



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

WIDSON MICHAEL DOS SANTOS

**COMPATIBILIDADE FARMACÊUTICA E CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO
SÓLIDO DE DEXAMETASONA**

CAMPINA GRANDE

2019

WIDSON MICHAEL DOS SANTOS

**COMPATIBILIDADE FARMACÊUTICA E CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO
SÓLIDO DE DEXAMETASONA**

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. Francinalva Dantas de Medeiros

Co-orientadora: Prof^ª. Dra Ana Cláudia Dantas de Medeiros

CAMPINA GRANDE

2019

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.

S237c Santos, Widson Michael dos.
Compatibilidade farmacêutica e caracterização do estado sólido de dexametasona [manuscrito] / Widson Michael dos Santos. - 2019.
87 p. : il. colorido.
Digitado.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2019.
"Orientação : Profa. Dra. Francinalva Dantas de Medeiros, UFCG - Universidade Federal de Campina Grande."
"Coorientação: Profa. Dra. Ana Cláudia Dantas de Medeiros, Departamento de Farmácia - CCBS."
1. Dexametasona. 2. Glicocorticoides. 3. Recristalização.
4. Polimorfismo. I. Título


21. ed. CDD 615.1

WIDSON MICHAEL DOS SANTOS

**COMPATIBILIDADE FARMACÊUTICA E CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO
SÓLIDO DE DEXAMETASONA**

Aprovado em: 15/02/2019

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof.^a Dra. Francinalva Dantas de Medeiros – Orientadora
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UEPB



Profa. Dra Ana Cláudia Dantas de Medeiros – Co-orientadora
Universidade Estadual da Paraíba



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



Prof.^a Dra Lidiane Pinto Correia – Examinadora Interna
Universidade Estadual da Paraíba

“Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fiéis a nós mesmos.”

Friedrich Nietzsche

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Francinalva Medeiros, por todos os ensinamentos acadêmicos e, sobretudo, humanos. Muito obrigado pela parceria e amizade. Seremos resistência!

À minha co-orientadora, Ana Cláudia Medeiros, por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa e por todas as contribuições que fizeram este trabalho possível.

À banca examinadora, pela atenção e disponibilidade para avaliação deste trabalho.

À CAPES, pela concessão da bolsa.

À Prof. Marta Maria da Conceição (UFPB), por sua imensa generosidade e disponibilidade. As suas contribuições foram responsáveis por mais da metade deste trabalho.

À Lidiane Correia, Demis Melo e Paulo Dantas (CERTBIO/UEPB) pela parceria e suporte para a realização das análises térmicas e espectroscópicas.

Ao Professor Hugo Miguel Lisboa Oliveira (LEA/UFCG), pela disponibilidade para realização da análise morfológica.

À minha orientadora da graduação, Prof. Flávia Carolina Alonso Buriti, por ter despertado em mim o amor pela pesquisa científica.

Aos meus colegas de mestrado, em especial a Layla Maria, Ítala Samara, Thayse Medeiros e Débora Dantas.

À Dilma de Alcântara, por facilitar os processos burocráticos e pelas longas conversas e conselhos.

Ao Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM), meu ambiente de pesquisa. Aos Professores Germano Vêras e Felipe Hugo, pelo apoio durante as análises. Aos companheiros de bancada, em especial Angélica Pereira, Paloma Lima, Naara Felipe, Natália Lira e Milena Nogueira.

À minha mãe, Maria de Fátima Santos, cujo amor por mim superou todas as grandes dificuldades para me criar. Cresci a tendo como maior referência e na minha carreira acadêmica não será diferente. Desde muito pequeno, assistia suas aulas para não ficar sozinho em casa. Aprendi com ela que a profissão de professor não pode ser qualificada em apenas um adjetivo. Sempre tive ótimos professores na escola/universidade, mas também tive a tremenda sorte de ter uma maravilhosa professora como mãe.

À minha avó, Maria de Lourdes dos Santos, por tanto amor que não cabe no peito e não pode ser explicado em poucas palavras. *“Maria, Maria. Quem traz na pele essa marca possui a estranha mania de ter fé na vida”*.

À minhas irmãs, Fabiana e Emily, por serem minhas melhores amigas. Com vocês aprendi que amor e cumplicidade existem juntos.

Ao Charles Almeida, o melhor amigo que a vida me deu. Gratidão pela generosidade imensa, pelo apoio em todos os momentos e, sobretudo, por me ensinar tanto sobre tanta coisa. *'A felicidade só é real quando compartilhada'*.

Aos grandes amigos que o meio acadêmico me trouxe e que eu levarei por toda a vida, em especial Fernanda Nóbrega, Maísa Soares, Jéssica Cabral e Lucas Almeida. E também aos grandes amigos da vida, em especial Luana Noblat e Adrainne Veloso. Gratidão por todo o companheirismo meio a rotina acadêmica muitas vezes exaustiva, por compartilharem dos mesmos sorrisos e dos mesmos choros; e por todas as noites de vinhos e conversas.

A Deus, por proteger e guiar cada um dos meus passos.

A todos, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

A dexametasona é um glicocorticoide sintético amplamente utilizado no tratamento de condições inflamatórias agudas e crônicas, doenças autoimunes, alguns tipos de câncer, e várias outras patologias. É comercializada no mundo inteiro, principalmente em formas farmacêuticas sólidas. Existem poucas informações na literatura sobre as propriedades do estado sólido deste fármaco, incluindo estrutura cristalina e ocorrência de polimorfismo. Além disso, não há dados sobre a influência de excipientes farmacêuticos sobre as propriedades físico-químicas da dexametasona. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a compatibilidade da dexametasona com excipientes utilizados em formas farmacêuticas sólidas e investigar a ocorrência de formas polimórficas. O estudo de compatibilidade foi conduzido a partir do preparo de misturas binárias (1:1; m/m) de dexametasona com 12 excipientes. As misturas foram analisadas pelas técnicas de TG, DTA, FTIR e DRX. O *screening* de formas polimórficas foi realizado através da metodologia de recristalização em solventes. Os cristais obtidos foram caracterizados através das técnicas de TG, DSC, DRX, FTIR e MEV. A estabilidade térmica da dexametasona não foi alterada pelos excipientes testados, conforme apontado pelas curvas de TG. As curvas de DTA indicaram indícios de interações com amido de milho, amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina 101 e 102, estearato de magnésio, manitol e polivinilpirrolidona. O perfil de absorção no infravermelho e o padrão difratométrico do fármaco não foram alterados nas misturas binárias, indicando que as interações verificadas por DTA provavelmente foram induzidas pelo aquecimento. A metodologia de recristalização em solventes utilizada para pesquisa de polimorfos gerou amostras sólidas de dexametasona com diferentes perfis cristalinos, sendo a maioria associada a uma mistura das formas polimórficas A e B. Considerando os resultados obtidos, foi possível determinar que alguns dos excipientes avaliados devem ser utilizados cautelosamente em formulação sólidas, especialmente as que utilizam aquecimento durante o processo de produção. O *screening* de polimorfismo permitiu inferir que diferentes solventes e condições de temperatura afetam a estrutura cristalina da dexametaxona.

Palavras-chave: glicocorticoides; compatibilidade IFA-excipiente; polimorfismo; recristalização.

ABSTRACT

Dexamethasone is a synthetic glucocorticoid drug widely used in the treatment of acute and chronic inflammatory conditions, autoimmune diseases, some cancers, and several other pathologies. It is widely marketed worldwide, especially in solid dosage forms. There is little information in the literature about its solid state properties, including crystal lattice and polymorphism occurrence. In addition, there are no studies about the influence of pharmaceutical excipients on its physicochemical properties. Thus, this study aimed to evaluate dexamethasone compatibility with excipients commonly used in solid dosage forms and to investigate the occurrence of polymorphic forms. Compatibility study was conducted from the preparation of binary mixtures (1: 1; m / m) of dexamethasone with 12 excipients. Binary mixtures were analyzed by TG, DTA, FTIR and XRD techniques. The screening of polymorphic forms was performed through the solvent recrystallization methodology. The obtained crystals were characterized by TG, DSC, XRD, FTIR and MEV techniques. Thermal stability of dexamethasone was not altered by the excipients tested, as indicated by TG curves. DTA curves showed interactions signs with microcrystalline cellulose 101 and 102, magnesium stearate, mannitol and polyvinylpyrrolidone. Drug infrared absorption profile and XRD pattern were not altered in the binary mixtures, confirming that the interactions verified by DTA technique were probably heat-induced. Solvent recrystallization methodology produced solid samples of dexamethasone with different crystalline profiles, most of them associated with a mixture of polymorphic forms A and B. Based in our results, some of the tested excipients should be cautiously used in solid pharmaceutical dosages, especially those with heat-based manufacturing processes. Polymorphism screening pointed that different solvents and temperature conditions affect the crystalline structure of dexametaxone.

Keywords: glucocorticoids; API-excipient compatibility; polymorphism; recrystallization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química da dexametasona.....	19
Figura 2 – Esquematização dos tipos de sólidos farmacêuticos.....	24
Figura 3 – Diagrama de fases de sistemas polimorfos enantiotrópicos (A) e monotrópicos (B)	25
Figura 4 – Etapas gerais de um processo de cristalização em solventes aplicado para a pesquisa de polimorfos.....	27
Figura 5 – Curvas de TG/DTG (A) e DTA (B) de DEX.....	34
Figura 6 – Espectro de FTIR de DEX.....	35
Figura 7 – Padrão difratométrico de DEX.....	36
Figura 8 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+AM.....	37
Figura 9 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+APG.....	37
Figura 10 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+AGS.....	38
Figura 11 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+CM101.....	39
Figura 12 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+CM102.....	40
Figura 13 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+CCS.....	41
Figura 14 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+DC.....	42
Figura 15 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+EM.....	42
Figura 16 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+LAC.....	43
Figura 17 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+MAN.....	44
Figura 18 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+PVP.....	45
Figura 19 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+TAL.....	46
Figura 20 – Espectros de FTIR das misturas binárias de DEX com os excipientes AM (A) e APG (B).....	49
Figura 21 – Espectros de FTIR das misturas binárias de DEX com os excipientes AGS (A) e CCS (B).....	50
Figura 22 – Espectros de FTIR das misturas binárias de DEX com os excipientes CM101 (A) e CM102 (B).....	50
Figura 23 – Espectros de FTIR das misturas binárias de DEX com os excipientes DC (A) e EM (B).....	51
Figura 24 – Espectros de FTIR das misturas binárias de DEX com os excipientes LAC (A) e MAN (B).....	52
Figura 25 – Espectros de FTIR das misturas binárias de DEX com os excipientes PVP (A) e TAL (B).....	53

Figura 26 – Difratoogramas das misturas binárias de DEX com os excipientes AM (A), APG (B), AGS (C), CCS (D), CM101 (E) e CM102 (F).....	54
Figura 27 – Difratoogramas das misturas binárias de DEX com os excipientes DC (A), EM (B), LAC (C), MAN (D), PVP (E) e TAL (F)	55
Figura 28 – Curvas termogravimétricas das amostras sólidas de DEX obtidas por recristalização em acetona, acetonitrila, metanol e etanol.....	58
Figura 29 – Curvas de DSC de DEX.IFA e das amostras sólidas obtidas por recristalização em acetona e metanol	61
Figura 30 – Curvas de DSC das amostras sólidas obtidas por recristalização em metanol e etanol	62
Figura 31 – Difratoogramas das amostras sólidas obtidas por recristalização em acetona.....	63
Figura 32 – Difratoogramas das amostras sólidas obtidas por recristalização em acetonitrila	64
Figura 33 – Difratoogramas das amostras sólidas obtidas por recristalização em metanol	65
Figura 34 – Difratoogramas das amostras sólidas obtidas por recristalização em etanol	65
Figura 35 – Espectros de ATR-FTIR das amostras sólidas obtidas por recristalização em acetonitrila	68
Figura 36 – Espectros de ATR-FTIR das amostras sólidas obtidas por recristalização em acetona	69
Figura 37 – Espectros de ATR-FTIR das amostras sólidas obtidas por recristalização em etanol.....	69
Figura 38 – Espectros de ATR-FTIR das amostras sólidas obtidas por recristalização em metanol	70
Figura 39 – Micrografias de DEX.IFA e das amostras sólidas obtidas por recristalização em acetona.....	73
Figura 40 – Micrografias das amostras sólidas obtidas por recristalização em acetonitrila	74
Figura 41 – Micrografias das amostras sólidas obtidas por recristalização em metanol.....	75
Figura 42 – Micrografias das amostras sólidas obtidas por recristalização em etanol.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Especificações dos excipientes farmacêuticos selecionados para o estudo de compatibilidade	30
Tabela 2 – Parâmetros termogravimétricos de DEX, excipientes farmacêuticos e suas misturas binárias.....	47
Tabela 3 – Parâmetros térmicos (DTA) de DEX, excipientes farmacêuticos e suas misturas binárias.....	48
Tabela 4 – Picos de difração de DEX no IFA e nas misturas binárias com excipientes farmacêuticos.....	56
Tabela 5 – Amostras sólidas de DEX obtidas por recristalização em diferentes solventes e condições de temperatura	57
Tabela 6 – Parâmetros termogravimétricos das amostras sólidas de DEX	59
Tabela 7 – Dados calorimétricos das amostras sólidas de DEX.....	60
Tabela 8 – Picos de difração (2θ) das amostras sólidas de DEX.....	66
Tabela 9 – Bandas de absorção das amostras sólidas de DEX.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AGS	Amidoglicolato de sódio
AM	Amido de milho
APG	Amido pré-gelatinizado
ATR-FTIR	Espectroscopia do Infravermelho por Transformada de Fourier com Refletância Total Atenuada
CCS	Croscarmelose sódica
CM101	Celulose microcristalina 101
CM102	Celulose microcristalina 102
DC	Dióxido de silício coloidal
DEX	Dexametasona
DEX.ACN.AMB	Amostra sólida de dexametasona obtida em acetonitrila na condição de temperatura ambiente
DEX.ACN.EST	Amostra sólida de dexametasona obtida em acetonitrila na condição de aquecimento em estufa
DEX.ACN.GEL	Amostra sólida de dexametasona obtida em acetonitrila na condição de resfriamento em geladeira
DEX.ACT.AMB	Amostra sólida de dexametasona obtida em acetona na condição de temperatura ambiente
DEX.ACT.EST	Amostra sólida de dexametasona obtida em acetona na condição de aquecimento em estufa
DEX.IFA	Amostra comercial de dexametasona
DEX.MEOH.AMB	Amostra sólida de dexametasona obtida em metanol na condição de temperatura ambiente
DEX.MEOH.EST	Amostra sólida de dexametasona obtida em metanol na condição de aquecimento em estufa
DEX.MEOH.GEL	Amostra sólida de dexametasona obtida em metanol na condição de resfriamento em geladeira
DEX.OH.AMB	Amostra sólida de dexametasona obtida em etanol na condição de temperatura ambiente
DEX.OH.EST	Amostra sólida de dexametasona obtida em etanol na condição de aquecimento em estufa

