sistêmica, oftálmica e tópica. A betametasona pode ser encontrada em formulações associada ao maleato de dexclorfeniramina, um fármaco da classe dos antagonistas da histamina, conhecidos convencionalmente como anti-histamínico, utilizado para o tratamento de alergias. A associação desses dois Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) em uma mesma formulação permite a redução das doses necessárias de glicocorticoides, conhecidamente causadores de inúmeros efeitos adversos, sem que haja um comprometimento da eficácia do tratamento (FARMACOPEIA..., 2010; JAPAN, 2011; KOROLKOVAS; FRANÇA, 2011).

Fármacos no estado sólido, entre eles betametasona e dexclorfeniramina, podem apresentar um fenômeno conhecido como polimorfismo que pode ser definido como a capacidade de um composto sólido apresentar-se em duas ou mais formas cristalinas. Essas formas cristalinas possuem a mesma composição química, entretanto podem diferir em aspectos físico-químicos importantes como, por exemplo, estabilidade, ponto de fusão, densidade, solubilidade, perfil de dissolução, comportamento térmico e até ação farmacológica (ARAUJO et al., 2012; GROSSJOHANN et al., 2015).

Diferentes formas polimórficas podem reduzir a ação do fármaco, levar a toxicidade ou ainda alterar a atividade deste fármaco (CAPUCHO et al., 2008). Assim, o interesse da indústria farmacêutica pela investigação de polimorfismo nos fármacos vem crescendo nas últimas décadas. A escolha de um polimorfo inadequado ou a não identificação da presença de outras formas cristalinas podem diminuir a segurança do medicamento e gerar perdas financeiras importantes para as indústrias (JACON, 2014).

Este estudo pode contribuir para demonstrar a ocorrência de polimorfismo na betametasona e maleato de dexclorfeniramina.

O desenvolvimento de medicamentos com características adequadas depende, dentre outros fatores, da seleção cuidadosa dos excipientes utilizados na formulação.

Medicamentos que possuem mais de um IFA necessitam de uma investigação apropriada de possíveis interações química e/ou físicas entre eles. Para auxiliar essa escolha, podem-se utilizar estudos de pré-formulação, com o objetivo de examinar potenciais interações entre IFA e excipientes farmacêuticos, bem como avaliar a existência de diferentes formas polimórficas (LIMA et al., 2015; ROUMELI et al., 2013).

Para estudos de compatibilidade e avaliação de formas polimórficas, diversas técnicas analíticas podem ser utilizadas, como as técnicas termoanalíticas, a espectroscopia de infravermelho, a difração de raios-X, a ressonância magnética nuclear, a cromatografia líquida de alta eficiência e técnicas microscópicas (CHADHA; BHANDARI, 2014; GALVÃO et al., 2015; LILTORP et al., 2011; MENDONÇA et al., 2014; SILVA; IHA, 2010).

O objetivo deste trabalho foi desenvolver estudo de compatibilidade com IFAs de betametasona e maleato de dexclorfeniramina, produzir comprimidos contendo associação em dose fixa dos referidos fármacos e avaliar a ocorrência de possíveis formas polimórficas nesses IFAs.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Desenvolver comprimidos de betametasona e maleato de dexclorfeniramina associados em dose fixa e realizar um *screening* de possíveis formas polimórficas nesses IFAs.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo foram:

- a) Desenvolver um estudo de compatibilidade dos IFAs BTM, DXM e excipientes farmacêuticos utilizados na produção de formas farmacêuticas sólidas através de técnicas analíticas;
- b) obter comprimidos em dose fixa contendo BTM e DXM;
- c) caracterizar fisicamente os comprimidos obtidos;
- d) caracterizar os IFAs BTM e DXM por técnicas analíticas;
- e) obter cristais de BTM e DXM por recristalização em diferentes solventes;
- f) realizar um *screening* da presença de diferentes formas polimórficas nos cristais obtidos através de diferentes técnicas analíticas.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

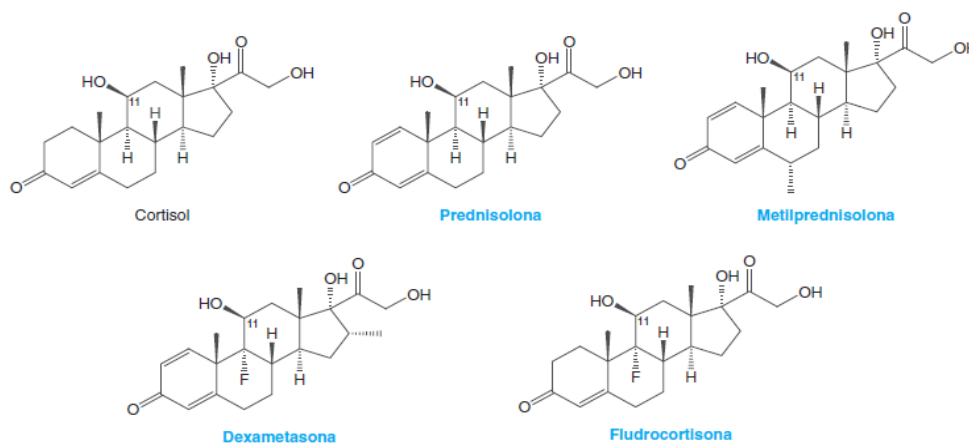
3.1 Glicocorticoides

O córtex suprarrenal sintetiza três classes de hormônios: mineralocorticoides, glicocorticoides e andrógenos. Os mineralocorticoides (glicocorticoides naturais) são hormônios esteroides, derivados do colesterol, que atuam através de ligação aos receptores glicocorticoides presentes no citosol. Tais hormônios são secretados pela glândula suprarrenal e atuam fisiologicamente no organismo em respostas imunes, crescimento celular, desenvolvimento, reprodução, regulação da glicose, proteínas e metabolismo de gorduras (LIN; WANG, 2016; GOLAN et al., 2009; SCHONEVELD; GAEMERS; LAMERS, 2004).

De maneira geral, os glicocorticoides são hormônios essenciais à vida, graças às atividades biológicas desempenhadas, como regulação da atividade imune, produção de glicose a partir de proteínas e metabolismo de gorduras, entre outras, acredita-se que a ausência das glândulas adrenais sem que haja reposição hormonal levaria a morte em poucos dias (GENUTH et al., 1993; RODRIGUES, 2015).

O cortisol é o principal glicocorticoide endógeno e exerce funções em quase todos os tecidos do corpo humano, funções que, como citado anteriormente se dividem em metabólicas e anti-inflamatórias. Segundo Golan et al. (2009), o arcabouço básico, do cortisol é essencial para atividade glicocorticoide, e todos os glicocorticoides sintéticos são análogos do glicocorticoide endógeno, cortisol, essa relação estruturalidade pode ser observada na Figura 1.

Figura 1 – Estrutura química do cortisol e seus análogos sintéticos.



Fonte: Golan et al. (2009).

A terapia farmacológica com glicocorticoides sintéticos é empregada desde a década de 1950, sendo indicada com duas finalidades principais, a primeira como terapia de reposição nos casos de insuficiência suprarrenal e a segunda, e mais comum, está relacionada com a administração de em doses farmacológicas para suprimir a inflamação e as respostas imunes associadas a certos distúrbios, como asma, artrite reumatoide e rejeição de órgãos após transplante (GOLAN et al., 2009; HARRIS et al., 2015).

Estes fármacos inibem tanto as manifestações precoces quanto as manifestações tardias da inflamação, tratando patologias causadas por estímulos químicos ou físicos, ou por resposta imune inadequada como ocorre nas doenças autoimunes (RANG et al., 2007).

Os glicocorticoides podem ser utilizados nas formas de ésteres (acetato, benzoato, butirato, diacurato, dipropionato, valerato), acetonidos ou sais (fosfato sódico, succinato sódico). Alguns dos principais glicocorticoides comercializados no Brasil são a beclometasona, betametasona, clobetasona, clobetazol, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflucortolona, fludroxicortida, flumetasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona e triancinolona (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2011).

A administração de glicocorticoides sintéticos apesar de muito difundida para os mais diversos tratamentos, apresenta diversos efeitos adversos sistêmicos com o uso prolongado, podem ocorrer alterações oftalmológicas, complicações hematológicas, musculoesqueléticas, além de outros, como supressão adrenal, diabetes, hipertensão, e em crianças podem ainda resultar em efeitos negativos no crescimento e insônia (SAKAE et al., 2014; YOSHIDA et al., 2016).

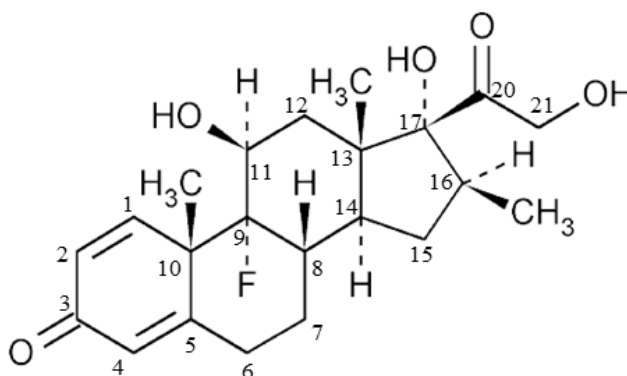
Uma das principais complicações relacionadas ao excesso de glicocorticoides é a Síndrome de *Cushing*, podendo ocorrer de modo espontâneo ou em consequência do uso crônico de glicocorticoides (síndrome de *Cushing* iatrogênica), sendo esta a causa mais comum. As manifestações fisiológicas dessa síndrome incluem desde aumento de pelos, acne, insônia, redistribuição centrípeta do tecido adiposo, hipertensão, miopatia proximal dos membros, até o desenvolvimento de osteoporose, diabetes, e imunossupressão (ANTONOW; MONTEIRO; ARAUJO, 2007; LUIZ et al., 2015).

3.2 Betametasona

3.2.1 Características físico-químicas

A betametasona IFA ((11 β ,16 β)-9-fluoro-11,17,21-triidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona) apresenta-se como um pó cristalino branco a branco amarelado, que funde-se entre 231-234 °C com decomposição, sendo pouco solúvel em metanol, etanol, acetona e praticamente insolúvel em água. A estrutura química da betametasona (C₂₂H₂₉FO₅) pode ser observada Figura 2 (JAPAN, 2011; THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2012).

Figura 2 – Estrutura química da betametasona.



Fonte: Autor (2018).

Sua estrutura deriva do núcleo ciclopentanoperidrofenantreno, apresentando como características essenciais à sua atividade 21 átomos de carbono, uma ligação dupla entre os átomos C-4 e C-5, um grupo cetônico no C-3 e um grupo α -cetol em C-20 e C-21. A ligação dupla entre C-1 e C-2 e presença do substituinte 9 α -Flúor observados na estrutura da betametasona aumenta consideravelmente sua atividade glicocorticoide e anti-inflamatória, devido ao aumento da acidez da hidroxila na posição 11 β , tornando-a mais resistente a oxidação (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2011).

O processo de síntese da betametasona requer vários passos e é de baixo rendimento. Estudos são desenvolvidos para investigar novos métodos de obtenção da betametasona, com o objetivo de atingir um maior rendimento utilizando condições mais suaves e solventes menos tóxicos (KONGKATHIP; KONGKATHIP; NOIMAI, 2006; WANG; SHI; TIAN, 2015).

3.2.2 Características farmacológicas

A betametasona, bem como os demais glicocorticoides, pode ser administrada por diferentes vias, apresentando boa absorção sistêmica e tópica. Sendo assim, a betametasona pode ser encontrada nas formas farmacêuticas de comprimidos, creme, pomada, solução e xarope, sendo o único IFA na formulação ou associado a outros. Por via oral, a mesma se mostra efetiva com início de ação rápido, pode-se detectar níveis plasmáticos em cerca de 20 minutos após a administração. Seu pico plasmático é atingido em 2 horas (KOROLVOVAS; FRANÇA, 2011; PIZZOL et al., 2016; RANG et al., 2007).

Apresentando alta ligação as proteínas plasmáticas, a betametasona provavelmente entra nas células-alvo por difusão simples graças ao seu tamanho e seu caráter lipofílico. Sua afinidade pelo receptor corticosteroide é alta, sendo 5.4 vezes maior que o próprio cortisol. A meia vida de eliminação plasmática da betametasona após uma única dose oral varia de 3 a 5 horas em adultos saudáveis e a meia vida no plasma fetal é de 12 horas, sua meia vida biológica é de 36-54 horas. Os glicocorticoides naturais e sintéticos, incluindo a betametasona, são metabolizados no fígado e sofrem excreção renal (KEMP et al., 2015; MATABOSCH et al., 2014).

Sobre a farmacodinâmica da betametasona, sabe-se que os esteroides são sintetizados pelo córtex das glândulas suprarrenais, podendo ser divididos em duas categorias principais de acordo com sua atividade, os mineralocorticoides e glicocorticoides. Os mineralocorticoides regulam o balanço hídrico e eletrolítico do organismo, já os glicocorticoides têm ações variadas no metabolismo de carboidratos e proteínas, além de função regulatória importante nas respostas imunes inatas e adquirida (RANG et al, 2007).

Os glicocorticoides sintéticos são, portanto, agentes imunossupressores. A betametasona não possui atividade mineralocorticoide clinicamente significativa, tendo como local de ação os receptores intracelulares específicos de glicocorticoides, localizados no citoplasma celular. Após a formação do complexo receptor-glicocorticoide, de forma ainda não totalmente esclarecida, este se desloca até o núcleo da célula, liga-se ao DNA e promove alterações na transcrição gênica (AS BASES..., 2012).

Desta forma, a betametasona inibe tanto as manifestações precoces quanto as manifestações tardias da inflamação, através de ações como: diminuição da saída de

neutrófilos dos vasos sanguíneos; redução da ativação de neutrófilos, macrófagos e células *T-helper*; redução da função dos fibroblastos, menor produção de colágeno e glicosaminoglicanas, levando a diminuição da cicatrização e reparo; produção reduzida de prostanoídes e citocinas; redução da produção de óxido nítrico induzido; redução na liberação de histamina, entre outras (RANG et al., 2007).

Os efeitos adversos provenientes da administração da betametasona tendem a ocorrer com doses elevadas ou administração prolongada. Os mais importantes incluem alterações no Sistema Nervoso Central, como insônia e ansiedade; no Sistema Gastrointestinal, dispepsia e aumento de apetite; proporcionam inibição da resposta a infecções, supressão da síntese endógena de glicocorticoides, alterações metabólicas, como *diabetes mellitus* e Síndrome de *Cushing* iatrogênica, entre outros (HARRIS et al., 2015; KOROLVOVAS; FRANÇA, 2011).

Em relação à toxicidade e aos efeitos de superdosagem associados à betametasona, as informações contidas na bula do medicamento de referência, Celestone[®], informam que mesmo em doses orais elevadas, no geral não há risco de morte. Com exceção de doses extremas, alguns dias de dose excessiva de glicocorticoides parecem não causar resultados prejudiciais na ausência de contraindicações específicas, como em pacientes com *diabetes mellitus*, glaucoma ou úlcera péptica ativa. Entretanto, diversos estudos avaliaram o potencial de toxicidade celular de glicocorticoides, entre eles a betametasona, utilizados a curto e longo prazo como anestésicos e anti-inflamatórios locais (BAKER; MULHALL, 2012; FARKAS et al., 2010; MARTICORENA-ÁLVAREZ; GUIJARRO; 2016; NUELLE et al., 2016).

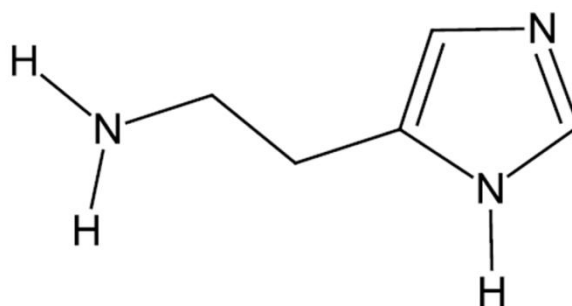
A interação de betametasona com estrogênios pode levar à diminuição do *clearance* e do volume de distribuição, aumento do tempo de meia-vida do fármaco, podendo causar uma exacerbação de seus efeitos (BACK; ORME, 1990; SILVA, 1999).

Diversos outros medicamentos podem interagir com betametasona e outros corticoides, entre eles, diuréticos depletos de potássio, glicosídeos cardíacos, anfotericina B, anticoagulantes cumarínicos, ácido acetilsalicílico, além de interações com somatotropina, cetoconazol, claritromicina e ritonavir. Os efeitos dos anti-inflamatórios não-esteroides ou do álcool, somados aos dos glicocorticoides podem resultar em aumento da incidência ou gravidade de úlceras gastrointestinais (BERGMANN et al., 2012; CZOCK et al., 2005; LONGUI, 2007; ROSE et al., 1981).

3.3 Antagonistas do receptor H₁

A histamina é um neurotransmissor derivado de aminoácidos descarboxilados, chamado de neurotransmissor de amina biogênica (AB). Além da histamina, norepinefrina, epinefrina, dopamina e serotonina também são aminas biogênicas, esses são considerados os principais neurotransmissores do Sistema Nervoso Central (SNC). A histamina é obtida a partir da descarboxilação do aminoácido histidina. Estruturalmente ela é uma amina básica e difere das demais AB citadas anteriormente, devido à presença de um grupo imidazol em sua estrutura química, apresentada na Figura 3 (GOLAN et al., 2009; REDRUELLO et al., 2016).

Figura 3 – Estrutura química da histamina.



Fonte: Autor (2018).

Sir Henry Dale e Patrick Laidlaw, em 1910, descreveram reações anafiláticas, como vasodilatação, contração de músculos lisos nas vias aéreas, útero e intestino, estímulo da frequência cardíaca e contratilidade, levando a uma síndrome semelhante ao choque anafilático. Foi observado que essas reações eram causadas por reação antígeno-anticorpo no tecido sensibilizado. Juntos eles caracterizaram pela primeira vez a estrutura química da histamina que mimetizava esses efeitos *in vivo* e *in vitro* (CATALDI et al., 2014).

A histamina é liberada por mastócitos através de exocitose, atuando como um importante mediador dos processos inflamatórios e alérgicos. Exerce também funções significativas na regulação da secreção de ácido gástrico e na neurotransmissão. A histamina possui um amplo espectro de ações, que envolvem numerosos órgãos e sistemas orgânicos. Além das suas funções mais avaliadas (contração da musculatura lisa, aumento da permeabilidade vascular e estimulação da secreção de ácido gástrico), a histamina atua na imunomodulação, na regulação da proliferação e diferenciação

celular, hematopoiese, desenvolvimento embrionário, regeneração e cicatrização de feridas (MAHDY; WEBSTER, 2014; NURMATOV et al., 2014).

As ações da histamina são mediadas por interação com quatro subtipos de receptores: H₁, H₂, H₃ e H₄. Os receptores H₁ são expressos primariamente nas células endoteliais vasculares e nas células musculares lisas, mediando reações inflamatórias e alérgicas. As respostas teciduais específicas à estimulação dos receptores H₁ incluem: edema, broncoconstrição e sensibilização das terminações nervosas aferentes primárias (GOLAN et al., 2009; RANG et al., 2007; SIMONS et al., 2004).

A primeira geração de fármacos antagonistas dos receptores H₁ foi introduzida na década de 30 por Daniel Bovet e colaboradores. O termo genérico anti-histamínico refere-se, convencionalmente, aos antagonistas dos receptores H₁. Os anti-histamínicos são os medicamentos de primeira escolha para o tratamento de alergias. O efeito terapêutico dessa classe se deve, em sua maior parte, à competição com a histamina pelos sítios de ação nos receptores H₁ das células efectoras. Os efeitos também podem estar relacionados à inibição da histamina e de outros mediadores da inflamação, porém o mecanismo de ação exato permanece desconhecido (FUKUI et al., 2016; KHALILZADEH; AZARPEY; HAZRATI, 2017; KOROLVOKAS; FRANÇA, 2011; PARSONS et al., 2006).

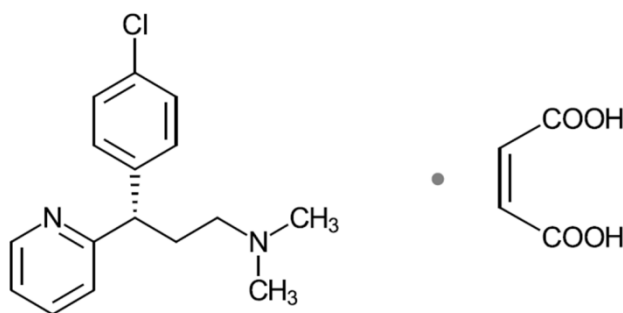
Os anti-histamínicos de primeira geração são divididos quimicamente em derivados da etilanolamina, derivados da etilenodiamina, derivados da propilamina, derivados da piperazina, derivados da fenotiazina e fármacos diversos. São utilizados nas formas de sais cristalinos solúveis em água: cloridrato, citrato, fosfato, maleato (KOROLVOVAS; FRANÇA, 2011).

3.4 Maleato de dexclorfeniramina

3.4.1 Características físico-químicas

O maleato de dexclorfeniramina ((2Z)-2-Butenodioato de (γS)-γ-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-2-piridinapropamina) é um dos representantes da classe dos antagonistas do receptores H₁, apresenta-se como um pó cristalino branco, facilmente solúvel em água, etanol e clorofórmio. Seus cristais fundem-se em uma faixa de 110 a 115 °C. A estrutura química do maleato de dexclorfeniramina pode ser observada na Figura 4 (FARMACOPEIA..., 2010; RANG et al., 2007).

Figura 4 – Estrutura química do maleato de dexclorfeniramina.



Fonte: Autor (2018).

O maleato de dexclorfeniramina é um derivado da propilamina, sendo um isômero dextrogiro da clorfeniramina. A clorfeniramina é o fármaco protótipo dessa subclasse e é utilizada em sua forma racêmica. A dexclorfeniramina é duas vezes mais ativa do que este produto racêmico e é utilizada na forma de maleato (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2011).

Os anti-histamínicos de primeira geração, entre eles a dexclorfeniramina, são estruturalmente semelhantes aos simpatolíticos e por isso, apresentam atividade colinérgica (boca seca, anestesia, taquicardia) e efeitos sedativos, alguns em maior ou menor grau (SIMON, 2004; YANAI et al., 2017).

3.4.2 Características farmacológicas

O maleato de dexclorfeniramina encontra-se disponível, sozinho ou em associação, nas formas de comprimido, solução oral, creme, pomada. Apresenta boa absorção oral, com início rápido de sua ação, atingindo seu pico de concentração plasmática após 3h de administração via oral, em adultos saudáveis. A ação da dexclorfeniramina dura de 4 a 12 horas e seu tempo de meia-vida é de 20-24 horas. Sua metabolização ocorre no fígado pela ação de enzimas do citocromo P450 e a excreção é realizada através dos rins (CRIADO et al., 2010).

A dexclorfeniramina impede a ação da histamina atuando como um antagonista competitivo pelo seu local de ação nos receptores H_1 , espera-se além da inibição das manifestações alérgicas, que os anti-histamínicos apresentem efeitos secundários devido a presença dos receptores H_1 em uma variedade de células do corpo (FACCHINI et al., 2017).

A similaridade estrutural da dexclorfeniramina com fármacos antagonistas colinérgicos muscarínicos, ansiolíticos, antipsicóticos e anti-hipertensivos, associada à baixa seletividade dos anti-histamínicos clássicos, contribuem para o aparecimento de alguns efeitos adversos associados a ações antimuscarínicas e antiadrenérgicas. Por atravessarem facilmente a barreira hematoencefálica, se ligam a receptores H1 causando sonolência, sedação, fadiga, diminuição das funções cognitivas, de memória e da psicomotricidade. Informações apresentadas na bula do medicamento indicam que podem ocorrer também efeitos adversos relacionados à hipotensão, anorexia, cefaleia, poliúria, azia, sudorese e urticária (KAY, 2000; WANDALSEN et al., 2016).

Em relação à toxicidade do maleato de dexclorfeniramina, a sua dose letal estimada é de 2,5 a 5,0 mg kg⁻¹. A superdosagem de anti-histamínicos pode resultar em sintomas variados, depressão ou estimulação do Sistema Nervoso Central, pupilas dilatadas e fixas, febre, rubor facial e sintomas gastrintestinais, entre outros (SINCLAIR, 1972).

O maleato de dexclorfeniramina pode interagir com medicamentos inibidores da monoamina oxidase, podendo causar uma hipotensão grave. O uso concomitante de anti-histamínicos com antidepressivos tricíclicos, barbitúricos e outros depressores do SNC podem potencializar os efeitos sedativos, devido à competição pelas enzimas do citocromo P450, reduzindo a metabolização e aumentando a biodisponibilidade da dexclorfeniramina. A dexclorfeniramina pode reduzir a ação dos anticoagulantes orais (CRIADO et al., 2010).

3.5 Estudos de compatibilidade

Grande parte da produção de medicamentos pela indústria farmacêutica é realizada na forma de comprimidos, devido às suas características de custo durante a produção, facilidade de fabricação e armazenamento, quando comparadas às formas farmacêuticas líquidas e semissólidas. Outra vantagem dessa forma farmacêutica é a facilidade de administração para uma grande parcela da população devido ao mascaramento de sabores desagradáveis, além da facilidade de transporte e armazenamento (GALLO et al., 2013).

Os excipientes que são incorporados juntos ao IFA nos comprimidos possuem função de auxiliar a administração e liberação do ativo, além de protegê-lo das condições ambientais. Entretanto, apesar de serem consideradas substâncias farmacologicamente

inertes, os excipientes podem interagir quimicamente e/ou fisicamente com os IFAs (LIMA et al., 2015).

Uma interação física é aquela que promove mudanças nos parâmetros físico-químicos do IFA, como solubilidade, dissolução e conseqüente a biodisponibilidade, porém não ocorre nenhuma reação química entre eles. Alterações na cor, odor, sabor, forma polimórfica ou cristalização de um IFA podem ocorrer na presença de excipientes, caracterizando uma incompatibilidade farmacêutica. Uma incompatibilidade química envolve uma reação química entre o excipiente e o IFA, ocasionando efeitos indesejáveis, como a formação de produtos de degradação ou comprometimento da eficácia clínica (CHADHA; BANDARI, 2014).

O desenvolvimento de formas farmacêuticas deve promover as melhores características possíveis de qualidade, eficácia e segurança do medicamento. Desta forma, o estudo de pré-formulação deve ser o primeiro passo no desenvolvimento racional de um medicamento, promovendo uma avaliação da compatibilidade entre IFA e excipientes farmacêuticos, através de investigação das propriedades físico-químicas do IFA, sozinho e em combinação com estes excipientes. Tais estudos são de fundamental importância, para que haja uma detecção das interações físicas e químicas entre os componentes de um medicamento antes que o mesmo chegue ao mercado (BHARATE; BHARATE; BAJAJ, 2010; CHAVES et al., 2013).

Diversas técnicas analíticas têm sido empregadas em estudos de compatibilidade, sendo as mais utilizadas, as técnicas termoanalíticas, a espectroscopia de infravermelho, a difração de raios X e a cromatografia líquida de alta eficiência (GAO et al., 2015; PIRES; MUSSEL; YOSHIDA, 2017).

Para avaliar as incompatibilidades entre IFAs e excipientes farmacêuticos, as técnicas termoanalíticas apresentam grande destaque e são utilizadas por grande parte dos estudos. Essas técnicas compreendem a Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC), a Análise Térmica Diferencial (DTA), e a Termogravimetria (TG) (LEDETI et al., 2015; LEDETI et al., 2017; MEDEIROS et al., 2001; SANTANA et al., 2018; TITA et al., 2013).

A técnica de DSC é a mais utilizada dentre as termoanalíticas, conseguindo evidenciar incompatibilidades entre IFA-excipiente mesmo a níveis muito baixos, devido à sua alta sensibilidade. Nos estudos de pré-formulação, as curvas DSC do IFA puro são comparadas com as curvas obtidas a partir de misturas físicas com os excipientes. A detecção de incompatibilidades entre os componentes se dá pelo

aparecimento, deslocamento ou desaparecimento de picos endotérmicos ou exotérmicos, bem como alterações em seus valores de entalpia (CHADHA; BANDARI, 2014; GAO et al., 2015; TITA et al., 2011).

A DTA também é empregada em estudos de compatibilidade de amostras farmacêuticas. A DTA, semelhante ao DSC, é usado para medir o ponto de fusão e o calor da fusão, e tem sido usado há mais de cinco décadas para avaliar as interações entre IFA e excipiente em estudos de pré-formulação. Existem várias diferenças entre DSC e DTA, o DSC detecta mudanças na entalpia (diferença de fluxo de calor) e é mais sensível que a DTA, que por sua vez detecta as diferenças de temperatura, sendo uma técnica robusta e mais antiga que o DSC (LIMA et al., 2015).

A TG é utilizada para medir a variação de massa em função da temperatura em uma atmosfera controlada sob um programa de aquecimento. Para fins farmacêuticos, possui inúmeros usos como, determinação de pureza e de umidade, identificação de pseudopolimorfismo, na avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos, em estudos de cinética de degradação e em estudos de pré-formulação (DIAS et al., 2015; OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

A Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) é uma técnica simples para a detecção de incompatibilidade IFA-excipientes. A técnica é baseada na absorção de radiações eletromagnéticas na região do infravermelho por ligações covalentes, ou que apresentem um momento dipolo, de compostos orgânicos ou não orgânicos. O desaparecimento de um pico de absorção ou redução da intensidade do pico combinado com o surgimento de novos picos fornece evidências claras de incompatibilidades entre o excipiente e o IFA investigado. Em comparação com os outros métodos analíticos utilizados nos estudos de compatibilidade, o FTIR possui algumas vantagens claras, facilidade de manuseio e utilização de pequena quantidade de amostra (LILTROP et al., 2011; PAVIA et al., 2010).

Segundo Fernandes et al. (2016), a Difração de raios-X (DRX) é mais uma opção de técnica complementar para avaliar a compatibilidade entre IFAs e excipientes. Uma vez que os sólidos cristalinos têm um conjunto definido de picos de curva, uma interação pode ser observada através de uma modificação ou supressão de picos de curva ou alterações em condições amorfas ou cristalinas. O uso do DRX para estudos de compatibilidade é realizado em diversos estudos, atuando como ensaio complementar as técnicas termoanalíticas e ao FTIR. A técnica utilizada permite uma determinação

qualitativa da cristalinidade das amostras, podendo indicar possíveis incompatibilidades entre os IFAs e os excipientes farmacêuticos analisados (LI et al., 2015; TELEGINSKI et al., 2015; TITA et al., 2013; VERONEZ et al., 2014).

3.6 Polimorfismo

A capacidade de um composto sólido se cristalizar em mais de uma forma é denominado polimorfismo. Diferentes formas sólidas de um mesmo composto são chamadas de polimorfos, esses apresentam composição química idêntica, porém diferem em sua organização espacial. No estado sólido, os átomos de uma molécula podem ser dispostos em sete formas fundamentais de cristais: triclinico, monoclinico, ortorrômbico, tetragonal, trigonal, hexagonal ou cúbico. Em Ciências Farmacêuticas, polimorfismo pode representar diferentes formas sólidas de IFAs e excipientes, incluindo formas de co-cristais, solvatos, hidratos, sais e amorfas (GIRON, 1995; JACON et al., 2014; AALTONEN et al., 2009).

Um IFA que possui diferentes formas polimórficas pode apresentar características diferentes de solubilidade, ponto de fusão, densidade, dureza, entre outras. A presença de cristais com diferentes perfis de dissolução pode afetar diretamente a biodisponibilidade do IFA, comprometendo a eficácia do medicamento (AMORIM, 2012; BRANDÃO, 2003; GHOLIVAND et al., 2017).

Jacon (2014) ressalta casos como o do medicamento Norvir[®] (ritonavir), que, durante o seu desenvolvimento teve apenas um polimorfo identificado. Em seguida, o aparecimento de um novo polimorfo de maior estabilidade e menor solubilidade levou a retirada do medicamento do mercado, uma vez que não se conseguia mais obter o polimorfo desejado levando a perdas financeiras inestimadas, demonstrando a importância de se investigar a ocorrência de polimorfismo antes mesmo de o medicamento ser inserido no mercado.

Algumas regras foram estabelecidas por diferentes órgãos de regulamentação, como o *Food and Drug Administration* (FDA) para tratar de polimorfismo em novos fármacos que serão colocados no mercado (FDA, 2007), mas ainda assim diversos estudos tentam investigar e elucidar os polimorfos presentes em fármacos que estão no mercado há muitos anos (ARAUJO et al., 2018; DIAS et al., 2015; LEITE et al., 2013; MEDEIROS et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2018; POGODA et al., 2016; SALVI et al., 2015).

Assim, para a maioria dos fármacos a identificação de polimorfos não é um teste obrigatório, fazendo-se necessário um maior comprometimento das autoridades regulatórias e pesquisas na área de controle de qualidade que executem o monitoramento e os efeitos do polimorfismo na segurança e eficácia dos medicamentos a curto e longo prazo (JACON, 2014).

Pode-se avaliar polimorfismo utilizando técnicas espectroscópicas, sendo as mais utilizadas a espectrofotometria de absorção no infravermelho, a de absorção no ultravioleta e espectrometria RAMAN. Essas técnicas auxiliam na distinção entre diferentes formas do estado sólido, principalmente as causadas pelo polimorfismo, demonstrando as variações estruturais do composto (POGODA et al., 2016).

A utilização de FTIR para caracterização de IFA no estado pode ser utilizado na investigação de polimorfos e solvatos (AUER; GRIESSER; SAWATZKI, 2003; CALVO; KAUFMAN; MAGGIO, 2016).

As técnicas termoanalíticas mais empregadas para a caracterização térmica e polimórfica de fármacos são DSC e TG, ambas permitem avaliar aspectos como polimorfismo e pseudopolimorfismo (GALVÃO et al., 2015; MEDINA; FERREIRA; CAVALHEIRO, 2014; OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

A DSC é bastante utilizada na pesquisa de polimorfismos por apresentar-se como uma técnica relativamente simples, capaz de caracterizar com eficiência fármacos no estado sólido, permitindo uma interpretação rápida de transformações termodinâmicas que podem ocorrer com polimorfos e pseudopolimorfos (GIRON, 1995).

A utilização de técnicas analíticas associadas é de grande importância na pesquisa e caracterização de polimorfismos, dentre as utilizadas a DRX é considerada uma das mais importantes apresentando-se como uma técnica prática, robusta, e uma das mais adequada para identificação de diferentes compostos cristalinos. Os cristais de uma dada substância possuem um padrão único de difração, agindo como uma impressão digital, atuando assim como um instrumento de caracterização de polimorfos (ARAUJO et al., 2012; LEITE et al., 2013).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs)

Os insumos farmacêuticos ativos de Betametasona Micronizada (BTM) (Lote X01150709) e Maleato de Dexclorfeniramina (DXM) (Lote SLLDC0814011) foram obtidos a partir da VALDEQUÍMICA Produtos Químicos Ltda.

4.1.2 Excipientes farmacêuticos

Como excipientes farmacêuticos foram utilizadas as substâncias listadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Excipientes utilizados no estudo de compatibilidade.

EXCIPIENTE	ABREVIACÃO	CLASSIFICAÇÃO	FABRICANTE	LOTE
Amido de milho	AM	Desintegrante/diluente	Henrifarma	30151356
Amidoglicolato de sódio	AGT	Desintegrante	Henrifarma	46
Amido pré-gelatinizado	APG	Desintegrante	Henrifarma	JKI0273
Celulose microcristalina 101	CM101	Diluente	Galena	6610103419
Celulose microcristalina 102	CM102	Diluente	Henrifarma	C1003047
Croscarmelose sódica	CS	Desintegrante	Henrifarma	ACRMC/07/19710
Dióxido de silício coloidal	DC	Deslizante	Henrifarma	3150091614
Estearato de magnésio	EM	Lubrificante	Cinética	20552
Lactose monoidratada	LM	Diluente	Galena	L1038A4172
Polivinilpirrolidona K-30	PVP K-30	Desintegrante	Henrifarma	20120415
Talco	TC	Lubrificante	Sintética	43405143

Fonte: autoria própria (2018).

4.2 Métodos

4.2.1 Estudo de compatibilidade de misturas físicas

O estudo de compatibilidade foi realizado através das técnicas de DTA, TG, FTIR e DRX entre IFAs e excipientes farmacêuticos utilizados em formulações sólidas.

4.2.1.1 Misturas binárias

As misturas binárias foram preparadas a partir de misturas físicas dos IFAs: BTM ou DXM, separadamente, com excipientes farmacêuticos, na proporção de 1:1 (p/p). Pelo método de diluição geométrica, foram preparadas 100,00 mg de cada mistura, com auxílio de grau e pistilo, as misturas foram armazenadas em eppendorfs, ao abrigo de luz. Os excipientes utilizados estão descritos na Tabela 1.

4.2.1.2 Misturas ternárias

As misturas ternárias foram preparadas a partir de misturas físicas do IFA BTM e DXM com excipientes farmacêuticos, na proporção de 1:1:1 (p/p). Pelo método de diluição geométrica, foram preparadas cerca de 150,00 mg de cada amostra, como descrito anteriormente na seção 4.2.1.1. Os excipientes utilizados estão descritos na Tabela 1.

4.2.1.3 Análise Térmica Diferencial (DTA)

As curvas de DTA foram obtidas em um analisador térmico simultâneo DTA/TGA, modelo DTG-60 (Shimadzu). As amostras dos IFAs, excipientes, misturas binárias e ternárias ($2,0 \pm 0,1$ mg) foram analisadas em porta-amostras de alumínio, sob atmosfera de nitrogênio ($50,0 \text{ ml min}^{-1}$), em uma faixa de temperatura de 25 e $450 \text{ }^\circ\text{C}$ e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. Os dados foram analisados utilizando o software TA60-WS.

4.2.1.4 Termogravimetria (TG)

Os perfis termogravimétricos foram obtidos em um analisador simultâneo DTA/TGA (DTG-60, Shimadzu). Foram analisados os IFAs, excipientes e misturas ternárias, utilizando porta-amostras de alumina contendo $8,0 \pm 0,5$ mg da amostra, utilizando o nitrogênio a uma taxa de fluxo de $50,0 \text{ mL min}^{-1}$, como gás de purga. Os experimentos foram conduzidos entre as temperaturas de 25 - $900 \text{ }^\circ\text{C}$, em uma razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. Os dados foram analisados utilizando o software TA60-WS.

4.2.1.5 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em Espectrofotômetro marca Shimadzu, modelo IRPrestige, utilizando pastilhas de KBr, no

intervalo de 4000 - 400 cm^{-1} . Os dados foram analisados utilizando o software Origin[®] (versão 8.0).

4.2.1.6 Difração de Raios-X (DRX)

As análises de DRX foram realizadas em difratômetro Shimadzu, modelo XRD 6000 com fonte de radiação Cu $K\alpha$, tensão de 40 kV, corrente de 30 mA, passo 0,02 velocidade de 2° min^{-1} e faixa de varredura de $2\theta = 5$ a 45°. Os dados foram analisados utilizando o software Origin[®] (versão 8.0).

4.2.2 Desenvolvimento da formulação para obtenção dos comprimidos de maleato de dexclorfeniramina e betametasona

A partir do estudo de compatibilidade realizado por DTA, TG, FTIR e DRX foram selecionados os excipientes mais adequados para compor a formulação. Com os excipientes escolhidos, foram propostas três diferentes formulações variando a concentração dos componentes, sendo então caracterizadas quanto às suas propriedades de compressibilidade e fluxo, através dos ensaios descritos nas seções 4.2.2.1 e 4.2.2.2.

4.2.2.1 Avaliação da densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, Índice de compressibilidade e índice de densificação

Segundo metodologia descrita por Lago, Pereira e Bertol (2012), para a avaliação destes parâmetros, dez gramas da formulação (m) foram vertidas em uma proveta de 50 mL, o volume ocupado por esse pó foi considerado o seu volume bruto (VB). A proveta contendo a amostra foi submetida a quedas sucessivas (10, 500 e 1250 quedas sequenciais), determinando-se os volumes V_{10} , V_{500} e V_{1250} , respectivamente. O ensaio foi continuado em seqüências de 1250 quedas até que a diferença entre duas leituras subsequentes foi inferior ou igual a 0,1 mL, sendo este considerado como volume de compactação (VC).

A partir dos dados obtidos foram calculadas a densidade bruta (DB) e de compactação (DC) através das equações (1) e (2), respectivamente:

$$D_B = \frac{m}{V_B} \quad (1)$$

$$D_c = \frac{m}{V_c} \quad (2)$$

O fator de Hausner (FH), o índice de Carr (IC) e o índice de densificação (ID), foram determinados de acordo com as equações (3), (4) e (5), respectivamente.

$$FH = \frac{D_C}{D_B} \quad (3)$$

$$IC = \frac{D_C - D_B}{D_C} \times 100 \quad (4)$$

$$ID = V_{10} - V_{500} \quad (5)$$

4.2.2.2 Avaliação do ângulo de repouso e da velocidade de fluxo do pó

A avaliação do ângulo de repouso estático foi determinada com base no método da altura fixa do funil (VIANA et al., 2006). Para isto, utilizou-se uma quantidade padronizada de 10g de cada formulação até a formação de um cone.

A tangente do ângulo de repouso foi dada através da equação (6):

$$\text{tg}\alpha = \frac{H}{R} \quad (6)$$

onde, α é o ângulo de repouso, H é altura e R é o raio do cone.

O tempo de escoamento foi medido em segundos utilizando-se um cronômetro, como descrito por Viana et al. (2006). Os resultados foram calculados pela média de cinco determinações.

4.2.3 Obtenção e caracterização dos comprimidos

A realização dos ensaios anteriores (Seção 4.2.2) possibilitou a escolha da formulação adequada à compressão direta, utilizando-se uma mini compressora de bancada (Lemaq Monopress LM-1). Foi obtido um lote de 150 comprimidos com cerca de 200 mg, os quais foram submetidos aos ensaios descritos nas seções 4.2.3.1 à 4.2.3.4. Os ensaios utilizados encontram-se descritos no Volume 1 da Farmacopeia Brasileira (2010).

4.2.3.1 Determinação do peso médio

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos, e calculado o seu peso médio, de acordo com especificação da Farmacopeia Brasileira (2010).

4.2.3.2 Avaliação da dureza

A dureza dos comprimidos foi avaliada utilizando um durômetro digital 298/DGP (Ethik) e o cálculo da resistência média foi feito com base nas leituras de 10 comprimidos (FARMACOPEIA..., 2010).

4.2.3.3 Avaliação da friabilidade

Conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010), a avaliação da friabilidade foi realizada com uma amostra de 20 comprimidos, previamente pesados e introduzidos no friabilômetro (Modelo 300 – Ethik) e submetidos a um total de 100 rotações. Após o teste, os comprimidos foram novamente pesados, retirando qualquer resíduo de pó. A diferença entre o peso final e o inicial representa a friabilidade, medida em função da porcentagem do pó perdido.

4.2.3.4 Teste de desintegração

Para o ensaio de desintegração dos comprimidos, foi utilizado um desintegrador (Nova Ética). Seis comprimidos foram depositados em uma cesta de seis tubos, e sobre cada um deles depositado um disco de acrílico. A cesta foi imersa em água a 37 °C, e o equipamento programado para duração do teste de 15 minutos. Ao final do tempo, foi observada a integridade dos comprimidos, que deveriam ter sido completamente desintegrados (FARMACOPEIA..., 2010).

4.2.4 Obtenção dos cristais para avaliação da ocorrência de formas polimórficas em BTM e DXM

Utilizando metodologia adaptada de Amorim (2012) e Dias et al. (2015), as amostras foram obtidas por recristalização através de técnica de evaporação lenta do solvente de uma solução saturada.

Inicialmente, BTM e DXM foram submetidos a testes simples de solubilidade, os solventes empregados neste teste foram: metanol, etanol, acetonitrila, água, acetato de etila, hexano, acetona e ácido acético. Foram escolhidos os solventes que mais se adequaram ao objetivo, ou seja, aqueles em que as amostras apresentavam solubilidade entre 5-200 mg mL⁻¹, em temperatura ambiente. O teste de solubilidade realizado com BTM determinou a utilização dos solventes: metanol, acetonitrila e acetona, e para DXM empregou-se acetato de etila, hexano e ácido acético.

Utilizando cada um desses solventes foram preparadas soluções a $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ dos IFAs, as quais permaneceram sob refluxo por 90 min. Após o término do refluxo, as soluções foram separadas em béqueres e seladas com Parafilm[®] contendo furos para evaporação lenta do solvente. Ao todo foram obtidas nove soluções para cada IFA, as quais foram mantidas em repouso até a formação dos cristais, armazenadas em três diferentes condições: geladeira, temperatura ambiente e estufa a $40 \text{ }^\circ\text{C}$.

Após a recristalização foram obtidos onze diferentes cristais, sendo quatro tipos de DXM e sete de BTM, os quais foram submetidos à caracterização por diferentes técnicas analíticas.

4.2.5 Investigação de formas polimórficas da betametasona e do maleato de dexclorfeniramina

4.2.5.1 Análise morfológica por Microscopia Óptica (MO) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A microscopia óptica foi realizada sem tratamento prévio das amostras, utilizando um microscópio Hirox[®], modelo KH-7700, com aumentos variando de acordo com as características de cada amostra.

As análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV) foram realizadas em microscópio eletrônico de varredura marca Leo Zeiss, modelo 1430, na voltagem de 5kV, após as amostras terem sido pulverizadas e metalizadas com ouro.

4.2.5.2 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

As curvas DSC foram obtidas mediante o emprego de uma célula calorimétrica, modelo DSC-50, da marca Shimadzu[®], a uma razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL min^{-1}), intervalo máximo de temperatura de $25 \text{ }^\circ\text{C}$ a $250 \text{ }^\circ\text{C}$ para amostras de BTM e de 25 a $150 \text{ }^\circ\text{C}$ para amostras de DXM. As amostras resfriaram naturalmente e foram submetidas a um segundo aquecimento, nas mesmas condições citadas.

Para a realização dos ensaios foram utilizadas massa de amostras de $2,00 \pm 0,10$ mg em porta-amostra de alumínio fechado. Antes dos ensaios foram obtidas curvas em branco para avaliar a linha de base do sistema. Para a calibração da célula do DSC foi empregado o índio metálico ($T_{\text{fusão}}=156,6^\circ\text{C}$; $\Delta H_{\text{fusão}}=28,7 \text{ J.g}^{-1}$) com pureza de 99,99%.

Os dados foram analisados utilizando o software TA60-WS.

4.2.5.3 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

A análise espectroscópica foi realizada em espectrômetro de absorção no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), modelo 400, marca Perkin Elmer[®] FTIR-MIR. As amostras (IFAs e cristais) foram caracterizadas empregando-se a técnica de reflexão total atenuada (ATR), no modo transmitância, com resolução espectral de 4 cm^{-1} e média de 64 varreduras (*scans*) por espectro. A região espectral avaliada foi de 4000 a 650 cm^{-1} . Os dados foram analisados utilizando o software Origin[®] (versão 8.0).

4.2.5.4 Difração de Raios-X (DRX)

As análises de DRX foram realizadas em difratômetro Shimadzu, modelo XRD 6000 com fonte de radiação Cu $K\alpha$, tensão de 40 kV, corrente de 30 mA, passo 0,02, velocidade de 2° min^{-1} e faixa de varredura de $2\theta = 5$ a 45°. Os dados foram analisados utilizando o software Origin[®] (versão 8.0).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Estudo de compatibilidade por análise térmica

O estudo de compatibilidade foi realizado através de técnicas termoanalíticas, analisando o comportamento térmico de misturas físicas. Foram avaliadas por DTA misturas binárias entre os fármacos BTM e DMX na proporção 1:1 (BD) e misturas binárias de cada fármaco e excipientes (1:1). Além disso, foram analisadas por DTA e TG misturas ternárias dos IFAs e excipientes (1:1:1).

5.1.1 Misturas binárias

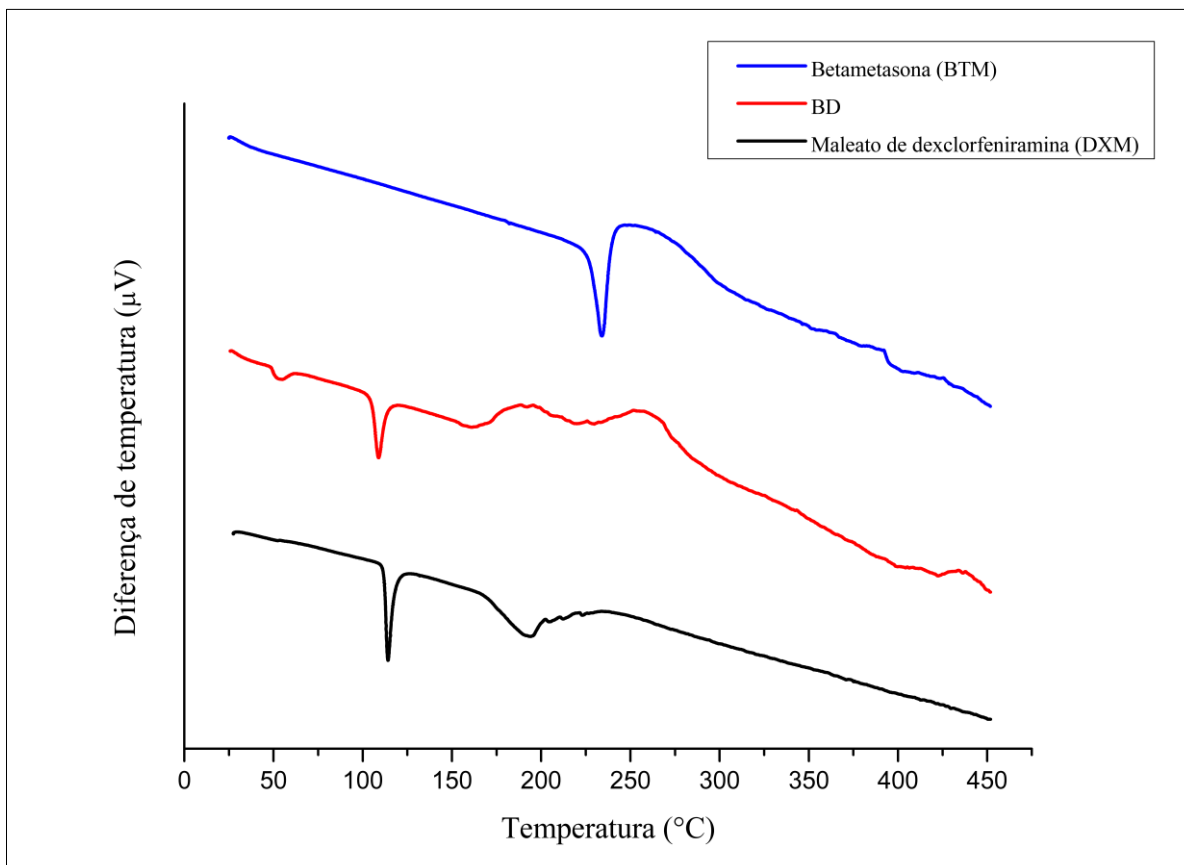
Foi observado na mistura binária de BTM e DXM (BD) (Figura 5) que ocorreram quatro eventos térmicos na mistura, sendo dois endotérmicos e dois exotérmicos. Observou-se o surgimento de um pico endotérmico em 55,02 °C ($\Delta H = -21,55 \text{ J g}^{-1}$), não característico de nenhum dos IFAs. Em seguida, pôde-se visualizar uma antecipação do pico relacionado à fusão de DXM ($T_{\text{pico}} = 108,92 \text{ °C}/\Delta H = -84,74$). Houve o surgimento de um terceiro pico exotérmico em 188,12 °C ($\Delta H = 165,18 \text{ J g}^{-1}$) podendo caracterizar a decomposição da mistura, e um quarto pico, também exotérmico, em 251,76 °C ($\Delta H = 207,93$). Destaca-se a ausência do pico característico da fusão de BTM, isto pode ter ocorrido devido à solubilização da betametasona na amostra já fundida de dexclorfeniramina, auxiliada pelo aquecimento proporcionado pela técnica de DTA (TITA et al., 2011).

Assim, observou-se que ocorreu uma possível incompatibilidade entre eles, tendo em vista que a incompatibilidade se caracteriza pela antecipação do ponto de fusão do IFA e pelo aparecimento ou desaparecimento de picos na mistura.

As misturas binárias de cada IFA e excipientes foram analisadas a fim de se avaliar o comportamento térmico de cada IFA, separadamente, na presença dos excipientes farmacêuticos.

As curvas de DTA das misturas binárias do IFA BTM com os excipientes farmacêuticos estão apresentadas nas Figuras 6 e 7. Os dados térmicos estão descritos na Tabela 2.

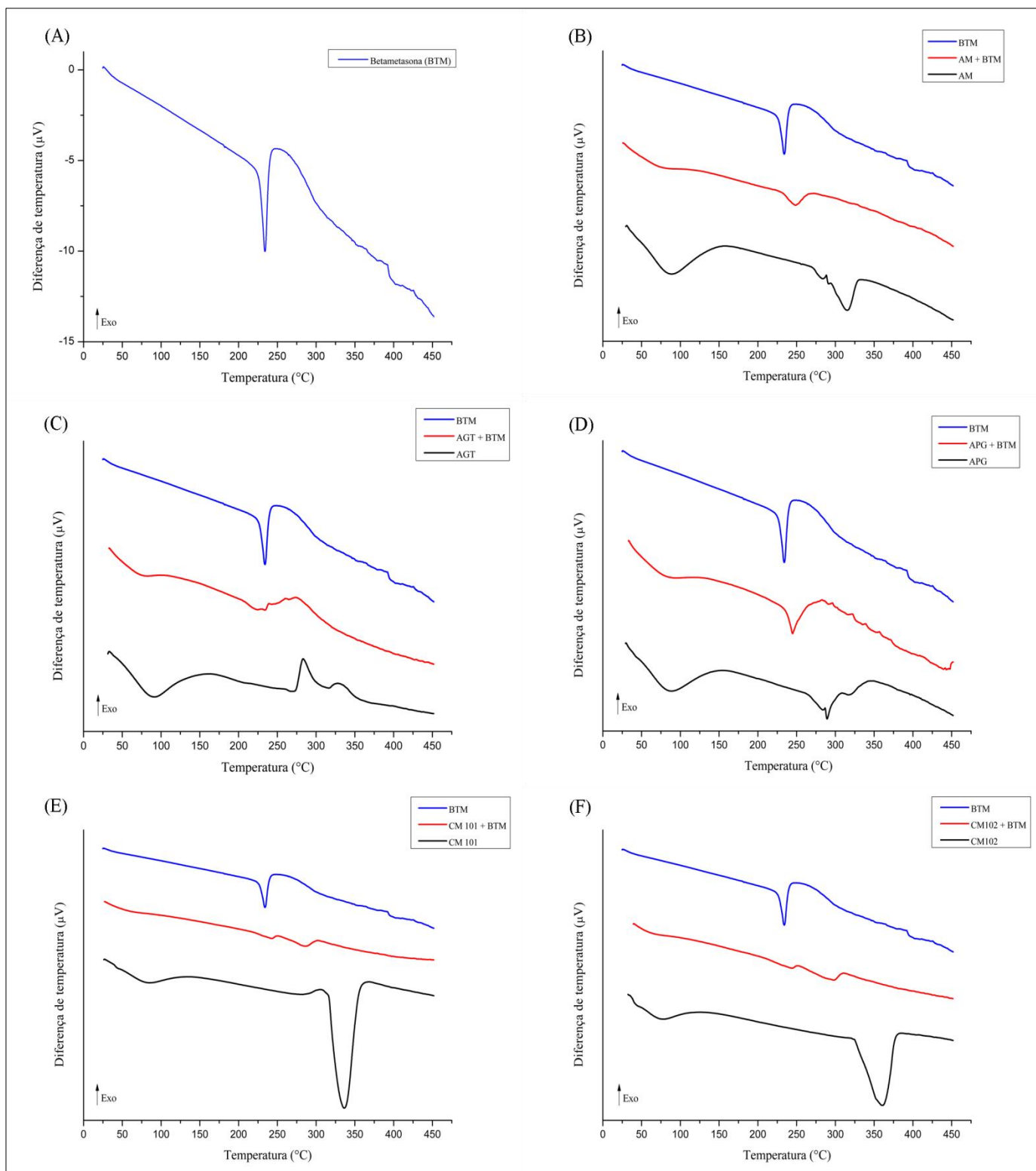
Figura 5 - Perfil de DTA da mistura binária (BD) dos IFAs BTM e DXM.



Fonte: Autor (2018).

Como descrito anteriormente, a curva de DTA de BTM (Figura 6A) apresentou pico endotérmico bem definido, característico da sua fusão, ocorrendo a uma temperatura de 234,05 °C ($\Delta H = -173,43 \text{ J g}^{-1}$). A curva de DTA da mistura binária de AM + BTM (Figura 6B) apresenta dois eventos térmicos, o primeiro ocorre em 88,36 °C ($\Delta H = -40,36 \text{ J g}^{-1}$) relacionando-se a desidratação da amostra, e o segundo pico endotérmico apresentado em 315,33 °C pode ser um retardamento da fusão de BTM ou ainda uma antecipação do pico de decomposição de AM. A ocorrência de deslocamentos térmicos, bem como variação de entalpia apresentados na mistura são indícios de incompatibilidade entre os componentes (CHADHA; BHANDARI, 2014).

Figura 6 - Perfis de DTA do IFA BTM (A) e misturas binárias com excipientes farmacêuticos: AM (B), AGT (C), APG (D), CM 101 (E) e CM 102 (F).



Fonte: Autor (2018).

Em relação à curva de DTA de AGT + BTM (Figura 6C), pôde-se destacar que a mistura também apresentou indícios de incompatibilidade, pois não há um pico característico da fusão de BTM. Foi observado ainda um evento endotérmico que ocorreu em 224,54 °C ($\Delta H = -24,84 \text{ J g}^{-1}$), porém não pode-se afirmar que o mesmo corresponde à uma antecipação desta fusão. Um pico exotérmico em 273,90 °C ($\Delta H = 449,73 \text{ J g}^{-1}$) pode ser derivado de uma sobreposição de eventos exotérmicos observados nas curvas individuais de BTM e AGT.

A mistura APG + BTM (Figura 6D) apresenta um pico endotérmico característico de perda de umidade da amostra em 33,64 °C, um segundo evento ocorre em 244,68 °C ($\Delta H = -155,09 \text{ J g}^{-1}$), este pico pode ser resultado da fusão de BTM com deslocamento para temperatura maior. Observa-se o desaparecimento de um pico endotérmico ($T_{\text{pico}} = 289,32 \text{ °C}$) e um exotérmico ($T_{\text{pico}} = 289,32 \text{ °C}$) do APG, caracterizando uma possível incompatibilidade entre a mistura.

A Figura 6E apresenta curva de DTA de CM 101 + BTM. Observou-se que o perfil térmico não corresponde com nenhum dos componentes analisados individualmente, apontando para uma possível incompatibilidade entre IFA e excipiente. Há uma redução drástica das entalpias envolvidas na fusão de BTM e de CM 101, bem como uma antecipação da temperatura de ambos.

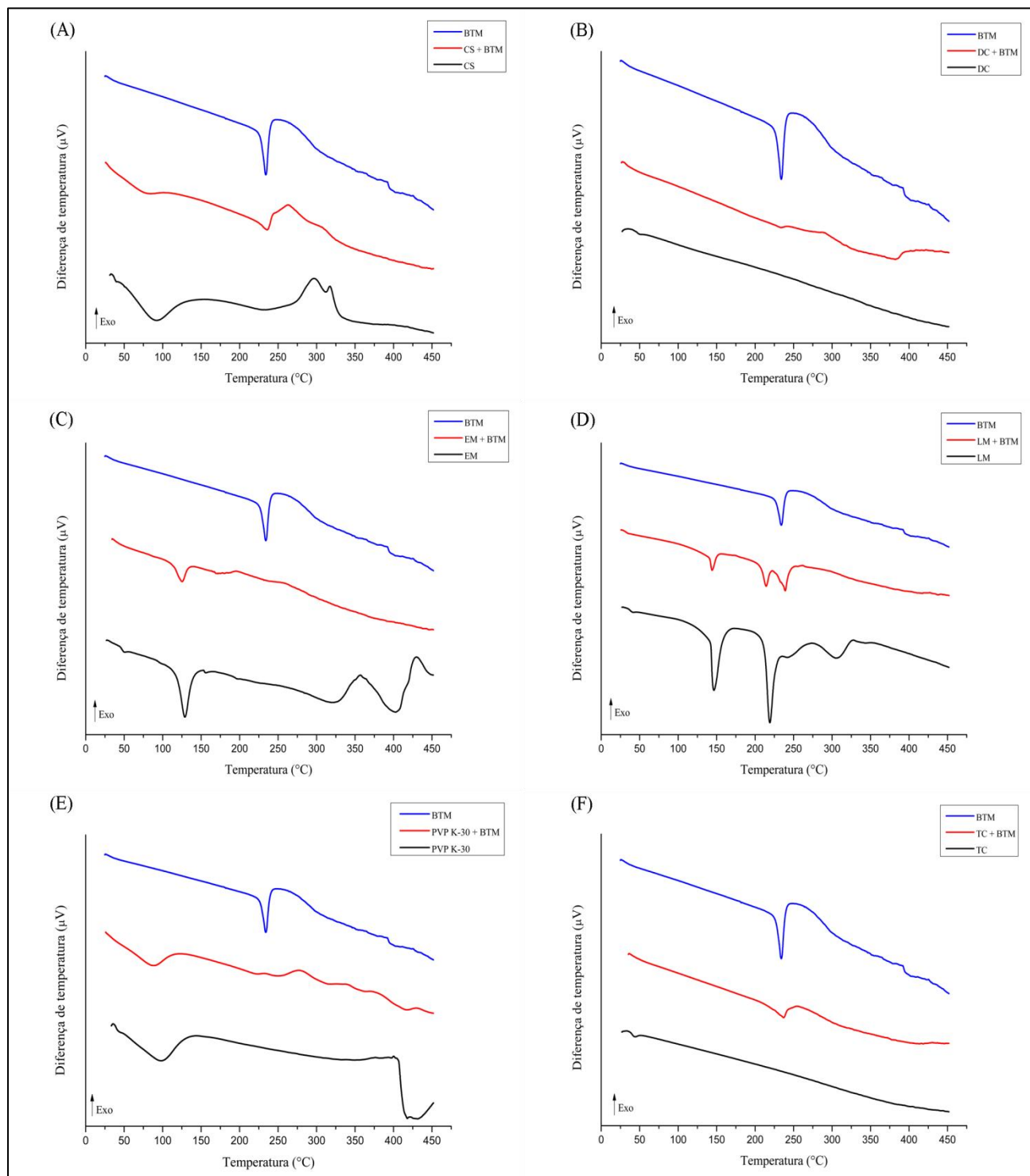
A curva de DTA de CM 102 + BTM (Figura 6F) apresenta perfil térmico semelhante ao observado na mistura com CM 101, conseqüentemente, tem-se uma possível incompatibilidade. Ocorre uma antecipação do pico de fusão de BTM ($T_{\text{pico}} = 243,87 \text{ °C}$) com uma redução da entalpia envolvida no evento de $\Delta H = -173,43 \text{ J g}^{-1}$ para $\Delta H = -34,67 \text{ J g}^{-1}$. A fusão da CM 102 também é deslocada para 297,89 °C com variação brusca da entalpia de $\Delta H = -868,67 \text{ J g}^{-1}$, CM 102 isolada, para $\Delta H = -181,44 \text{ J g}^{-1}$, na mistura analisada.

As curvas de DTA das misturas binárias do IFA BTM com os excipientes farmacêuticos: CS, DC, EM, LM, PVP K-30 e TC estão apresentadas na Figura 7.

A curva de DTA da mistura CS + BTM (Figura 7A) demonstra uma possível incompatibilidade entre BTM e o excipiente testado. A curva apresenta três eventos térmicos, após o pico em 84,31 °C ($\Delta H = -278,98 \text{ J g}^{-1}$) correspondente à perda de umidade. O pico endotérmico da fusão de BTM é retardado para 235,55 °C ($\Delta H = -187,48 \text{ J g}^{-1}$) com uma diminuição na intensidade. Ocorre sobreposição dos picos

exotérmicos característicos da decomposição do excipiente, e uma antecipação de 296,58 para 262,72 °C.

Figura 7 - Perfis de DTA das misturas binárias do IFA BTM com excipientes farmacêuticos: CS (A), DC (B), EM (C), LM (D), PVP K-30 (E) e TC (F).



Fonte: Autor (2018).

O perfil da curva DTA de DC + BTM (Figura 7B) é caracterizada por supressão do pico de fusão de BTM e surgimento de dois eventos térmicos, um pico exotérmico em 241,98 °C ($\Delta H = 362,98 \text{ J g}^{-1}$) e um endotérmico em 382,34 °C ($\Delta H = -69,87 \text{ J g}^{-1}$). A supressão e aparecimento de novos eventos térmicos indicam uma possível incompatibilidade entre BTM e DC.

A Figura 7C apresenta a curva de DTA de EM + BTM. A possível incompatibilidade entre os dois componentes da mistura é demonstrada pela supressão do pico de fusão de BTM e desaparecimento dos picos exotérmicos característicos da decomposição de EM.

A curva de DTA de LM + BTM (Figura 7D) demonstra uma possível compatibilidade entre BTM e o excipiente. O pico característico de fusão de BTM (239,14 °C), bem como os picos endotérmicos de LM (144,21 e 214,33 °C) sofrem pequenas variações de temperatura, quando comparados com os componentes separadamente. A ausência de grupamentos amina na estrutura química de BTM possivelmente contribuiu para essa possível compatibilidade.

A mistura binária de PVP K-30 + BTM tem sua curva apresentada na Figura 7E, uma possível incompatibilidade entre essas substâncias ocorre devido à supressão do pico de fusão de BTM e o surgimento de novos picos exotérmicos em 233,09, 278,37 e 430,11 °C.

A curva de DTA da mistura TC + BTM (Figura 7F) apresenta perfil semelhante ao de BTM, porém com uma variação de entalpia do pico de fusão que ocorre em 237,05 °C ($\Delta H = -69,87 \text{ J g}^{-1}$).

De acordo com esses dados de DTA, observa-se que as misturas binárias LM + BTM e TC + BTM, mostraram indícios de compatibilidade.

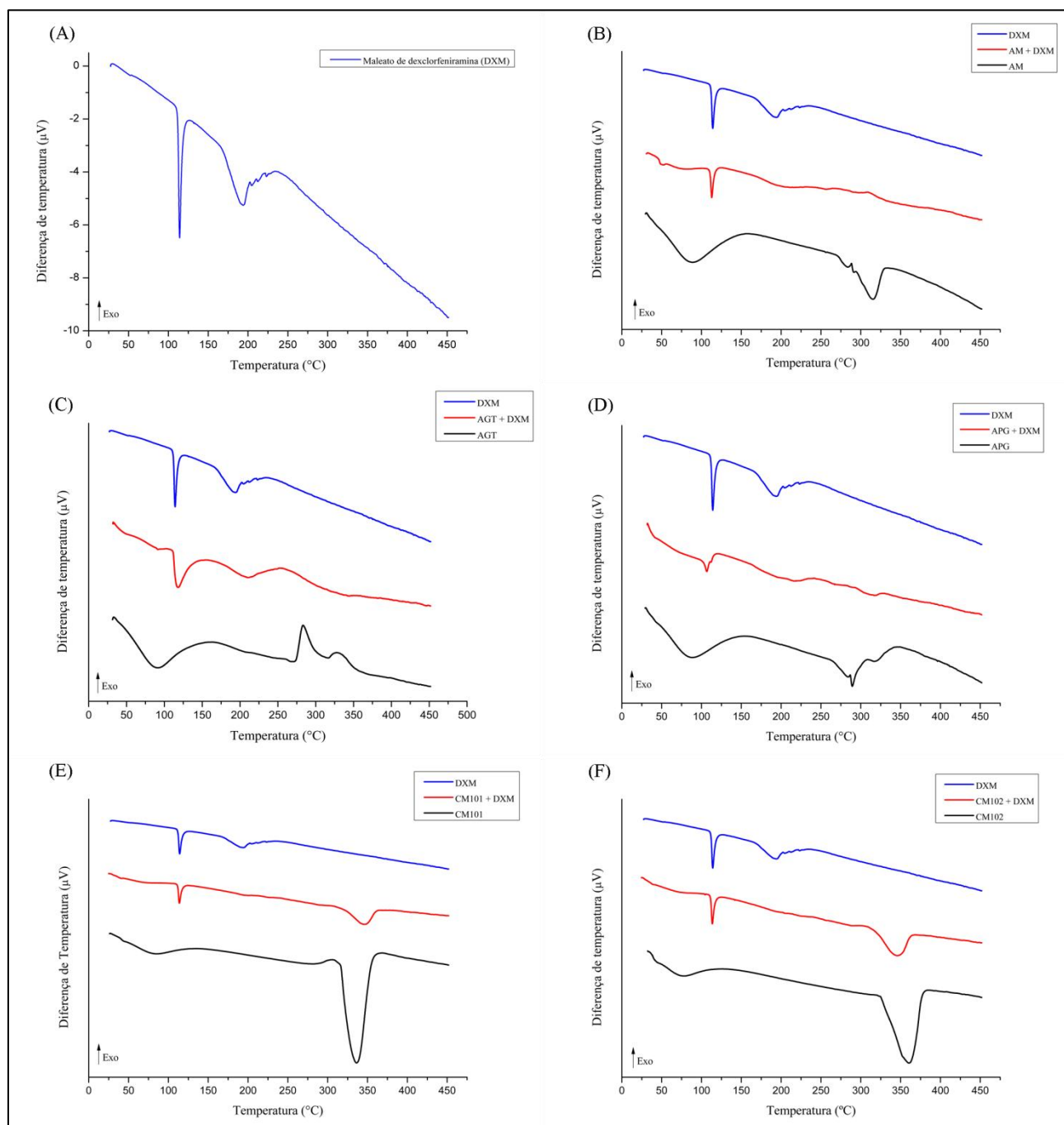
Tabela 2 – Dados de DTA referentes às etapas de decomposição da betametasona (BTM) e misturas binárias com excipientes farmacêuticos.