DEX.OH.GEL	Amostra sólida de dexametasona obtida em etanol na condição de resfriamento em geladeira
DRX	Difração de raios X
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTA	Análise Térmica Diferencial
DTG	Termogravimetria Derivada
DTG _{pico}	Temperatura de um pico da curva de termogravimetria derivada
EM	Estearato de magnésio
FTIR	Espectroscopia do Infravermelho por Transformada de Fourier
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IV	Infravermelho
KBR	Brometo de potássio
LAC	Lactose
MAN	Manitol
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
PVP	Polivinilpirrolidona K-30
TAL	Talco
TG	Análise Termogravimétrica
T _{onset}	Temperatura de início de um evento térmico
T _{pico}	Temperatura do pico
ΔH	Entalpia
Δm	Percentual de perda de massa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral.....	17
2.2 Objetivos específicos.....	17
3 REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1 Glicocorticoides.....	18
3.2 Características físico-químicas e formas farmacêuticas da dexametasona.....	19
3.3 Estudos de pré-formulação	20
3.3.1 Interações IFA-excipientes	20
3.3.2 Estudos de compatibilidade IFA-excipiente	21
3.3.3 Polimorfismo em insumos farmacêuticos ativos	23
3.3.4 Termodinâmica dos polimorfos.....	25
3.3.5 Investigação de polimorfismo.....	26
3.3.5.1 Cristalização em solventes	26
3.3.5.2 Métodos de caracterização.....	28
4 METODOLOGIA	30
4.1 Estudo de compatibilidade farmacêutica	30
4.1.1 Materiais	30
4.1.2 Misturas físicas	30
4.1.3 Termogravimetria (TG)	31
4.1.4 Análise térmica diferencial (DTA).....	31
4.1.5 Espectroscopia do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	31
4.1.6 Difração de raios X (DRX)	31
4.2 Caracterização do estado sólido de DEX.....	32
4.2.1 Recristalização em diferentes solventes	32
4.2.2 Termogravimetria (TG)	32
4.2.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	32
4.2.4 Difração de raios X (DRX)	33
4.2.5 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier com refletância total atenuada (ATR-FTIR).....	33
4.2.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	33

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5.1 Caracterização do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) de DEX	34
<i>5.1.1 Perfil térmico de DEX</i>	34
<i>5.1.2 Perfil de absorção no IV de DEX</i>	35
<i>5.1.3 Padrão difratométrico de DEX</i>	35
5.2 Compatibilidade com excipientes farmacêuticos	36
<i>5.1.2 Compatibilidade térmica</i>	36
<i>5.1.4 Compatibilidade por FTIR</i>	49
<i>5.1.5 Compatibilidade por DRX</i>	53
5.2 Caracterização do estado sólido	57
<i>5.2.1 Recristalização em solventes</i>	57
<i>5.2.2 Análise térmica das amostras sólidas</i>	57
<i>5.2.3 Difração de raios X das amostras sólidas</i>	63
<i>5.2.4 Análise espectroscópica (ATR-FTIR) das amostras sólidas</i>	67
<i>5.2.5 Morfologia das amostras sólidas</i>	71
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de uma forma farmacêutica requer uma série de investigações rigorosas, denominadas estudos de pré-formulação, sobre as diversas propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas do insumo farmacêutico ativo (IFA) e dos excipientes (BANDOPADHYAY et al., 2018). A Conferência Internacional de Harmonização de Exigências Técnicas para o Registro de Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH), através do guia Q8(R2), estabelece que os estudos de pré-formulação são importantes para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos de qualidade e definem o melhor processo de produção para garantir o desempenho desejado do produto (INTERNATIONAL CONFERENCE HARMONISATION, 2009).

Os estudos de compatibilidade IFA-excipientes constituem uma das principais e mais importantes etapas dos estudos de pré-formulação. Durante o processo de fabricação e/ou armazenamento de medicamentos, interações químicas e físicas podem ocorrer entre IFAs e excipientes, comprometendo a qualidade, estabilidade, segurança e eficácia terapêutica. Dessa forma, os estudos de compatibilidade compreendem a investigação detalhada dessas interações e são essenciais para seleção racional da formulação adequada. Esses estudos são fortemente recomendados pelas agências regulatórias e devem ser conduzidos não apenas durante o desenvolvimento de novos medicamentos, mas também durante a formulação de produtos genéricos de medicamentos já comercializados (BANDOPADHYAY et al., 2018; DANIEL et al., 2013; JONES, 2018; ICH, 2009). Na literatura, estudos recentes apontam interações IFA-excipiente em medicamentos já inseridos no mercado (SILVEIRA et al., 2018; SILVA et al., 2017; SILVA et al., 2016).

O polimorfismo – habilidade de um composto existir em duas ou mais formas cristalinas – foi descoberto há quase 200 anos, porém apenas na década de 90 passou a ganhar espaço no meio científico. Estima-se que, entre 1966-2013, mais de 6 mil patentes relacionadas a polimorfos foram registradas mundialmente (CRUZ-CABEZA; REUTZEL-EDENS; BERNSTEIN, 2015). Esse fenômeno tem impacto nas diversas propriedades de um IFA, incluindo na dissolução e biodisponibilidade e, por isso, deve ser investigado rigorosamente (BHARATE; VISHWAKARMA, 2013). Há um crescente interesse, por parte dos pesquisadores e das indústrias farmacêuticas, no estudo de polimorfismo em IFAs já comercializados, com a intenção principal de encontrar novos polimorfos com propriedades biofarmacêuticas e tecnológicas melhoradas. Ao mesmo tempo, as agências regulatórias têm

alertado sobre os diversos impactos deste fenômeno aos produtos farmacêuticos (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2007; SAIFEE et al., 2009).

Dexametasona é um fármaco da classe dos glicocorticoides utilizado para o tratamento de condições inflamatórias crônicas e agudas, doenças autoimunes, alguns tipos de câncer e várias outras patologias. Atua nos receptores de glicocorticoides e, por meio de diversos mecanismos complexos, modifica a transcrição genética, aumentando as proteínas anti-inflamatórias e diminuindo os níveis de proteínas pró-inflamatórias (KEENAN et al., 2015; STAHN et al., 2007). É amplamente comercializada sob diversas formas farmacêuticas, incluindo comprimidos orais; soluções oftálmicas, intramusculares, intravenosas, intralesionais e intra-articulares; e elixires orais (DRUGBANK, 2019).

Até o momento, não há informações na literatura sobre a compatibilidade de dexametasona com excipientes farmacêuticos. Além disso, no Brasil, os medicamentos comercializados antes da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não foram submetidos a estudos de pré-formulação adequados devido às ineficientes legislações sanitárias vigentes na época. Também não foram encontrados estudos que investiguem a influência dos solventes na estrutura cristalina deste IFA. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a compatibilidade de dexametasona com excipientes e investigar possíveis formas polimórficas através da cristalização em solventes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a compatibilidade de dexametasona com excipientes farmacêuticos e investigar possíveis formas polimórficas em diferentes condições de recristalização.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o insumo farmacêutico ativo de dexametasona por diferentes técnicas analíticas;
- Conduzir estudo de compatibilidade com excipientes comumente utilizados em formas farmacêuticas sólidas de uso oral;
- Investigar possíveis formas polimórficas de dexametasona (*screening*) através de diferentes condições de recristalização em solventes;
- Realizar caracterização do estado sólido das amostras obtidas por recristalização.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Glicocorticoides

Os glicocorticoides são hormônios esteroides sintetizados nas glândulas adrenais a partir da estimulação eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Sinais de estresse internos e externos estimulam a liberação do hormônio liberador de corticotrofina pelo hipotálamo, o qual atua na glândula pituitária estimulando a síntese e liberação do hormônio adrenocorticotrófico. Este hormônio, por sua vez, atua no córtex adrenal para estimular a síntese e liberação de glicocorticoides nas glândulas adrenais. Os glicocorticoides estão envolvidos em diversos processos fisiológicos, incluindo metabolismo da glicose e lipídios, regulação das respostas imunes, função cardiovascular, reprodução e cognição (BOSSCHER; BERGHE; HAEGEMAN, 2000; OAKLEY; CIDLOWSKI, 2013).

O cortisol, também denominado cortisona, é o principal representante dos glicocorticoides endógenos. Foi inicialmente isolado entre os anos 1936-1940, e sintetizado pela primeira vez em 1937 pelo pesquisador Reichstein. Após aproximadamente 10 anos, os glicocorticoides foram inseridos na clínica médica e ganharam amplo espaço no tratamento de diversas doenças. Os primeiros glicocorticoides sintéticos surgiram nos anos 1950-1960, com grande destaque para a prednisolona e metilprednisolona devido às potências terapêuticas superiores (STAHN et al., 2007).

Estes fármacos são amplamente utilizados no tratamento de condições inflamatórias crônicas e agudas, doenças autoimunes, alguns tipos de câncer e várias outras patologias. Atuam nos receptores de glicocorticoides e, através de diversos mecanismos complexos, modificam a transcrição genética. Desta forma, alterações na codificação de proteínas resultam no aumento dos níveis de proteínas anti-inflamatórias e diminuição das proteínas pró-inflamatórias. Por exemplo, os glicocorticoides inibem a translocação nuclear e a função de diversos fatores de transcrição de proteínas pró-inflamatórias, incluindo interleucina 1, interleucina 2, fator de necrose tumoral α , interferon γ e prostaglandinas (KEENAN et al., 2015; STAHN et al., 2007).

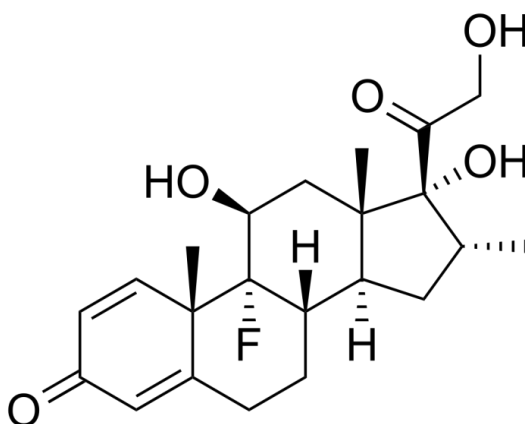
Dentre os diversos glicocorticoides sintéticos utilizados na clínica médica, a dexametasona destaca-se devido à potência 20 a 30 vezes maior que o cortisol endógeno e 4-5 vezes maior que a prednisolona. O tempo de meia-vida biológica de dexametasona varia entre 35 e 55 horas, comparado a 12-36 horas para prednisolona e metilprednisolona (ABAYA;

JONES; ZORC, 2018; GRODZINSKY et al., 2017). Apesar das várias vantagens frente a outros glicocorticoides sintéticos, a dexametasona é associada a efeitos adversos mais severos resultantes de altas dosagens ou uso prolongado, incluindo resistência à insulina, hiperglicemia, mudanças de peso, hiperlipidemia, hipertensão, desordens hidroeletrólíticas, úlcera péptica e outros (MALKAWI et al., 2018).

3.2 Características físico-químicas e formas farmacêuticas da dexametasona

A dexametasona, nome químico 9-flúor-11 β ,17,21-triidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (C₂₂H₂₉FO₅), é um derivado núcleo ciclopentanoperidrofenantreno e isômero da betametasona (Figura 1). Estão presentes na sua estrutura: 22 átomos de carbono, dupla ligação entre os átomos C-4 e C-5, um grupo cetona no C-3 e um grupo α -cetol no C-20 e C-21, um átomo de oxigênio no C-11, um α -cetol (OH) em C-17 e um átomo de flúor em C-9, todos essenciais para atividade adrenocortical (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2011).

Figura 1 – Estrutura química da dexametasona



Fonte: Autor (2019).

É caracterizada como um pó cristalino branco ou quase branco, praticamente insolúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol e pouco solúvel em cloreto de metileno. Funde e decompõe-se em 255 °C. Possui poder rotatório específico de +72° a 80°, em relação à substância dessecada (FARMACOPEIA..., 2010). A dexametasona é comercializada na forma de comprimidos de uso oral; soluções de uso oftálmico, intramuscular, intravenoso, intralesional e intra-articular; e elixires de uso oral (DRUGBANK, 2019).

3.3 Estudos de pré-formulação

Os estudos de pré-formulação envolvem uma série de investigações que visam à formulação racional de um insumo farmacêutico ativo (IFA). Nesses estudos, as características físico-químicas e biofarmacêuticas do IFA são avaliadas rigorosamente. Alguns dos parâmetros analisados incluem solubilidade, taxa de dissolução, estabilidade, lipofilicidade, permeabilidade, propriedades do estado sólido, propriedades de superfície, tamanho e formato de partículas, entre vários outros. O conhecimento dessas propriedades contribui para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica robusta, adequadas para escalonamento industrial e com as características de biodisponibilidade desejadas (BHARATE; BHARATE; BAJAJ, 2010; TONG; WEN, 2018). Os estudos de compatibilidade IFA-excipiente e as investigações de polimorfismo compreendem as principais etapas dos estudos de pré-formulação e serão revisados detalhadamente nas seções a seguir.

3.3.1 Interações IFA-excipientes

Os excipientes farmacêuticos são definidos como qualquer componente adicionado a uma formulação além do IFA. Possuem diversas propriedades funcionais em um produto farmacêutico, incluindo auxiliar o processo de fabricação, veicular e proteger o IFA, melhorar administração, estabilidade, biodisponibilidade e aceitabilidade do paciente; além de garantir a liberação e eficácia do ativo durante armazenamento e uso (YU et al., 2014). As categorias funcionais de excipientes utilizados em comprimidos incluem diluentes, aglutinantes, desintegrantes, antiaderentes, lubrificantes, corantes, agentes de revestimento e outros (LEE, 2008).

A maioria dos excipientes não participa diretamente do efeito farmacológico, porém quando não são selecionados de forma racional podem interferir nas propriedades dos IFAs. Durante a produção ou armazenamento do medicamento, os excipientes podem interagir e ocasionar alterações nas propriedades físicas, químicas e terapêuticas do IFA (CHADHA; BHANDARI, 2014).

Essas interações são classificadas como físicas ou químicas. Nas interações físicas não ocorrem ligações químicas ou modificações da estrutura molecular do IFA, mas são caracterizadas por alterações de características físico-químicas como solubilidade, taxa de dissolução e, conseqüentemente, diminuição da biodisponibilidade. Interações físicas também

podem modificar as características organolépticas da formulação, como cor, odor e sabor, além de alterar a liberação do fármaco, forma polimórfica, resistência à tração, cristalização de sistemas amorfos, entre outros (CHADHA; BHANDARI, 2014; NARANG; DESAI; BADAWY, 2012).

As interações químicas entre o IFA e excipientes podem induzir a degradação e formação de produtos de degradação, os quais podem ser tóxicos e resultar na perda da potência do ativo. A maioria dos excipientes tem em sua composição um teor de umidade livre mais elevado que os IFAs, sendo um fator favorável à ocorrência de interações químicas. O elevado teor de umidade na formulação induz alterações no pH da formulação, podendo agir como catalisador ácido/básico, interagir diretamente com a molécula de fármaco ou catalisar reações de decomposição do IFA. A degradação dos IFAs geralmente ocorre por meio de reações de hidrólise, oxidação e reação Maillard (BHARATE; BHARATE; BAJAJ, et al., 2010; CHADHA; BHANDARI, 2014; NARANG; DESAI; BADAWY, 2012).

3.3.2 Estudos de compatibilidade IFA-excipiente

Como já mencionado, os estudos de compatibilidade constituem uma importante etapa dos estudos de pré-formulação e são conduzidos para investigar possíveis interações IFA-excipiente. O principal método para investigar interações é através do preparo de misturas binárias entre o IFA e o excipiente, geralmente na proporção de 1:1 (m/m). Essas misturas podem ser diretamente analisadas por diversas técnicas analíticas ou são previamente submetidas a condições de estresse, incluindo armazenamento em temperaturas elevadas, compactação, adição de água e vários outros (BHARATE; BHARATE; BAJAJ, 2010).

Dentre as diversas técnicas analíticas utilizadas na análise das misturas binárias, destacam-se as técnicas termoanalíticas, principalmente a termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análise térmica diferencial (DTA); e as técnicas de espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e difração de raios X de pós (DRX) (CHADHA; BHANDARI, 2014).

As técnicas termoanalíticas são eficientes na avaliação das propriedades físicoquímicas de uma substância ou seus produtos de degradação em função da temperatura. São amplamente utilizados na caracterização ou controle de qualidade de medicamentos, e são eficientes na avaliação da estabilidade, pureza, interações IFA-excipiente, entre outros (ATTIA; IBRAHIM; EL-RIES, 2013).

DSC é a técnica termogravimétrica utilizada para medir variações na entalpia de uma substância em função do tempo ou da temperatura. Uma curva de DSC, através de picos endotérmicos e exotérmicos, fornece informações sobre as propriedades físicas ou químicas das substâncias, incluindo mudanças do estado físico (fusão, ebulição, entre outros), transição vítrea, transição cristalina, cristalização e reações como desidratação, decomposição e oxirredução. A técnica de DTA é semelhante a DSC, pois também permite avaliar as variações entálpicas de uma substância durante o aquecimento e/ou resfriamento. A principal diferença entre as duas técnicas está no princípio de medida. A técnica de DTA mede variações entálpicas através da diferença de temperatura e DSC através de diferenças no fluxo de calor (DANIEL et al., 2013; LIN; WANG, 2012; MATOS; MERCURI; BARROS, 2009).

As técnicas de DSC e DTA são amplamente utilizadas como testes preliminares nos estudos de compatibilidade IFA-excipientes de formulações sólidas. São eficientes na detecção rápida de interações a partir da comparação das curvas dos componentes individuais (IFAs e excipientes) com as curvas das suas respectivas misturas físicas. Índícios de interações são verificados a partir do aparecimento, deslocamento, desaparecimento e/ou variações na entalpia de picos endo/exotérmicos nas curvas das misturas físicas (FULIAS et al., 2013).

A técnica de TG mede as variações de massa de uma substância em função da temperatura e/ou tempo. Esta técnica permite definir a temperatura que inicia a decomposição (estabilidade térmica), acompanhar reações como desidratação, oxidação, combustão, decomposição, entre outras aplicações (MATOS; MERCURI; BARROS, 2009). Nos estudos de compatibilidade, a técnica de TG é útil para verificar a influência dos excipientes na estabilidade térmica do IFA. É frequentemente utilizada como uma técnica complementar a DSC e DTA, porque não fornece informações sobre parâmetros físico-químicos que não envolvem variações de massa, como fusão e transições polimórficas (ROJEK; WESOLOWSKI, 2017).

Os resultados das técnicas termoanalíticas devem ser analisados cautelosamente para evitar conclusões errôneas. Nessas técnicas, as amostras são expostas a temperaturas muito elevadas que não ocorrem durante processamento ou armazenamento. Dessa forma, interações IFA-excipientes podem ser induzidas através do aquecimento e, conseqüentemente, técnicas complementares devem ser utilizadas, como FTIR e DRX (CHADHA; BHANDARI, 2014; TITA et al., 2013).

A espectroscopia FTIR é baseada na interação entre as ligações covalentes de uma molécula e a radiação eletromagnética na região do infravermelho (IV). Dentro da faixa do infravermelho médio ($4000-400\text{ cm}^{-1}$), as ligações moleculares vibram em níveis discretos de

energia e em frequências específicas. No geral, essas vibrações dependem das massas atômicas, força de ligação e interações intra e intermoleculares. Todas as funções orgânicas apresentam bandas de absorção específicas no IV e, por conseguinte, cada substância tem um espectro de absorção único (BUNACIU; ABOUL-ENEIN; FLESCHEIN, 2010; MIGNOLET et al., 2016). Nos estudos de compatibilidade, indícios de interações são verificados através de variações nas bandas de absorção, tais como desaparecimento, surgimento, deslocamento ou diminuição da intensidade de picos. Esta técnica ainda pode detectar interações IFA-excipientes que resultem em dessalinização, formação de hidratos, desidratação, mudanças polimórficas e transição de estado cristalino para amorfo ou vice-versa (ROJEK; WESOLOWSKI, 2016).

A técnica de DRX fornece informações fundamentais sobre as características cristalinas de substâncias. Substâncias cristalinas exibem picos de difração únicos, enquanto substâncias amorfas são caracterizadas pela ausência de picos de difração. Nos estudos de compatibilidade, esta técnica é útil na detecção de interações que resultam em modificações na cristalinidade, amorficidade e forma polimórfica do IFA (CHADHA; BHANDARI, 2014).

É fundamental a combinação dessas técnicas para conduzir uma investigação rigorosa sobre possíveis interações IFAs-excipientes. Os resultados guiarão a seleção racional dos componentes de uma formulação e, conseqüentemente, o desenvolvimento de um produto farmacêutico com qualidade, segurança e eficácia garantidas.

3.3.3 Polimorfismo em insumos farmacêuticos ativos

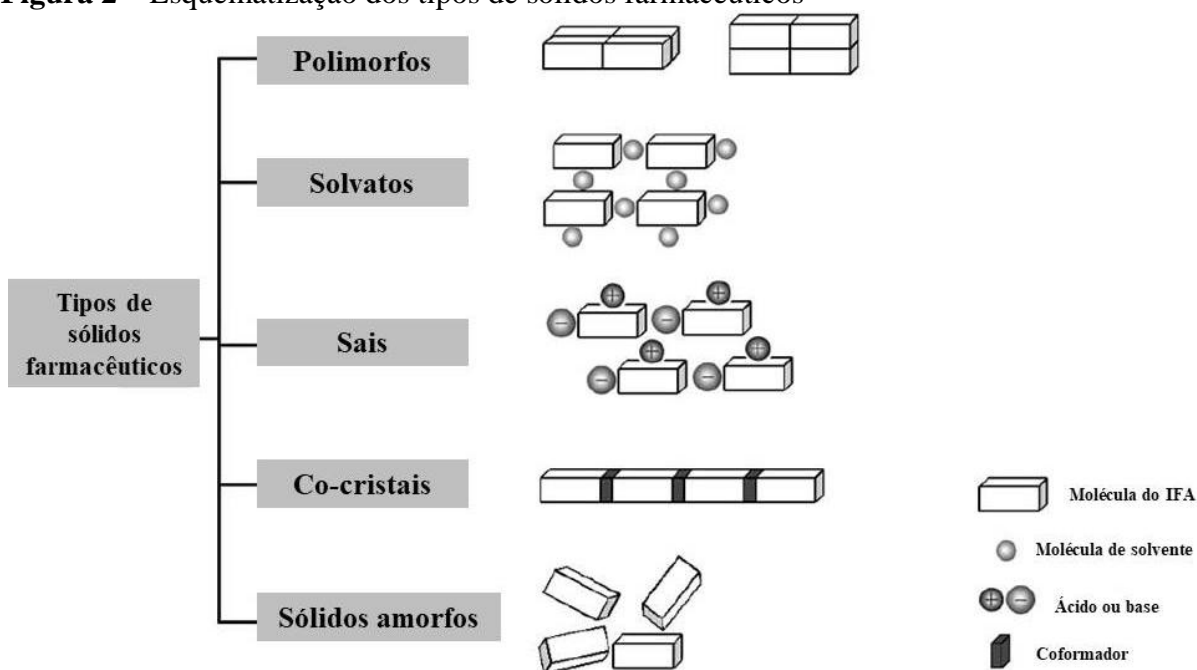
Polimorfismo pode ser definido como a habilidade de um composto em existir em duas ou mais formas cristalinas diferentes. Os polimorfos têm estruturas químicas idênticas, porém diferem no arranjo e/ou conformação das moléculas na estrutura cristalina. Conseqüentemente, apresentam diferentes propriedades físico-químicas, incluindo ponto de fusão, densidade, morfologia, solubilidade, taxa de dissolução, propriedades organolépticas, entre outras. Essas diferenças comprometem o processamento/produção, estabilidade, biodisponibilidade e segurança de produtos farmacêuticos. Agências regulatórias como o FDA estabelecem que a investigação de polimorfismo em IFAs deve fazer parte dos estudos de pré-formulação durante o desenvolvimento de medicamentos (CHIENG; RADES; AALTONEN, 2011; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2007; LEE, 2014).

Os guias da FDA e ICH (Q6A) incluem os compostos amorfos e solvatos na definição de polimorfismo, porém, atualmente, esses compostos são tratados separadamente. Os

pseudopolimorfos, também conhecidos como solvatos, são compostos que apresentam moléculas de solvente incluídas na estrutura cristalina. Os sólidos amorfos são caracterizados pelo arranjo desordenado das moléculas e, portanto, não apresentam estrutura cristalina definida (FDA, 2007; INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION, 1999; KAMADA et al., 2009; LU; ROHANI, 2009).

Outros tipos de sólidos que comumente são confundidos com polimorfos são os co-cristais e sais farmacêuticos. Os co-cristais são sólidos que contêm duas ou mais moléculas diferentes na mesma estrutura cristalina, geralmente o IFA e um composto neutro denominado coformador. Os sais farmacêuticos são formados por um IFA de natureza ionizável (catiônico, aniônico ou zwitteriônico) e um contraíon que pode ser molecular ou monoatômico. Esses sólidos são amplamente desenvolvidos para melhorar as características de solubilidade e dissolução de substâncias farmacêuticas com problemas de biodisponibilidade (BOND, 2012; ELDER; HOLM; DIEGO, 2013). Uma esquematização das diferenças entre os principais tipos de sólidos farmacêuticos é mostrada na Figura 2.

Figura 2 – Esquematização dos tipos de sólidos farmacêuticos



Fonte: adaptado de Lu e Rohani (2009).

O polimorfismo pode ser classificado em dois tipos: conformacionais e por empacotamento. O primeiro tipo define as moléculas que são flexíveis quanto à conformação espacial e apresentam diferentes conformações no estado sólido. O segundo tipo é

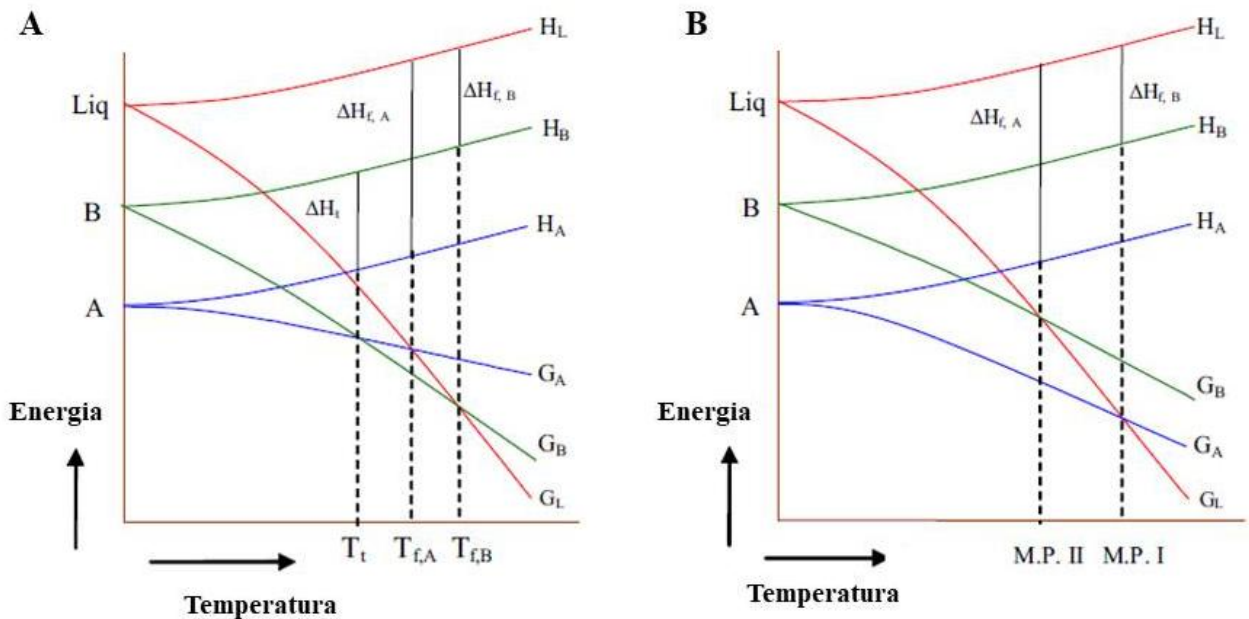
caracterizado por diferenças no empacotamento de moléculas com mesma conformação espacial (LEE; ERDEMIR; MYERSON, 2011).

3.3.4 Termodinâmica dos polimorfos

Em uma faixa específica de temperatura e pressão, apenas uma das formas polimórficas de uma substância é termodinamicamente estável, enquanto todas as outras são instáveis (formas metaestáveis). As formas metaestáveis tendem a converter-se na forma polimórfica mais estável (CAIRA, 1998).

Quanto às transições de fase, os polimorfos podem ser classificados em dois tipos: monotrópicos e enantiotrópicos. Quando as formas polimórficas de uma determinada substância são estáveis em diferentes faixas de temperatura e pressão, diz-se que estes polimorfos são enantiotrópicos. Em contrapartida, quando apenas um dos polimorfos é estável em toda a faixa de temperatura abaixo do ponto de fusão, enquanto todos os outros polimorfos da mesma substância são instáveis, diz-se que estes polimorfos são monotrópicos (LEE, 2014; PUROHIT; VENUGOPALAN, 2009).