Amostras	Pico 1		Pico 2		Pico 3		Pico 4	
	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)
BTM	234,05	-173,43	–	–	–	–	–	–
AM	88,36	-720,33	315,33	-290,29	–	–	–	–
AM + BTM	28,66	-229,51	248,52	-191,22	–	–	–	–
AGT	92,01	-475,78	283,28	145,12	327,78	43,88	–	–
AGT + BTM	33,80	-69,40	224,54	-24,84	273,90	449,73	–	–
APG	88,84	-510,14	289,32	-133,26	348,92	124,00	–	–
APG + BTM	33,64	-98,58	244,68	-155,09	–	–	–	–
CM 101	84,32	-137,73	336,22	-1.360,00	–	–	–	–
CM 101 + BTM	27,52	-135,67	242,91	-67,81	286,29	-233,75	–	–
CM 102	37,20	-4,08	76,57	-102,41	360,54	-868,67	–	–
CM 102 + BTM	40,07	-35,06	243,87	-34,63	297,89	-181,44	–	–
CS	92,29	-387,14	296,58	95,53	–	–	–	–
CS + BTM	84,3	-278,98	235,55	-187,48	262,72	170,29	–	–
DC	34,59	12,48	–	–	–	–	–	–
DC + BTM	27,66	5,60	233,41	-10,42	286,72	12,98	–	–
EM	50,91	-7,25	129,00	-295,18	356,96	488,56	429,85	325,05
EM + BTM	125,05	-169,40	195,58	15,93	243,43	19,35	–	–
LM	146,52	-183,28	219,34	-218,43	304,85	-131,24	–	–
LM + BTM	144,21	-77,41	214,33	-121,41	239,14	-148,25	–	–
PVP K-30	97,61	-542,94	–	–	–	–	–	–
PVP K-30 + BTM	89,29	-545,38	233,09	13,56	278,37	86,66	430,11	30,28
TC	44,70	-7,60	–	–	–	–	–	–
TC + BTM	237,05	-55,30	–	–	–	–	–	–

Fonte: autoria própria (2018).

As curvas de DTA das misturas binárias do IFA DXM com os excipientes farmacêuticos: AM, APG, AGT, CM 101, CM 102, estão apresentadas na Figura 8. Os dados térmicos estão descritos na Tabela 3.

Figura 8 - Perfis de DTA do IFA DXM (A) e misturas binárias com excipientes farmacêuticos: AM (B), AGT (C), APG (D), CM 101 (E) e CM 102 (F).



Fonte: Autor (2018).

A curva de DTA de DXM (Figura 8A) apresenta dois picos endotérmicos em 114,15 e 193,92 °C, o primeiro corresponde à fusão de DXM e o segundo a decomposição térmica da amostra.

A mistura AM + DXM (Figura 8B) apresenta uma curva de DTA com indícios de incompatibilidade entre os dois componentes, pois ocorre o desaparecimento dos eventos térmicos principais do excipiente (88,36 e 315,33 °C). Tais eventos estão relacionados à perda de umidade e a decomposição do AM.

A Figura 8C apresenta a curva de DTA de AGT + DXM, destacando-se o desaparecimento de eventos térmicos relacionados à decomposição de AGT, podendo indicar uma incompatibilidade nessa mistura. Em relação ao IFA, o pico endotérmico de fusão ocorre em 106,80 °C, apresentando uma variação considerável da entalpia desse evento quando comparado ao IFA isolado.

A curva de DTA de APG + DXM (Figura 8D) demonstra que o ponto de fusão de DXM ocorre em uma temperatura menor que a do IFA isolado (106,80 °C), com uma redução da entalpia envolvida no evento térmico de $\Delta H = -187,49 \text{ J g}^{-1}$ para $\Delta H = -6,07 \text{ J g}^{-1}$. Observa-se a supressão dos picos endotérmicos característicos da decomposição do IFA e do excipiente, além do surgimento de um pico exotérmico em 241,32 °C, apontando uma possível incompatibilidade entre IFA e APG.

O perfil térmico da mistura CM 101 + DXM (Figura 8E) apresenta alguns indícios de incompatibilidade entre IFA e excipiente, observa-se o desaparecimento do pico endotérmico característicos da decomposição de DXM, bem como a supressão do pico de desidratação do excipiente e uma redução da entalpia envolvida no pico de fusão de CM 101 de $\Delta H = -1.360,00 \text{ J g}^{-1}$ para $\Delta H = -389,16 \text{ J g}^{-1}$.

Em relação à curva de DTA de CM 102 + DXM (Figura 8F) observa-se um comportamento térmico semelhante aos dois componentes da mistura, exceto pela supressão do pico endotérmico característico da decomposição de DXM. Tal fato pode ser um indicativo de incompatibilidade entre IFA e CM 102, porém com um sentido de proteção térmica do ativo.

As curvas de DTA das misturas binárias do IFA DXM com os excipientes farmacêuticos: CS, DC, EM, LM, PVP K-30 e TC estão apresentadas na Figura 9. Os dados térmicos estão descritos na Tabela 3.

A curva de CS + DXM (Figura 9A) apresenta supressão de eventos térmicos do IFA e do excipiente, representando uma possível incompatibilidade entre os dois. Ambos os eventos térmicos característicos de CS desaparecem e em relação à DXM temos uma variação na entalpia da fusão de DXM e a supressão do seu pico endotérmico de decomposição.

O perfil térmico de DTA de DC + DXM (Figura 9B) assumiu um comportamento quase exclusivo do DC, o único evento visualizado corresponde a um pico da fusão de DXM (112,88 °C) com entalpia consideravelmente reduzida quando comparada à do IFA, indicando uma possível incompatibilidade entre esses compostos.

A curva de DTA de EM + DXM (Figura 9C) apresenta inúmeros indícios de incompatibilidade entre IFA e excipiente, há o desaparecimento de picos característicos desses compostos, bem como o surgimento de novos eventos térmicos. O pico de fusão de DXM provavelmente foi antecipado, porém não se pode identificar qual dos eventos endotérmicos da curva corresponde ao do IFA devido às temperaturas semelhantes. Desta mesma forma ocorre com o EM, o pico em 114,29 °C ($\Delta H = -10,46 \text{ J g}^{-1}$) ocorre na faixa de temperatura de fusão do excipiente, porém a proximidade com outros eventos e a redução na entalpia não permite uma boa caracterização do pico. Observa-se ainda o desaparecimento dos picos exotérmicos (356,96 e 429,85 °C) relacionados à decomposição de EM.

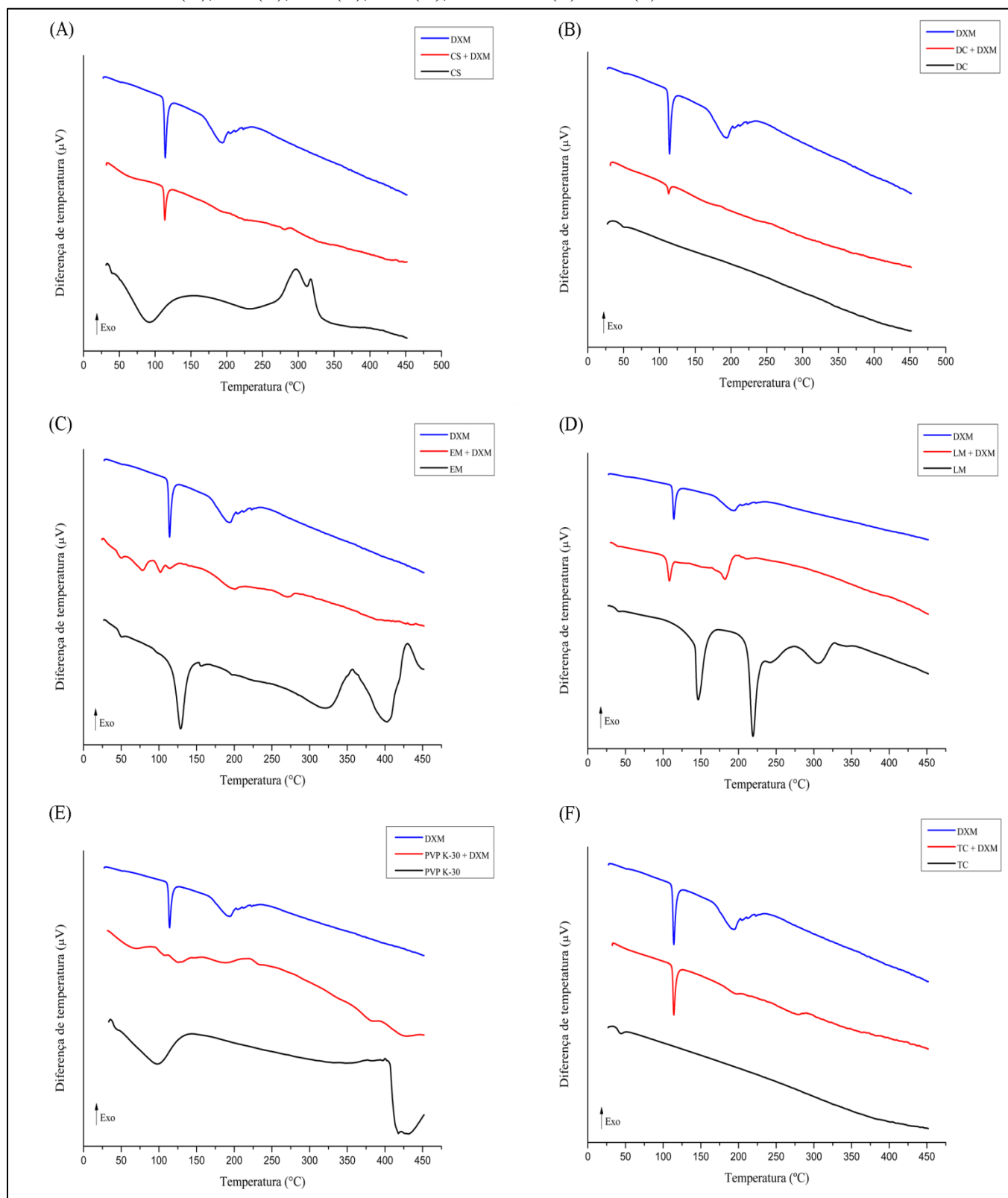
A Figura 9D corresponde a curva DTA de LM + DXM. O perfil térmico apresentado pela mistura é mais semelhante com o de DXM, havendo uma antecipação do pico de fusão do IFA para 108,09 °C ($\Delta H = -85,88 \text{ J g}^{-1}$). Observou-se a supressão dos picos endotérmicos característicos da desidratação e decomposição de LM, apontando para uma provável incompatibilidade entre LM e DXM.

A curva DTA de PVP K-30 + DXM (Figura 9E) apresentou antecipação do pico de fusão de DXM para 103,63 °C ($\Delta H = -12,20 \text{ J g}^{-1}$). Observou-se o aparecimento de diversos picos que não são característicos do IFA ou excipiente, desta forma considera-se que haja uma possível incompatibilidade entre os componentes desta mistura.

Por fim, a Figura 9F apresenta a curva de DTA de TC + DXM. O perfil térmico apresentado pela mistura possui as características do IFA, o pico de fusão ocorre em 114,20 °C, praticamente a mesma temperatura observada em DXM isolada. Não apresentando indícios de incompatibilidade entre os componentes.

De maneira geral, foram observadas possíveis incompatibilidades com praticamente todos os excipientes farmacêuticos testados nas misturas binárias com os DXM. Desta forma, as misturas de BTM, DXM e excipientes foram submetidas às análises por FTIR com o propósito de se avaliar possíveis incompatibilidades químicas entre os compostos.

Figura 9 - Perfis de DTA das misturas binárias do IFA DXM com excipientes farmacêuticos: CS (A), DC (B), EM (C), LM (D), PVP K-30 (E) e TC (F).



Fonte: Autor (2018).

Tabela 3 – Dados de DTA referentes às etapas de decomposição de dexclorfeniramina (DXM) e misturas binárias com excipientes farmacêuticos.

Amostras	Pico 1		Pico 2		Pico 3		Pico 4	
	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)
DXM	114,15	-154,99	193,92	-187,49	–	–	–	–
AM	88,36	-720,33	315,33	-290,29	–	–	–	–
AM + DXM	52,38	-18,42	112,97	-84,78	–	–	–	–
AGT	92,01	-475,78	283,28	145,12	327,78	43,88	–	–
AGT + DXM	55,61	-15,91	118,09	-220,25	210,31	-187,65	–	–
APG	88,84	-510,14	289,32	-133,26	348,92	124,00	–	–
APG + DXM	32,41	-2,04	106,80	-6,07	241,32	12,88	316,69	9,29
CM 101	84,32	-137,73	336,22	-1.360,00	–	–	–	–
CM 101 + DXM	41,23	-0,65	113,73	-72,53	344,97	-389,16	–	–
CM 102	37,20	-4,08	76,57	-102,41	360,54	-868,67	–	–
CM 102 + DXM	113,54	-74,10	345,37	-474,04	–	–	–	–
CS	92,29	-387,14	296,58	95,53	–	–	–	–
CS + DXM	113,65	-87,38	289,66	19,59	–	–	–	–
DC	34,59	12,48	–	–	–	–	–	–
DC + DXM	112,88	-16,07	–	–	–	–	–	–
EM	50,91	-7,25	129,00	-295,18	356,96	488,56	429,85	325,05
EM + DXM	50,70	-13,62	78,11	-86,18	102,00	-41,04	114,29	-10,46
LM	146,52	-183,28	219,34	-218,43	304,85	-131,24	–	–
LM + DXM	108,09	-85,88	182,40	-99,22	211,84	-5,17	–	–
PVP K-30	97,61	-542,94	–	–	–	–	–	–
PVP K-30 + DXM	103,63	-12,20	121,09	-9,22	232,49	-13,59	384,52	-14,59
TC	44,70	-7,60	–	–	–	–	–	–
TC + DXM	114,20	-102,35	–	–	–	–	–	–

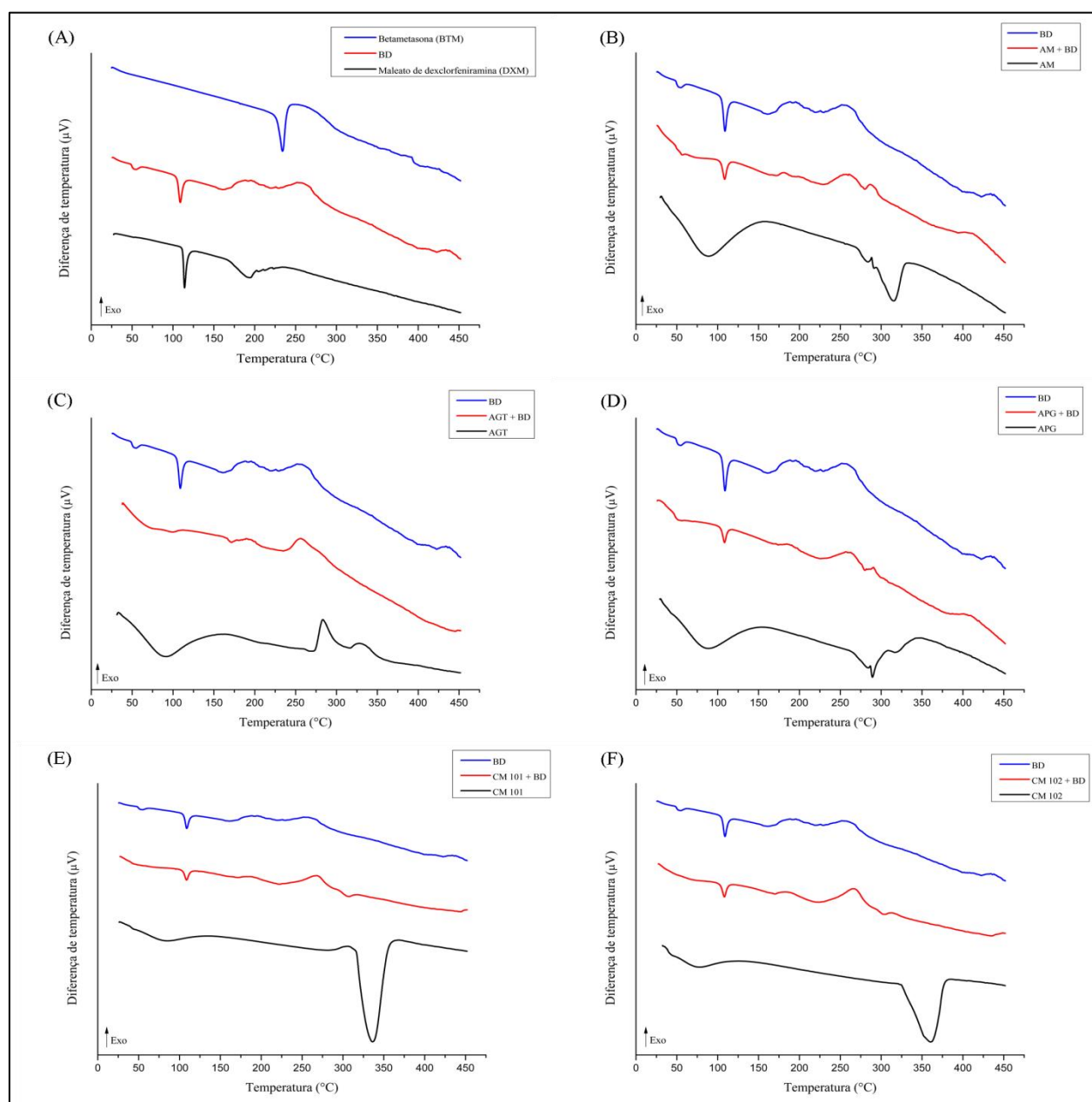
Fonte: autoria própria (2018).

5.1.2 Misturas ternárias

5.1.2.1 DTA

As curvas de DTA das misturas ternárias dos IFAs BTM e DXM (Figura 10A) com os excipientes farmacêuticos: AM, AGT, APG, CM 101 e CM 102 estão apresentadas na Figura 10. As misturas ternárias de BD com CS, DC, EM, LM, PVP K-30 e TC são exibidas na Figura 11. Os dados térmicos estão descritos na Tabela 4.

Figura 10 - Perfis de DTA dos IFAs BTM, DXM e mistura binária (A) e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos: AM (B), AGT (C), APG (D), CM 101 (E) e CM 102 (F).



O perfil de DTA do AM (Figura 107B) não apresentou evento característico do processo de gelatinização em aproximadamente 70 °C, conforme descrito por Rowe et al. (2009). O primeiro pico ocorre em 88,36 °C ($\Delta H = -730,33 \text{ J g}^{-1}$) e deve estar relacionado à desidratação da amostra, o segundo pico é característico da decomposição do AM, ocorrendo em 327 °C ($\Delta H = -290,29 \text{ J g}^{-1}$).

A curva de DTA da mistura ternária AM + BD (Figura 10B) inicia com um pico endotérmico 56,46 °C ($\Delta H = -11,91 \text{ J g}^{-1}$) que pode estar relacionado a uma antecipação da desidratação do excipiente, o segundo pico ocorre em 108,48 °C ($\Delta H = -44,25 \text{ J g}^{-1}$) sendo característico da fusão de DXM. Observa-se um terceiro e quarto picos exotérmicos semelhantes aos observados na mistura de BD e o surgimento de um quinto pico em 286,70 °C ($\Delta H = 13,98 \text{ J g}^{-1}$) evidenciando uma provável incompatibilidade entre AM e os IFAs.

O perfil DTA da mistura de AGT + BD (Figura 10C) apresenta indícios de incompatibilidade deste excipiente com os IFAs. Observam-se na curva três eventos térmicos, o primeiro ocorre em 98,95 °C ($\Delta H = -6,39 \text{ J g}^{-1}$), este pico pode ser um retardamento com diminuição da entalpia do pico do AGT que ocorre em 92,01 °C ($\Delta H = -475,78 \text{ J g}^{-1}$). O segundo pico endotérmico da mistura ocorreu em 171,62 °C ($\Delta H = -6,38 \text{ J g}^{-1}$) e não foi observado anteriormente nas curvas de AGT ou BD, separadamente. O último evento é um pico exotérmico a 256,22 °C ($\Delta H = 81,14 \text{ J g}^{-1}$), este pode estar relacionado a uma sobreposição do pico exotérmico de decomposição de BD ($T_{\text{pico}} = 188,12 \text{ °C}/\Delta H = 165,18 \text{ J g}^{-1}$) com antecipação da decomposição de AGT ($T_{\text{pico}} = 283,28 \text{ °C}/\Delta H = 145,14 \text{ J g}^{-1}$) (ROWE et al., 2009).

Outros estudos discutem a incompatibilidade do AGT com outros IFAs, apesar de não estar totalmente esclarecida, uma das possibilidades de incompatibilidade ocorre devido à presença de uma impureza comum ao AGT e a CS, o monocloroacetato, que pode reagir com IFA com caráter básico, alterando suas propriedades (BHARATE; BHARATE; BAJAJ, 2010; WU et al., 2011).

A curva térmica de DTA de APG + BD é apresentada na Figura 10D. Os eventos térmicos demonstraram uma possível incompatibilidade com este excipiente. O primeiro em 56,70 °C ($\Delta H = -15,68 \text{ J g}^{-1}$) é semelhante ao apresentado na mistura de BD, observa-se o desaparecimento do pico endotérmico bem definido do excipiente isolado APG ($T_{\text{pico}} = 88,84 \text{ °C}/\Delta H = -510,14 \text{ J g}^{-1}$), o segundo pico deve-se ao retardamento da fusão de D em 108,37 °C ($\Delta H = -36,71 \text{ J g}^{-1}$), o terceiro e quarto picos

exotérmicos apresentaram comportamentos próximos aos observados em BD e o último evento ocorre em 290,03 °C ($\Delta H = 27,55 \text{ J g}^{-1}$) (Tabela 1). Outros estudos também demonstram uma possível incompatibilidade entre IFA-excipientes com APG, sugere-se que essa incompatibilidade ocorra devido a sua natureza glicosídica (BHARATE; BHARATE; BAJAJ, 2010; IBRAHIM; EL-SETOUHY, 2010).

Em relação às misturas de CM 101 + BD e CM 102 + BD, deve-se destacar a celulose microcristalina é uma celulose purificada, parcialmente despolimerizada obtida a partir do tratamento da α -celulose proveniente de fontes vegetais, ambos possuem partículas iniciais de 50 μm , a diferença entre esses dois excipientes consiste no tamanho de partículas maiores agregadas (HAAFIZ et al., 2014; ROWE et al., 2009).

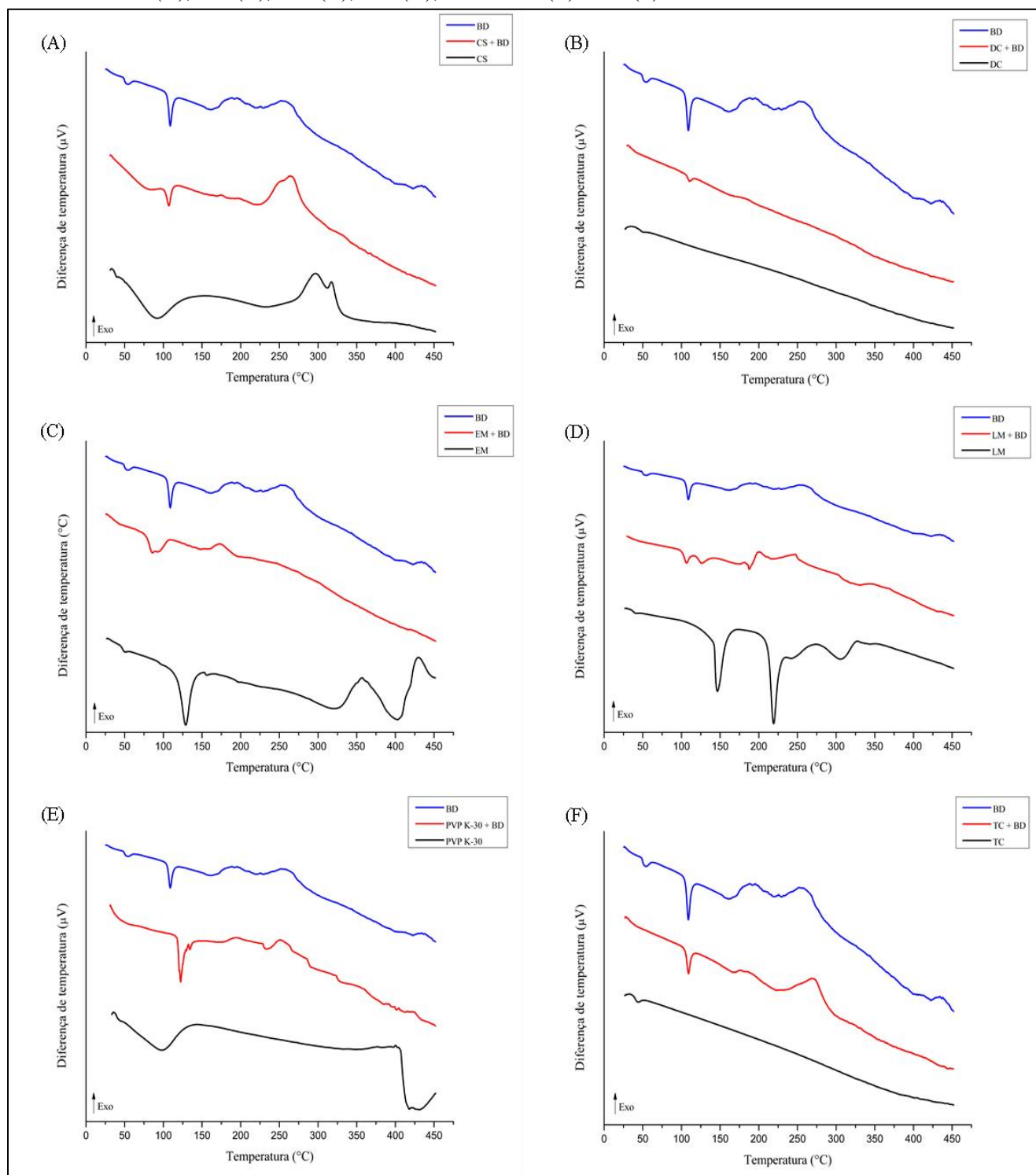
As curvas DTA de CM 101 + BD (Figura 10E) e CM 102 + BD (Figura 10F) apresentaram comportamentos térmicos semelhantes ao da mistura BD. Para CM 101 + BD, o primeiro pico, característico da fusão de DXM, ocorreu em 108,76 °C ($\Delta H_{\text{fusão}} = -48,19 \text{ J g}^{-1}$) e na mistura com CM 102 em 108,04 °C ($\Delta H_{\text{fusão}} = -42,11 \text{ J g}^{-1}$). O segundo pico de CM 101 + BD ocorreu em 182,45 °C ($\Delta H = -10,23 \text{ J g}^{-1}$) e pode estar relacionado a decomposição da amostra, em CM 102 + BD o segundo evento ocorre a temperatura de 170,38 °C ($\Delta H = -6,23 \text{ J g}^{-1}$). O terceiro pico exotérmico ocorre em temperaturas semelhantes nas misturas com CM 101 e CM 102 (267,50 e 266,40 °C, respectivamente) e são característicos de BD.

O último pico endotérmico apresentado em ambas às misturas pode corresponder ao pico de fusão do excipiente que foi antecipado e sofreu uma redução brusca da entalpia envolvida na reação. Na curva de CM 101, a fusão ocorre a uma temperatura de 336,22 °C ($\Delta H = -1.360,00 \text{ J g}^{-1}$), em CM 101 + BD o evento ocorreu em 307,68 °C ($\Delta H = -30,02 \text{ J g}^{-1}$). O mesmo evento, em CM 102, é apresentado a uma temperatura de 360,54 °C ($\Delta H = -868,17 \text{ J g}^{-1}$) e na mistura CM 102 + BD em 305,08 °C ($\Delta H = -14,59 \text{ J g}^{-1}$). Tais indícios apontam para possível incompatibilidade térmica entre esses excipientes e os IFAs.

A Figura 11A apresenta a curva de DTA da mistura CS + BD, os eventos térmicos apresentam características em comum com as observadas nas curvas dos componentes isolados. O primeiro pico ocorre em 107,21 °C ($\Delta H = -41,35 \text{ J g}^{-1}$) e corresponde à fusão de DXM, o segundo pico é característico de decomposição do excipiente CS, visualizado na temperatura de 263,42 °C ($\Delta H = 338,66 \text{ J g}^{-1}$). A redução da entalpia envolvida na fusão de DXM, a antecipação do pico de decomposição de CS,

bem como o desaparecimento de picos da mistura BD são indícios de incompatibilidade entre os IFAs e o excipiente avaliado (CHADHA; BHANDARI, 2014).

Figura 11 - Perfis de DTA dos IFAs BD e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos: CS (A), DC (B), EM (C), LM (D), PVP K-30 (E) e TC (F).



Fonte: Autor (2018).

A curva de DTA de DC + BD é apresentada na Figura 11B. Devido ao seu caráter inorgânico, o DC apresenta alta estabilidade térmica e ponto de fusão elevado (LI et al., 2015). Desta forma, a mistura assumiu o caráter do excipiente e visualiza-se apenas um pico em 110,36 °C ($\Delta H = -19,45 \text{ J g}^{-1}$) que pode ser atribuído ao pico de fusão de DXM, porém com uma redução da entalpia. Este fato, somado à ausência dos demais picos característicos de BD indicam uma incompatibilidade entre DC e BD.

A curva de DTA de EM + BD (Figura 11C) apresenta vários indícios de incompatibilidade entre os IFAs e o excipiente. O primeiro pico endotérmico ocorre em 85,89 °C ($\Delta H = -204,44 \text{ J g}^{-1}$), sendo uma possível antecipação e sobreposição dos picos endotérmicos de fusão de D ($T = 114,15 \text{ °C}/\Delta H_{\text{fusão}} = -154,99 \text{ J g}^{-1}$) e do EM ($T = 129,00 \text{ °C}/\Delta H_{\text{fusão}} = -295,18 \text{ J g}^{-1}$), o segundo pico é exotérmico e ocorre à temperatura de 172,75 °C ($\Delta H = 90,95 \text{ J g}^{-1}$). Observa-se o desaparecimento de picos exotérmicos de EM (356,96 e 429,95 °C) e de BD (251 °C), assim como a antecipação da faixa de fusão do EM que deveria ocorrer entre 117,00 a 150,00 °C. Diversos estudos de compatibilidade utilizando IFAs e também de Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais (IFAV) apontam para interações com o EM (BAZZO et al., 2005; FERNANDES et al., 2016; LEDETI et al., 2017; PERES-FILHO et al., 2011; ROWE et al., 2009).

O perfil térmico de LM + BD é apresentado na Figura 11D. A curva DTA da mistura apresenta o primeiro evento térmico em 106,44 °C ($\Delta H = -48,87 \text{ J g}^{-1}$) que corresponde a uma antecipação na fusão de DXM, o segundo e terceiro pico são, possivelmente, uma antecipação dos picos de desidratação e fusão de LM (146,52 e 218,43 °C), na mistura esses eventos ocorreram, com entalpia reduzida, em 126,32 °C ($\Delta H = -51,30 \text{ J g}^{-1}$) e 187,57 °C ($\Delta H = -62,64 \text{ J g}^{-1}$). O quarto pico ocorre em 201,40 °C ($\Delta H = 40,15 \text{ J g}^{-1}$) e quinto em 247,56 °C ($\Delta H = 69,76 \text{ J g}^{-1}$), possivelmente envolvidos com decomposição da amostra.

Incompatibilidades entre a lactose e IFAs são relatadas na literatura há anos por pesquisadores como Medeiros et al. (2001) com a prednisona, Macêdo, Nascimento e Veras. (2002) com propanolol, Cides et al. (2006), Wesolowski e Rojek (2013) e Ledeti et al. (2017), com glimepirida, atenolol e levodopa, respectivamente. Açúcares redutores como a lactose, podem interagir com IFAs contendo grupamento amina através de uma reação de adição aldeído-amina, chamada de reação de Maillard (BHARATE; BHARATE; BAJAJ, 2010).

O perfil térmico de PVP K-30 + BD obtido através da curva de DTA (Figura 11E) apresenta um evento inicial em 122,41 °C ($\Delta H = -64,81 \text{ J g}^{-1}$) que pode estar relacionado ao retardamento com sobreposição dos picos de fusão de DXM e PVP K-30. Observa-se ainda, um segundo pico em 233,55 °C ($\Delta H = -10,09 \text{ J g}^{-1}$) e um terceiro em 250,80 °C ($\Delta H = 8,28 \text{ J g}^{-1}$). Além do retardamento da fusão de DXM, o desaparecimento do pico endotérmico apresentado no fim da curva DTA são indícios de uma possível incompatibilidade entre os componentes da mistura.

O caráter inorgânico do talco é resultado de sua composição de silicato de magnésio, essa característica do TC resulta em uma curva DTA sem eventos térmicos nas temperaturas analisadas (ROWE et al., 2009). A curva DTA da mistura de TC + BD (Figura 11F) apresenta perfil semelhante à mistura BD, o primeiro evento está relacionado ao pico de fusão de D e ocorre em 109,22 °C ($\Delta H = -40,36 \text{ J g}^{-1}$), o segundo pico ocorre em 174,82 °C ($\Delta H = -40,58 \text{ J g}^{-1}$) e o terceiro em 267,62 °C ($\Delta H = -224,73 \text{ J g}^{-1}$), ambos característicos de BD. A mistura ternária TC + BC apresenta indícios de compatibilidade entre os componentes.