Figura 3 – Diagrama de fases de sistemas polimorfos enantiotrópicos (A) e monotrópicos (B)



Legenda: H_A, H_B = entalpia das fases sólidas A e B, respectivamente; H_L = entalpia da fase líquida; G_A, G_B = energia livre de Gibbs das fases A e B, respectivamente; ΔH_t = entalpia de transição de fase; $\Delta H_{f,A}$ e $\Delta H_{f,B}$ = entalpia de fusão das fases A e B, respectivamente.

Fonte: adaptado de Purohit e Venugopalan (2009).

Os gráficos da Figura 3 apresentam as conversões de fase de sistemas enantiotrópicos e monotrópicos. Em um sistema enantiotrópico (Figura 3A), o polimorfo A tem baixos níveis de energia livre de Gibbs (G_A) e é mais estável do que o polimorfo B na faixa abaixo da temperatura de transição (T_t). Em temperaturas superiores a T_t , a energia livre G_B atinge níveis inferiores que G_A e, dessa forma, o polimorfo B torna-se mais estável que o polimorfo A. A transição entre as duas formas polimórficas é reversível no ponto em que as curvas de energia G_A e G_B se cruzam em temperatura inferior ao ponto de fusão (CAIRA, 1998; PUROHIT; VENUGOPALAN, 2009).

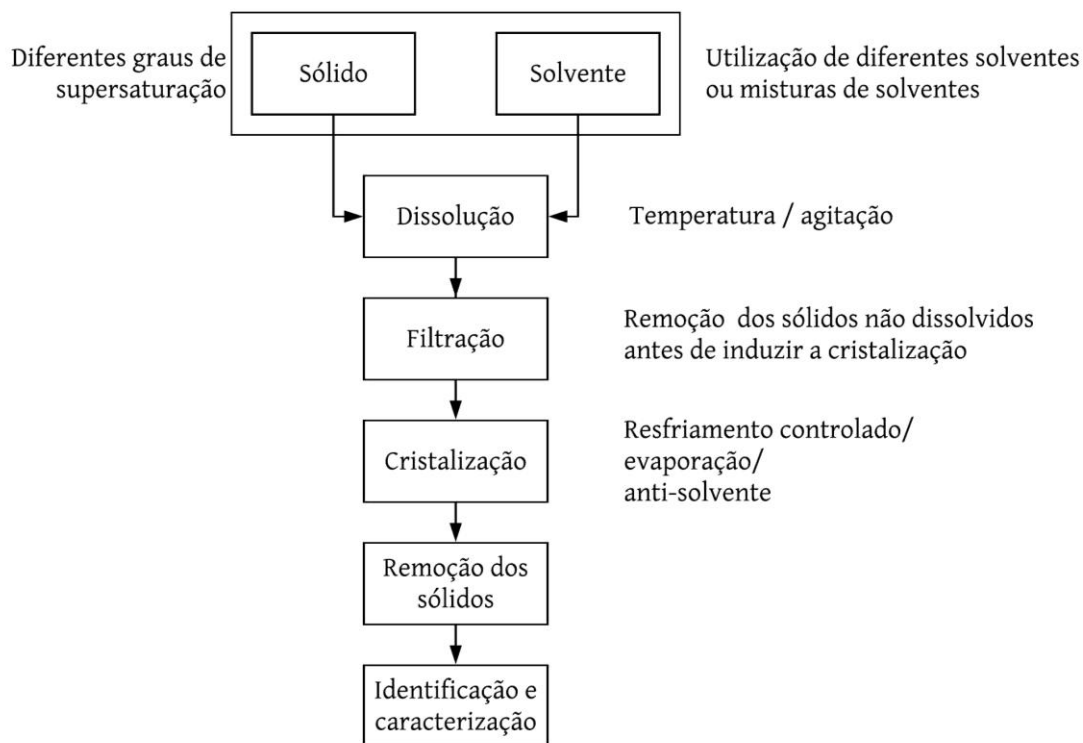
Por outro lado, em um sistema monotrópico (Figura 3B), apenas o polimorfo A exibe baixos níveis de energia G_A durante toda a faixa de temperatura anterior ao ponto de fusão. As curvas de energia G_A e G_B não se cruzam e, portanto, não ocorrem transições reversíveis antes do ponto de fusão (CAIRA, 1998; PUROHIT; VENUGOPALAN, 2009).

3.3.5 Investigação de polimorfismo

3.3.5.1 Cristalização em solventes

Diversos métodos para investigação de polimorfismo em IFAs são reportados na literatura, sendo os métodos de cristalização em solventes os mais clássicos e mais utilizados. É estimado que aproximadamente 70% de todas as substâncias farmacêuticas sólidas são produzidas por cristalização. A maioria dos IFAs, durante a última etapa da síntese, são purificados e isolados a partir da cristalização em solventes ou mistura de solventes apropriados (LU; ROHANI, 2009). Na investigação de polimorfismo, os métodos de cristalização são baseados no princípio que as propriedades dos solventes (habilidade doadora/receptora de ligações de hidrogênio, polaridade, constante dielétrica e outros), grau de supersaturação, taxa de aquecimento e resfriamento, taxa de evaporação, e pH do meio são variáveis que tem forte impacto no processo de cristalização de uma substância e, conseqüentemente, diferentes formas polimórficas podem ser obtidas (LEE, 2014; PINDELSKA; SOKAL, KOLODZIEJSKI, 2017). As principais etapas de um método de cristalização em solventes são esquematizadas na Figura 4.

Figura 4 – Etapas gerais de um processo de cristalização em solventes aplicado para a pesquisa de polimorfos



Fonte: adaptado de Florence (2009)

O processo de cristalização ocorre em duas etapas, denominadas nucleação e crescimento do cristal. Na nucleação, a fase cristalina é formada a partir da agregação das moléculas em solução, formando um núcleo “embrião” com configuração que define a estrutura cristalina. Este núcleo apenas é estável quando atinge um tamanho crítico, o qual é influenciado por fatores como grau de supersaturação e temperatura. Após certo tempo, ao atingir o tamanho crítico, o núcleo cresce e transforma-se em cristais macroscópicos (etapa de crescimento do cristal). Os fatores que determinam a taxa de nucleação em soluções líquidas geralmente diferem entre os polimorfos de uma mesma substância e incluem energia de ativação (energia livre de Gibbs), volume molecular, energia interfacial, grau de supersaturação, solubilidade, temperatura, entre outros (CAIRA, 1998; CHEN et al., 2011; RODRÍGUEZ-HORNEDO; MURPHY, 1999).

A regra de estágios de Ostwald estabelece os princípios termodinâmicos da cristalização de polimorfos. Em níveis altos de supersaturação, a forma termodinamicamente instável (mais solúvel) cristaliza primeiro e é lentamente convertida para a forma mais estável (menos solúvel). Esta conversão é contínua até que apenas a forma polimórfica mais estável esteja em solução. As metodologias de cristalização em solventes são desenvolvidas

considerando as taxas de nucleação e os ciclos de transição propostos pela regra de Ostwald. Dessa forma, é possível isolar diferentes polimorfos de uma substância variando o grau de supersaturação, o tempo de cristalização e diversas propriedades do sistema e dos solventes já mencionadas (ALLEN JR, 2016; CAIRA, 1998).

3.3.5.2 Métodos de caracterização

A caracterização das amostras sólidas obtidas por cristalização geralmente envolve a combinação de duas mais técnicas, sendo mais utilizadas as técnicas difratométricas, espectroscópicas e termoanalíticas.

A técnica de DRX de pós fornece informações diretas sobre as propriedades da estrutura cristalina. Em um difratograma, as posições dos picos de difração correspondem ao espaçamento dos átomos no estado sólido. Sólidos de uma mesma substância com diferentes estruturas cristalinas exibem picos de difração em posições diferentes. Dessa forma, alterações no padrão difratométrico, tais como surgimento e/ou desaparecimento de picos característicos, indicam a ocorrência de polimorfismo. Outras alterações como leve diminuição de intensidade e/ou deslocamento de picos podem indicar pequenas mudanças na organização da estrutura cristalina, mas não caracterizam polimorfismo (LU; ROHANI, 2009; ZHAO et al., 2012).

As técnicas espectroscópicas vibracionais, como FTIR, fornecem informações sobre a estrutura e conformação molecular através da medição dos níveis vibracionais dos átomos. Alterações sutis das bandas de absorção de grupos funcionais envolvidos em interações intra e intermoleculares (ligações de hidrogênio) podem indicar diferentes arranjos e/ou conformações moleculares do sólido. Na pesquisa por polimorfos, é preferível a utilização de aparatos de espectroscopia de refletância total atenuada (ATR) para dispensar o preparo prévio das amostras, como compressão em pastilhas de sais metálicos. Assim, alterações das propriedades cristalinas das amostras são evitadas através da redução do estresse mecânico (CHIENG; RADES; AALTONEN, 2011; ZHAO et al., 2012).

Algumas propriedades físico-químicas dos polimorfos são investigadas através das técnicas termoanalíticas, especialmente TG e DSC. A técnica de TG é principalmente utilizada para identificação e caracterização de pseudopolimorfismo. As moléculas de solvente incorporadas na estrutura cristalina do IFA evaporam em temperaturas dependentes das forças de interação. Este evento, denominado de dessolvatação, é visualizado na curva de TG como um dos primeiros estágios de perda de massa. Desta forma, a quantidade de

moléculas de solventes pode ser calculada para determinar a estequiometria de dessolvatação (KAWAKAMI, 2018).

A técnica de DSC, através de eventos endotérmicos e exotérmicos, fornece parâmetros importantes para caracterização de polimorfismo, incluindo ponto de fusão, transições de fase, cristalização, dessolvatação, transição vítrea, entre outros. É uma técnica muito útil para avaliar os parâmetros termodinâmicos dos polimorfos, tais como estabilidade relativa e transições cristalinas de sistemas monotrópicos e enantiotrópicos (THAKURIA; THAKUR, 2017). Os principais parâmetros físico-químicos fornecidos pelas técnicas termoanalíticas, e que são úteis para caracterização de sólidos farmacêuticos, estão listados no Quadro 1.

Quadro 1 – Eventos físico-químicos verificados pelas técnicas termoanalíticas

Eventos	Fluxo de calor (DSC)	Perda de massa (TG)
Fusão	Endotérmico	Não
Degradação	Endotérmico ou exotérmico	Sim
Transição de estado sólido	Endotérmico ou exotérmico	Não
Dessolvatação	Endotérmico	Sim
Cristalização	Exotérmico	Não
Transição vítrea	Deslocamento da linha de base	Não
Relaxamento	Endotérmico	Não

Fonte: adaptado de Kawakami (2018).

Outras técnicas analíticas são amplamente utilizadas para caracterização das amostras obtidas por cristalização, incluindo DRX de monocristal, outras técnicas espectroscópicas (infravermelho próximo, Raman e Terahertz), ressonância magnética nuclear, microscopia eletrônica de varredura e de luz polarizada (PINDELSKA; SOKAL, KOLODZIEJSKI, 2017).

4 METODOLOGIA

4.1 Estudo de compatibilidade farmacêutica

4.1.1 Materiais

Dexametasona (DEX) (Lote: 3051150502M) foi adquirida da Valdequímica Produtos Químicos Ltda (Caxingui, São Paulo, Brasil). Foram utilizados 12 excipientes no estudo de compatibilidade IFA-excipientes. A seleção dos excipientes foi baseada nas formulações comerciais de DEX e mais de um representante de cada categoria funcional foi escolhido. As informações dos excipientes são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Especificações dos excipientes farmacêuticos selecionados para o estudo de compatibilidade

Excipiente	Abreviação	Categoria funcional*	Fabricante	Lote
Amido de milho	AM	Desintegrante; diluyente	X	30151356
Amidoglicolato de sódio	AGS	Desintegrante	Henrifarma	46
Amido pré-gelatinizado	APG	Desintegrante	Henrifarma	JK10273
Celulose microcristalina 101	CM101	Diluyente	Galena	6610103419
Celulose microcristalina 102	CM102	Diluyente	Henrifarma	C1003047
Crocarmelose sódica	CCS	Desintegrante	Henrifarma	ACRMC/07/19710
Dióxido de silício coloidal	DC	Deslizante	Henrifarma	3150091614
Estearato de magnésio	EM	Lubrificante	Cinética	20552
Lactose mono-hidratada	LAC	Diluyente	Galena	L1038A4172
Manitol	MAN	Diluyente	Henrifarma	H361009034
Polivinilpirrolidona K-30	PVP	Aglutinante; desintegrante	Henrifarma	20120415
Talco	TAL	Lubrificante	Sintética	43405143

Fonte: autor (2019).

*Rowe, Sheskey e Quinn (2009).

4.1.2 Misturas físicas

Misturas binárias (1:1, m/m) de DEX com cada excipiente foram preparadas através de mistura em grau e pistilo. As misturas foram acondicionadas em microtubos de polipropileno e armazenadas em temperatura ambiente. Todos os componentes individuais e suas misturas binárias foram analisados pelas técnicas analíticas descritas posteriormente.

4.1.3 Termogravimetria (TG)

As curvas termogravimétricas foram obtidas no analisador térmico simultâneo DTG-60 (Shimadzu, Kyoto, Japão). Aproximadamente 8 mg das amostras foram analisados em cadinho de alumina aberto, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL min^{-1}), razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ e faixa de temperatura de 30 a $900 \text{ }^\circ\text{C}$. Anterior à análise, o equipamento foi calibrado utilizando oxalato de cálcio monohidratado como padrão. Os parâmetros termogravimétricos foram analisados utilizando o *software* TA60-WS (Shimadzu). A primeira derivada das curvas termogravimétricas (DTG) foi obtida para facilitar a identificação das etapas de degradação das amostras.

4.1.4 Análise térmica diferencial (DTA)

As curvas de DTA foram obtidas no analisador térmico simultâneo DTG-60 (Shimadzu). Aproximadamente 2 mg das amostras foram analisadas em cadinhos de alumínio selado, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL min^{-1}), razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ e faixa de temperatura de 30 a $450 \text{ }^\circ\text{C}$. O equipamento foi calibrado utilizando Índio (ponto de fusão $156,6 \text{ }^\circ\text{C}$) como padrão. Os eventos térmicos foram analisados utilizando o *software* TA60-WS.

4.1.5 Espectroscopia do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de FTIR foram obtidos no espectrofotômetro IR Prestige (Shimadzu), utilizando pastilhas de KBR, no intervalo de $4000\text{-}600 \text{ cm}^{-1}$. O *software* OriginPro 8 (OriginLab Corporation, Northampton, EUA) foi utilizado para análise dos dados.

4.1.6 Difração de raios X (DRX)

Os perfis de DRX foram obtidos no difratômetro XRD 6000 (Shimadzu) utilizando fonte de radiação $\text{Cu K}\alpha$. As amostras foram analisadas na faixa de 5 a 45° (2θ), passo de $0,02^\circ$ e velocidade de 2° min^{-1} . O equipamento foi operado com tensão de 30 kV e corrente de 30 mA . Os difratogramas foram analisados utilizando o *software* OriginPro 8.

4.2 Caracterização do estado sólido de DEX

4.2.1 Recristalização em diferentes solventes

Para investigação de polimorfismo, DEX foi submetida à recristalização por evaporação lenta de solvente, seguindo a metodologia descrita por Amorim (2012). Inicialmente, os solventes foram selecionados através de teste simples de solubilidade, a partir da adição de 5 gotas de solvente em 25 mg de DEX. Nove solventes comumente utilizados em recristalizações foram testados: ácido acético glacial, acetato de etila, acetona, acetonitrila, água, cloreto de metileno, etanol, metanol e hexano. Foram selecionados os solventes nos quais DEX apresentou solubilidade moderada a temperatura ambiente e pressão atmosférica.

Soluções de DEX ($0,10 \text{ mol L}^{-1}$) foram submetidas à evaporação sob refluxo a aproximadamente $50 \text{ }^{\circ}\text{C}$ por 90 minutos. Posteriormente, as soluções foram acondicionadas em tubos de ensaio e mantidas em repouso, até formação dos cristais, em três condições: temperatura ambiente, refrigeração (geladeira a $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$) e aquecimento (estufa a $40 \text{ }^{\circ}\text{C}$). As amostras sólidas obtidas foram caracterizadas pelas técnicas descritas posteriormente.

4.2.2 Termogravimetria (TG)

As curvas termogravimétricas das amostras sólidas de DEX foram obtidas no analisador térmico simultâneo DTG-60 (Shimadzu, Kyoto, Japão). Aproximadamente 5 mg das amostras foram analisados em cadinho de alumina aberto, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL min^{-1}), razão de aquecimento de $10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e faixa de temperatura de 30 a $900 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Anterior à análise, o equipamento foi calibrado utilizando oxalato de cálcio monohidratado como padrão. Os parâmetros termogravimétricos foram analisados utilizando o *software* TA60-WS (Shimadzu). A primeira derivada das curvas termogravimétricas (DTG) foi obtida para facilitar a identificação das etapas de degradação das amostras.

4.2.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC foram obtidas no calorímetro DSC Q20 (TA Instruments, New Castle, EUA). As amostras ($2 \pm 0,5 \text{ mg}$) foram analisados em cadinhos de alumínio hermeticamente fechados, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$. As análises foram conduzidas em ciclos de

aquecimento/resfriamento/reaquecimento na faixa de temperatura de 10 a 300 °C. Índio (ponto de fusão 156,6 °C) foi utilizado como padrão para calibração equipamento. Os parâmetros calorimétricos foram analisados utilizando o software TA Universal Analysis 2000 (TA Instruments).

4.2.4 Difração de raios X (DRX)

Os perfis de DRX foram obtidos no difratômetro XRD 6000 (Shimadzu) utilizando fonte de radiação Cu K α . As amostras foram analisadas na faixa de 5 a 45° (2 θ), passo de 0,02° e velocidade de 2° min⁻¹. O equipamento foi operado com tensão de 30 kV e corrente de 30 mA. Os difratogramas foram analisados utilizando o software OriginPro 8.

4.2.5 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier com refletância total atenuada (ATR-FTIR)

Os espectros de FTIR das amostras sólidas foram obtidas no espectrômetro Spectrum 400 (Perkim-Elmer, Waltham, Estados Unidos) com aparato de refletância total atenuada (ATR). A região espectral avaliada foi de 4000 a 650 cm⁻¹, com resolução de 4 cm⁻¹ e 64 *scans* por espectro. O software OriginPro 8 (OriginLab Corporation) foi utilizado para interpretação dos dados.

4.2.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia dos cristais de DEX foi analisada no microscópio VEGA3 (TESCAN, Brno, República Tcheca) operando com voltagem de aceleração de 5,0 kV. Anterior às análises, as amostras foram espalhadas em fitas adesivas dupla-face de carbono montadas em suportes de alumínio (*stubs*). As imagens foram obtidas nas ampliações de 50x, 100x, 250x, 500x e 1.000 x.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

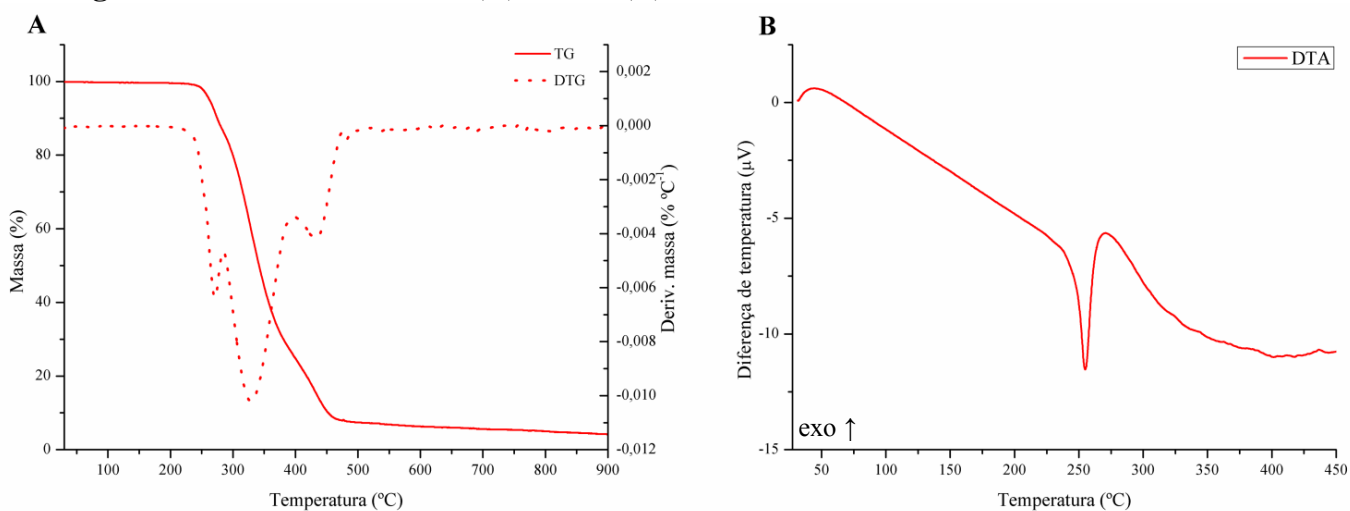
5.1 Caracterização do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) de DEX

5.1.1 Perfil térmico de DEX

As curvas termogravimétricas TG/DTG apontaram que DEX é estável, sem eventos de perda de massa, até 256,60 °C (Figura 5A; Tabela 2). Foram verificadas três etapas de degradação: a primeira na faixa entre 256,60 e 276,73 °C, com perda de massa (Δm) de 12,49%; a segunda entre 303,85 e 359,12 °C ($\Delta m = 57,56\%$); e a terceira entre 410,32 e 454,49 °C ($\Delta m = 18,95\%$). O resíduo remanescente, após aquecimento da amostra, foi de 4,28%.

A curva de DTA apresentou um evento endotérmico característico de fusão em 254,86 °C com entalpia (ΔH) de $-388,79 \text{ J g}^{-1}$ (Figura 5B; Tabela 3). A temperatura de fusão ($T_{\text{fusão}}$) detectada para DEX está próxima ao valor de 255 °C informado pela Farmacopeia Brasileira (FARMACOPEIA..., 2010). O pico exotérmico ($T_{\text{pico}} = 270,48 \text{ °C}$) verificado logo após a fusão corresponde à decomposição da amostra. A análise conjunta das curvas de TG/DTG e DTA permite verificar que a decomposição de DEX inicia-se imediatamente após a fusão.

Figura 5 – Curvas de TG/DTG (A) e DTA (B) de DEX

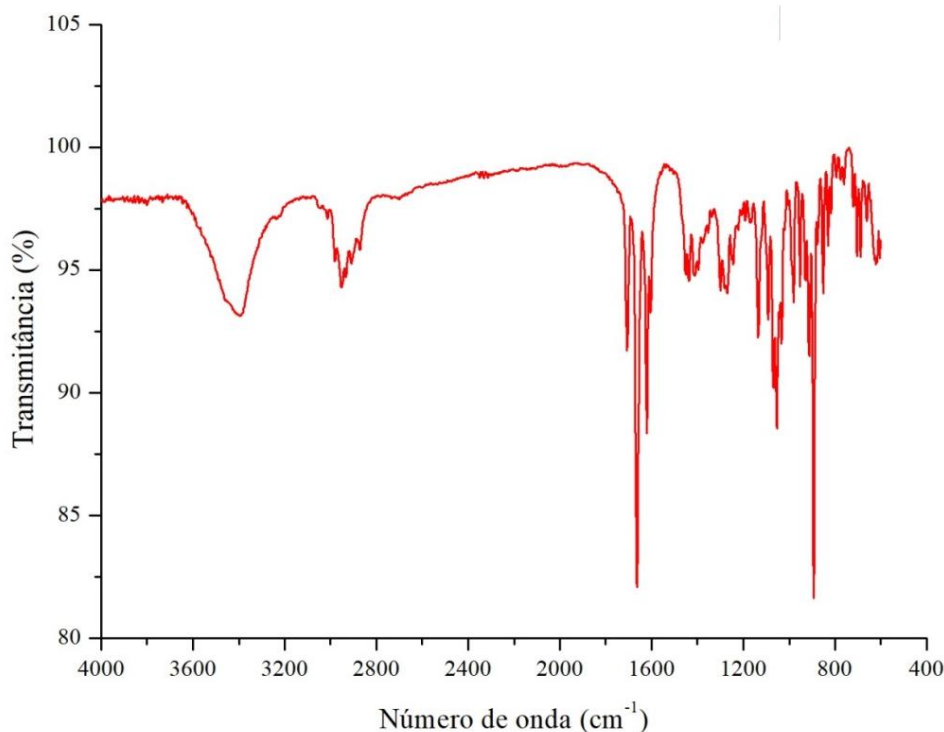


Fonte: Autor (2019)

5.1.2 Perfil de absorção no IV de DEX

O espectro de FTIR de DEX apresentou bandas de absorção características da sua estrutura química (Figura 6). A banda larga detectada em 3390 cm^{-1} corresponde ao estiramento dos grupos hidroxila (O-H). As bandas verificadas na região entre 3000 e 2800 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento das ligações C-H de carbono sp^3 . As vibrações de estiramento dos grupos carbonila (C=O) C-20 e C-3 foram verificadas em 1707 , 1662 cm^{-1} , respectivamente. A vibração de estiramento das ligações duplas (C=C) conjugadas a carbonila C-3 foi verificada em 1621 cm^{-1} . As bandas de estiramento e deformação axial da ligação C-F foram verificadas em 1053 e 893 cm^{-1} , respectivamente (KUMAR et al., 2017; PAVIA et al., 2010; RODRIGUES et al., 2009; SILVA et al., 2011).

Figura 6 – Espectro de FTIR de DEX



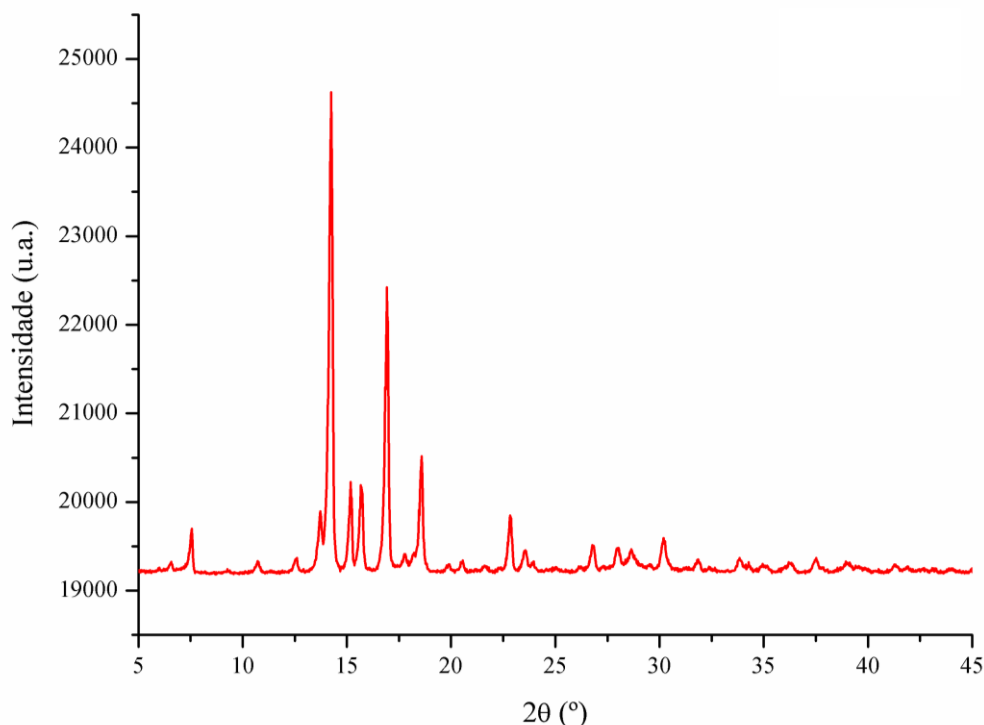
Fonte: Autor (2019).

5.1.3 Padrão difratométrico de DEX

O difratograma de DEX (Figura 7) apresentou dois picos intensos em $14,24$ e $16,92^\circ$ 2θ e outros picos secundários em $7,56^\circ$, $10,72^\circ$, $12,60^\circ$, $13,72^\circ$, $15,18^\circ$, $15,70^\circ$, $17,80^\circ$, $18,58^\circ$, $22,84^\circ$, $23,56^\circ$, $26,78^\circ$, $28,02^\circ$, $28,64^\circ$ e $30,20^\circ$ 2θ . Os picos agudos de alta intensidade,

acompanhados de picos secundários de menor intensidade, confirmam a natureza cristalina da amostra (PRAMANIK et al., 2018).

Figura 7 – Padrão difratométrico de DEX



Fonte: Autor (2019).