Os estudos de compatibilidade entre IFAs e IFA-excipientes são importantes ferramentas que preveem possíveis reações entre os componentes da formulação que podem ocorrer durante o período e condições de armazenamento (LEDETI et al., 2017).

As técnicas termoanalíticas são extensamente utilizadas para detectar essas interações em um curto período de tempo, sendo a curva da mistura uma resultante das curvas individuais de cada substância analisada. A supressão, desaparecimento, surgimento ou deslocamento de eventos térmicos, assim como, variação nos valores esperados de entalpia devem ser considerados como possível incompatibilidade (CHADHA; BHANDARI, 2014; FERNANDES et al., 2016; LEDETI et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017; TITA et al., 2011).

Sendo assim, de acordo com os dados de DTA, observa-se que a única mistura IFAs:excipiente que mostrou indícios de compatibilidade foi a BD + TC.

Tabela 4 – Dados de DTA referentes às etapas de decomposição de BTM, DXM e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos.

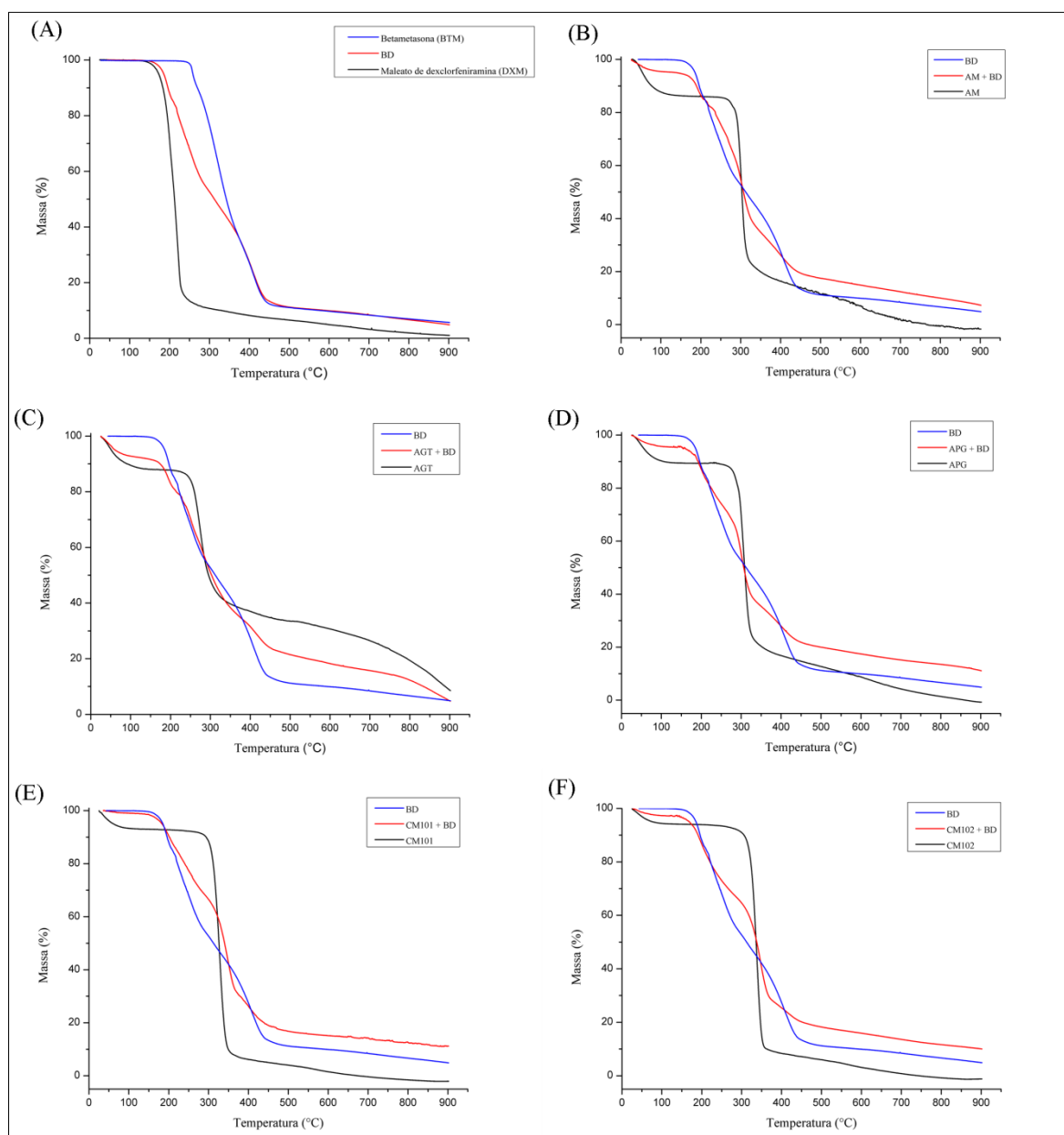
Amostras	Pico 1		Pico 2		Pico 3		Pico 4		Pico 5	
	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)
BTM	234,05	-173,43	–	–	–	–	–	–	–	–
DXM	114,15	-154,99	193,92	-187,49	–	–	–	–	–	–
BD	55,02	-21,55	108,92	-84,74	188,12	165,18	251,76	207,93	–	–
AM	88,36	-720,33	283,75	-19,28	315,33	-227,34	–	–	–	–
AM + BD	56,46	-11,91	108,48	-44,25	180,96	11,53	260,83	111,92	286,70	13,98
AGT	92,01	-475,78	283,28	145,12	327,78	43,88	–	–	–	–
AGT + BD	98,95	-6,39	171,62	-6,38	256,22	81,14	–	–	–	–
APG	88,84	-510,14	289,32	-133,26	348,92	124,00	–	–	–	–
APG + BD	56,70	-15,68	108,37	-36,71	184,55	27,64	256,42	180,87	290,03	27,55
CM 101	84,32	-137,73	336,22	-1.360,00	–	–	–	–	–	–
CM101 + BD	108,76	-48,19	182,45	28,01	267,50	191,48	307,68	-30,02	–	–
CM102	37,20	-4,08	76,57	-102,41	360,54	-868,67	–	–	–	–
CM102 + BD	108,04	-42,11	181,64	50,80	266,44	217,55	305,08	-14,59	–	–
CS	92,29	-387,14	233,65	-70,26	296,58	108,47	317,39	-141,48	–	–
CS + BD	107,21	-41,35	263,42	338,66	–	–	–	–	–	–
DC	34,59	12,48	–	–	–	–	–	–	–	–
DC + BD	110,36	-19,45	–	–	–	–	–	–	–	–
EM	50,91	-7,25	129,00	-295,18	429,85	142,36	356,96	488,56	429,85	325,05
EM + BD	85,89	-204,44	172,75	90,95	–	–	–	–	–	–
LM	146,52	-183,28	219,34	-218,43	304,85	-131,24	–	–	–	–
LM + BD	106,44	-48,87	126,32	-51,30	187,57	-62,64	201,40	40,15	247,56	69,76
PVP K-30	97,61	-542,94	–	–	–	–	–	–	–	–
PVP K-30 + BD	122,41	-64,81	250,80	31,46	–	–	–	–	–	–
TC	44,70	-7,60	–	–	–	–	–	–	–	–
TC + BD	109,22	-40,36	267,62	224,73	–	–	–	–	–	–

Fonte: autoria própria (2018).

5.1.2.2 TG

As curvas de TG das misturas ternárias dos IFAs BTM e DXM com os excipientes farmacêuticos: AM, APG, AGT, CM 101 e CM 102 estão apresentadas na Figura 12. As misturas ternárias de BD e CS, DC, EM, LM, PVP K-30 e TC são exibidas na Figura 13. Os dados térmicos estão descritos na Tabela 5. Por TG também avaliou-se a mistura binária de BTM e DXM (BD).

Figura 12 - Perfis de TG dos IFAs BTM, DXM e mistura binária (A) e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos: AM (B), AGT (C), APG (D), CM 101 (E) e CM 102 (F).



Fonte: Autor (2018).

A curva de TG de BD (Figura 12A) demonstrou que a decomposição térmica da mistura é antecipada em relação aos dois IFAs isolados. Iniciando em 178,85 °C com uma redução de 15,75%, a degradação da amostra segue até próximo de 400 °C. Mesmo com uma decomposição iniciando precocemente, se comparada às curvas de BTM e DXM isoladamente, o resíduo final de 11,72% é consideravelmente próximo ao de BTM e maior que o de DXM.

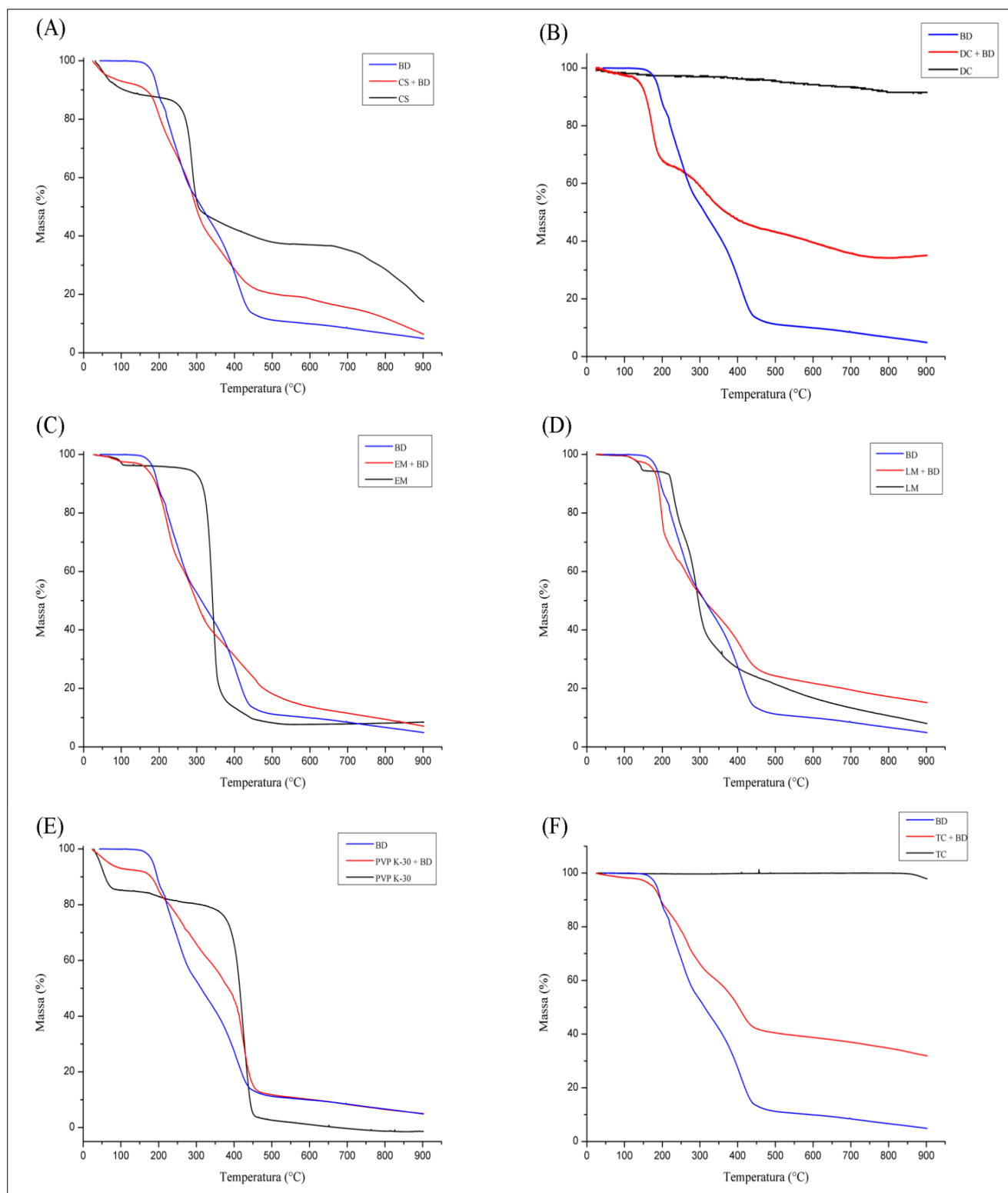
O perfil termogravimétrico de AM + BD (Figura 12B) é composto por cinco etapas de decomposição, iniciando em 52,83 °C com uma perda de umidade de 3,32%, a segunda e terceira etapa de decomposição (176,29 e 234,88 °C) ocorrem em temperaturas próximas às observadas na mistura binária BD com perdas de 9,28 e 6,21%, respectivamente.

A curva TG de AGT + BD (Figura 12C) apresentou cinco etapas de degradação da mistura. A primeira ocorre entre 40,37 °C com perda de massa de 7,75%, relacionada à desidratação da amostra. A terceira etapa de decomposição que ocorre em 227,65 °C com perda de 33,55%. Segundo Rowe et al. (2009) refere-se a carbonização do excipiente que ocorre em aproximadamente 200 °C. A decomposição estende-se até o fim da curva, apresentando resíduo de 22,75%.

Em relação à TG da mistura APG + BD (Figura 12D) observou-se seis etapas de decomposição (Tabela 2). A primeira etapa inicia em 68,78 °C com perda de massa de 3,64%, correspondendo à desidratação do excipiente. As demais etapas que ocorrem resultam em um resíduo de 18,05% de amostra.

A curva de TG de CM 101 + BD (Figura 12E) apresentou quatro etapas de decomposição da amostra. Após a desidratação em 44,32 °C, a degradação térmica inicia em 183,68 °C. A decomposição de CM 102 + BD (Figura 29F) iniciou em temperatura superior a apresentada na mistura contendo CM 101 e a primeira etapa ocorreu em 245,55 °C. Assim, pôde-se considerar que a CM 102 conferiu uma maior estabilidade térmica aos IFAs, quando comparada a CM 101.

Figura 13 - Perfis de TG dos IFAs BD e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos: CS (A), DC (B), EM (C), LM (D), PVP K-30 (E) e TC (F).



Fonte: Autor (2018).

A curva de TG de CS + BD (Figura 13A) apresentou cinco etapas de decomposição. A primeira ocorreu em 38,94 °C correspondendo a uma perda de umidade de 6,76%, as três últimas etapas ocorreram em temperaturas semelhantes às observadas em CS, porém resultando em um resíduo menor que o do excipiente isolado (15,41 e 31,8%, respectivamente).

O perfil termogravimétrico de DC + BD (Figura 13B) é composto por duas etapas de decomposição, a primeira entre 166,44 – 179,19 °C e a segunda em 270,44 – 273,38 °C, resultando em um resíduo de 41,60% de amostra. Apesar de apresentar um resíduo consideravelmente maior, supõe-se que a massa não degradada corresponda ao excipiente DC utilizado na proporção de 1:1 na mistura.

A curva de TG de EM + BD (Figura 13C) apresenta quatro etapas de decomposição, resultando em um resíduo de 16,01%.

A curva TG de LM + BD (Figura 13D) apresenta três etapas de decomposição, iniciando em 121,65 °C. Pôde-se observar que quando comparada a LM e BD, separadamente, a mistura desses componentes leva uma redução da estabilidade térmica, indicando uma possível incompatibilidade física entre os mesmos.

A curva de TG (Figura 13E) de PVP K-30 + BD é composta por cinco etapas de decomposição. Iniciando com perda de umidade da amostra em 45,65 °C (-6,49%), a decomposição da mistura ocorre com perfil semelhante ao de BD, com resíduo final de 10,53%.

A curva TG de TC + BD (Figura 13F) apresenta uma maior estabilidade térmica que a mistura BD, a etapa inicial de decomposição ocorre entre 181,35 – 199,86 °C com perda de massa de 9,69%, a segunda etapa inicia em 248,26 °C (-16,08%), a etapa seguinte de decomposição acontece entre 291,41 – 296,89 °C com redução de 8,48%, a última etapa ocorre entre 389,77 – 425,65 °C resultando em um resíduo de 44,82%.

Com base nos resultados obtidos de DTA e TG das misturas ternárias, sugere-se que a mistura de TC + BD é a mais compatível termicamente com os IFAs, sendo TC o excipiente mais indicado como lubrificante para incorporação na formulação. Para compor uma forma farmacêutica completa e com propriedades desejadas, as demais misturas ternárias, IFAs + excipientes, devem ser submetidas às técnicas de FTIR e DRX para confirmar as incompatibilidades.

Tabela 5 – Dados de TG referentes às etapas de decomposição de BTM, DXM e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos.

Amostras	Etapa 1		Etapa 2		Etapa 3		Etapa 4		Etapa 5		Etapa 6	
	Início – Final (°C)	Perda de Massa (%)	Início – Final (°C)	Perda de Massa (%)	Início – Final (°C)	Perda de Massa (%)	Início – Final (°C)	Perda de Massa (%)	Início – Final (°C)	Perda de Massa (%)	Início – Final (°C)	Perda de massa (%)
BTM	254,42–260,64	8,88	300,52-341,64	47,48	368,02- 436,56	32,22	–	–	–	–	–	–
DXM	197,90–229,64	91,63	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
BD	178,85-201,93	15,75	217,15-235,94	26,66	348,13-377,13	17,73	388,52-394,94	28,14	–	–	–	–
AM	41,89-77,73	13,28	292,26-312,01	71,26	–	–	–	–	–	–	–	–
AM+BD	52,93-58,21	3,32	176,29-196,98	9,23	234,88-237,32	6,21	292,27-310,55	34,68	304,17-365,40	27,42	–	–
AGT	35,51-60,22	11,31	262,40-285,36	40,03	290,83-321,32	12,24	697,16-724,00	9,45	–	–	–	–
AGT+BD	40,37-45,41	7,75	181,33-196,38	8,86	227,65-248,39	33,56	322,80-375,26	20,53	819,84-823,47	6,55	–	–
APG	34,76-77,81	10,05	295,89-317,20	64,42	350,21-373,16	17,80	–	–	–	–	–	–
APG+BD	68,78-75,45	3,64	183,13-192,27	18,23	291,75-310,86	34,42	333,42-364,50	8,28	415,59-424,74	10,31	486,14-517,14	7,07
CM 101	32,42-44,52	6,72	312,34-337,14	77,08	349,36-372,78	10,72	–	–	–	–	–	–
CM101+BD	245,55-261,05	28,07	324,79-358,00	35,94	402,41-425,37	16,55	–	–	–	–	–	–
CM102	34,65-45,73	5,74	323,21-345,62	77,10	351,24-354,64	13,15	–	–	–	–	–	–
CM102+BD	44,32-52,37	2,01	183,68-229,54	29,44	326,55-360,21	37,31	415,10-472,78	16,06	–	–	–	–
CS	48,89-62,71	11,14	275,62-297,57	38,14	419,89-435,45	4,57	763,19-860,42	14,35	–	–	–	–
CS+BD	38,94-54,95	6,76	181,01-202,12	19,80	281,73-306,82	27,13	361,01-403,45	21,24	664,72-803,22	9,97	–	–
DC	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
DC+BD	166,44-179,19	28,85	270,44-273,38	29,55	–	–	–	–	–	–	–	–
EM	98,20-105,72	2,93	325,92-349,99	72,35	358,62-385,11	13,24	–	–	–	–	–	–
EM+BD	71,68-81,00	1,56	192,22-234,19	35,09	290,36-321,65	19,51	430,23-592,40	27,83	–	–	–	–
LM	138,15-145,34	5,20	222,13-237,75	19,38	278,64-304,45	36,06	348,11-683,68	19,70	–	–	–	–
LM+BD	121,65-130,35	1,95	185,94-200,53	23,26	257,94-363,34	39,46	–	–	–	–	–	–
PVP K-30	40,42-59,82	14,58	407,58-441,41	76,87	–	–	–	–	–	–	–	–
PVP K-30 + BD	45,65-75,86	6,49	183,45-195,90	9,17	256,08-268,12	11,68	377,36-382,83	21,93	411,17-435,46	40,19	–	–
TC	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
TC+BD	181,35-199,86	9,69	248,26-265,31	16,08	291,41-296,89	8,48	389,77-425,65	20,93	–	–	–	–

Fonte: autoria própria (2018).

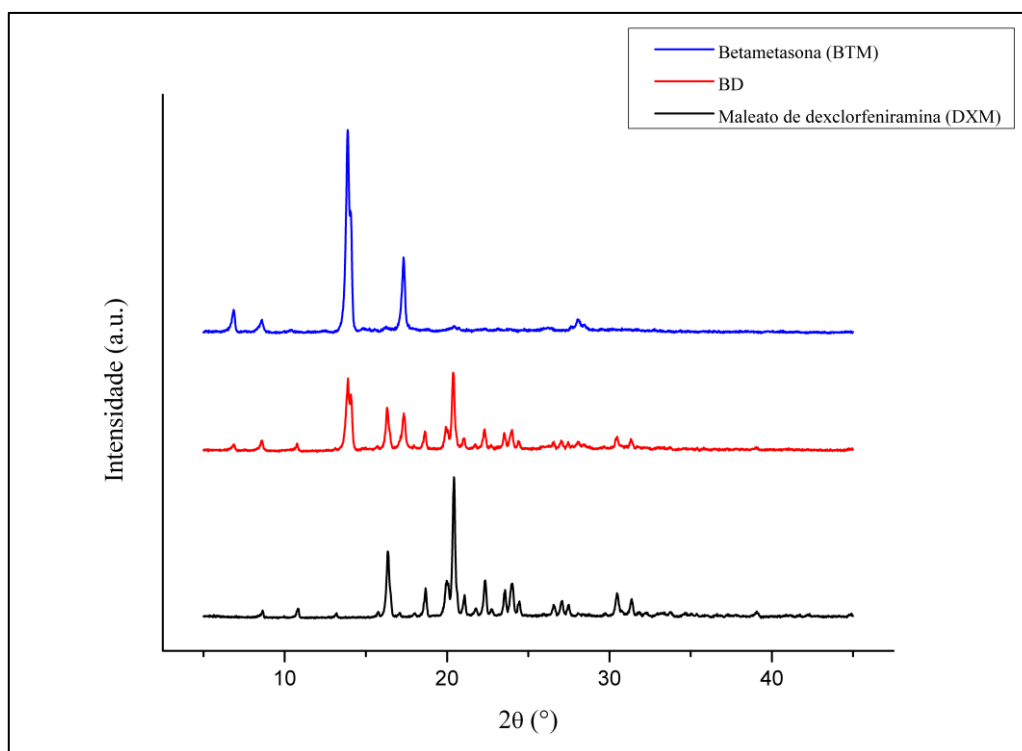
5.2 Estudo de compatibilidade por DRX

A mistura binária BD, obtida a partir dos dois IFAs, apresentou um padrão difratométrico correspondente ao somatório dos visualizados em BTM e DXM isolados (Figura 14). Na Tabela 6, observa-se os ângulos dos picos desta mistura e dos valores de BD nas misturas ternárias com cada excipiente analisado.

Em relação aos perfis de DRX das misturas ternárias (Figuras 15 e 16), os picos mais intensos e característicos da cristalinidade dos IFAs foram mantidos, nenhuma das amostras apresentou novos picos. Visualizou-se uma atenuação da intensidade dos picos dos IFAs isolados devido a diminuição da proporção de amostra utilizada (1:1:1). Essa redução na intensidade pode promover a supressão de alguns eventos de menor intensidade, não implicando em incompatibilidade entre os componentes (LEDETI et al., 2017; VERONEZ et al., 2014).

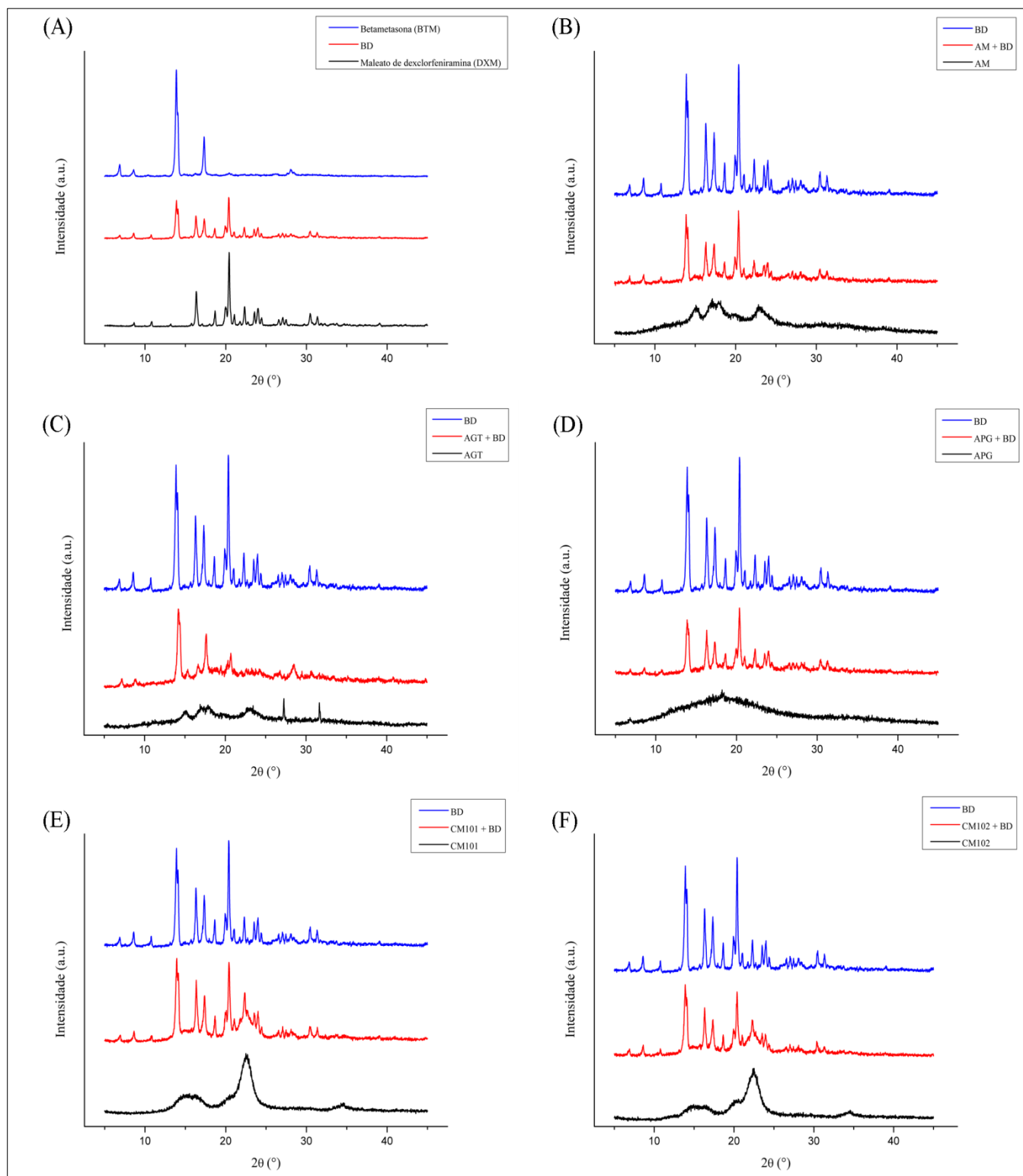
A única exceção ocorreu na mistura AGT + BD (Figura 15C) em que observou-se a supressão de picos intensos de BD e uma amorfização de algumas áreas do difratograma, indicando uma possibilidade de incompatibilidades entre esses componentes.

Figura 14 – Perfis de DRX relativos aos IFAs BTM e DXM.



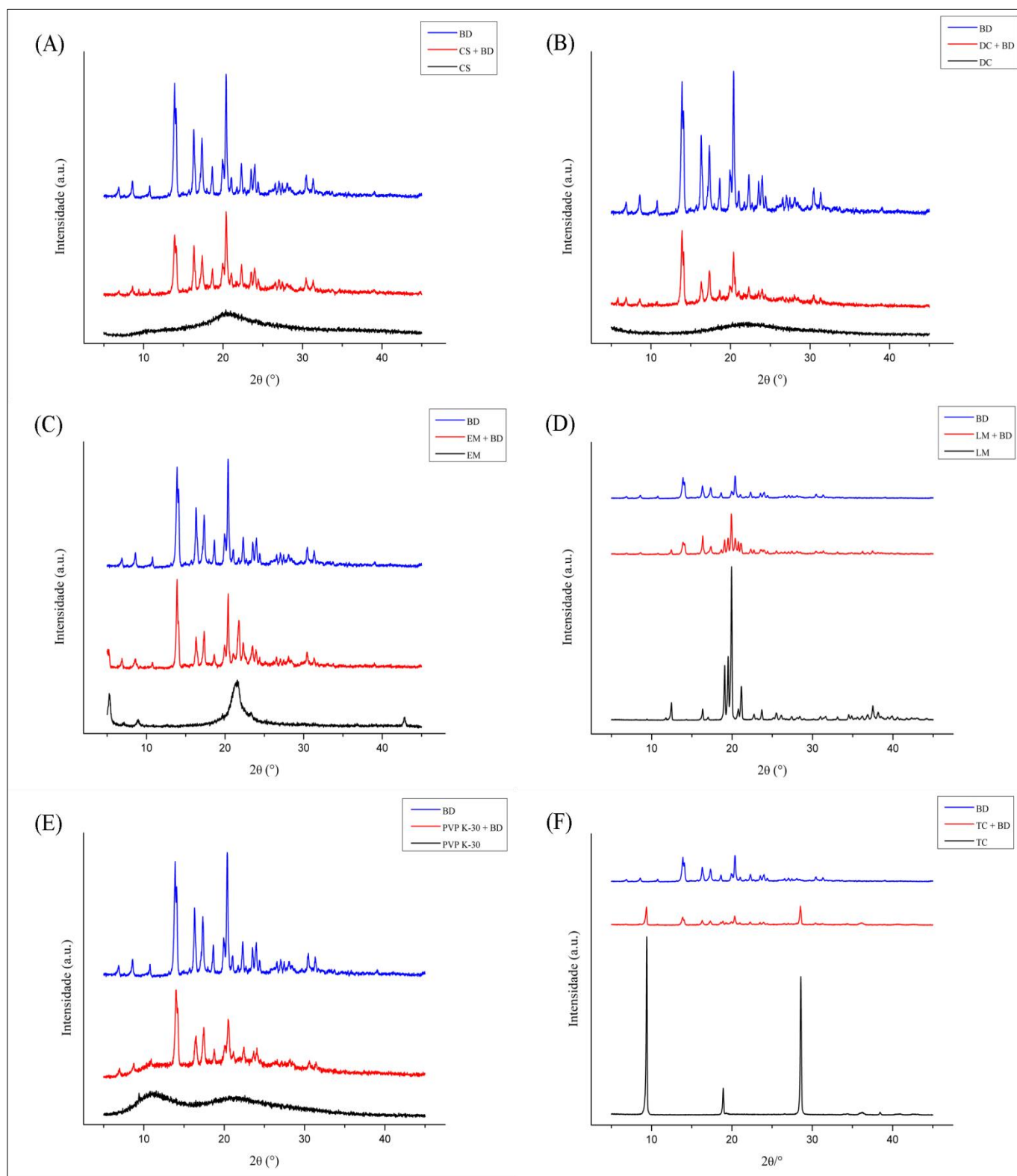
Fonte: Autor (2018).

Figura 15 – Perfis de DRX relativos aos IFAs BTM, DXM, sua mistura binária (A) e misturas ternárias com os excipientes farmacêuticos: AM (B), AGT (C), APG (D), CM 101 (E) e CM 102 (F).



Fonte: Autor (2018).

Figura 16 – Perfis de DRX relativos aos IFAs BD e mistura ternária com os excipientes farmacêuticos: CS (A), DC (B), EM (C), LM (D), PVP K-30 (E) e TC (F).



Fonte: Autor (2018).

Tabela 6 – Picos de difração dos IFAs BTM, DXM na mistura binária BD e em misturas ternárias com excipientes farmacêuticos.