5.2 Compatibilidade com excipientes farmacêuticos

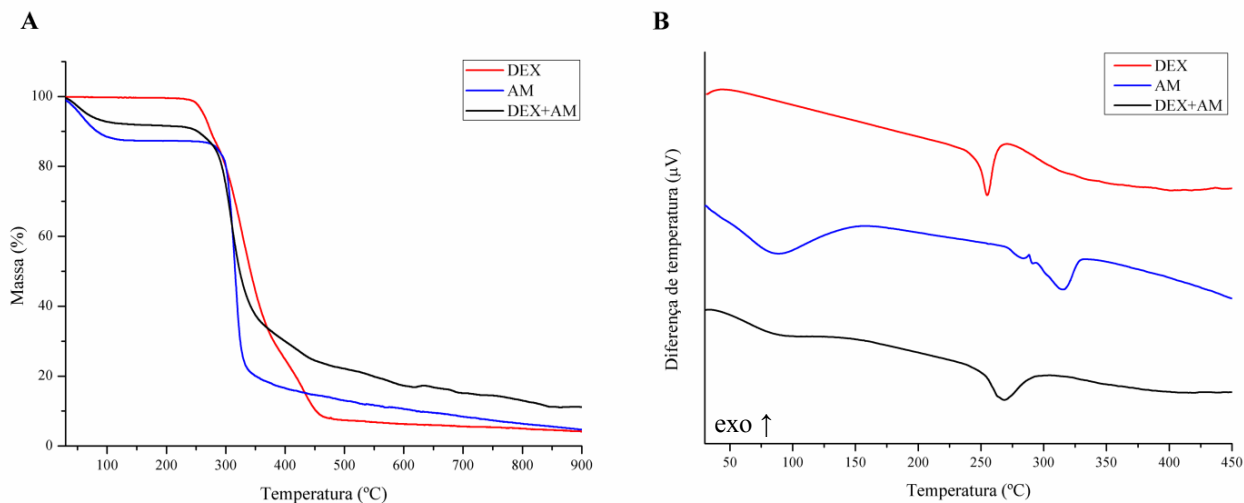
5.1.2 Compatibilidade térmica

A curva termogravimétrica de AM (Figura 8A) apresentou dois eventos de perda de massa: o primeiro ($T_{\text{onset-endset}} = 38,95\text{--}79,80\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\Delta m = 11,08\%$) corresponde à desidratação; e o segundo ($T_{\text{onset-endset}} = 302,59\text{--}326,68\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\Delta m = 66,79\%$) é atribuído à decomposição da amostra. A curva de DTA apresentou dois eventos endotérmicos em $88,36$ e $315,33\text{ }^{\circ}\text{C}$, atribuídos à desidratação e decomposição, respectivamente (Figura 8B; Tabela 3). O perfil térmico verificado para este excipiente está em acordo com o reportado por Tita et al. (2013).

Na mistura binária DEX+AM, a decomposição ocorreu em uma etapa na faixa entre $287,49\text{--}331,52\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m = 64,79\%$), seguida de perda de massa contínua com o aumento da temperatura. O resíduo remanescente na mistura foi de $11,24\%$ – valor maior que o quantificado para os componentes individuais. Na curva de DTA da mistura, o segundo pico endotérmico ($T_{\text{pico}} = 268,78\text{ }^{\circ}\text{C}$) pode estar relacionado a uma sobreposição dos eventos de

fusão de DEX e decomposição de AM. É possível que a fusão do IFA tenha sido retardada e, ao mesmo tempo, a decomposição do excipiente tenha sido antecipada.

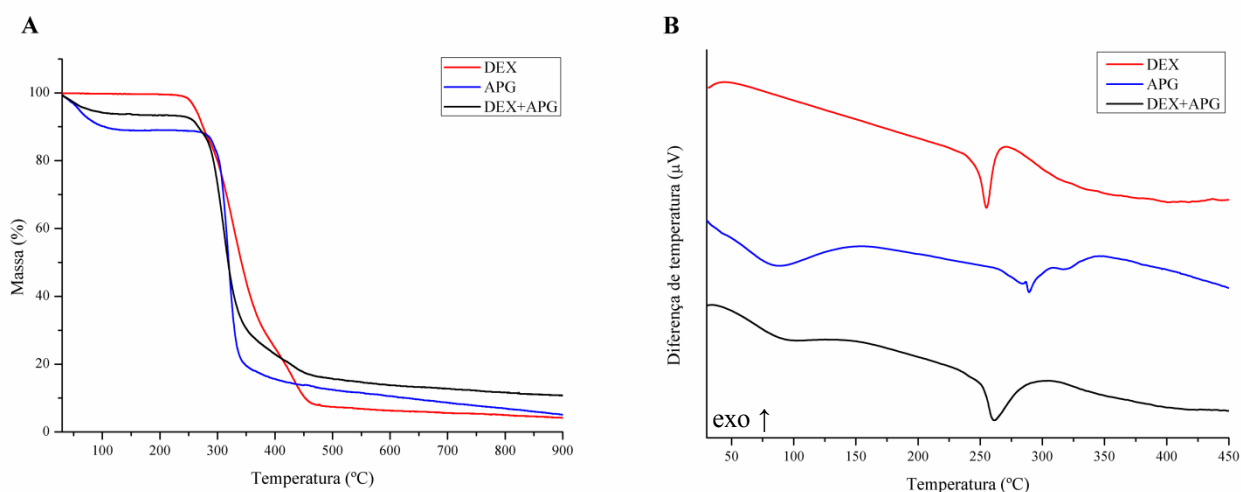
Figura 8 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+AM



Fonte: Autor (2019).

O perfil termogravimétrico de APG exibiu dois eventos de perda de massa relacionados à desidratação ($T_{\text{onset-endset}} = 46,26\text{--}79,49\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\Delta m = 9,18\%$) e decomposição ($T_{\text{onset-endset}} = 303,69\text{--}332,92\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\Delta m = 69,94\%$) (Figura 9A; Tabela 2). A curva de DTA apresentou eventos endotérmicos atribuídos à desidratação ($T_{\text{pico}} = 88,84\text{ }^{\circ}\text{C}$) e decomposição ($T_{\text{pico}} = 289,32\text{ }^{\circ}\text{C}$) (Figura 9B). Perfil térmico de APG semelhante foi reportado por Lima et al. (2013).

Figura 9 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+APG

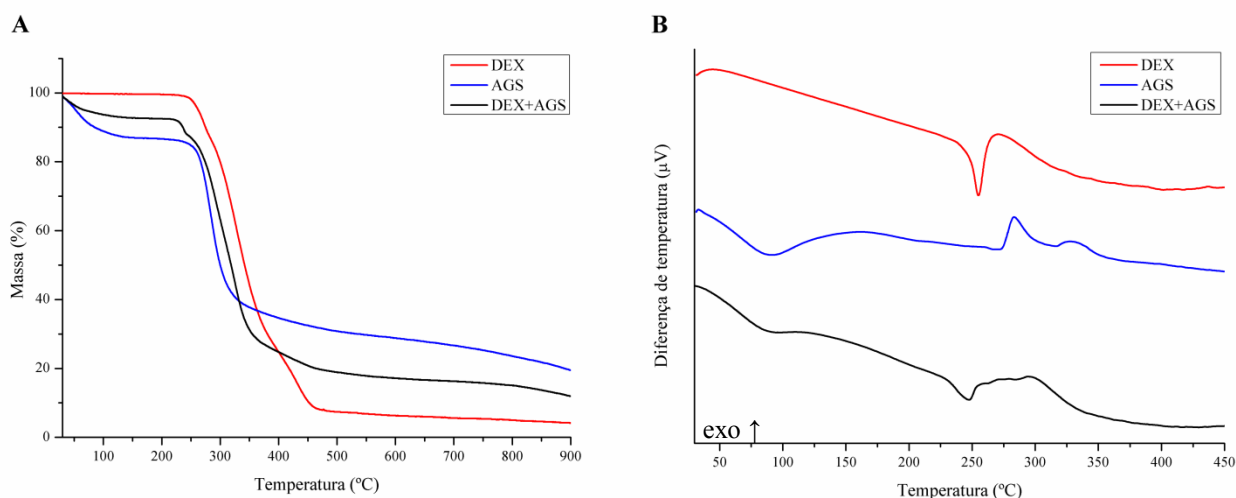


Fonte: Autor (2019).

Na mistura DEX+APG, a decomposição ocorreu em duas etapas na faixa entre 256,15-331,77 °C, seguida de perda de massa contínua. O resíduo remanescente na mistura (11,76%) foi maior que o quantificado para os componentes individuais. Na curva de DTA (Figura 9), o pico endotérmico de desidratação do amido foi mantido ($T_{\text{pico}} = 96,15$ °C). Contudo, o segundo pico endotérmico da mistura ($T_{\text{pico}} = 261,32$ °C) possivelmente corresponde à sobreposição da fusão de DEX e decomposição de APG. Assim como verificado na mistura DEX+AM, é possível que a fusão do IFA tenha sido retardada e a degradação do excipiente antecipada. Nesse contexto, as misturas binárias de DEX com os excipientes AM e APG devem ser analisadas por outras técnicas analíticas para melhor avaliar a compatibilidade entre esses compostos.

A curva de TG de AGS mostrou dois eventos de perda de massa: o primeiro ($T_{\text{onset-endset}} = 44,99\text{--}74,33$ °C; $\Delta m = 10,49\%$) é atribuído à perda de água superficial; e o segundo ($T_{\text{onset-endset}} = 265,56\text{--}306,46$ °C; $\Delta m = 49,03\%$) corresponde à decomposição, a qual ocorreu em uma única etapa gerando um resíduo (cinzas) de 19,3% devido ao sódio inorgânico presente na molécula deste excipiente (Figura 10A). A curva de DTA exibiu um evento endotérmico característico de fusão em 91,01 °C e dois eventos exotérmicos atribuídos à decomposição em 283,28 e 327,78 °C (Figura 10B). Soares-Sobrinho et al. (2010) verificaram perfil térmico semelhante para AGS utilizando a técnica de DTA.

Figura 10 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+AGS



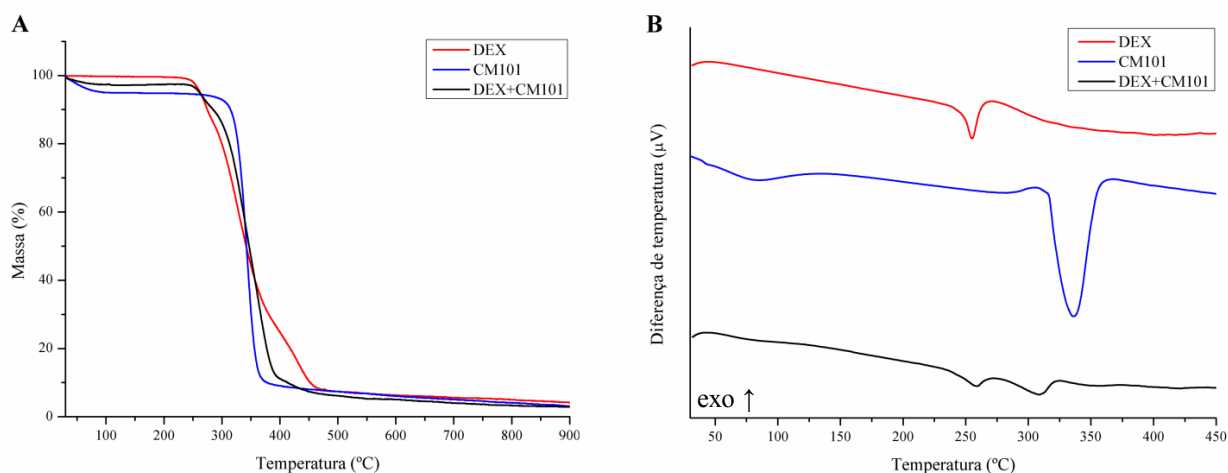
Fonte: Autor (2019).

Na mistura binária DEX+AGS, a decomposição ocorreu em três etapas na faixa entre 231,13-344,87 °C ($\Delta m = 62,52\%$), gerando um resíduo de 13,45% (Figura 10A). Neste caso, a decomposição da mistura teve início em temperatura inferior à verificada para os

componentes individuais ($T_{\text{onset DEX}} = 256,60 \text{ }^\circ\text{C}$; $T_{\text{onset AGS}} = 265,56 \text{ }^\circ\text{C}$). Na curva de DTA da mistura (Figura 10B), o pico característico da fusão de DEX teve um pequeno deslocamento para temperatura superior ($T_{\text{pico}} = 247,65 \text{ }^\circ\text{C}$). No entanto, pequenos deslocamentos e/ou alargamentos de picos de fusão não determinam incompatibilidade e podem ser atribuídos ao processo de mistura, o qual diminui a pureza dos componentes da mistura binária (TITA et al., 2014). O pico exotérmico detectado em $294,06 \text{ }^\circ\text{C}$ pode ser atribuído à sobreposição dos eventos de decomposição de DEX e AGS.

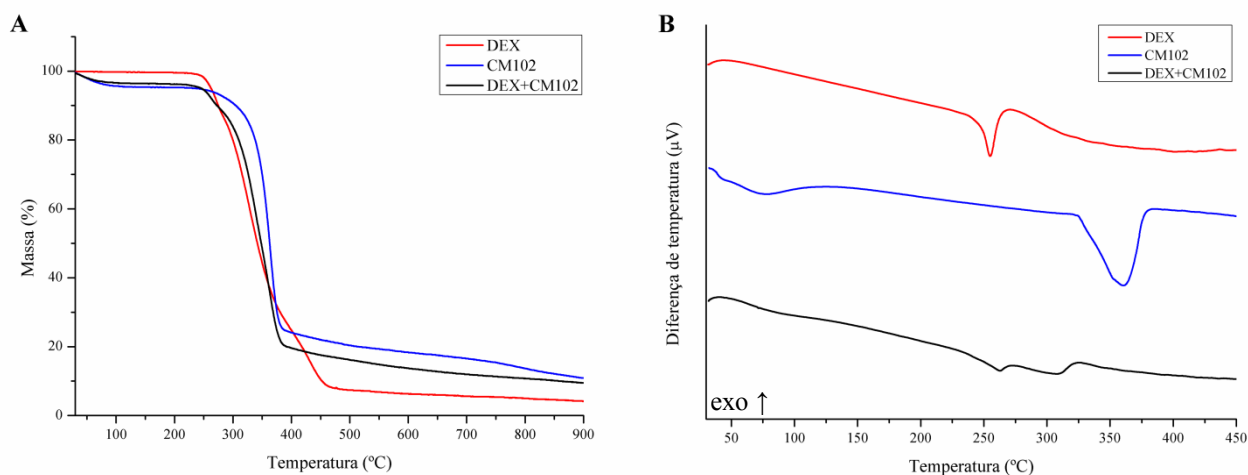
Os excipientes CM101 e CM102, apesar de diferirem apenas na granulometria, apresentaram algumas diferenças no perfil termogravimétrico (Figura 11A e 12A). Ambos exibiram dois eventos de perda de massa relacionados à perda de água superficial e decomposição, respectivamente (ROUMELI et al., 2013). O evento de decomposição de CM101 ocorreu entre $343,21 \text{ }^\circ\text{C}$ e $358,26 \text{ }^\circ\text{C}$, com perda de massa de $84,89\%$ da massa inicial. Já a decomposição de CM102 ocorreu em uma faixa de temperatura maior ($342,44\text{-}374,76 \text{ }^\circ\text{C}$), porém com menor variação de massa ($\Delta m = 70,88\%$). Conseqüentemente, o teor de resíduo verificado para CM102 ($11,75\%$) foi bem superior que CM101 ($4,00\%$).