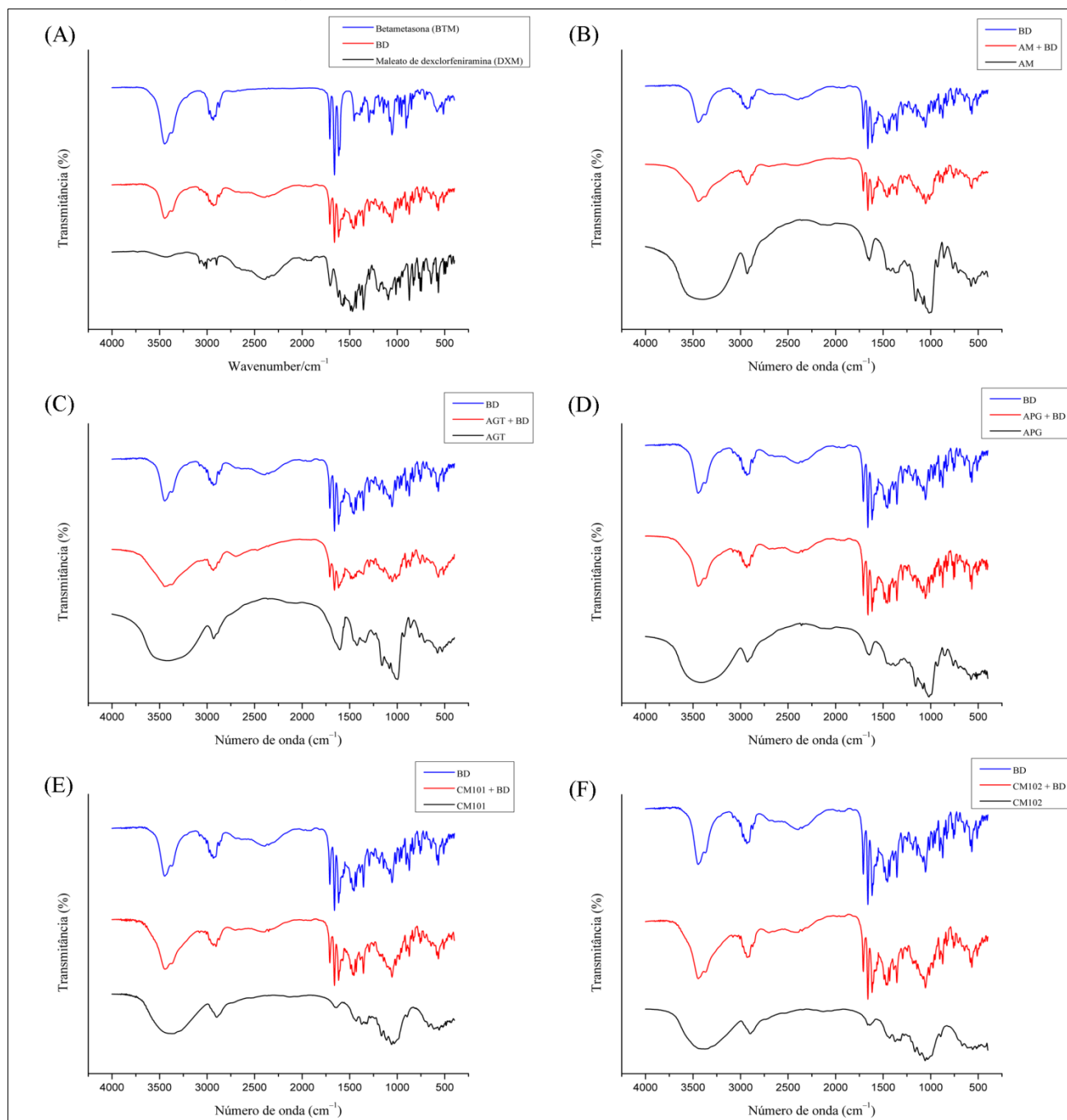
BTM	DXM	BD	AM	AGT	APG	CM 101	CM 102	CS	DC	EM	LM	PVP K-30	TC
6,87	8,63	6,86	6,90	7,17	6,85	6,92	6,90	6,89	6,86	6,89	6,89	6,97	6,85
8,60	10,83	8,63	8,61	8,86	8,59	8,63	8,62	8,60	8,60	8,60	8,60	8,75	8,65
13,87	13,17	10,79	10,78	14,20	10,75	10,81	10,74	10,77	10,72	10,75	10,77	10,91	10,74
14,07	16,35	13,89	13,87	14,36	13,87	13,92	13,88	13,90	13,89	13,90	13,90	13,99	13,89
17,31	18,69	14,09	14,08	15,34	14,08	14,11	14,08	14,09	14,10	14,19	14,10	14,21	14,07
28,06	19,98	16,31	16,32	16,63	16,31	16,33	16,31	16,33	16,31	16,31	16,35	16,49	16,31
-	20,43	17,33	17,34	17,65	17,31	17,37	17,35	17,36	17,34	17,34	17,35	17,46	17,31
-	21,08	18,65	18,65	19,46	18,65	18,66	18,65	18,67	18,62	18,63	18,68	18,75	18,62
-	22,36	19,90	19,91	20,34	19,99	19,92	19,92	19,94	19,89	19,92	19,90	20,07	19,93
-	22,73	20,38	20,35	20,70	20,37	20,10	20,37	20,37	20,37	20,40	20,38	20,47	20,33
-	23,54	21,03	21,04	21,08	21,01	21,07	21,02	21,05	21,07	21,04	21,10	21,16	21,01
-	24,00	22,30	22,38	22,15	22,30	22,38	22,30	22,32	22,30	22,30	22,31	22,46	22,28
-	24,46	22,70	-	-	-	22,60	22,71	-	-	-	-	-	-
-	26,56	23,50	23,52	-	23,48	23,52	23,52	23,52	23,52	23,50	23,55	23,60	23,50
-	27,08	24,01	23,99	-	24,00	24,00	23,91	23,95	23,99	23,90	23,98	24,08	23,95
-	27,50	24,40	24,42	-	24,35	24,46	24,50	24,41	24,37	24,42	24,43	24,51	24,40
-	30,47	26,58	-	-	-	26,56	26,53	26,55	26,55	26,54	26,55	26,59	26,50
-	-	27,03	-	-	-	27,06	27,00	27,02	26,98	27,04	27,02	27,15	27,03
-	-	27,46	27,47	-	27,43	27,50	27,45	27,44	27,47	27,47	27,46	27,56	27,42
-	-	28,02	28,03	28,51	28,03	28,10	28,10	28,04	28,02	28,08	28,09	28,19	28,53
-	-	30,48	30,46	30,68	30,44	30,47	30,35	30,44	30,46	30,42	30,44	30,63	30,43
-	-	31,30	31,55	-	31,30	31,35	31,31	31,33	31,30	31,30	31,36	31,41	31,28

Fonte: autoria própria (2018).

5.3 Estudo de compatibilidade por FTIR

Os espectros de FTIR dos IFAs BTM, DXM e suas misturas ternárias estão dispostos nas Figuras 17 e 18.

Figura 17 – Espectros FTIR relativos aos IFAs BTM, DXM e mistura binária (A) e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos: AM (B), AGT (C), APG (D), CM 101 (E) e CM 102 (F).



Fonte: Autor (2018).

Em relação à mistura de IFAs BD (Figura 17A), o espectro de FTIR apresentou uma resultante das principais bandas de absorção dos dois compostos sem grandes desvios nos deslocamentos de cada uma delas. Algumas bandas não puderam ser visualizadas devido à sobreposição que ocorreu em número de onda próximo. E, entretanto, apenas a sobreposição de bandas não confirma que os IFAs reagem quimicamente entre si (CHAVES et al., 2013).

O FTIR é um método que fornece respostas rápidas sobre possíveis incompatibilidades químicas entre substâncias, o surgimento de novas bandas, alterações nas faixas de absorção e intensidade são sugestivas de incompatibilidade química, levantando a possibilidade de não utilização de tais componentes na formulação, com o intuito de assegurar suas características de estabilidade, segurança e eficácia (LILTROP et al., 2011; TITA et al., 2011).

A mistura ternária AM + BD (Figura 17B) apresenta indícios de incompatibilidade química entre IFAs e excipiente. O espectro obtido possui supressão de bandas características visualizadas em BD, como as bandas de estiramento C – H que em BD ocorrem entre 2873 e 3078 cm^{-1} .

A mistura AGT + BD (Figura 17C) não resultou em um espectro de FTIR semelhante ao dos componentes individuais. Observou-se o surgimento de novas bandas de absorção em 2470 e 2696 cm^{-1} , indicando uma incompatibilidade química entre IFAs e excipiente, não sendo adequada a utilização de AGT na formulação.

O espectro de APG + BD (Figura 17D) demonstrou a supressão de algumas bandas do excipiente que podem ter sido ocasionadas por sobreposição de bandas, porém a ausência de características do excipiente aponta para uma possível incompatibilidade entre os componentes da mistura.

Uma vez que CM 101 e 102 apresentam estrutura química idêntica, variando apenas o tamanho de partículas, os espectros de FTIR de CM 101 + BD e CM 102 + BD (Figura 17E e 17F), apresentaram características semelhantes e ambos possuem as principais bandas de absorção de BD, sem que haja grandes deslocamentos ou desaparecimentos de banda. Observa-se algumas sobreposições de eventos, porém considera-se que a utilização de ambos os excipientes na formulação não acarretará prejuízos.

O espectro FTIR de CS + BD (Figura 18A) apresenta as bandas de absorção características principais de BD e de CS, com a presença de um alargamento de bandas

devido à sobreposição de alguns eventos, o que isoladamente, pode não indicar uma incompatibilidade nessa amostra.

A mistura DC + BD (Figura 18B) apresentou espectro consistente com as características de todos os componentes. A presença de banda larga e intensa de DC em 1104 cm^{-1} , sugestiva de deformação axial de ligação Si – O – Si dos grupos siloxanos, promove a atenuação das demais bandas espectrais. Ocorre a sobreposição de bandas, porém as demais são vistas sem deslocamentos, sugerindo uma compatibilidade entre IFAs e excipiente (LEDETI et al., 2017; PINTO et al., 2010).

O espectro de FTIR de EM + BD (Figura 18C) apresenta alguns indícios de incompatibilidade química entre IFAs e EM. Observa-se a sobreposição de bandas entre 2850 e 2955 cm^{-1} , uma redução nas transmitâncias de algumas bandas devido às bandas intensas em 2918 cm^{-1} e 2849 cm^{-1} , sugestivas de deformação axial de grupos C – H terminais e desaparecimento de bandas abaixo de 1000 cm^{-1} . Desta forma, considera-se que pode haver incompatibilidade química entre EM e BD (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006).

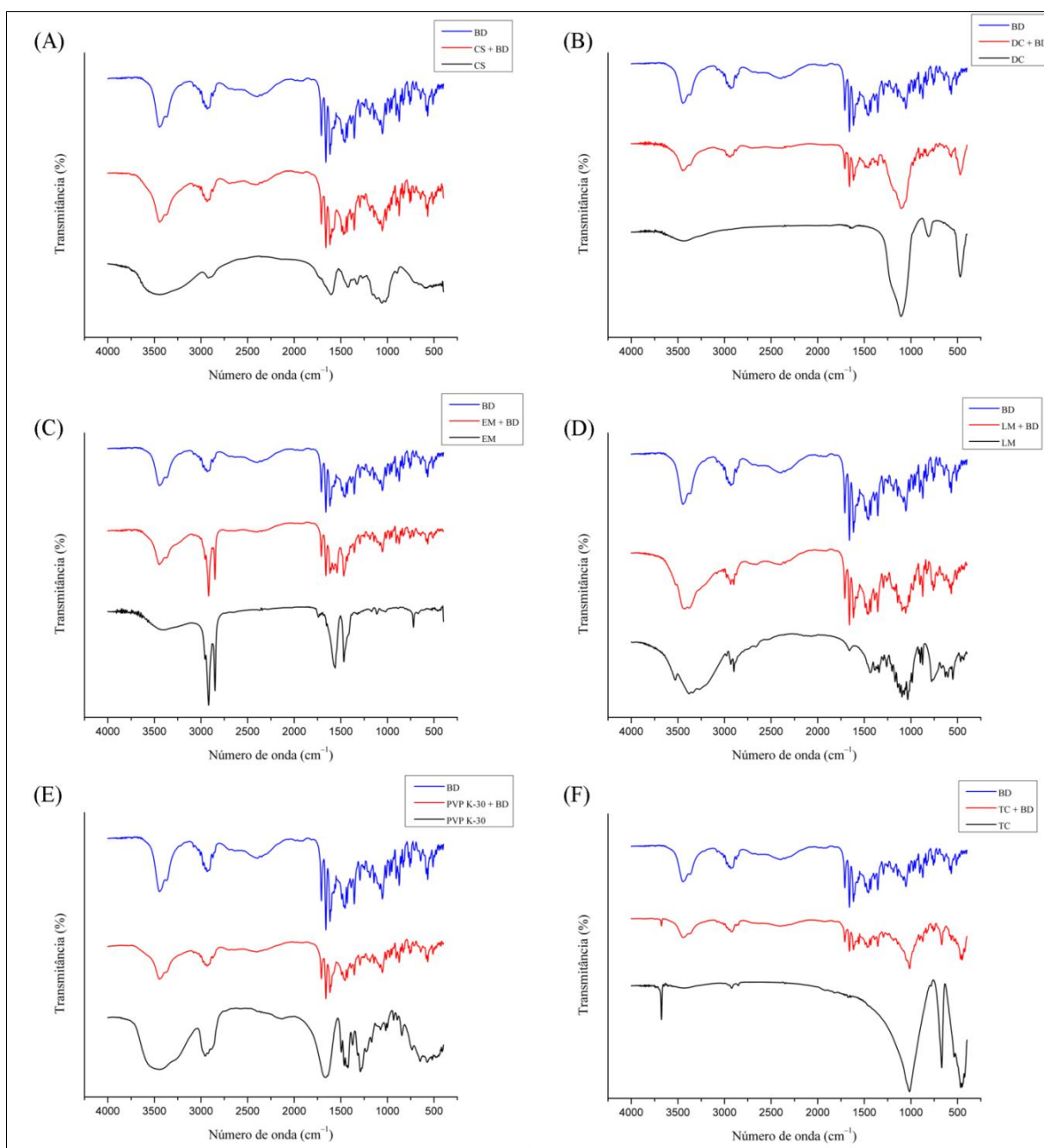
Em relação ao espectro de FTIR de LM + BD (Figura 18D) observou-se o desaparecimento de uma banda em 3271 cm^{-1} do excipiente. Sobreposições, pequenas variações de deslocamento e transmitância ocorrem em diversas bandas, indicando a possibilidade de incompatibilidade entre os componentes.

A mistura de PVP K-30 + BD (Figura 18E) apresentou majoritariamente bandas de BD, não se observando características de bandas intensas de PVP K-30 que ocorrem em 1664 cm^{-1} , 1290 cm^{-1} e outras abaixo de 600 cm^{-1} . A ausência dessas bandas sugere incompatibilidade entre os IFAs e o excipiente farmacêutico.

Por fim, o espectro de TC + BD (Figura 18F) não apresenta desaparecimento de bandas características dos componentes da mistura. Ocorre, assim como em DC + BD, uma redução na transmitância de algumas bandas devido à intensa banda em 1015 cm^{-1} , sugestiva de ligação Si – O – Si, porém sem que haja desaparecimento das outras bandas que não estão sobrepostas. Assim, sugere-se que não ocorre incompatibilidade entre TC e os IFAs.

A utilização do FTIR para avaliação de possíveis interações químicas entre BTM, DXM e os excipientes avaliados permitiu determinar que apenas as misturas contendo os excipientes CM101, CM102, CS, DC e TC não apresentam indícios de incompatibilidade química.

Figura 18 – Espectros FTIR relativos aos IFAs BD e misturas ternárias com excipientes farmacêuticos: CS (A), DC (B), EM (C), LM (D), PVP K-30 (E) e TC (F).



Fonte: Autor (2018).

Vale ressaltar que a maioria dos medicamentos de maleato de dexclorfeniramina + betametasona disponíveis no mercado na forma de comprimidos apresentam um ou mais excipientes farmacêuticos que apresentaram indícios de incompatibilidade física e/ou química, sendo os principais deles: lactose monohidratada, amido, estearato de

magnésio e PVP (CELESTAMINE, 2015; CELERG, 2012; CELERGIN, 2015; DEXMINE, 2014; DEXTAMINE, 2017, MALEATO..., 2015).

5.4 Desenvolvimento e controle da qualidade de comprimidos de maleato de dexclorfeniramina e betametasona

Foram desenvolvidas três formulações protótipos para a avaliação de parâmetros de fluxo e compressão, contendo CM 102 (diluyente), CS (desintegrante), DC (deslizante) e TC (lubrificante). O teor de IFAs foi padronizado de acordo com o medicamento de referência disponível no mercado (2,00 mg de maleato de dexclorfeniramina + 0,25 mg de betametasona), os de TC e DC foram utilizados nas concentrações máximas recomendadas por Rowe et al. (2009) e a proporção de CM 102 e CS foram variadas a fim de se obter diferentes características para cada formulação, descritas na Tabela 7.

Tabela 7 – Formulações sugeridas para obtenção de comprimidos de 200 mg.

Excipiente	Concentrações (%)		
	Formulação 01	Formulação 02	Formulação 03
CM 102	81,75	83,75	85,75
CS	5,00	3,00	1,00
TC	10,00	10,00	10,00
DC	1,00	1,00	1,00
DXM	2,00	2,00	2,00
BTM	0,25	0,25	0,25

Fonte: autoria própria (2018).

As medidas do ângulo de repouso estático são utilizadas como indicação da capacidade de escoamento ou fluidez do pó, aquele com ângulo de repouso entre 25-30° são caracterizados como pós de fluxo excelente. Além da determinação do ângulo de repouso, a utilização de parâmetros indiretos como o Fator de Hausner (FH) e o Índice de Carr (IC), também constituem ferramentas de estudos de formulação de formas farmacêuticas sólidas. O fator de Hausner está relacionado ao atrito que ocorre entre as partículas dos componentes de uma formulação, espera-se maior capacidade de empacotamento para formulações com valores de FH mais próximos de 1,0. O IC expressa à capacidade de densificação do pó, avaliando indiretamente a adequação da

formulação para compressão. Na Tabela 8 são apresentados os dados de caracterização de cada formulação (BERNATONIE TE et al., 2010; GUPTA et al., 2013; LAGO; PEREIRA; BERTOL, 2012; SAUSEN; MAYORGA, 2013).

As formulações 01, 02 e 03 apresentaram ângulo de repouso abaixo de 30°, caracterizando-se como um fluxo excelente. Em relação ao IC e FH todas as formulações foram classificadas de fluxo intermediário. Observa-se variação mais considerável quando avaliamos o tempo de escoamento de cada pó, neste parâmetro a formulação 01 destaca-se, sendo então, a escolhida para produção dos comprimidos por compressão direta.

Tabela 8 – Dados de caracterização de fluxo das formulações.

Parâmetros	Formulação 01	Formulação 02	Formulação 03
Densidade bruta (g mL ⁻¹)	0,4167	0,4348	0,4000
Densidade de compactação (g mL ⁻¹)	0,5862	0,5882	0,5555
Fator de Hausner	1,4	1,35	1,39
Índice de Carr (%)	28,65	26,08	28,00
Índice de densificação (mL)	2,00	2,00	2,00
Ângulo de repouso (°)	27	27,3	29
Tempo de escoamento (s)	16,86	26,56	22,82

Fonte: autoria própria (2018).

Produziu-se um lote de 150 comprimidos utilizando-se a formulação 01. Os resultados obtidos para avaliação de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração dos comprimidos são apresentados na Tabela 9.

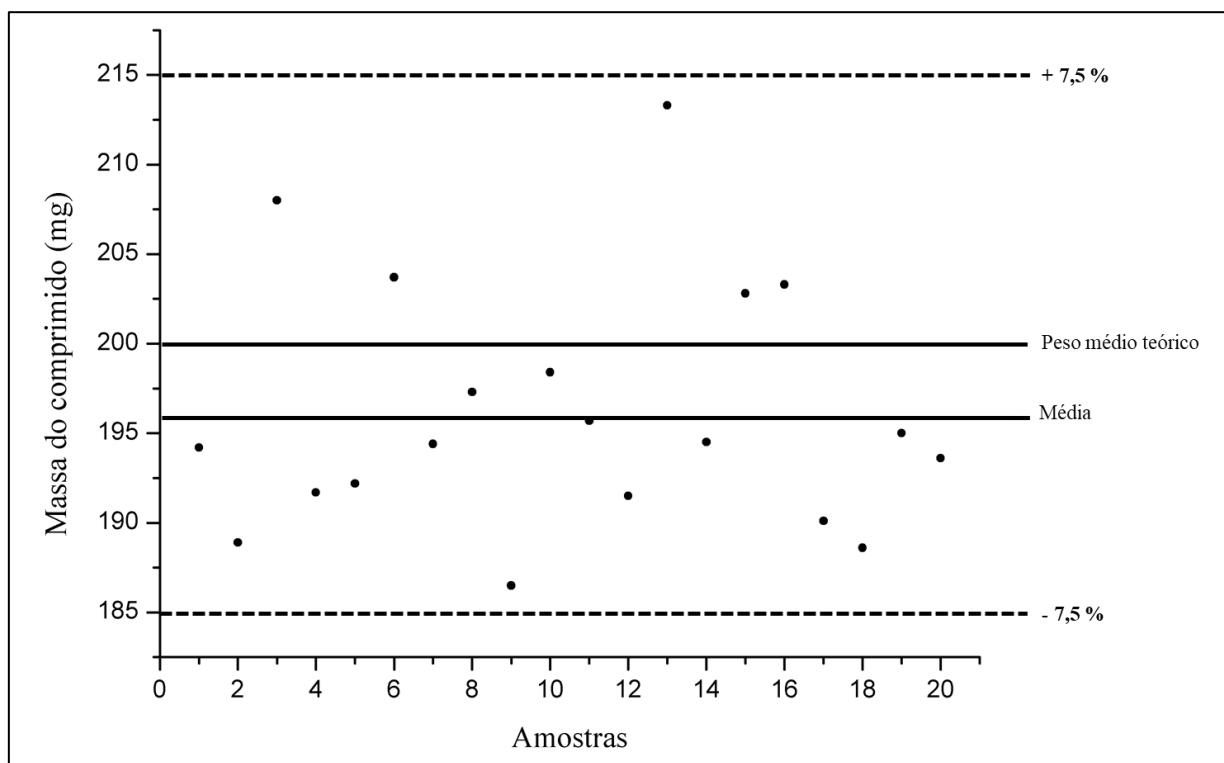
Tabela 9 – Controle da qualidade dos comprimidos produzidos.

Parâmetro	Resultado	Especificação
Peso médio (mg)	196,03 ± 6,99	185 a 215 mg
Dureza (N)	37,65 ± 4,52	Acima de 30 N
Friabilidade (%)	0,30%	< 1,5%
Tempo de desintegração (s)	15,1 ± 0,17	< 30 min

Fonte: autoria própria (2018).

As massas dos comprimidos variaram entre 188,6 e 213,3 mg, os 20 comprimidos utilizados no ensaio encontravam-se dentro da faixa de variação de 7,5% do peso teórico de 200 mg (Figura 19), especificada na Farmacopeia Brasileira (2010).

Figura 19 – Dados do ensaio de peso médio.



Fonte: Autor (2018)

A dureza média dos comprimidos foi de 37,65 N, Gil (2010) aponta um valor mínimo de 30 N para que se garanta resistência adequada a esmagamentos ou rupturas radiais. A friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos não revestidos a abrasão, o valor obtido de 0,30% encontra-se dentro das especificações oficiais. O tempo de desintegração de comprimidos não revestidos segundo a Farmacopeia Brasileira é de no máximo 30 minutos. Possivelmente devido à concentração de desintegrante da formulação 01, os comprimidos desenvolvidos apresentaram desintegração quase que imediata (FARMACOPEIA..., 2010).

5.5 Obtenção dos cristais para avaliação da ocorrência de formas polimórficas em BTM e DXM

Para a avaliação da ocorrência de formas polimórficas nos IFAs de BTM e DXM, foram obtidos os cristais em diferentes solventes conforme descrito na seção 4.2.1. As condições utilizadas, bem como as identificações dos cristais obtidos, são apresentadas nas Tabelas 10 e 11.

Observou-se que, das dezoito soluções submetidas a diferentes condições, sete delas não resultaram em cristais. Duas foram de BTM em acetonitrila (ambiente e geladeira), a temperatura de armazenamento pode ter comprometido a nucleação dos cristais reduzindo o seu rendimento.

Tabela 10 – Condições utilizadas e cristais de betametasona obtidos.

Amostras	Solvente utilizado	Condições de armazenamento
BTM 1	Acetona	Estufa a $40,0 \pm 1,0$ °C
BTM 2	Acetona	Geladeira a $4,0 \pm 0,5$ °C
BTM 3	Acetona	Ambiente a $27,0 \pm 1$ °C
BTM 4	Acetonitrila	Estufa a $40,0 \pm 1,0$ °C
BTM 5	Metanol	Estufa a $40,0 \pm 1,0$ °C
BTM 6	Metanol	Geladeira a $4,0 \pm 0,5$ °C
BTM 7	Metanol	Ambiente

Fonte: autoria própria (2018).

As outras cinco soluções que não resultaram em cristais foram de DXM. Três delas foram recristalizadas em ácido acético e pode-se suspeitar que a escolha do solvente utilizado levou a uma solubilização total da amostra. A não obtenção de cristais em hexano deve-se, provavelmente, as condições de armazenamento, uma vez que partiu-se de uma mesma solução particionada.

Tabela 11 – Condições utilizadas e cristais de maleato de dexclorfeniramina obtidos.

Amostras	Solvente utilizado	Condições de armazenamento
DXM 1	Acetato de etila	Estufa a $40,0 \pm 1,0$ °C
DXM 2	Acetato de etila	Geladeira a $4,0 \pm 0,5$ °C
DXM 3	Acetato de etila	Ambiente a $27,0 \pm 1$ °C
DXM 4	Hexano	Estufa a $40,0 \pm 1,0$ °C

Fonte: autoria própria (2018).

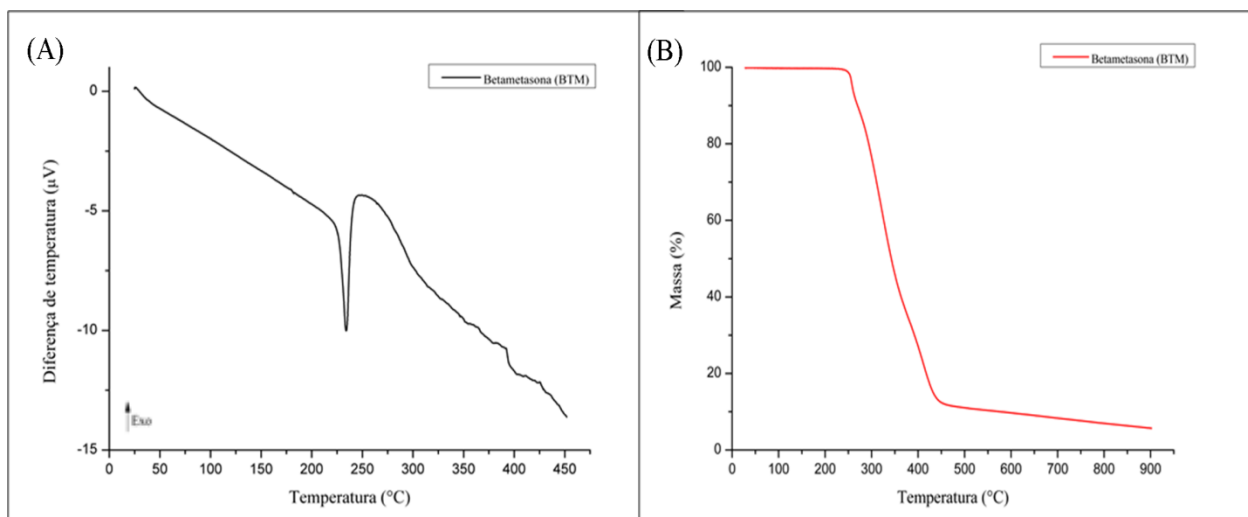
Os cristais obtidos foram submetidos a um protocolo analítico baseado nas técnicas de DSC, DRX, FTIR, microscopia óptica e MEV.

5.6 Caracterização físico-química do IFA BTM no estado sólido

5.6.1 Caracterização termoanalítica de BTM

A curva de DTA de BTM (Figura 20A) apresentou um pico endotérmico bem definido e característico de fusão a uma temperatura de 234,05 °C ($\Delta H_{\text{fusão}} = -173,43 \text{ J g}^{-1}$). As informações contidas na literatura divergem quanto à faixa exata de fusão deste IFA. A Farmacopeia Japonesa (2011) traz o ponto de fusão, seguido de decomposição da amostra, em aproximadamente 240 °C. Por sua vez, no The Merck Index (2006) é indicada uma faixa de 231-234 °C. Em relação à decomposição de BTM, os dados de TG (Figura 20B) corroboram com o descrito no The Merck Index (2006), ocorrendo em três etapas próximas, iniciando-se em 254,42 °C com perda de massa de 8,88%, seguida de mais duas etapas que resultaram em uma redução de 80,01% (Tabela 12).

Figura 20 - Perfil térmico obtido por DTA (A) e TG (B) do IFA betametasona (BTM).



Fonte: Autor (2018).

Tabela 12 – Dados termodinâmicos obtidos a partir das curvas DTA/TG de BTM.

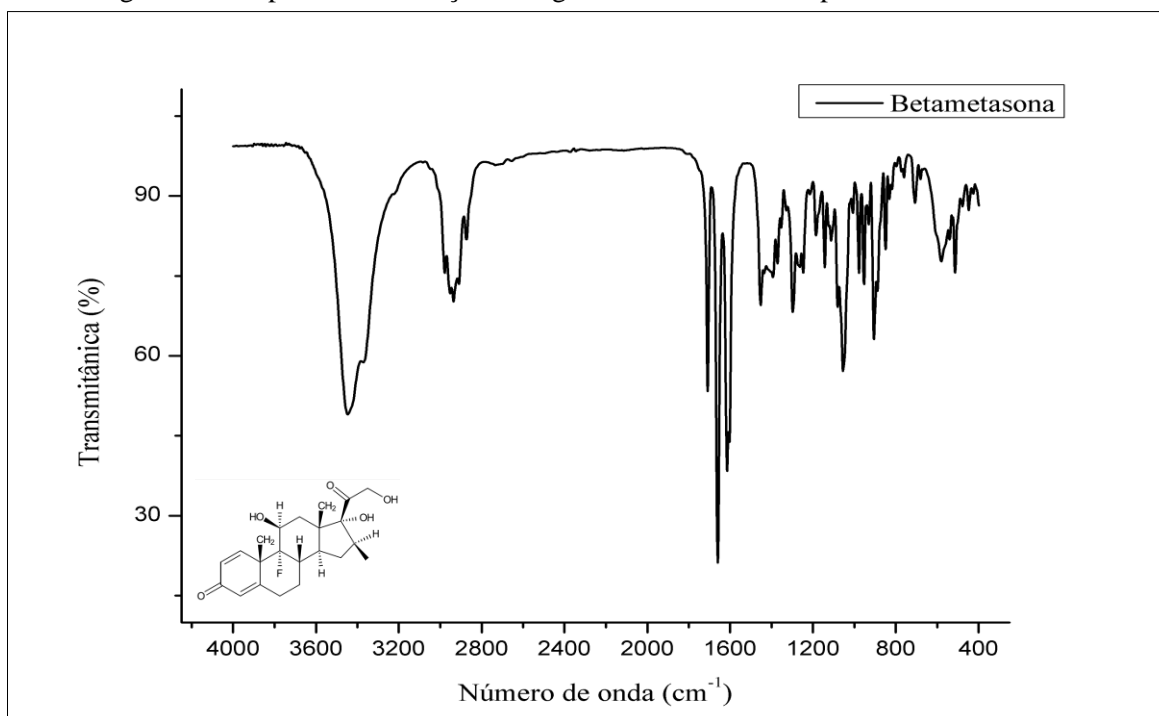
BETAMETASONA			
Curva DTA		CurvasTG	
T _{pico} /°C	ΔH /J g ⁻¹	T _{onset} /°C	Perda de massa (%)
234,05	-173,43	254,42	8,88
–	–	300,52	47,48
–	–	368,02	32,22

Fonte: autoria própria (2018).

5.6.2 Caracterização espectroscópica de BTM

O espectro FTIR de BTM (Figura 21) possui o mesmo perfil apresentado na Farmacopeia Japonesa (2011), como FTIR de referência para o IFA. As principais bandas de BTM estão em 3447 e 3372 cm^{-1} , sugestivas de estiramento de ligação O – H livre e quelada, respectivamente. Em 2935 cm^{-1} , observa-se banda característica de estiramento C – H de carbonos sp^3 . A banda sugestiva de ligação C = O livre ocorre em 1709 cm^{-1} . Na região de 1661 cm^{-1} , observa-se a banda característica de ligação C = O de cetona conjugada. A banda visualizada em 1614 cm^{-1} é sugestiva de estiramento da ligação C=C. Em 1452 cm^{-1} , tem-se uma banda que pode estar relacionada ao dobramento de ligação C–O–H. Observa-se em 1370 cm^{-1} , uma banda de absorção sugestiva de dobramento de C – H sp^3 , e por fim, em 1054 cm^{-1} , uma banda característica de ligação C – F (JAPAN, 2011; PAVIA et al., 2010).

Figura 21 – Espectro de absorção na região do infravermelho para betametasona.



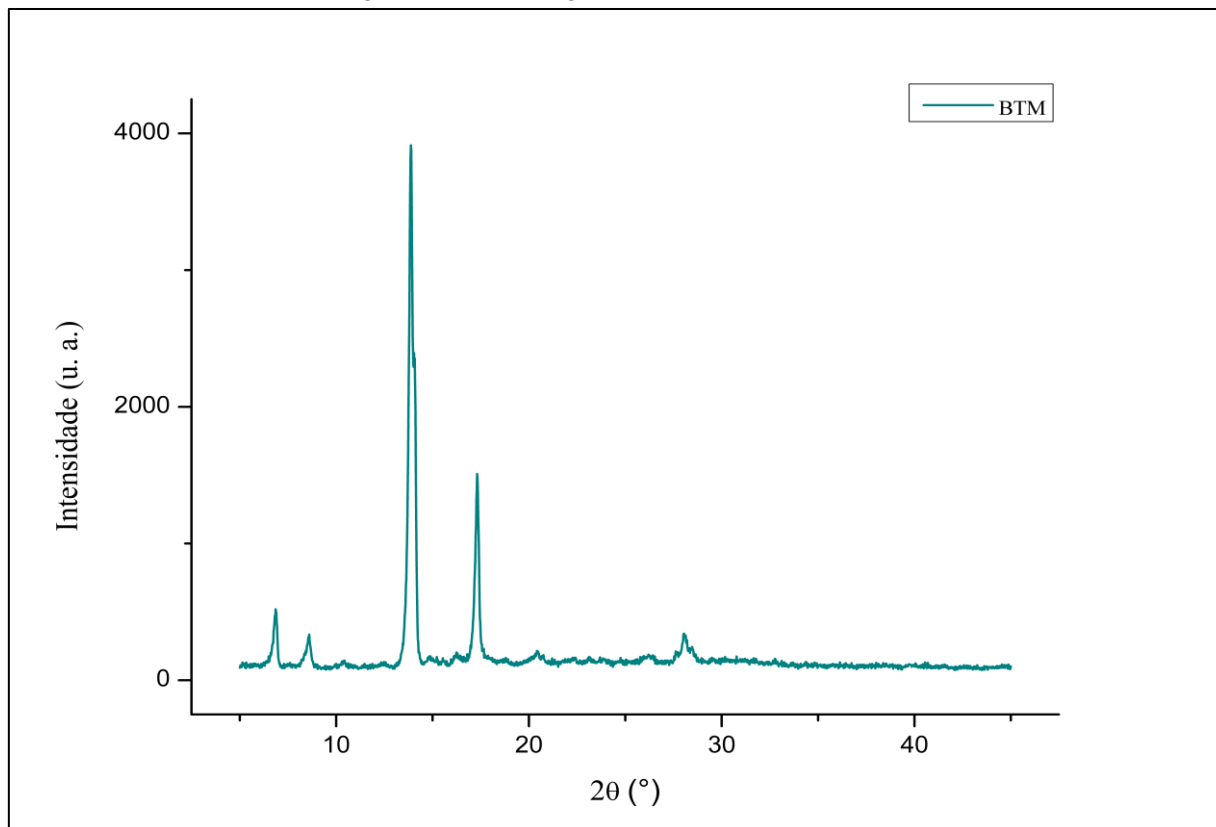
Fonte: Autor (2018).

5.6.3 Caracterização difratométrica de BTM

Uma amostra cristalina possui um conjunto único de picos de difração, a ausência destes picos pode indicar uma amorfização do material. O padrão DRX de BTM (Figura 22) apresenta picos bem definidos, o que reforça a característica cristalina deste fármaco

(LIMA et al., 2015). O pico mais intenso do difratograma ocorreu em $13,87^\circ$, os demais picos foram observados em $6,87^\circ$, $8,60^\circ$, $14,07^\circ$, $17,31^\circ$ e $28,06^\circ$.

Figura 22 – Difratograma do IFA BTM.



Fonte: Autor (2018).

5.7 Screening de formas polimórficas em BTM

As amostras obtidas após a recristalização de BTM em diferentes solventes (Tabela 10) foram submetidas à análise por diferentes técnicas analíticas para avaliar a possível ocorrência de polimorfismo.

5.7.1 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

5.7.1.1 Recristalização em acetona

A recristalização em acetona resultou em três amostras diferentes, as quais foram denominadas conforme descrito na Tabela 13. As amostras analisadas passaram por um ciclo de aquecimento, resfriamento e um segundo aquecimento. As curvas DSC são apresentadas na Figura 23.

Tabela 13 – Cristais de betametasona obtidos por recristalização em acetona.

Amostras	Solvente utilizado	Condições de armazenamento
BTM 1	Acetona	Estufa a $40,0 \pm 1,0$ °C
BTM 2	Acetona	Geladeira a $4,0 \pm 0,5$ °C
BTM 3	Acetona	Ambiente

Fonte: autoria própria (2018).

Os dados térmicos obtidos a partir das curvas DSC das amostras estão descritos na Tabela 6. Como descrito anteriormente, BTM apresenta uma faixa de fusão que pode variar entre 230 e 240 °C. No primeiro aquecimento, a fusão de BTM ocorreu em 231,25 °C ($\Delta H = -74,11$ J g⁻¹), o segundo aquecimento não apresentou nenhum evento térmico. Este mesmo comportamento foi observado nos demais cristais de BTM obtidos em todos os solventes nas diferentes condições. Embora esta característica nas curvas DSC possa estar associada aos polimorfos do tipo monotrópico, onde não se observa nenhuma transição reversível entre os polimorfos abaixo do ponto de fusão, é provável que a ausência de eventos térmicos seja justificada pela decomposição irreversível que sucede a fusão de BTM, conforme descrito na literatura (JAPAN, 2011).

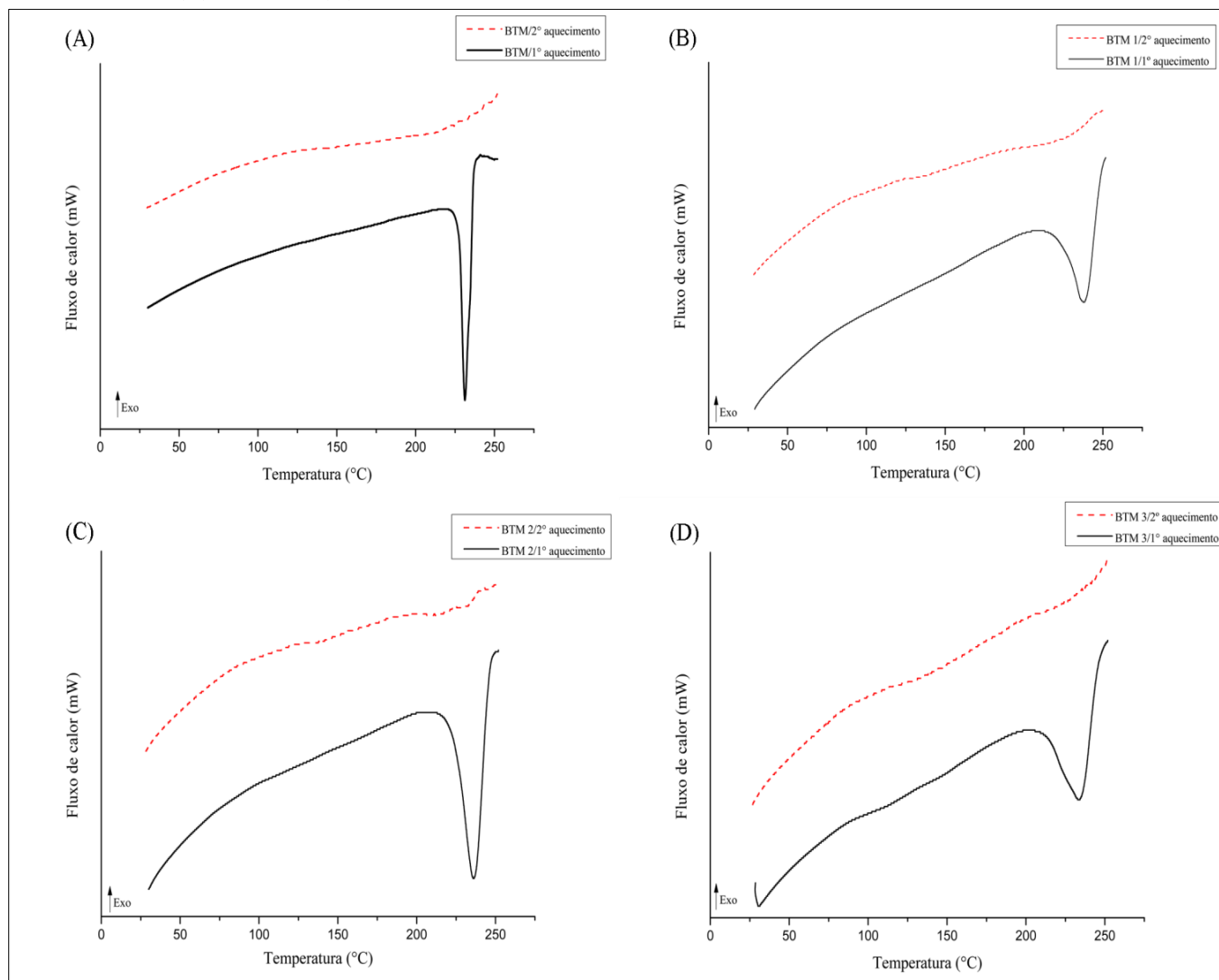
Em relação ao primeiro aquecimento das amostras, observa-se que BTM 1, 2 e 3 apresentaram fusão em temperatura acima da observada em BTM, além de um alargamento do pico de fusão sugerindo uma variação no grau de cristalinidade entre as amostras ou ainda, a presença de solventes ou impurezas que podem ser confirmadas por FTIR (AMORIM, 2012).

Tabela 14 – Dados termodinâmicos obtidos a partir das curvas DSC de BTM e cristais obtidos por recristalização.

Amostras	1° aquecimento		2° aquecimento	
	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)
BTM	231,25	-74,11	–	–
BTM 1	238,72	-85,95	–	–
BTM 2	236,06	-80,88	–	–
BTM 3	233,36	-36,54	–	–

Fonte: autoria própria (2018).

Figura 23 – Curvas DSC do primeiro e segundo aquecimento de BTM (A), BTM 1 (B), BTM 2 (C) e BTM 3 (D).



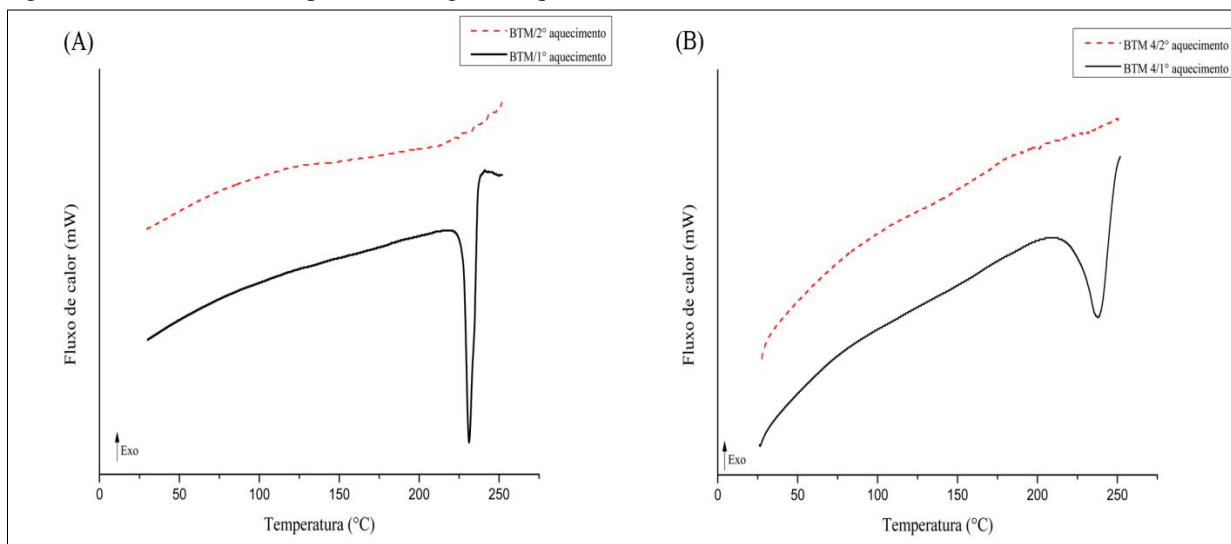
Fonte: Autor (2018).

5.7.1.2 Recristalização em acetonitrila

As condições utilizadas na recristalização em acetonitrila resultaram em uma amostra, denominada BTM 4, sendo esta obtida em estufa. As soluções armazenadas em geladeira e em temperatura ambiente não obtiveram rendimento suficiente para a execução das técnicas analíticas empregadas neste estudo.

No primeiro aquecimento realizado, BTM 4 apresentou pico de fusão em uma temperatura de 237,97 °C ($\Delta H = -49,18 \text{ J g}^{-1}$) (Figura 24), o segundo aquecimento não resultou em nenhum evento térmico, como descrito anteriormente.

Figura 24 – Curvas DSC do primeiro e segundo aquecimento de BTM (A) e BTM 4 (B).



Fonte: Autor (2018).

5.7.1.3 Recristalização em metanol

A recristalização em metanol resultou em três amostras diferentes, as quais foram denominadas conforme descrito na Tabela 15.

Tabela 15 – Cristais de betametasona obtidos por recristalização em acetona.

Amostras	Solvente utilizado	Condições de armazenamento
BTM 5	Metanol	Estufa a $40,0 \pm 1,0$ °C
BTM 6	Metanol	Geladeira a $4,0 \pm 0,5$ °C
BTM 7	Metanol	Ambiente

Fonte: autoria própria (2018).

A Tabela 16 traz os dados térmicos referentes às curvas DSC de BTM 5, 6 e 7, observa-se que as temperaturas de fusão das amostras variaram entre 234,25 °C (BTM 5) até 239,81 °C (BTM 6). Em um segundo aquecimento, nenhuma das amostras apresentou eventos térmicos, como pode ser observado na Figura 25.

A provável variação no grau de cristalinidade, a presença de solventes ou impurezas que possam justificar as variações de temperatura, bem como a forma dos picos de fusão de BTM deve ser avaliada por técnica complementares, como o DRX e FTIR (GIRON, 1995).

De maneira geral, apesar das vantagens e ampla utilização do DSC na avaliação de formas polimórficas, a característica inerente a BTM de decompor-se logo após a fusão, dificultou a avaliação de possíveis transições de fase atribuídas à presença de

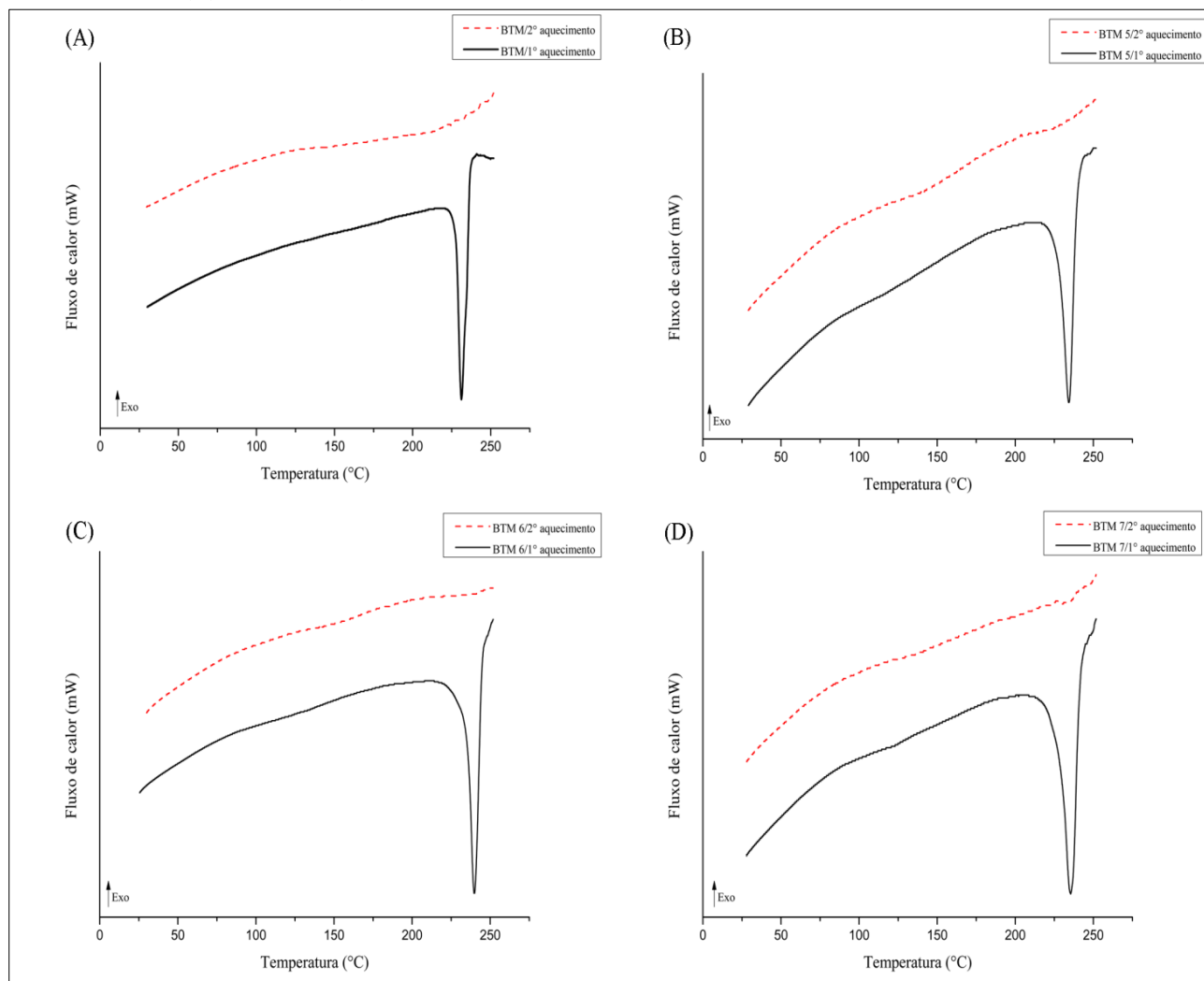
polimorfos. Ressalta-se a utilização de técnicas em associação a fim de se obter resultados mais relevantes e confiáveis.

Tabela 16 – Dados termodinâmicos obtidos a partir das curvas DSC de BTM e cristais obtidos por recristalização.

Amostras	1° aquecimento		2° aquecimento	
	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)
BTM	231,25	-74,11	–	–
BTM 5	234,25	-51,79	–	–
BTM 6	239,81	-93,05	–	–
BTM 7	235,43	-80,39	–	–

Fonte: autoria própria (2018).

Figura 25 – Curvas DSC do primeiro e segundo aquecimento de BTM (A), BTM 5 (B), BTM 6 (C) e BTM 7 (D).



Fonte: Autor (2018).

5.7.2 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

A utilização de FTIR na avaliação e caracterização de possíveis formas polimórficas é muito empregada, apesar de nem todas as diferentes formas polimórficas produzirem diferenças no espectro dessa região (BORKA; HALEBLIAN, 1990; CALVO; KAUFMAN; MAGGIO, 2016).

De maneira geral, o FTIR é muito útil na visualização da presença de solventes nas amostras, e conseqüentemente, apontar para um possível pseudopolimorfismo. O pseudopolimorfismo ocorre quando há moléculas do solvente de cristalização no retículo cristalino do fármaco. A técnica ATR utilizada nesse estudo pode ser considerada a mais adequada em função do baixo nível de manipulação das amostras. Estudos ressaltam que a preparação utilizando pastilhas com KBr podem induzir mudanças na estrutura cristalina devido a trituração e compressão (ARAUJO, 2009; ARAUJO et al., 2010; LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

O espectro FTIR de BTM obtido por ATR apresenta algumas pequenas variações em relação ao preparado com utilização de KBr, descrito na Seção 5.6.2.

As principais bandas de BTM observadas na Figura 26A estão em 3436 e 3364 cm^{-1} , sugestivas de estiramento de ligação O – H livre e quelada, respectivamente. Em 2936 cm^{-1} , observa-se banda característica de estiramento C – H de carbonos sp^3 . A banda sugestiva de ligação C = O livre ocorre em 1707 cm^{-1} . Na região de 1657 cm^{-1} , observa-se a banda característica de ligação C = O de cetona conjugada (PAVIA et al., 2010).

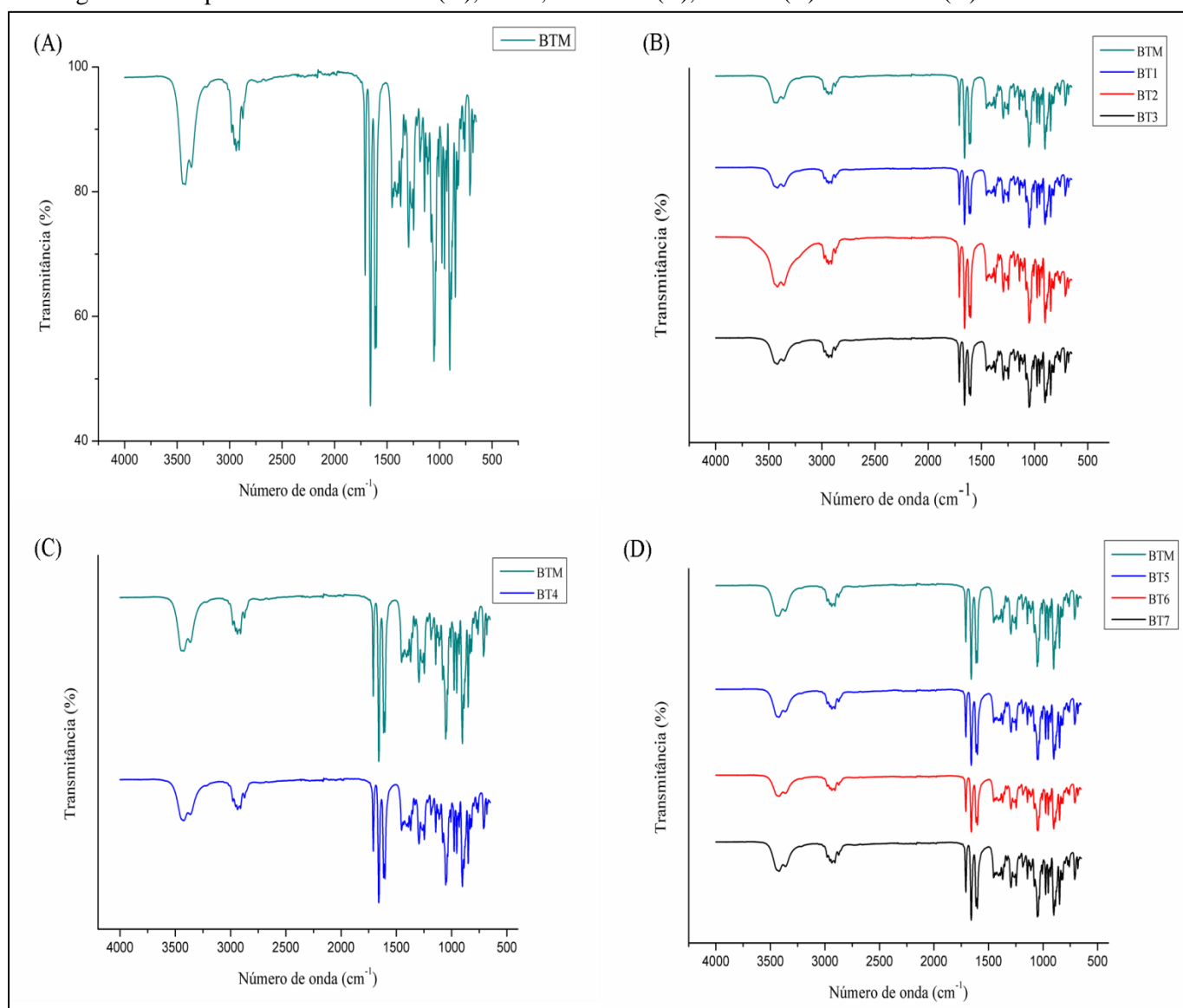
A banda visualizada em 1613 cm^{-1} é sugestiva de estiramento da ligação C=C. Em 1452 cm^{-1} , tem-se uma banda que pode estar relacionada ao dobramento de ligação C–O–H. Observa-se em 1370 cm^{-1} , uma banda de absorção sugestiva de dobramento de C – H sp^3 , e por fim, em 1052 cm^{-1} , uma banda característica de ligação C – F (JAPAN, 2011).

Em relação às demais amostras apresentadas na Figura 26B-D, não se observa desaparecimento e/ou surgimento de novas bandas de absorção, há pequenos deslocamentos entre um espectro e outro que por si só, não indicam a presença de pseudopolimorfismo.

A única exceção ocorre em BTM 2, onde é possível visualizar um alargamento e aumento da intensidade da banda característica de ligação O – H, este pode ser um indício da formação de ligações de hidrogênio entre o solvente utilizado na

recristalização e BTM, dando origem a um solvato, também chamado de pseudopolimorfo. Estes são geralmente obtidos por recristalização em solventes orgânicos, devido ao baixo peso molecular dos IFAs, onde as moléculas de solvente passam a ser parte integrante da estrutura da forma sólida (BARBAS; FONT-BARDIA; PROHENS, 2018; GHOLIVAND et al., 2017).

Figura 26 – Espectros FTIR de BTM (A), BTM, BTM 1-3 (B), BTM 4 (C) e BTM 5-7 (D).

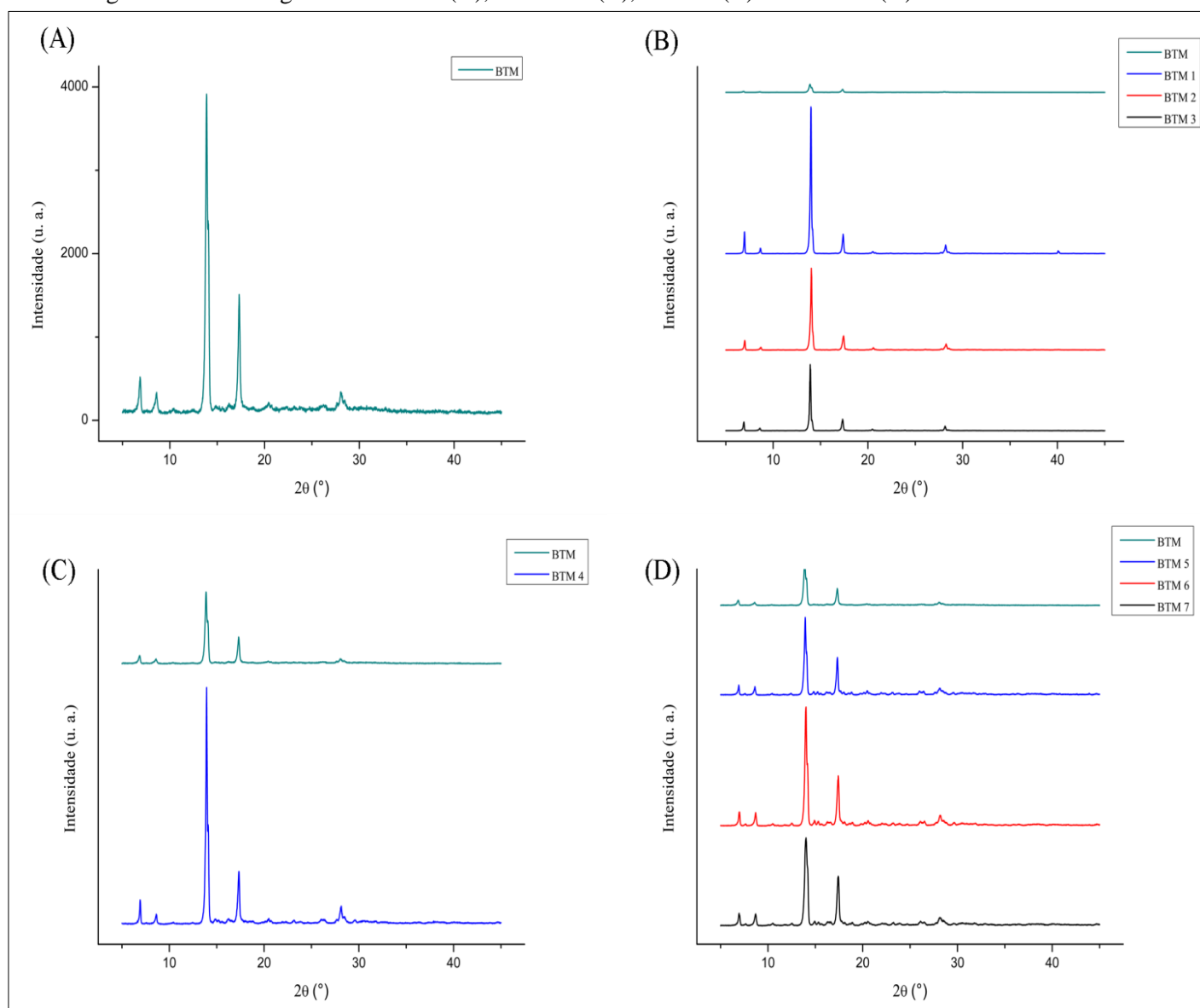


Fonte: Autor (2018).

5.7.3 Difração de Raios-X (DRX)

O padrão DRX de BTM (Figura 27A) tem como pico mais intenso do difratograma o que ocorre em $13,88^\circ$, os demais picos foram observados em $6,87^\circ$, $8,61^\circ$, $17,32^\circ$, $20,44^\circ$ e $28,07^\circ$. Esses picos são observados em todas as amostras com pequenos deslocamentos (Tabela 17), observa-se, entretanto, uma grande mudança nas intensidades em algumas amostras (Figura 27).

Figura 27 – Difratogramas de BTM (A), BTM 1-3 (B), BTM 4 (C) e BTM 5-7 (D).



Fonte: Autor (2018).

Tabela 17 – Picos de difração de BTM e das amostras obtidas por recristalização.

BTM	BTM 1	BTM 2	BTM 3	BTM 4	BTM 5	BTM 6	BTM 7
6,87	6,97	7,00	6,91	6,92	6,92	6,92	6,96
-	-	-	-	-	7,58	7,62	7,65
8,61	8,66	8,70	8,60	8,62	8,62	8,70	8,70
-	-	-	-	-	10,46	10,50	10,52
-	-	-	-	-	12,43	12,50	12,53
13,88	13,98	14,02	13,90	13,94	13,94	14,02	14,02
-	-	-	-	-	14,82	14,89	14,92
-	-	-	-	-	15,26	15,35	15,32
-	-	-	-	-	15,56	16,27	16,29
17,32	17,38	17,43	17,32	17,35	17,34	17,42	17,42
-	-	-	-	-	18,81	18,91	18,91
20,44	20,52	20,55	20,47	20,51	20,51	20,57	20,53
-	-	-	-	-	21,96	22,00	22,06
-	-	-	-	-	23,14	23,20	23,25
-	-	-	-	-	25,96	26,08	26,09
28,07	28,20	28,26	28,14	28,16	28,15	28,19	28,14
-	40,08	-	-	-	-	-	-

Fonte: autoria própria (2018).

As diferenças nas intensidades observadas no DRX, em planos específicos de reflexão, sugerem cristais de mesma cela unitária com orientação preferencial para o desenvolvimento macroscópico de formas diferentes. Essas variações de intensidade também podem indicar diferentes graus de cristalinidade (OLIVEIRA; YOSHIDA, GOMES, 2011).

As amostras de BTM obtidas em acetona (BTM 1-3) e em acetonitrila (BTM 4) não apresentaram indícios de diferentes formas cristalinas obtidas nas condições de estudo. Observou-se nas amostras obtidas em metanol (BTM 5-7) a presença de diversos picos de baixa intensidade que não foram vistos nas demais, o que pode ser um indício da presença de diferentes células unitárias internas, ou seja, presença de polimorfismo (OLIVEIRA et al., 2018).

5.7.4 Análise morfológica

Os cristais foram analisados quanto a sua morfologia através de MO e MEV. A Figura 28 apresenta as micrografias dos sólidos obtidos. As amostras e suas características morfológicas estão descritas na Tabela 18.

A utilização de IFAs micronizados é uma estratégia muito empregada na indústria farmacêutica com o intuito principal de melhorar a solubilidade de fármacos, a técnica consiste em reduzir o tamanho das partículas para aumentar a superfície de contato e assim permitir uma maior interação com o solvente. Dito isto, as micrografias dos IFAs BTM e DXM não resultaram em imagens que permitissem qualquer tipo de classificação morfológica e não foram incluídas no estudo, supõe-se que a redução no tamanho das partículas comprometa o agrupamento das mesmas em aglomerados cristalinos (KANIKKANNAN, 2018; MANDA et al., 2018; RASENACK; MÜLLER, 2002).

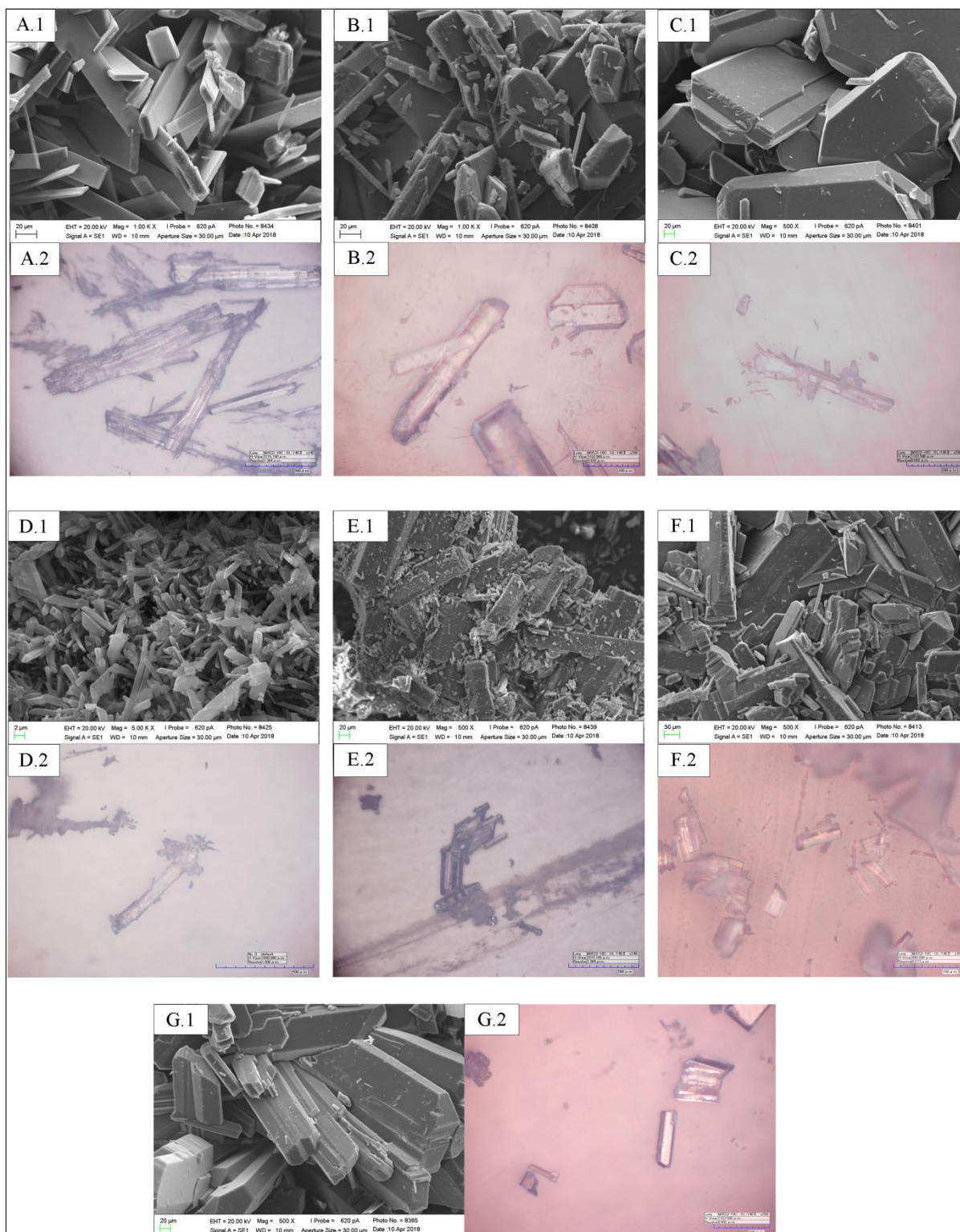
É importante salientar embora não haja modificações da estrutura interna, condição que deve ocorrer no polimorfismo, os cristais de fármacos podem adotar diferentes estruturas externas, também denominadas de hábitos cristalinos. Desta forma, diferentes hábitos podem ocorrer em todos os sistemas cristalinos. A morfologia externa dos cristais pode ser classificada em cinco formas principais: acicular, escamoso, laminar, prismático e tabular (RAMOS, 2011).

Tabela 18 – Relação das amostras e características morfológicas.

AMOSTRAS	CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS
BTM 1	Tabular
BTM 2	Tabular
BTM 3	Tabular
BTM 4	Laminar
BTM 5	Prismático
BTM 6	Prismático
BTM 7	Prismático

Fonte: autoria própria (2018).

Figura 28 – Imagens de MEV e MO das amostras BTM 1 (A.1-A.2); BTM 2 (B.1-B.2); BTM 3 (C.1-C.2); BTM 4 (D.1-D.2); BTM 5 (E.1-E.2); BTM 6 (F.1-F.2) e BTM 7 (G.1-G.2).