Figura 11 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+CM101



Fonte: Autor (2019).

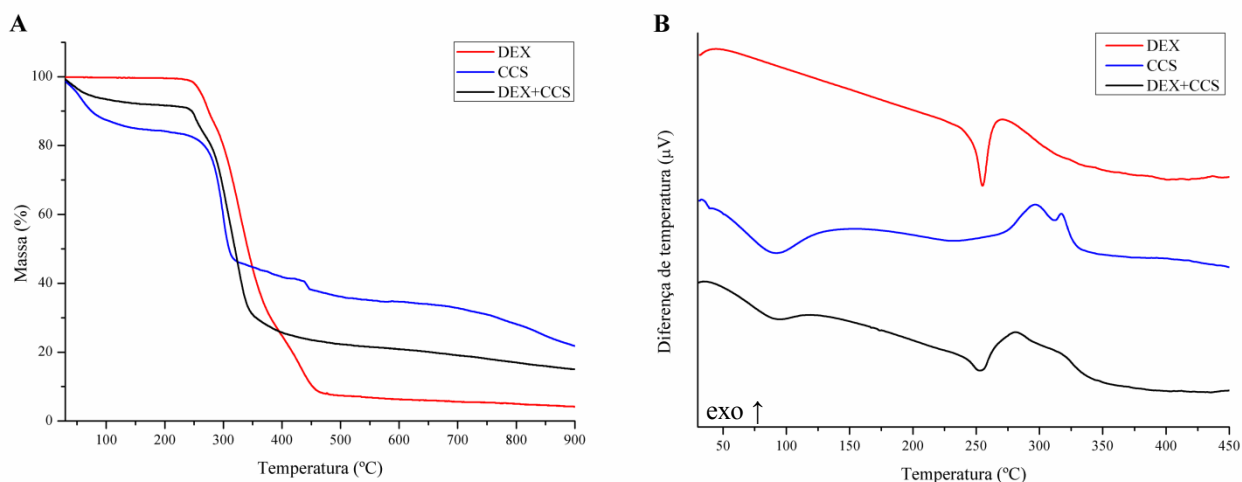
Esses excipientes exibiram perfis térmicos semelhantes nas curvas de DTA (Figuras 11B e 12B). O primeiro pico endotérmico – verificado em $84,32 \text{ }^\circ\text{C}$ para CM101 e $76,57 \text{ }^\circ\text{C}$ para CM102 – é atribuído à perda de água superficial. O segundo pico endotérmico corresponde à decomposição térmica e foi detectado em $336,22 \text{ }^\circ\text{C}$ para CM101 e $360,54 \text{ }^\circ\text{C}$ para CM102. A energia envolvida (ΔH) no processo de decomposição térmica foi superior em CM101 (Tabela 3). Lavor et al. (2014) e Lima et al. (2014), utilizando as técnicas de DSC e DTA, verificaram perfis térmicos semelhantes para CM101 e CM102, respectivamente.

Figura 12 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+CM102

Fonte: Autor (2019).

Na análise por TG/DTG, a estabilidade térmica de DEX não foi alterada nas misturas binárias com CM101 e CM102. Os eventos de decomposição térmica das misturas tiveram início em temperaturas próximas à verificada para DEX isolada. No entanto, alguns indícios de interação foram verificados nas curvas de DTA. Nas duas misturas, a fusão de DEX foi deslocada para temperaturas superiores ($T_{\text{picoCM101}} = 259,20 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{picoCM102}} = 262,85 \text{ }^{\circ}\text{C}$) e teve redução de entalpia. Além disso, os picos endotérmicos relacionados à decomposição térmica foram antecipados ($T_{\text{picoCM101}} = 308,57 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{picoCM102}} = 307,45 \text{ }^{\circ}\text{C}$) e também tiveram redução brusca de entalpia (Tabela 3).

O perfil termogravimétrico de CCS foi caracterizado por dois eventos principais de perda de massa (Figura 13A). A perda de água superficial foi verificada no primeiro evento ($T_{\text{onset-endset}} = 38,27\text{-}79,22 \text{ }^{\circ}\text{C}$) com perda de 12,52% da massa inicial. A principal etapa de decomposição foi detectada na faixa entre 282,34-309,35 °C ($\Delta m = 38,32\%$), seguida por perda de massa contínua. Um alto teor de cinzas (21,97%) foi verificado devido ao sódio molecular. A curva de DTA exibiu três eventos: um endotérmico ($T_{\text{pico1}} = 92,29 \text{ }^{\circ}\text{C}$) e dois exotérmicos ($T_{\text{pico2}} = 296,58 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{pico3}} = 317,39 \text{ }^{\circ}\text{C}$) associados à desidratação e decomposição, respectivamente (Figura 13B). O perfil térmico verificado para CCS no presente estudo está em acordo com alguns estudos reportados na literatura (LIMA et al., 2014; PEREIRA et al., 2014).

Figura 13 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+CCS

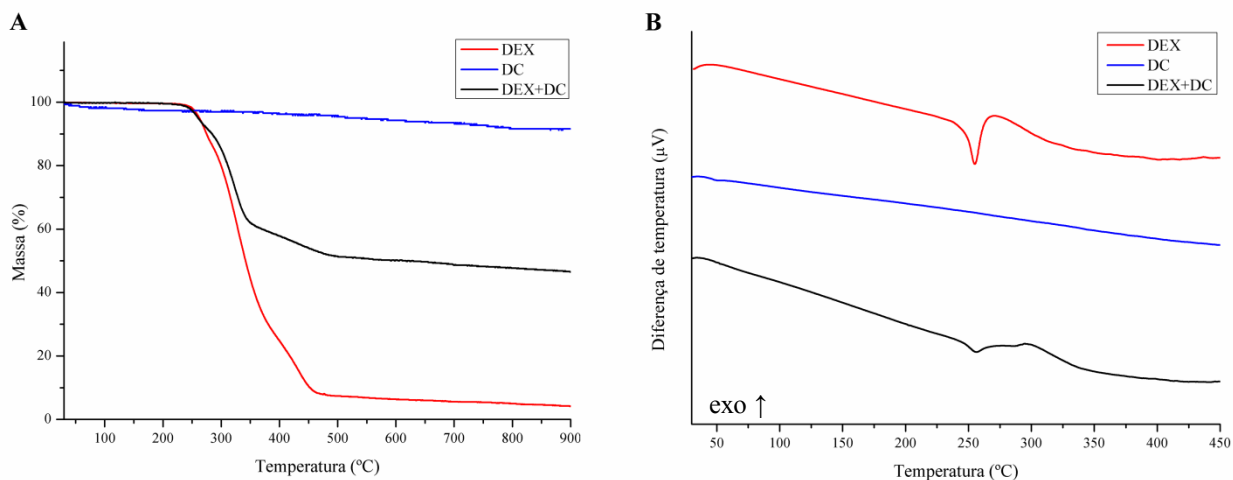
Fonte: Autor (2019).

Na mistura DEX+CCS, o início da decomposição foi um pouco antecipado (± 10 °C) em relação aos componentes individuais. No geral, as duas etapas de decomposição ocorreram na faixa entre 246,11-340,50 °C ($\Delta m = 59,96$ %) e, logo após, foi verificada perda de massa contínua (Figura 11A). A curva de DTA da mistura binária não mostrou indícios de interação entre DEX e CCS (Figura 11B). O pico característico da fusão de DEX foi verificado em 252,99 °C e o pico exotérmico detectado em 281,14 °C pode ser atribuído à sobreposição dos eventos de decomposição de DEX e CCS.

O excipiente DC apresenta elevada estabilidade térmica devido ao seu caráter inorgânico e, portanto, na faixa de temperatura estudada, não foram verificados eventos térmicos nas curvas de TG e DTA (Figura 14A e 14B). Na mistura binária DEX+DC, a curva de TG revelou apenas uma pequena antecipação da T_{onset} de decomposição de DEX (Tabela 2). Os picos característicos de fusão e decomposição de DEX foram mantidos na curva de DTA da mistura. No entanto, houve redução brusca da entalpia de fusão quando comparada com a curva individual de DEX.

Apesar da mistura binária DEX+DC ter sido preparada em proporções iguais de massa (1:1), a densidade de DC é muito baixa (0,029-0,042 g cm³⁻¹) e, conseqüentemente, o volume deste excipiente na mistura é muito superior ao do IFA (1,32 g cm³⁻¹) (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009; PUBCHEM, 2018). É possível que esta diferença de volumes tenha ocasionado à detecção de entalpia de fusão inferior para DEX na mistura binária. Portanto, este resultado não é suficiente para determinar incompatibilidade entre esses compostos.

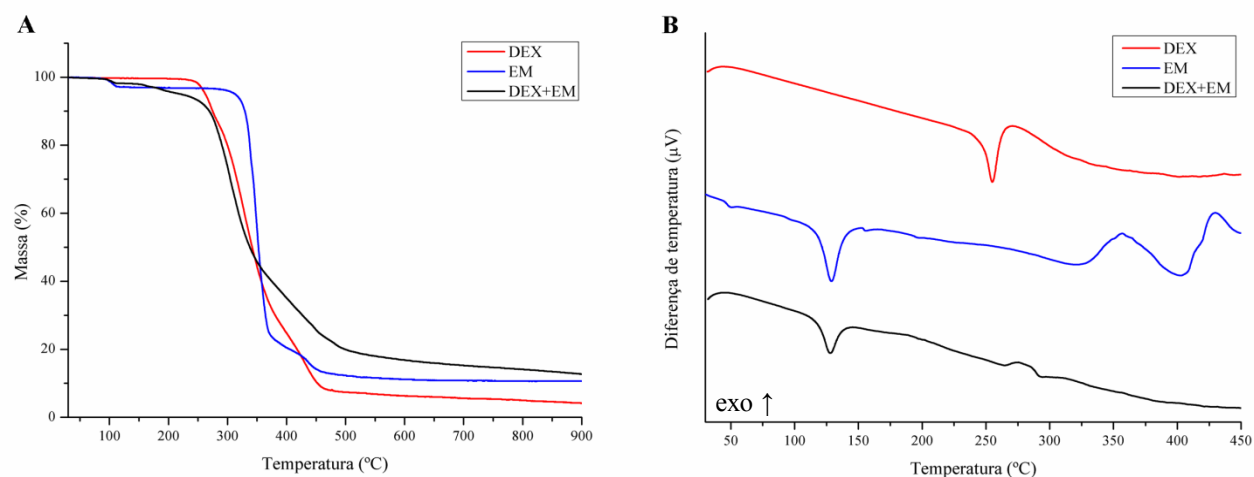
Figura 14 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+DC



Fonte: Autor (2019).

O lubrificante EM exibiu um perfil termogravimétrico com 4 eventos de perda de massa (Figura 15A; Tabela 2). A perda de água superficial foi verificada na faixa entre 93,51-112,93 °C ($T_{\text{onset-endset}} = 100,39-112,92$ °C) com perda de 2,73% da massa inicial. A decomposição ocorreu em três etapas na faixa entre 330,99-451,60 °C com perda total de 79,96%. A curva de DTA (Figura 15B) exibiu um pico endotérmico característico de fusão em 129,00 °C, seguido de um pico endotérmico discreto possivelmente associado à impureza de sal de palmitato (SHANTIKUMAR et al., 2014). Os picos exotérmicos verificados em 356,96 e 429,85 °C são atribuídos à decomposição da amostra, conforme confirmado pela curva de TG.

Figura 15 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+EM

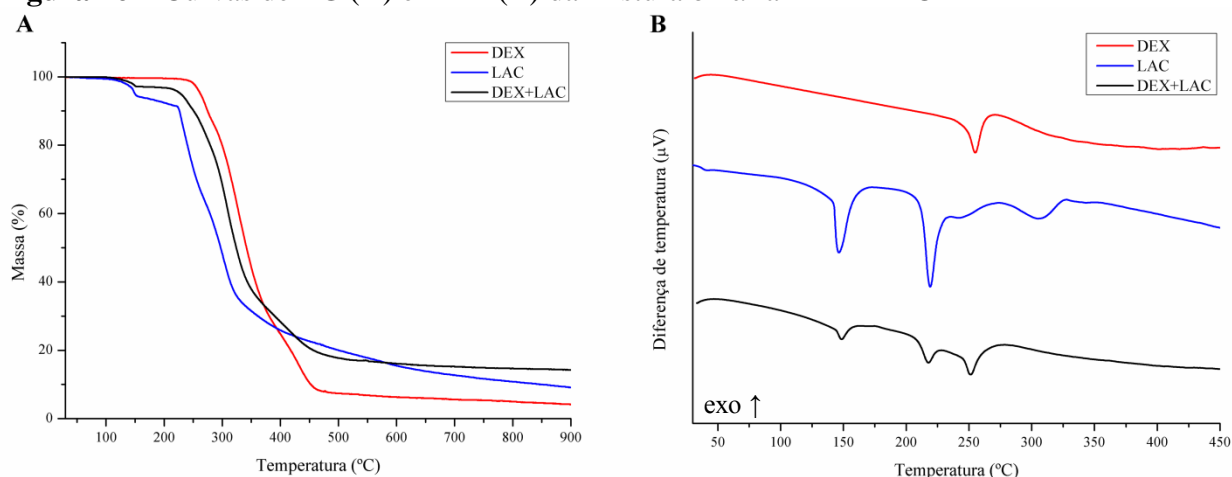


Fonte: Autor (2019).

A análise de DTA apontou que o perfil térmico do IFA foi alterado na mistura com EM (Figura 15B). O pico endotérmico característico da fusão de DEX não foi verificado na mistura. A curva apresentou apenas um pico endotérmico ($T_{\text{pico}} = 127,93 \text{ }^{\circ}\text{C}$) atribuído à fusão do excipiente e um pico exotérmico ($T_{\text{pico}} = 274,91 \text{ }^{\circ}\text{C}$) em temperatura próxima a degradação de DEX. É possível que o fármaco tenha se dissolvido no excipiente previamente fundido, supondo que os dois tenham certa miscibilidade. Outra teoria é que possíveis interações fármaco-excipiente tenham alterado a estrutura cristalina de DEX, tornando-a mais frágil e susceptível a fusão em temperaturas menores (SILVA et al., 2017). Este excipiente também ocasionou a supressão da fusão de ibuprofeno, meloxicam, fumarato de tenofovir desoproxila e citrato de dietilcarbamazina (CHAVES et al., 2013; NEP; CONWAY, 2012; SILVA et al., 2017; SILVEIRA et al., 2018; TITA et al., 2013).