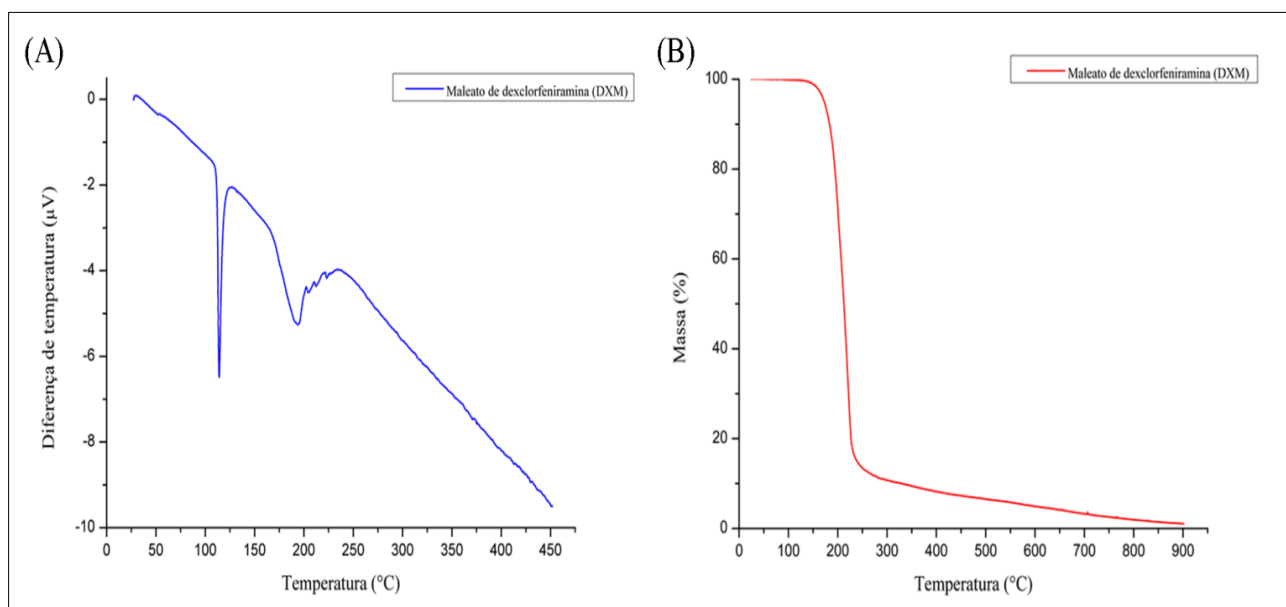
Fonte: Autor (2018).

5.8 Caracterização físico-química do IFA DXM no estado sólido

5.8.1 Comportamento térmico de DXM

Na Figura 29A tem-se a curva DTA do IFA DXM, no qual observa-se dois picos endotérmicos da amostra, o primeiro ocorre em 114,15 °C ($\Delta H_{\text{fusão}} = -154,99 \text{ J g}^{-1}$), segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), a faixa de fusão do maleato de dexclorfeniramina ocorre entre 110 - 115 °C. O segundo em 193,92 °C ($\Delta H = -187,49 \text{ J g}^{-1}$), pode estar relacionado à decomposição da amostra. Analisando a curva TG (Figura 29B), tem-se sua decomposição ocorrendo em etapa única, iniciando em 197,90 °C com perda de massa de 91,63%, relacionando-se com o evento observado na curva DTA do IFA. Os dados térmicos estão descritos na Tabela 19.

Figura 29 - Perfil térmico obtido por (A) DTA e (B) TG do IFA maleato de dexclorfeniramina (DXM).



Fonte: Autor (2018).

Tabela 19 – Dados termodinâmicos obtidos a partir das curvas DTA/TG de BTM.

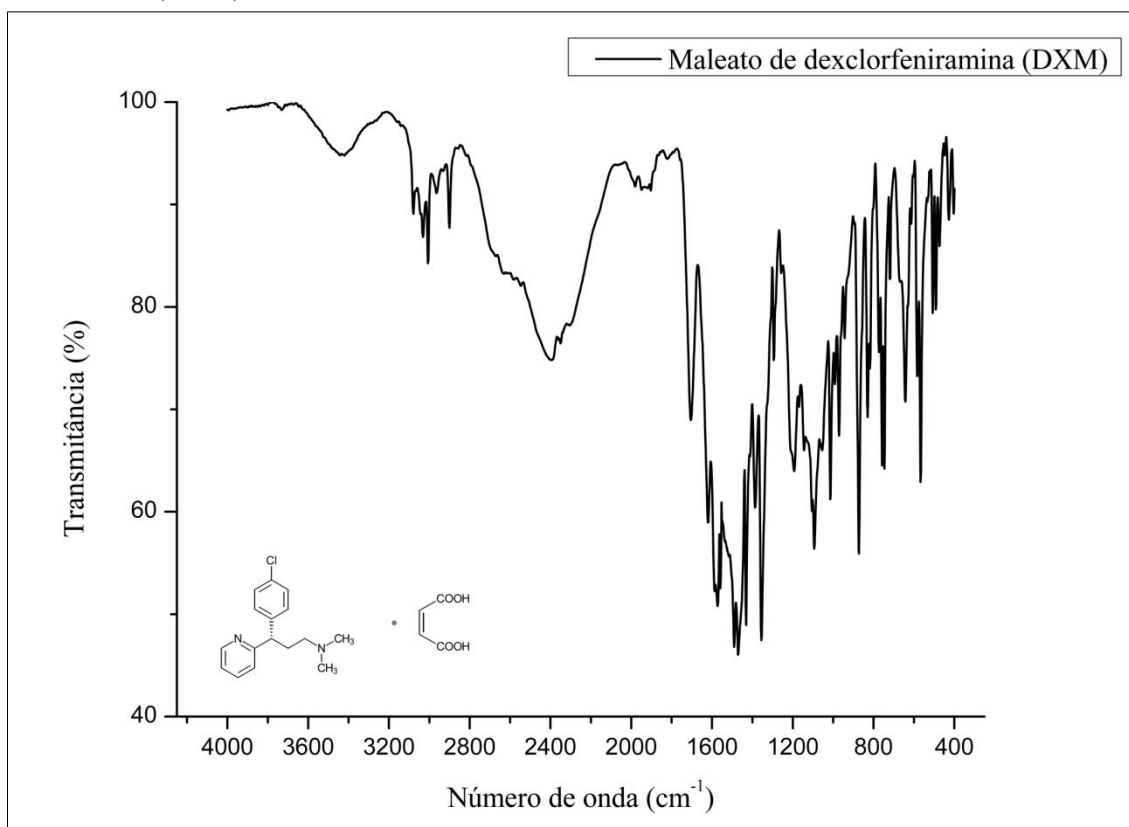
MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA (DXM)			
Curva DTA		CurvasTG	
T _{pico} /°C	ΔH /J g ⁻¹	T _{onset} /°C	Perda de massa (%)
114,15	-154,99	197,90	91,63
193,92	-187,49	—	—

Fonte: autoria própria (2018).

5.8.2 Caracterização espectroscópica de DXM

O espectro do IFA DXM (Figura 30) apresentou em 3419 cm^{-1} , uma banda larga e fraca sugestiva de estiramento O – H de ácido carboxílico. Na faixa entre 3100 e 2900 cm^{-1} as bandas indicativas de estiramento C – H sp^3 , sp^2 e de aromáticos. Em 1705 cm^{-1} , banda característica de C = O de ácido carboxílico, tem-se em 1619 e 1471 cm^{-1} , bandas em par, sugestivas de ligação C=C de anel aromático. Na região de 1690 a 1640 cm^{-1} ocorre a banda sugestiva de estiramento de ligação C = N de imina. Ocorre em torno 1295 cm^{-1} , banda característica de estiramento C – O de ácidos carboxílicos. Em 1105 cm^{-1} há uma banda sugestiva de estiramento C – N de aminas. Uma banda forte sugestiva de dobramento fora do plano de C – H de anéis aromáticos para-dissubstituídos ocorre em 872 cm^{-1} . Por fim, em 757 cm^{-1} tem-se a banda indicativa de C – Cl (PAVIA et al., 2010).

Figura 30 – Espectro de absorção na região do infravermelho para maleato de dexclorfeniramina (DXM).

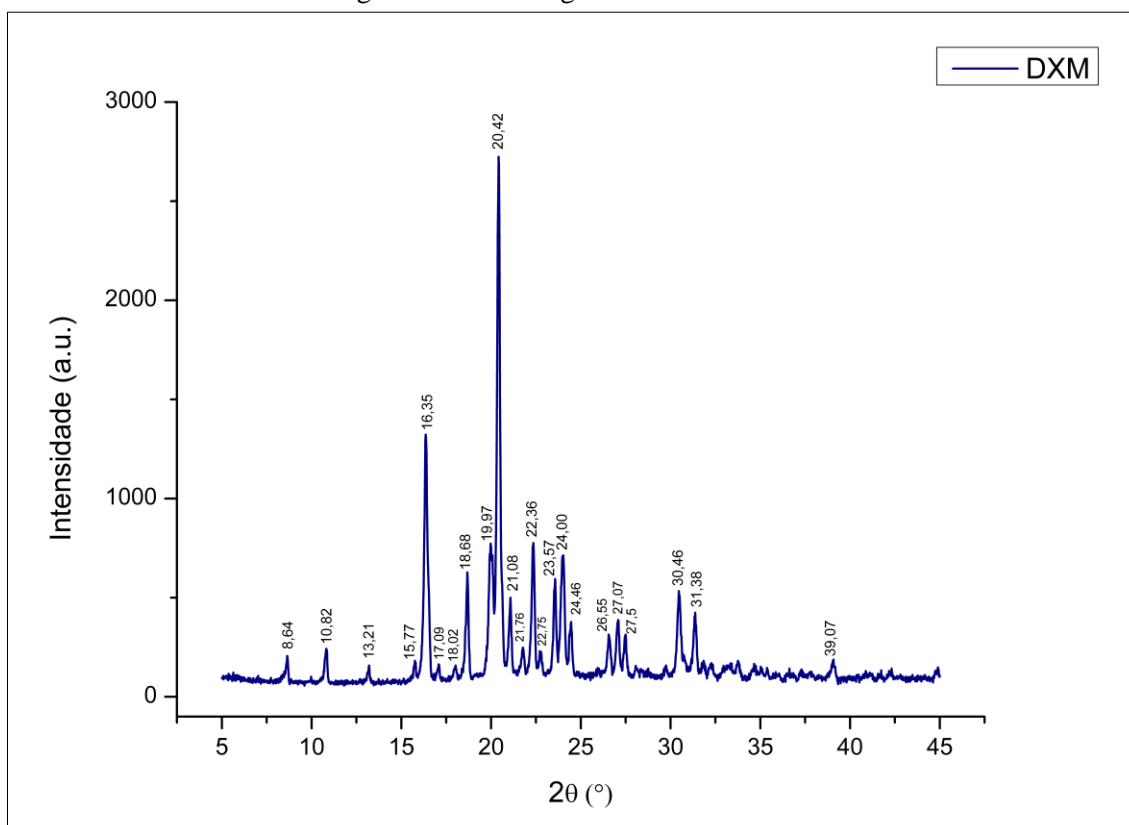


Fonte: Autor (2018).

5.8.3 Caracterização difratométrica de DXM

Para o IFA DXM, o padrão DRX exibe seu pico mais intenso em $20,42^\circ$, os demais picos principais são apresentados na Figura 31. A presença de picos intensos e bem definidos no difratograma de DXM caracteriza a natureza cristalina deste IFA (LEITE et al., 2013).

Figura 31 – Difratograma do IFA DXM.



Fonte: Autor (2018).

5.9 Screening de formas polimórficas em DXM

Da mesma forma das amostras de BTM, as obtidas após a recristalização de DXM em diferentes solventes (Tabela 3) foram submetidas à análise por diferentes técnicas para avaliar a possível ocorrência de polimorfismo.

5.9.1 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

5.9.1.1 Recristalização em acetato de etila

A recristalização de DXM em acetato de etila resultou em três amostras diferentes, as quais foram denominadas conforme descrito na Tabela 20. As amostras analisadas passaram por um ciclo de primeiro aquecimento, seguido de um segundo aquecimento após o resfriamento no DSC, as curvas são apresentadas na Figura 32.

Tabela 20 – Cristais de DXM obtidos por recristalização em acetato de etila.

Amostras	Solvente utilizado	Condições de armazenamento
DXM 1	Acetato de etila	Estufa a $40,0 \pm 1,0$ °C
DXM 2	Acetato de etila	Geladeira a $4,0 \pm 0,5$ °C
DXM 3	Acetato de etila	Ambiente

Fonte: autoria própria (2018).

Os dados térmicos obtidos a partir das curvas DSC das amostras estão descritos na Tabela 21. O IFA DXM apresenta uma faixa de fusão entre 110 e 115 °C. No primeiro aquecimento, a fusão de DXM ocorreu em 113,03 °C ($\Delta H = -76,47$ J g⁻¹), o segundo aquecimento não apresentou nenhum evento térmico (FARMACOPEIA..., 2010).

A amostra DXM 1 apresentou comportamento semelhante ao observado em DXM, com fusão em 113,12 °C e nenhum evento térmico no segundo aquecimento. Já as amostras DXM 2 e 3, apresentam no segundo aquecimento perfis térmicos que diferem de DXM, sendo possível observar um pico exotérmico característico de cristalização, seguido de pico endotérmico de fusão, conforme descrito na Tabela 21 e apresentado na Figura 32 (B e C).

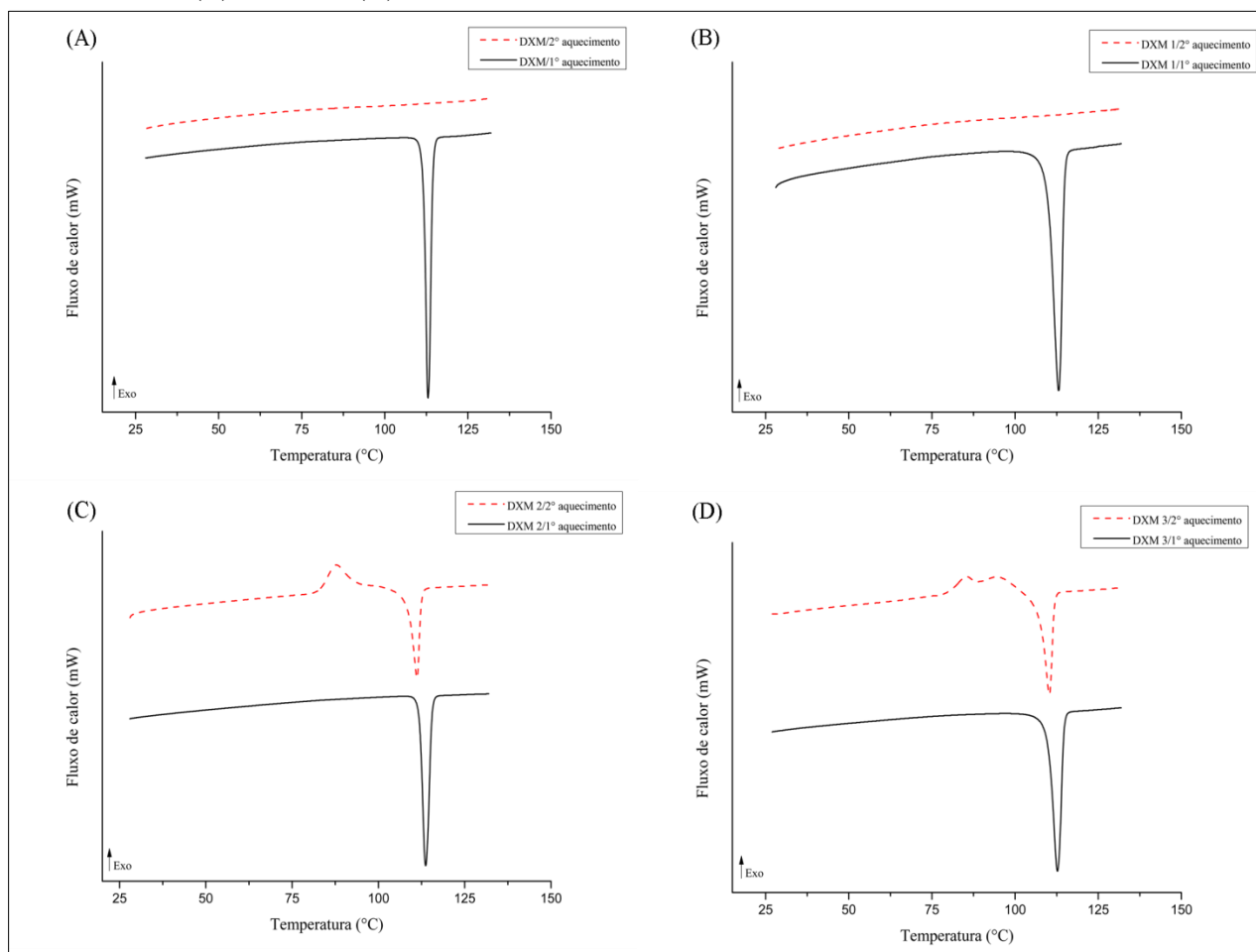
Um dos principais tipos de curvas DSC que podem ser observado no estudo de sistemas polimórficos é representado pela presença de uma transição sólido-sólido que ocorre antes do ponto de fusão do polimorfo com maior temperatura de fusão, esse evento será exotérmico em caso de monotropia. O perfil térmico observado nas amostras DXM 2 e 3 pode ser atribuído a uma possível transição exotérmica onde a forma de menor ponto fusão sofre uma cristalização em outra forma sólida, que se funde na sequência (GIRON, 1995).

Tabela 21 – Dados termodinâmicos obtidos a partir das curvas DSC de DXM e cristais obtidos por recristalização.

Amostras	1º aquecimento		2º aquecimento			
	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)
DXM	113,03	-76,47	–	–	–	–
DXM 1	113,12	-101,03	–	–	–	–
DXM 2	113,65	-76,46	87,87	28,34	111,18	-51,35
DXM 3	112,70	-88,81	85,45	5,26	110,26	-58,22

Fonte: autoria própria (2018).

Figura 32 – Curvas DSC do primeiro e segundo aquecimento de DXM (A), DXM 1 (B), DXM 2 (C) e DXM 3 (D).



Fonte: Autor (2018).

5.9.1.2 Recristalização em hexano

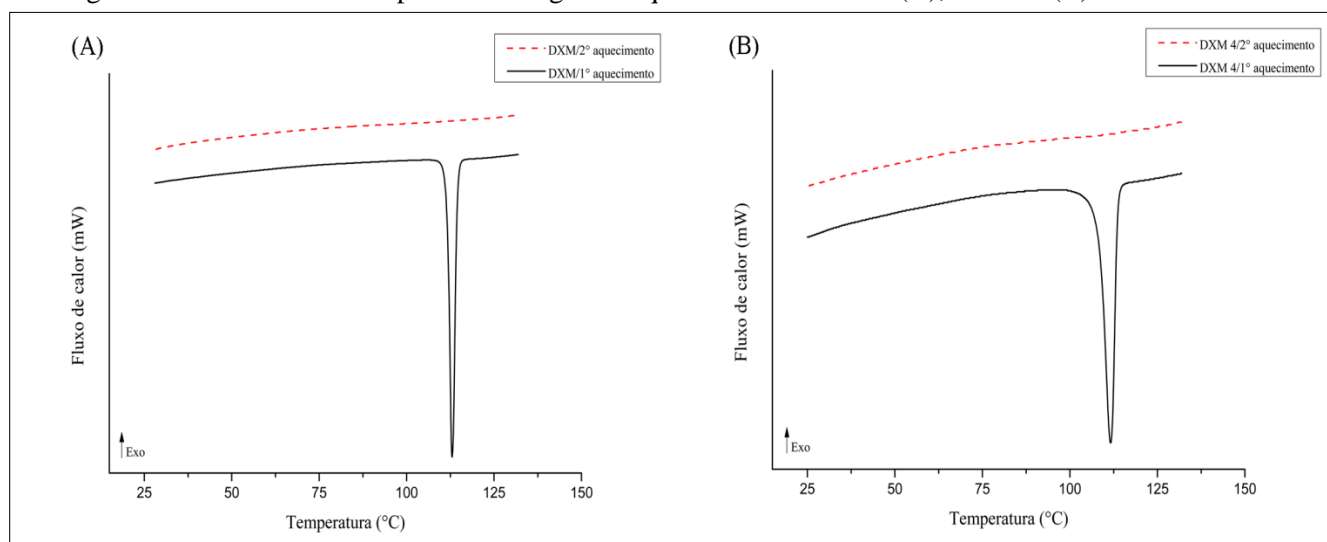
As condições utilizadas na recristalização de DXM em hexano resultaram em uma amostra, denominada DXM 4, sendo esta obtida em estufa. As soluções armazenadas em geladeira e em temperatura ambiente não obtiveram rendimento suficiente para a execução das técnicas analíticas empregadas neste estudo.

No primeiro aquecimento realizado, DXM 4 apresentou pico de fusão em uma temperatura de 111,63 °C ($\Delta H = -67,81 \text{ J g}^{-1}$) (Figura 33B), o segundo aquecimento não resultou em nenhum evento térmico.

Ressalta-se que a ausência de eventos característicos de transição sólido-sólido não descarta a possibilidade de polimorfismo, uma das possibilidades apresentadas por Giron (1995) em relação a curvas DSC de sistemas monotrópicos é a visualização da fusão da forma com maior temperatura de fusão.

Os dados de DRX que serão apresentados no estudo podem dar mais indícios da possibilidade que ocorra mais de uma forma cristalina nessas amostras de DXM obtidas por recristalização em solventes.

Figura 33 – Curvas DSC do primeiro e segundo aquecimento de DXM (A), DXM 4 (B).



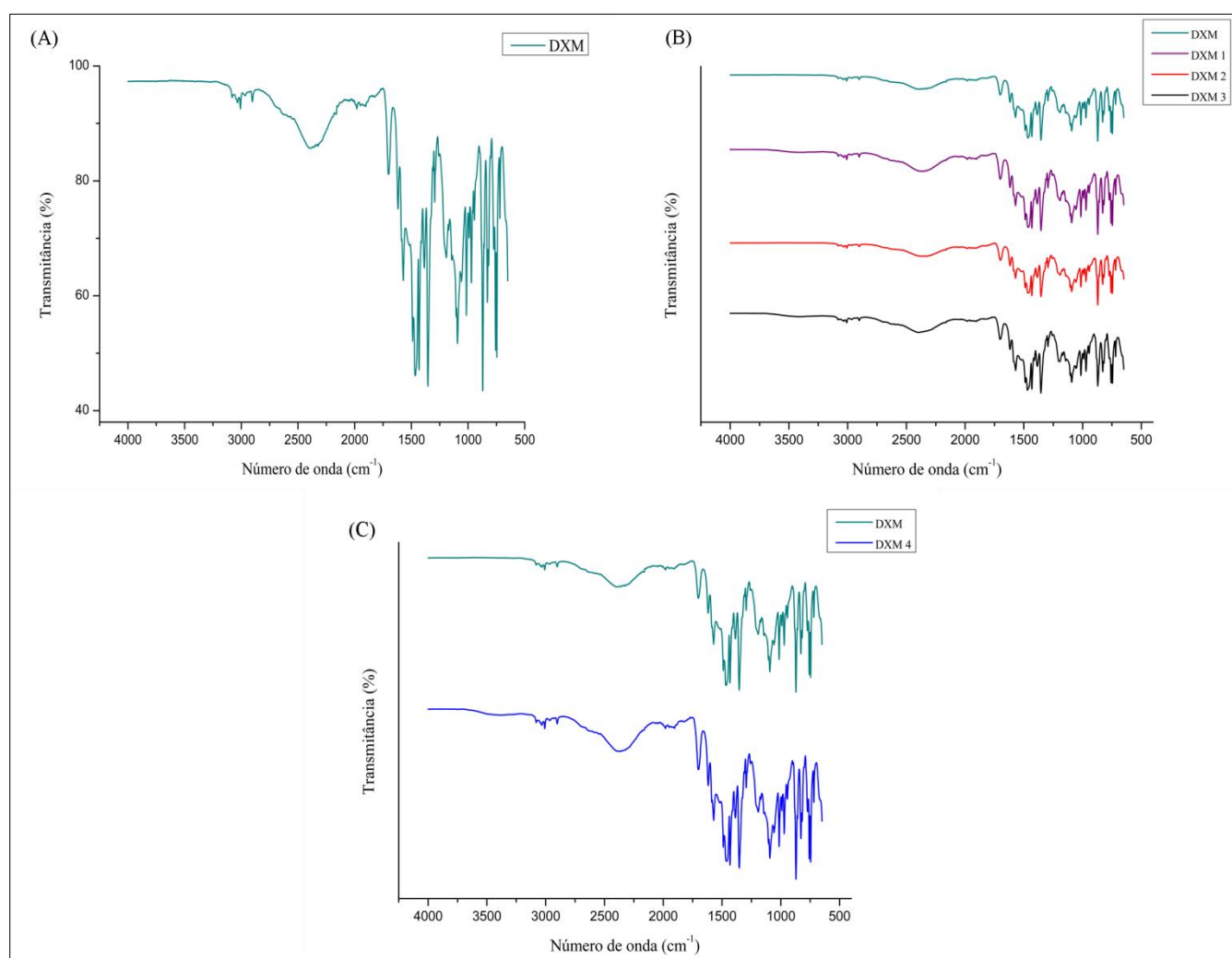
Fonte: Autor (2018).

5.9.2 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros FTIR de DXM e amostras recristalizadas obtidos por ATR apresentam algumas variações em relação ao preparado com utilização de KBr, descrito na Seção 5.8.2.

Nos espectro de DXM e DXM 2 apresentados na Figura 34 (A e B), observou-se a ausência da banda característica de estiramento O – H de ácido carboxílico. Por não haver nenhuma outra mudança que indique degradação da amostra ou presença de impurezas e/ou solventes, sugere-se que o efeito de ressonância existente na molécula altere a intensidade dessa banda (PAVIA et al., 2010). Os espectros das amostras DXM 1, 3 e 4 apresentam-se conforme apresentado na Seção 5.4.2 com pequenas variações de $\pm 1\text{cm}^{-1}$ nas bandas de absorções, o que pode caracterizar a identidade de DXM e a ausência de solventes de recristalização nas amostras.

Figura 34 – Espectros FTIR de DXM (A), DXM 1-3 (B), DXM 4 (C).



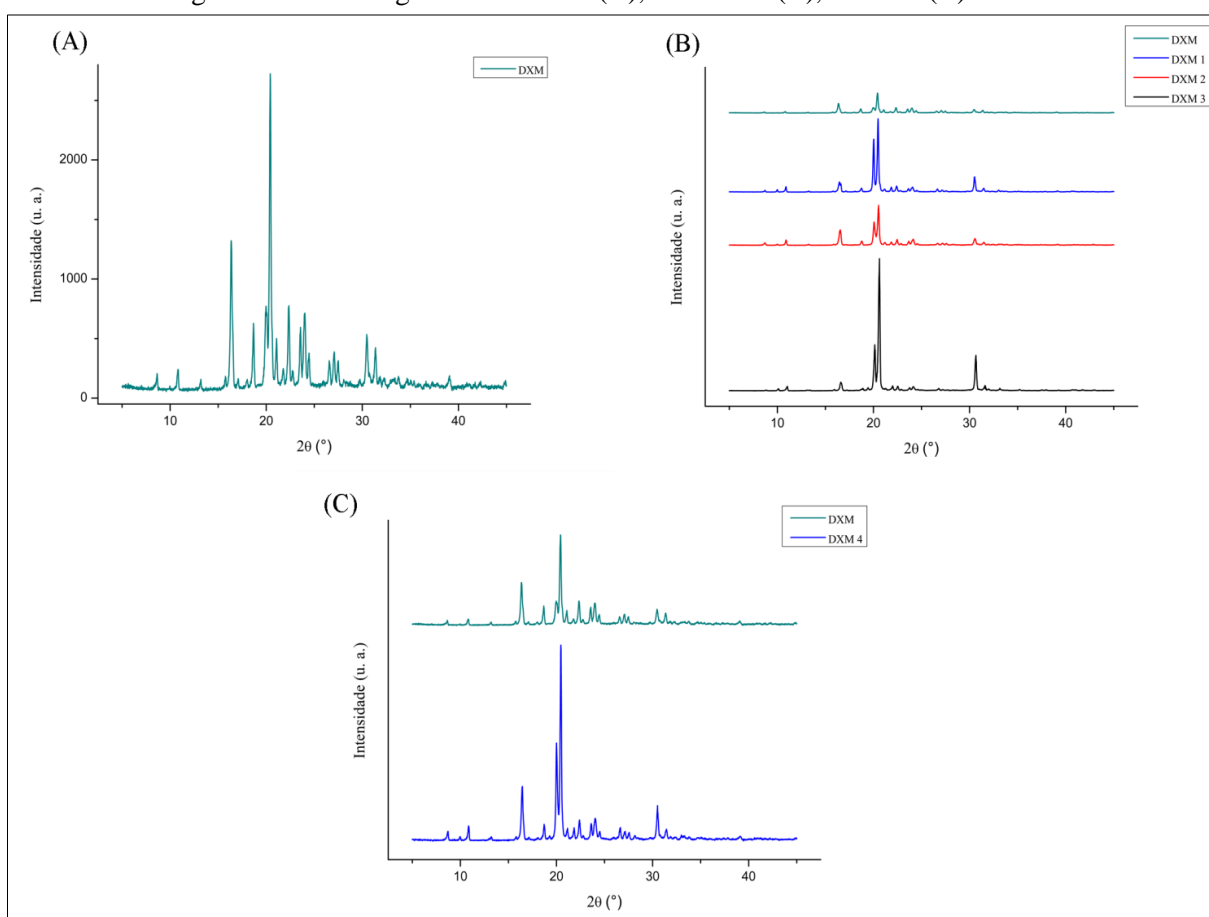
Fonte: Autor (2018).

5.9.3 Difração de Raios-X (DRX)

O padrão DRX de DXM (Figura 35A) apresenta o pico mais intenso do difratograma em $20,42^\circ$, os demais picos estão descritos na Tabela 22. Em geral, observou-se algumas diferenças em todas as amostras de DXM 1-4 (Figura 35), a variação na intensidade dos picos, que podem indicar diferentes graus de cristalinidade das amostras (MATJI et al., 2017).

Mas destaca-se a presença de picos menor intensidade que diferem todas as amostras do padrão do IFA DXM (Tabela 22), este pode ser um indício da presença de diferentes células cristalinas. Porém ressalta-se que os dados obtidos neste estudo não permitem concluir de forma definitiva a presença de diferentes formas polimórficas de DXM, sendo necessária a utilização de técnicas mais específicas ou a utilização de métodos quimiométricos associados aos métodos utilizados neste estudo, auxiliando na confirmação de polimorfismo (ANTONIO; MAGGIO, 2018; CALVO; MAGGIO; KAUFMAN, 2016; CALVO; MAGGIO; KAUFMAN, 2017).

Figura 35 – Difratogramas de DXM (A), DXM 1-3 (B), DXM 4 (C).



Fonte: Autor (2018).

Tabela 22 – Picos de difração de DXM e das amostras obtidas por recristalização.

DXM	DXM 1	DXM 2	DXM 3	DXM 4
8,64	8,71	8,71	8,81	8,70
-	9,99	9,99	10,12	9,96
10,82	10,90	10,89	11,02	10,86
13,21	13,26	13,28	-	13,23
15,77	15,78	15,88	15,95	15,81
16,35	16,46	16,55	16,61	16,46
17,09	17,14	17,17	-	17,13
18,02	18,08	18,08	18,91	18,07
18,68	18,75	18,75	-	18,72
-	-	-	19,43	19,29
19,97	20,03	20,06	20,14	19,99
20,42	20,48	20,54	20,61	20,46
21,08	21,75	21,19	-	21,16
21,76	21,85	21,87	21,99	21,84
22,36	22,41	22,45	22,52	22,19
22,75	22,83	22,91	-	22,77
23,58	23,64	23,68	23,76	23,60
24,00	24,07	24,13	24,14	24,04
24,46	24,52	24,54	-	24,51
26,55	26,67	26,67	-	26,66
27,07	27,14	27,19	26,80	27,15
27,50	27,60	27,61	-	27,57
-	-	-	-	28,16
30,46	30,53	30,55	30,66	30,52
31,38	31,50	31,51	31,62	31,44
-	33,03	-	33,16	-
-	-	-	35,20	-
39,07	39,12	39,16	-	39,09

Fonte: autoria própria (2018).

5.9.4 Análise morfológica

Os cristais foram analisados quanto a sua morfologia através de MO e MEV. A Figura 36 apresenta as micrografias dos sólidos obtidos. A Tabela 23 apresenta as características morfológicas de cada amostra.

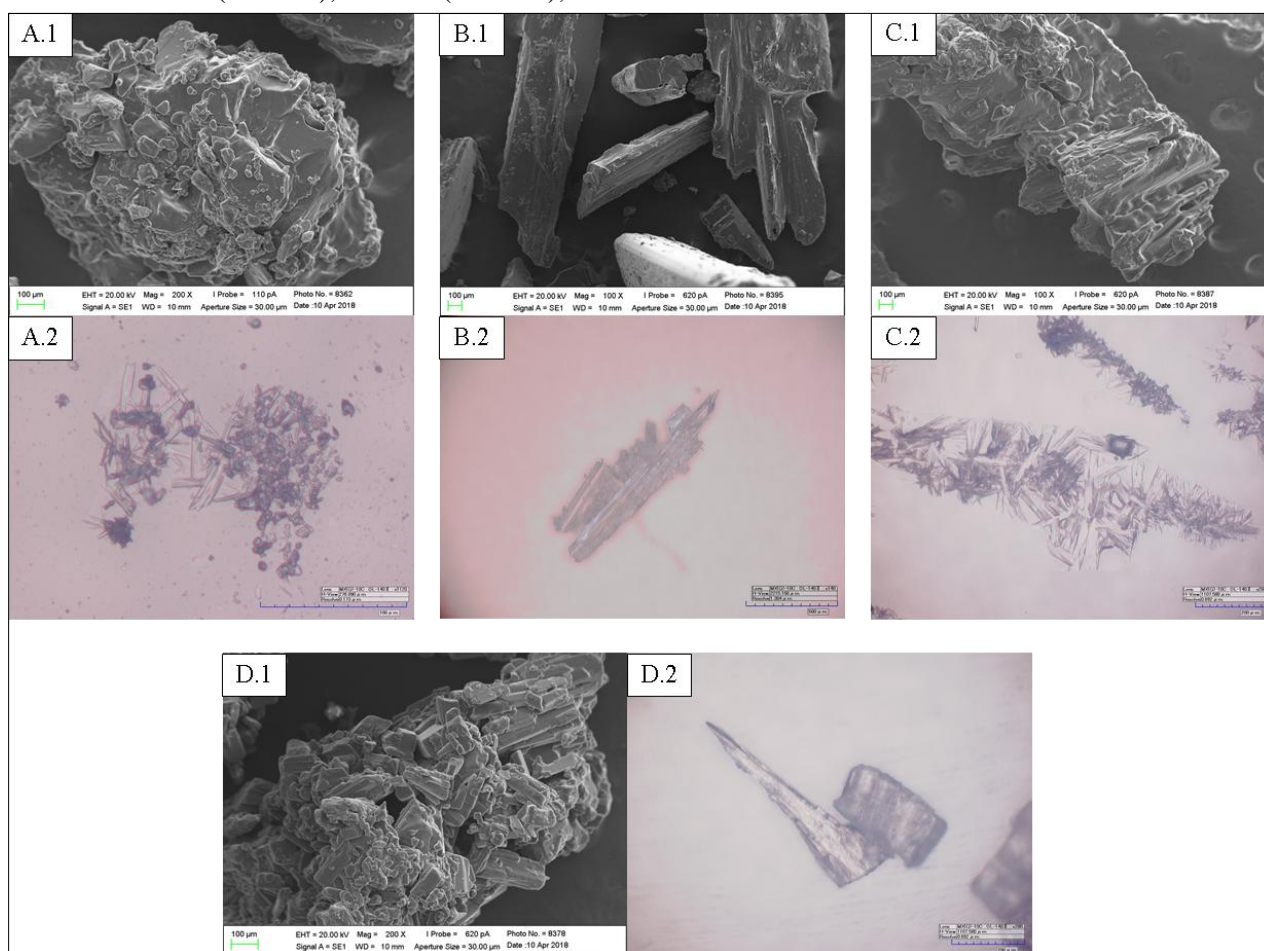
Como discutido anteriormente, uma mesma célula cristalina pode originar diferentes hábitos cristalinos. Essas formas externas são diretamente afetadas pela utilização de diferentes solventes que atuam por adsorção seletiva em certas faces do sólido, inibindo a nucleação ou retardando o crescimento de uma forma em benefício de outra (KHOSHKOO; ANWAR, 1993).

Tabela 23 – Relação das amostras e características morfológicas.

Amostras	Características morfológicas
DXM 1	Irregular (sem forma definida)
DXM 2	Placas
DXM 3	Irregular (sem forma definida)
DXM 4	Placas

Fonte: autoria própria (2018).

Figura 36 – Imagens de MEV e MO das amostras DXM 1 (A.1-A.2); DXM 2 (B.1-B.2); DXM 3 (C.1-C.2); DXM 4 (D.1-D.2);



Fonte: Autor (2018).

O *screening* de possíveis formas polimórficas de um fármaco tipicamente inicia com a cristalização do composto utilizando diferentes solventes. Mudanças nas condições de cristalização podem alterar as propriedades do cristal, tais como tamanho de partícula, forma, pureza, além de características mecânicas e termodinâmicas. Os solventes mais empregados podem ser os empregados nas etapas de síntese do IFA, processamento e de formulação, além de solventes variados, baseando-se no caráter de

solubilidade do IFA (BENMESSAOUD et al., 2016; BYRN et al., 1995; SHEKUNOV; YORK, 2000).

Os resultados obtidos neste *screening* inicial de possíveis formas polimórficas em BTM e DXM, a partir da recristalização em diferentes solvente demonstraram que apesar dos indícios de polimorfismo apresentados por algumas das técnicas analíticas nas amostras de BTM obtidas em metanol, bem como as amostras de DXM 1-4, não é possível determinar se esses indicativos correspondem a diferentes sistemas cristalinos, mas demonstram a importância da caracterização de fármacos no estado sólido utilizados há anos na clínica médica.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do estudo de compatibilidade por DTA, TG, FTIR e DRX possibilitou a escolha racional de excipientes para obtenção de uma formulação adequada à produção por compressão direta de comprimidos de maleato de dexclorfeniramina e betametasona. Os comprimidos obtidos apresentaram características de qualidade de acordo com o preconizado por compêndios oficiais, demonstrando a importância da escolha racional dos excipientes utilizados na formulação.

A utilização de diferentes técnicas analíticas permitiu a caracterização do estado sólido de betametasona e maleato de dexclorfeniramina. O emprego da recristalização através da técnica de evaporação lenta de diferentes solventes resultou em sete cristais de betametasona e quatro de maleato de dexclorfeniramina. O *screening* por DSC, DRX, FTIR, MEV e microscopia óptica de possíveis formas polimórficas nos cristais, apontou indícios de polimorfismo nos dois fármacos. Demonstrou-se a importância da utilização dessas técnicas para a realização de uma triagem inicial deste fenômeno que pode alterar propriedades importantes dos fármacos, como estabilidade, dissolução, eficácia e segurança. Porém a utilização de outras técnicas é necessária para confirmação e caracterização de diferentes sistemas cristalinos.

REFERÊNCIAS

- AALTONEN, J.; ALLESO, M.; MIRZA, S.; KORADIA, V.; GORDON, K. C.; RANTATEN, J. Solid form screening – a review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, New York, v. 71, n. 1, p. 23-27, 2009.
- AMORIM, P. H. O. **Caracterização térmica e estudo de polimorfismo de fármacos anti-hipertensivos da classe dos β -bloqueadores: nadolol e atenolol**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências). Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.
- ANTONIO, M.; MAGGIO, R. M. Assessment of mefenamic acid polymorphs in commercial tablets using chemometric coupled to MIR and NIR spectroscopies. Prediction of dissolution performance. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, New York, v. 149, p. 603-611, 2018.
- ANTONOW, D. R.; MONTEIRO, G. A.; ARAUJO, M. C. S. Glicocorticoides: uma meta análise. **Disciplinarum Scientia**, Santa Maria, v. 8, n. 1, p. 51-58, 2007.
- ARAUJO, G. L. B. **Caracterização no estado sólido dos polimorfos de tibolona**. Tese (Doutorado em Fármacos e Medicamentos). 2009. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.
- ARAUJO, G. L. B.; FARIA, D. L. A.; ZAIM, M. H.; CARVALHO, F. M. S.; ANDRADE, F. R. D.; MATOS, J. R. Thermal studies on polymorphic structures of tibolone. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 102, n. 1, p. 233-241, 2010.
- ARAUJO, G. L. B.; FERREIRA, F. F.; BERNARDES, C. E. S.; SATO, J. A. P.; GIL, O. M.; FARIA, D. L. A.; LÖBENBERG, R.; BYRN, S. R.; GHISLENI, D. D. M; BOU-CHACRA, N. A.; PINTO, T. J. A.; ANTONIO, S. G.; FERRAZ, H. G.; ZEMLYANOV, D.; GONÇALVES, D. S.; PIEDADE, M. E. M. A new thermodynamically favored flubendazole/maleic acid binary crystal form: structure, energetics, and *in silico* PBPK model-based investigation. **Crystal Growth & Design**, Washington, v. 18, n. 4, p. 2377-2386, 2018.
- ARAUJO, G. L. B.; PITALUGA JR, A.; ANTONIO, S. G.; SANTOS, C. O. P.; MATOS, J. R. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 22, n. 1, p. 27-36, 2012.
- AS BASES farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; Porto Alegre: Artmed, 2012. 2019 p.
- AUER, M. E.; GRIESSER, U. J.; SAWATZKI, J. Qualitative and quantitative study of polymorphic forms in drug formulations by near infrared FT-Raman spectroscopy. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 661, p. 307-317, 2003.

BACK, D. J.; ORME, M. L. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. **Clinical Pharmacokinetics**, Langhorne, v. 18, n. 6, p. 472-484, 1990.

BAKER, J. F.; MULHALL, K. J.; Local anaesthetics and chondrotoxicity: What is the evidence? **Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy**, Bognor Regis, v. 20, n.11, p. 2294-2301, 2012.

BARBAS, R.; FONT-BARDIA, M.; PROHENS, R. Polymorphism of sildenafil: a new metastable desolvate. **Crystal Growth & Design**, Washington, v. 18, n. 7, p. 3740-3746, 2018.

BAZZO, G. C.; SILVA, M. A. S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, n. 3, p. 315-321, 2005.

BENMESSAOUD, I.; KOUTCHOUKALI, O.; BOUHELASSA, M.; NOUAR, A.; VEESLER, S. Solvent screening and crystal habit of metformin hydrochloride. **Journal of Crystal Growth**, New York, v. 451, p. 42-51, 2016.

BERGMANN, T. K.; BARRACLOUGH, K. A.; LEE, K. J.; STAATZ, C. E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and prednisone in solid organ transplantation. **Clinical Pharmacokinetics**, Langhorne, v. 51, n. 11, p. 711-741, 2012.

BERNATONIETE, J.; PETKEVICIUTE, Z.; KALVENIENE, Z.; MASTEIKOVA, R.; DRAKSIENE, G.; MUSELIK, J.; BERNATONIENE, R.; LAZAUSKAS, R.; SAVICKAS, A. The investigation of phenolic compounds and technological properties of *Leonurus*, *Crataegus* and *Ginkgo* extracts. **Journal of Medicinal Plants Research**, Lagos, v. 4, n.10, p. 925-931, 2010.

BHARATE, S. S.; BHARATE, S. B.; BAJAJ, A. N. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. **Journal of Excipients and Food Chemicals**, Mansfield, v. 1, n. 3, p. 3-26, 2010.

BORKA, L.; HALEBLIAN, J. K. Crystal polymorphism of pharmaceuticals. **Acta Pharmaceutica Jugoslavica**, Zagreb, v. 40, n. 1-2, p. 71-94, 1990.

BRANDÃO, A. L. A. Influência do polimorfismo na farmacotécnica de cápsulas no setor magistral. **Revista Racine**, São Paulo, v. 91, n. 1969, p. 1-28, 2003.

BYRN, S.; PFEIFFER, R.; GANEY, M.; HOIBERG, C.; POOCHIKIAN, G. Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory considerations. **Pharmaceutical research**, New York, v. 12, n. 7, p. 945-954, 1995.

CALVO, N. L.; KAUFMAN, T. S.; MAGGIO, R. M. Mebendazole crystal forms in tablet formulations. An ATR-FTIR/chemometrics approach to polymorph assignment. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, New York, v. 122, p. 157-165, 2016.

CALVO, N. L.; MAGGIO, R. M.; KAUFMAN, T. S. Chemometrics-assisted solid-state characterization of pharmaceutically relevant materials. Polymorphic substances. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.147, p. 518-537, 2017.

CAPUCHO, H. C.; MASTROIANNI, P. C.; CUFFINI, S. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 29, n. 3, p. 277-283, 2008.

CATALDI, M.; BORRIELLO, F.; GRANATA, F.; ANNUZIATO, L.; MARONE, G. Histamine receptors and antihistamines: from discovery to clinical applications. **Chemical Immunology and Allergy**, Basel, v. 100, p. 214-226, 2014.

CELERG. Responsável técnico: Alexandre Leandro Seixas. Hortolândia: Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA, 2012. Bula de remédio.

CELERGIN. Responsável técnico: Ranoel Caza de Dio. Hortolândia: EMS S/A, 2015. Bula de remédio.

CELESTAMINE. Responsável técnico: Fernando Costa Oliveira. Anápolis: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A., 2015. Bula de remédio.

CHADHA, R.; BHANDARI, S. Drug-excipient compatibility screening: role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, New York, v. 87, p. 82-97, 2014.

CHAVES, L. L.; ROLIM, L. A.; GONÇALVES, M. L. C. M; VIEIRA, A. C. C.; ALVES, L. D. S.; MONICA F. R. SOARES, M. F. R.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; LIMA, M. C. A.; ROLIM-NETO, P. J. Study of stability and drug-excipient compatibility of diethylcarbamazine citrate. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 111, n. 3, p. 2179–2186, 2013.

CIDES, L. C. S.; ARAÚJO, A. A. S.; SANTOS-FILHO, M.; MATOS, J. R. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 84, n. 2, p. 441-445, 2006.

CRIADO, P. R.; MARUTA, C. W.; CRIADO, R. F. J.; FILHO, C. A. M. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 2, p. 195-210, 2010.

CZOCK, D.; KELLER, F.; RASCHE, F. M.; HÄUSSLER, U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. **Clinical Pharmacokinetics**, Langhorne, v. 44, n. 1, p. 61-98, 2005.

DEXMINE. Responsável técnico: Charles Ricardo Mafra. Pouso Alegre: Cimed Indústria de Medicamentos LTDA, 2014. Bula de remédio.

DEXTAMINE. Responsável técnico: Michele Caldeira Landim. Goiânia: Cifarma Científica Farmacêutica Ltda, 2017. Bula de remédio.

DIAS, S. B. T.; NASCIMENTO, T. G.; SANTOS, A. F. O.; VIANA, I. M. M. N.; ALMEIDA, R. M.; JÚNIOR, I. D. B.; MACÊDO, R. O. ARAÚJO-JÚNIOR, J. X. Polymorphic characterization and compatibility study of clozapine: implications on its stability and some biopharmaceutics properties. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 120, n. 1, p. 795-805, 2015.

FACCHINI, G.; EBERLIN, S.; CLERICI, S. P.; PINHEIRO, A. L. T. A.; COSTA, A. Ultraviolet A photosensitivity profile of dexchlorpheniramine maleate and promethazine-bases creams: anti-inflammatory, antihistaminic, and skin barrier protection properties. **Journal of Cosmetic Dermatology**, Oxford, v. 16, n. 4, p. 59-67, 2017.

FARKAS, B.; KRISZTIÁN, K.; CZOMPOLY, T.; ILLÉS, T.; BÁRDOS, T. Increased chondrocyte death after steroid and local anesthetic combination. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, Philadelphia, v. 468, n.11, p- 3112-3120, 2010.

FARMACOPEIA brasileira. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. v. 2. 852 p.

FERNANDES, F. H. A.; ALMEIDA, V. E.; MEDEIROS, F. D.; SILVA, P. C. D.; SIMÕES, M. O. S.; VERAS, G.; MEDEIROS, A. C. D. Evaluation of compatibility between *Schinopsis brasiliensis* Engler extract and pharmaceutical excipients using analytical techniques associated with chemometric tools. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 123, p. 2531-2542, 2016.

Food and Drug Administration - FDA. **Guidance for Industry: ANDAs: Pharmaceutical solid polymorphism- chemistry, manufacturing and controls information**. Rockville; 2007. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072866.pdf>. Acesso em: 24 de maio de 2016.

FUKUI, H.; MIZUGUCHI, H.; NEMOTO, H.; KITAMURA, Y.; KASHIWADA, Y.; TAKEDA, N. Histamine H₁ receptor gene expression and drug action of antihistamines. **Handbook of Experimental Pharmacology**, Berlin, v. 241, p. 161-169, 2016.

GALLO, L.; RAMÍREZ-RIGO, M. V.; WILSON, E; PIÑA, J.; ALLEMANDI, D.; BUCALÁ, V. Spray-Dried Cascara Sagrada extract for direct compression: tablet formulation and a simple HPLC method for tablet performance evaluation. **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**, Guntur, vol. 4, n. 4, p. 1360-1370, 2013.

GALVÃO, F. P.; BRITO, W. A.; DANTAS, M. G.; PEREIRA, M. A. V.; ARAÚJO-JÚNIOR, J. X.; FRANÇA, P. H. B.; SANTANA, A. E. G.; MACÊDO, R. O.; RIBEIRO, E. A. N.; BARBOSA, E. G.; ARAGÃO, C. F. S.; GOMES, A. P. B. Thermal characterization of some guanylhydrazones by thermal and nonthermal techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 120, n. 1, p. 879-887, 2015.

GAO, R.; JIN, Y.; YANG, Q.; SUN, B.; LIN, J. Study of stability and drug-excipient compatibility of estradiol and pharmaceutical excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 120, n. 1, p. 839-845, 2015.

GENUTH, S. M. Supra-renais. In: BERNE, R. M.; LEVY, M. N. (Ed) **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p. 877-909.

GHOLIVAND, K.; HOSSEINI, M.; VALMOOZI, A.A. E.; FARSHADFAR, K. Polymorphism, pseudo-polymorphism, and conformerism in the crystal structure of piperazine-N, N'-bis (N, O-diphenyl phosphoramidate). **CrystEngComm**, Cambridge, v. 19, n. 18, p. 2536-2548, 2017.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. 512 p.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, Amsterdam, v. 248, p. 1-59, 1995.

GOLAN, D. E.; TASHJIAN JR, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 914 p.

GROSSJOHANN, C.; SERRADO, D. R.; PALUCH, K. J.; O'CONNELL, P.; VELLAZARB, L.; MANESIOTIS, P.; MCCABE, T.; TAJBER, L.; CORRIGAN, O. I.; HEALY, A. M. Polymorphism in Sulfadimidine/4-Aminosalicylic Acid Cocrystals: Solid-State Characterization and Physicochemical Properties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Columbus, v. 104, n. 4, p. 1385-1398, 2015.

GUPTA, R.; SHARMA, P.; GARG, A.; SONI, A.; SAHU, A.; RAI, S.; RAI, S.; SHUKLA, A. Formulation and evaluation of herbal effervescent granules incorporated with *Calliandra Haematocephala* leaves extract. **Indo American Journal of Pharmaceutical Research**, Auckland, v. 3, n. 6, p. 4366-4371, 2013.

HAAFIZ, M. K. M.; HASSAN, A.; ZAKARIA, Z.; INUWA, I. M. Isolation and characterization of cellulose nanowhiskers from oil palm biomass microcrystalline cellulose. **Carbohydrate Polymers**, Dordrecht, v. 103, p. 119-125, 2014.

HALEBLIAN, J; MCCRONE, W. Pharmaceutical applications of polymorphism. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Columbus, v. 58, n. 8, p.911-929, 1969.

HARRIS, E.; TIGANESCU, A.; TUBEUF, S.; MACKIE, S. L. The prediction and monitoring of toxicity associated with long-term systemic glucocorticoid therapy. **Current Rheumatology Reports**, Dordrecht, v. 17, n. 6, p. 513-523, 2015.

IBRAHIM, H. K.; EL-SETOUHY, D. A. Valsartan orodispersible tablets: formulation, in vitro/in vivo characterization. **AAPS PharmSciTech**, Dordrecht, v. 11, n. 1, p. 189-196, 2010.

JACON, J. T. **Ocorrência de polimorfismo em matérias-primas de famotidina e meloxicam e avaliação de sua influência na qualidade físico-química de fármacos e medicamentos.** 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Alfenas, Minas Gerais, 2014.

JAPAN. Minister of Health, Labour and Welfare. Pharmaceutical and Food Safety Bureau. **The japanese pharmacopoeia.** 16th ed. [Tokyo], 2011. 2319 p.

KANIKKANNAN, N. Technologies to improve the solubility, dissolution and bioavailability of poorly soluble drugs. **Journal of Analytical & Pharmaceutical Research**, Edmond, v. 7, n. 2, p. 00198-00295, 2018.

KAY, G. G. The effects of antihistamines on cognition and performance. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Saint Louis, v. 105, n. 6, p. 622-627, 2000.

KEMP, M. W.; NEWNHAM, J. P.; CHALLIS, J. G.; JOBE, A. H.; STOCK, S. J. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. **Human Reproduction Update**, Belgium, v. 22, n. 2, p. 240-259, 2015.

KHALILZADEH, E.; AXARPEY, F.; HAZRATI, R. The effect of histamine H₁ receptor antagonists on the morphine-induced antinociception in the acute trigeminal model of nociception in rats. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, Mumbai, v. 10, n. 1, p. 1-5, 2017.

KHOSHKHOO, S.; ANWAR, J. Crystallization of polymorphs: the effect of solvent. **Journal of Physics D: Applied Physics**, London, v. 26, n. 8B, p. B90-B93, 1993.

KOIDE, T.; FUKAMI, T.; HISADA, H.; INOUE, M.; CARRIERE, J.; HEYLER, R.; KATORI, N.; OKUDA, H.; GODA, Y. Identification of pseudopolymorphism of magnesium stearate by using low frequency raman spectroscopy. **Organic Process Research & Development**, Washington, v. 20, n. 11, p. 1906-1910, 2016.

KONGKATIP, N.; KONGKATIP, B.; NOIMAI, N. Synthesis of Betamethasone From the Waste of Thai Agave Sisalana. **Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry**, New York, v. 36, n.7, p. 865-874, 2006.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara.** 18. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 700 p.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica.** Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v. 1. p. 305-307.

LAGO, V. V.; PEREIRA, R. N.; BERTOL, C. D. Propriedades micromeríticas e análise físico-química de matérias-primas de alopurinol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 33, n. 3, p. 385-393, 2012.

LEDETI, I.; BOLINTINEANU, S.; VLASE, G.; CIRCIOBAN, D.; LEDETI, A.; VLASE, T.; SUTA, L.; CAUNII, A.; MURARIU, M. Compatibility study between

antiparkinsonian drug levodopa and excipients by FTIR spectroscopy, X-ray diffraction and thermal analysis. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 130, n. 1, p. 433-441, 2017.

LEDETI, I.; VLASE, G.; CIUCANU, I.; OLARIU, T.; FULIAS, A.; SUTA, L.; BELU, I. Analysis of solid binary system containing simvastatin. **Revista de Chimie**, Bucuresti, v. 66, n. 2, p. 240-243, 2015.

LEITE, R. S.; MACÊDO, R. O.; TORRES, S. M.; BATISTA, C. C. N.; BALTAZAR, L. O.; NETO, S. A. L.; SOUZA, F. S. Evaluation of thermal stability and parameters of dissolution of nifedipine crystals. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 111, n.3, p. 2117-2123, 2013.

LI, X.; PENG, H.; TIAN, B.; GOU, J.; YAO, Q.; TAO, X.; HE, H.; ZHANG, YU.; TANG, X.; CAI, C. Preparation and characterization of azithromycin – Aerosil 200 solid dispersions with enhanced physical stability. **International Journal of Pharmaceutics**, New York, v. 486, n. 1-2, p. 175-184, 2015.

LILTORP, K.; LARSEN, T. G.; WILLUMSEN, B.; HOLM, R.; Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, New York, v.55, n. 3, p. 424-428, 2011.

LIMA, I. P. B.; LIMA, N. G. P. B.; BARROS, D. M. C.; OLIVEIRA, T. S.; MENDONÇA, C. M. S.; BARBOSA, E. G.; RAFFIN, F. N.; MOURA, T. F. A. L.; GOMES, A. P. B.; FERRARI, M. ARAGÃO, C. F. S. Compatibility study between hydroquinone and the excipients used in semi-solid pharmaceutical forms by thermal and non thermal techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 120, n. 1, p. 719-732, 2015.

LIMA, J. P.; FREIRE, J. M.; ZEBIAN, K. K.; DELMONDES, P. H. Latenciação como técnica de direcionamento de fármacos. **Revista Eletrônica Univar**, Barra dos Garças, v. 1, n. 8, p. 47, 50, 2012.

LIN, K.; WANG, L. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. **Steroids**, Amsterdam, v. 111, p. 84-88, 2016.

LONGUI, C. A. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p. S163-S171, 2007. Suplemento.

LUIZ, H. V.; SILVA, T. N.; MANITA, I.; RAIMUNDO, L.; PORTUGAL, J. Síndrome de *Cushing* cíclica – apresentação de um caso clínico e revisão da literatura. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, Barcelona, v. 10, n. 2, p. 166-170, 2015.

MACÊDO, R. O.; NASCIMENTO, T. G.; VERAS, J. W. E. Compatibility and stability studies of propranolol hydrochloride binary mixtures and tablets for tg and dsc-photovisual. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 67, n. 1, p. 483-489, 2002.

MAHDY, A. M.; WEBSTER, N. R. Histamine and antihistamine. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine**, Abingdon, v. 15, n. 5, p. 250-255, 2014.

MALEATO de dexclorfeniramina + betametasona. Responsável técnico: Ronoel Caza de Dio. Hortolândia: EMS S/A, 2015. Bula de remédio.

MANDA, P.; POPESCU, C.; JULURI, A.; JANGA, K.; KAKULAMARRI, P.R.; NARISHETTY, S.; MURTHY, S. N.; REPKA, M. A. Micronized zaleplon delivery via orodispersible film and orodispersible tablets. **AAPS PharmSciTech**, New York, v. 19, n. 3, p. 1358-1966, 2018.

MARTICORENA-ÁLVAREZ, P.; GUIJARRO, J. G. Spectral domain optical coherence tomography in Celestone retinal toxicity. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología**, Madrid, v. 91, n. 3, 149-152, 2016.

MATABOSCH, X.; POZO, O. J.; MONFORT, N.; PÉREZ-MAÑÁ, C.; FARRÉ, M.; SEGURA, J.; VENTURA, R. Detection and characterization of betamethasone metabolites in human urine by LC-MS/MS. **Drug Testing and Analysis**, New York, v. 7, n. 8, p. 663-672, 2014.

MATJI, A.; CARVAJAL, L.; CONDE, F.; PEÑA, M. A.; DONATO, N.; SERRANO, D. R.; TORRADO, J. J. Effect of the characteristics of raw material ibuprofen on roller compaction and dissolution. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, Paris, v. 42, p. 237-244, 2017.

MEDEIROS, A. C. D.; CERVANTES, N. A. B.; GOMES, A. P. B.; MACÊDO, R. O. Thermal stability of prednisone drug and tablets. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 64, n. 2, p. 745-750, 2001.

MEDINA, D. A. V.; FERREIRA, A. P. G.; CAVALHEIRO, E. T. G. Thermal investigation on polymorphism in sodium saccharine. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 117, n. 1, p. 361-367, 2014.

MENDONÇA, C. M. S.; LIMA, I. P. B.; ARAGÃO, C. F. S. GOMES, A. P. B.; Thermal compatibility between hydroquinone and retinoic acid in pharmaceutical formulations. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 155, n. 3, p. 2277-2285, 2014.

NEIL, M. J. (Ed). **The Merck Index**. 15th ed. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co., Inc, 2013. p. 207-308.

NUELLE, C. W.; COOK, C. R.; STOKER, A. M.; COOK, J. L.; SHERMAN, S. L. In vitro toxicity of local anaesthetics and corticosteroids on supraspinatus tenocyte viability and metabolism. **Journal of Orthopaedic Translation**, Singapore, v.8, n. 1, p. 20-24, 2016.

NURMATOV, U. B.; RHATIGAN, E.; SIMONS, E. R.; SHEIKH, A. H₂-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, Mount Prospect, v. 112, n. 2, p. 126-131, 2014.

OLIVEIRA, G. G. G.; FEITOSA, A.; LOUREIRO, K.; FERNANDES, A. R.; SOUTO, E. B.; SEVERINO, P. Compatibility study of paracetamol, chlorpheniramine maleate and phenylephrine hydrochloride in physical mixtures. **Saudi Pharmaceutical Journal**, Riyadh, v. 25, n. 1, p. 99-103, 2017.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011.

OLIVEIRA, P. F. M.; WILLART, J.; SIEPMANN, J.; SIPEMANN, F.; DESCAMPS, M. Using milling to explore physical states: the amorphous and polymorphic forms of dexamethasone. **Crystal Growth & Design**, Washington, v. 18, n. 3, p. 1748-1757, 2018.

PARSONS, M. E.; GANELLIN, R. Histamine and its receptors. **British Journal of Pharmacology**, Basingstoke, v. 147, p. 127-135, 2006. Supplement 1.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. 4 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 716 p.

PERES-FILHO, M. J.; GAETI, M. P. N.; OLIVEIRA, S. R.; MARRETO, R. N.; LIMA, E. M. Thermoanalytical investigation of olanzapine compatibility with excipients used in solid oral dosage forms. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 104, n.1, p. 255–260, 2011.

PETERSEN, M.C.; NATION, R. L.; MCBRIDE, W. G.; ASHLEY, J. J.; MOORE, R. G. Pharmacokinetics of betamethasone in healthy adults after intravenous administration. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlim, v. 25, n. 5, p. 643-650, 1983.

PINTO, M. F.; MOURA, E. A.; SOUZA, F. S.; MACÊDO, R.O. Thermal compatibility studies of nitroimidazoles and excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 102, n. 1, p. 323-329, 2010.

PIRES, S. A.; MUSSEL, W. N.; YOSHIDA, M. I. Solid-state characterization and pharmaceutical compatibility between citalopram and excipients using thermal and non-thermal techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 127, n. 1, p. 535-542, 2017.

PIZZOL, T. S. D.; TAVARES, N. U. L.; BERTOLDI, A. D.; FARIAS, M. R.; ARRAIS, P. S. D.; RAMOS, L. R.; OLIVEIRA, M. A.; LUIZA, V. L.; MENGUE, S. S.; Uso de medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica entre crianças no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, p. 1-12, 2016. Suplemento 2.

POGODA, D.; JANCZAK, J.; ADRABINSKA, V. V. New polymorphs of an old drug: conformational and synthon polymorphism of 5-nitrofurazone. **Acta Crystallographica Section B**, Copenhagen, v. 72, p. 263-273, 2016.

RAMOS, L. A. **Investigação do comportamento térmico e de polimorfismo do anti-histamínico loratadina**. 2011. Tese (Doutorado em Química). Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 829 p.

RASENACK, N.; MÜLLER, B. W. Dissolution rate enhancement by in situ micronization of poorly water-soluble drugs. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 19, n. 12, p. 1894-1900, 2002.

REDRUELLO, B.; LADERO, V.; DEL RIO, B. FERNÁNDEZ, M.; CRUZ MARTÍN, M.; ALVAREZ, M. A. A UHPLC method for the simultaneous analysis of biogenic amines, aminoacids and ammonium ions in beer. **Food Chemistry**, New York, v.17, n. 15, p. 117-124, 2016.

RODRIGUES, S. C. **Efeitos da pinealectomia e do bloqueio da sinalização do receptor de glicocorticóides sobre as funções metabólicas e inflamatórias hepáticas**. 2015. Tese (Doutorado em Ciências). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

ROSE, J. Q.; YURCHAK, A. M.; MEIKIE, A. W.; JUSKO, W. J. Effect of smoking on prednisone, prednisolone, and dexamethasone pharmacokinetics. **Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics**, New York, v. 9, n. 1, p. 1-14, 1981.

ROUMELI, E.; TSIAPRANTA, A.; PAVLIDOU, E.; VOURLIAS, G.; KACHRIMANIS, K.; BIKIARIS, D.; CHRISAFIS, K. Compatibility study between tandrolapril and natural excipients used in solid dosage form. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 111, n. 3, p. 2109-2115, 2013.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6th ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2009.

SAKAE, T. M.; MAURICI, R.; TREVISOL, D. J.; PIZZICHINI, M. M. M.; PIZZICHINI, E. Efeitos da prednisona na bronquite eosinofílica na asma: revisão sistemática e meta-análise. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 40, n. 5, p. 552-563, 2014.

SALVI, S. T. B.; ISSA, M. G.; TITA, D. L.; PERRUCCI, N. A. F.; SANTOS, C. O. P.; ANTONIO, S. G. Análise de polimorfismo em comprimidos de espironolactona, por difração de raios X, método de Rietveld e ensaios de dissolução. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 36, 2015. Suplemento 1.

SANTANA, C. P.; FERNANDES, F. H. A.; BRANDÃO, D. O.; SILVA, P. C. D.; CORREIA, L. P.; NÓBREGA, F. P.; MEDEIROS, F. D.; DINIZ, P. H. G. D.; VÉRAS, G.; MEDEIROS, A. C. D. Compatibility study of dry extract of *Ximenia americana* L. and pharmaceutical excipients used in solid state. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 133, n. 1, p. 603-617, 2018.

SAUSEN, T. R.; MAYORGA, P. Excipiente para a produção de comprimidos por compressão direta. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v. 25, n. 4, p. 199-205, 2013.

SCHONEVELD, O. J. L. M.; GAEMERS, I. C.; LAMERS, W. H. Mechanisms of glucocorticoid signalling. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1680, n. 2, p. 114-128, 2004.

SHEKUNOV, B. Y; YORK, P. Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design. **Journal of Crystal Growth**, New York, v. 211, n. 1-4, p. 122-136, 2000.

SILVA, G.; IHA, K. Polimorfismo: caracterização e estudo das propriedades de uma fase cristalina. **Journal of Aerospace technology and management**, São José dos Campos, v. 2, n. 3, p. 331-338, 2010.

SILVA, J. A. P. Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 876, p. 102-118, 1999.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 6. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2006. 530 p.

SIMONS, F. E. R. Advances in H₁-antihistamines. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 351, p. 2203-2217, 2004.

SINCLAIR, J. G. Antihistamine-monoamino oxidase inhibitor interaction in rabbits. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, v. 24, p. 955-961, 1972.

TELEGINSKI, L. K.; MACIEL, A. B.; MENDES, C.; SILVA, M. A. S.; BERNARDI, L. S.; OLIVEIRA, P. R. Fluconazole – excipient compatibility studies as the first step in the development of a formulation candidate for biowaiver. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 120, n. 1, p. 771-781, 2015.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **United States Pharmacopeia - USP**. 35th ed. Rockville, 2012. v. 2, p. 2221-3891.

TITA, B.; FULIAS, A.; BANGUR, G.; MARIAN, E.; TITA, D. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, New York, v. 56, n. 2, p. 221-227, 2011.

TITA, D.; JURCA, T.; FULIAS, A.; MARIAN, E.; TITA, B. Compatibility study of the acetylsalicylic acid with different solid dosage forms excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 112, n. 1, p. 407-419, 2013.

VERONEZ, I. P.; DANIEL, J. S. P.; GARCIA, J. S.; TREVISAN, M. G. Characterization and compatibility study of desloratadine. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 115, n. 3, p. 2407-2414, 2014.

VIANA, O. S.; JÚNIOR, J. B.; SILVA, R. M. F.; MEDEIROS, F. P. M.; JÚNIOR, S. G.; ALBUQUERQUE, M. M.; NETO, P. J. R. Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirenz – terapia anti-HIV. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 505-511, 2006.

WANDALSEN, G. F.; MIRANDA, C.; ENSINA, L. F.; SANO, F.; AMAZONAS, R. B.; SILVA, J. M.; SOLÉ, D. Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, 2016. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869416301732?via%3Dihub>. Acesso em: 10 de outubro de 2017.

WANG, S.; SHI, Y.; WEISHENG, T. A formal synthesis of betamethasone. **Chinese Journal of Chemistry**, Beijing, v. 33, n. 6, p. 637-642, 2015.

WESOLOWSKI, M.; ROJEK, B. Thermogravimetric detection of incompatibilities between atenolol and excipients using multivariate techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Dordrecht, v. 113, n. 1, p. 169-177, 2013.

WU, Y.; LEVONS, J.; NARANG, A. S.; RAGHAVAN, K.; RAO, V. M. Reactive impurities in excipients: profiling, identification and mitigation of drug–excipient incompatibility. **AAPS PharmSciTech**, Dordrecht, v. 12, n. 4, p. 1248-1263, 2011.

YANAI, K.; YOSHIKAWA, T.; YANAI, A.; NAKAMURA, T.; IIDA, T.; LEURS, R.; TASHIRO, M. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. **Pharmacology and Therapeutics**, Kansas City, v. 178, p. 148-156, 2017.

YOSHIDA, S. Y.; SILVA, A. P. D.; RIBEIRO, A. P.; AQUINO, C. V. A.; OLIVEIRA, D. M.; SOUZA, P. G. S. Orientação farmacêutica na prevenção da rinite alérgica. **Pesquisa e Ação**, Mogi das Cruzes, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2016.