O perfil térmico verificado para LAC está em acordo com o descrito na literatura (SMITH et al., 2015; TEJEDOR et al., 2018). A análise por TG/DTG revelou três etapas principais de perda de massa (Figura 16A). A dessorção de água de cristalização foi verificada na faixa entre 139,00-151,23 $^{\circ}\text{C}$ com perda de massa de 5,23%, correspondente ao teor de água cristalina de α -lactose mono-hidratada. A decomposição térmica ocorreu em duas etapas na faixa entre 225,76-319,33 $^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m = 59,51 \%$) e continuou gradualmente com o aumento da temperatura, gerando um resíduo de 9,22%. A curva de DTA exibiu dois picos endotérmicos típicos da α -lactose: o primeiro em 146,52 $^{\circ}\text{C}$ é atribuído a dessorção de água cristalina; e o segundo em 219,34 $^{\circ}\text{C}$ é característico de fusão (Figura 16B). O terceiro pico endotérmico em 304,85 $^{\circ}\text{C}$ pode ser associado à decomposição da amostra, conforme também indicado por TG.

Figura 16 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+LAC

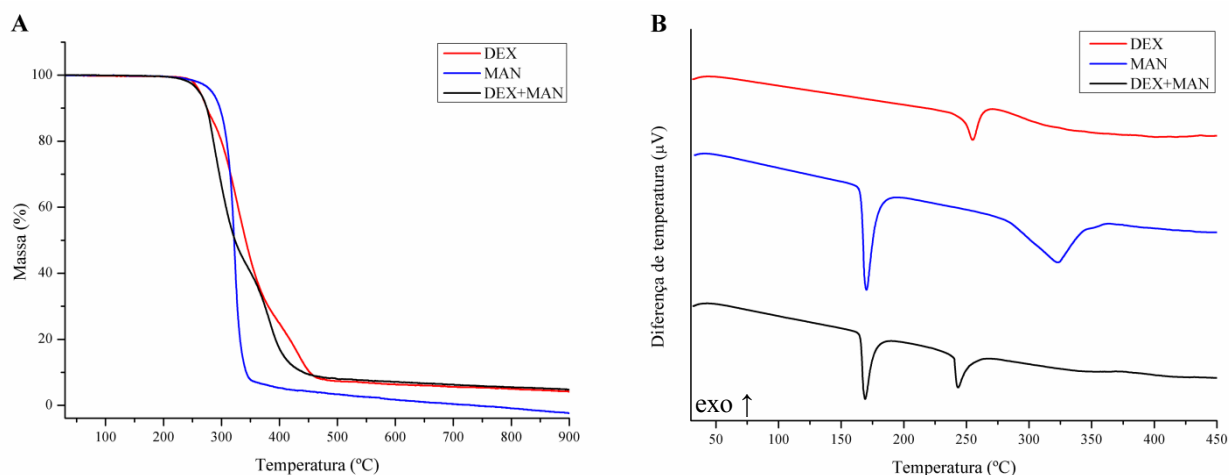


Fonte: Autor (2019).

Na curva de TG da mistura DEX+LAC, o evento de dessorção da água cristalina da lactose foi verificado entre 140,62-151,41 °C (Figura 16A, Tabela 2). Três etapas de decomposição foram verificadas a partir de 227,50 °C ($\Delta m = 76,81\%$), gerando resíduo de 14,34% – valor superior ao quantificado para os componentes individuais. Além disso, a estabilidade térmica de DEX foi levemente reduzida na mistura. Os perfis térmicos do IFA e do excipiente foram mantidos na curva de DTA da mistura (Figura 16B). Os picos endotérmicos relacionados à desidratação cristalina e fusão de LAC foram verificados em 148,74 °C e 217,61 °C, respectivamente, e o pico característico de fusão de DEX foi detectado em 251,36 °C.

O perfil de TG do excipiente MAN foi caracterizado por uma única etapa de decomposição entre 311,53 e 335,48 °C, com perda de 91,92% da massa inicial (Figura 17A). A curva de DTA exibiu dois eventos endotérmicos característicos de fusão ($T_{\text{pico}} = 170,27$ °C) e decomposição ($T_{\text{pico}} = 322,84$ °C) (Figura 17B). Alguns estudos verificaram perfis térmicos semelhantes para MAN (LIMA et al., 2014; TITA et al., 2013).

Figura 17 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+MAN



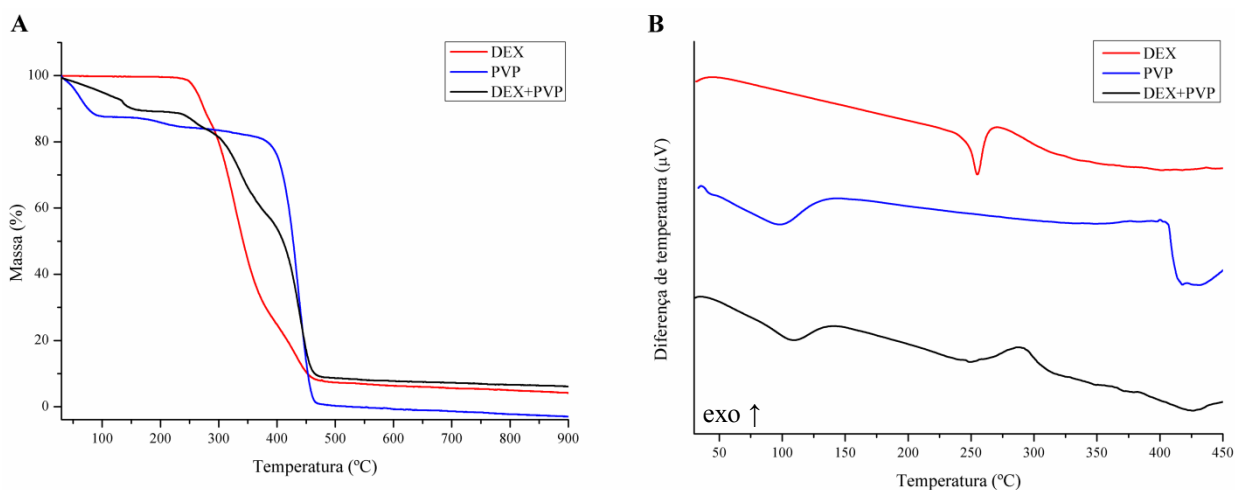
Fonte: Autor (2019).

A estabilidade térmica de DEX foi maior na mistura binária com o excipiente MAN. Conforme visualizado na curva de TG (Figura 17A), a decomposição da mistura ocorreu em duas etapas a partir de 266,67 °C – T_{onset} superior que a verificada individualmente para DEX. No entanto, o resíduo remanescente na mistura foi maior que o quantificado para os componentes individuais. Na curva de DTA (Figura 17B), os perfis térmicos do IFA e do excipiente foram alterados, caracterizando possível interação entre os componentes da mistura. Neste caso, a fusão de DEX foi antecipada em aproximadamente 12 °C ($T_{\text{pico}} =$

243,24 °C). Além disso, os picos atribuídos à decomposição do IFA e do excipiente não foram verificados na curva da mistura. Outros autores já identificaram, utilizando análise térmica, interações deste excipiente com atorvastatina, levodopa, nortriptilina e omeprazol (AGATONOVIC-KUSTRIN et al., 2008; LEDETI et al., 2017; SILVA et al., 2016; SILVA et al., 2016).

O perfil térmico obtido para o desintegrante PVP foi semelhante ao descrito por Tita et al. (2011). A curva de TG exibiu um evento de desidratação ($T_{\text{onset-endset}} = 50,23-82,59$ °C; $\Delta m = 12,20\%$) seguido por decomposição em uma única etapa ($T_{\text{onset-endset}} = 411,23-457,12$ °C; $\Delta m = 81,24\%$) (Figura 18A; Tabela 2). Os mesmos eventos de desidratação e decomposição foram verificados na curva de DTA através de dois picos endotérmicos em 97,61 e 431,40 °C, respectivamente (Figura 18B; Tabela 3).

Figura 18 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+PVP



Fonte: Autor (2019).

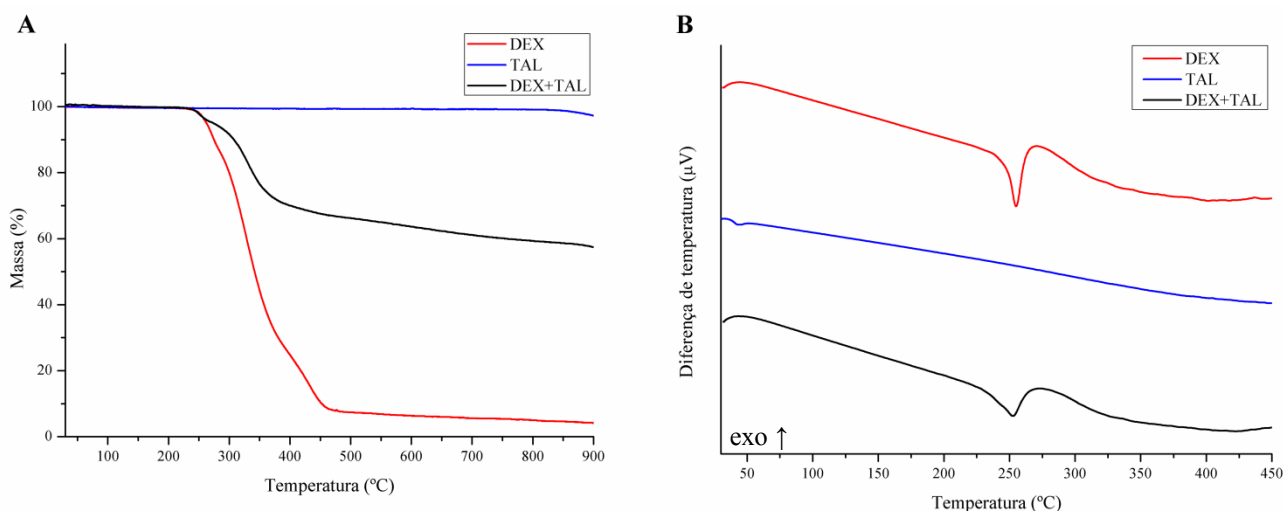
A mistura binária DEX+PVP apresentou vários indícios de interação através das curvas de TG e DTA. A decomposição da mistura iniciou em temperatura inferior à detectada para os componentes individuais, apontando diminuição da estabilidade térmica do IFA. Neste caso, a decomposição ocorreu em três etapas na faixa entre 241,49 e 457,20 °C, gerando resíduo de 6,73% – valor superior ao quantificado para cada componente. A curva de DTA não exibiu o pico endotérmico característico da fusão de DEX.

Uma possível explicação para a supressão da fusão do IFA é que a água emergida da desidratação do PVP tenha resultado na dissolução, facilitada pelo calor, de DEX. Outra teoria é que o fármaco foi dissolvido no estado elástico do polímero após transição vítrea (SOUZA et al., 2018; TITA et al., 2013). Alguns estudos já reportaram interação deste

excipiente com ácido acetil salicílico, ácido lipoico e citrato de dietilcarbamazina (CHAVES et al., 2013; SILVA et al., 2016; TITA et al., 2013).

O excipiente TAL não exibiu, dentro da faixa de temperatura estudada, eventos térmicos nas curvas de TG e DTA (Figuras 19A e 19B). Devido a sua natureza mineral ($\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$), eventos térmicos só ocorrem em temperaturas superiores a 800 °C (LIU; LIU; HU, 2014). A mistura com este excipiente resultou em leve antecipação do início da decomposição de DEX ($T_{\text{onset}} = 241,46$ °C), como visualizado na curva de TG. Na curva de DTA da mistura binária, os eventos térmicos característicos do IFA foram mantidos sem alterações e, portanto, não foram verificados indícios de interação térmica entre esses compostos. Os picos característicos da fusão e decomposição de DEX foram detectados em 252,59 e 273,53 °C, respectivamente.

Figura 19 – Curvas de TG (A) e DTA (B) da mistura binária DEX+TAL



Fonte: Autor (2019).

No geral, a análise termogravimétrica das misturas físicas não detectou alterações bruscas na estabilidade de DEX. Apenas leves antecipações da T_{onset} de decomposição e aumento do resíduo remanescente após aquecimento foram verificados, o que por si só não caracterizam interações IFA-excipiente. No entanto, possíveis indícios de interações foram verificados nas curvas de DTA das misturas binárias com os excipientes AM, APG, CM101, CM102, EM, MAN e PVP.

Tabela 2 - Parâmetros termogravimétricos de DEX, excipientes farmacêuticos e suas misturas binárias

Amostras	Etapa 1			Etapa 2			Etapa 3			Etapa 4		
	Início – Final (°C)	DTG _{pico}	Perda de massa (%)	Início – Final (°C)	DTG _{pico}	Perda de massa (%)	Início – Final (°C)	DTG _{pico}	Perda de massa (%)	Início – Final (°C)	DTG _{pico}	Perda de massa (%)
DEX	256,60–276,73	267,25	12,49	303,85–359,12	327,34	57,56	410,32–454,49	438,54	18,95	-	-	-
AM	38,95–79,80	60,94	11,08	302,59–326,68	315,46	66,79	-	-	-	-	-	-
DEX+AM	34,06–74,63	51,04	7,10	287,49–331,52	310,23	64,79	-	-	-	-	-	-
APG	46,26–79,49	61,64	9,18	303,69–332,92	320,32	69,94	-	-	-	-	-	-
DEX+APG	40,09–66,84	45,45	4,97	256,15–270,24	260,65	5,00	292,70–331,77	313,38	62,22	-	-	-
AGS	44,99–74,33	60,49	10,49	265,56–306,46	284,53	49,03	-	-	-	-	-	-
DEX+AGS	36,88–59,24	45,46	4,73	231,13–241,35	237,05	4,98	272,92–299,53	292,82	28,16	322,57–344,87	323,18	29,382
CM101	34,78–68,48	40,45	4,20	343,21–358,26	345,46	84,89	-	-	-	-	-	-
DEX+CM101	26,73–54,12	44,06	2,25	254,64–272,13	265,32	6,51	315,66–384,31	365,79	80,10	-	-	-
CM102	35,39–59,27	40,33	3,78	342,44–374,76	364,42	70,88	-	-	-	-	-	-
DEX+CM102	35,69–53,43	38,16	2,84	252,65–267,77	261,89	6,73	315,10–341,66	339,36	37,46	363,11–377,61	364,68	29,46
CCS	38,27–79,22	53,51	12,52	282,34–309,35	296,45	38,82	436,50–446,17	443,31	3,64	-	-	-
DEX+CCS	47,95–59,86	48,77	5,51	246,11–260,50	255,29	8,19	288,51–340,50	320,25	51,77	-	-	-
DC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DEX+DC	247,82–263,41	257,92	7,43	301,24–341,14	321,41	30,92	-	-	-	-	-	-
EM	100,39–112,92	107,28	2,22	331,17–339,44	350,58	23,13	431,34–453,26	437,00	8,78	-	-	-
DEX+EM	98,04–110,07	107,71	1,44	278,74–330,81	301,96	57,89	453,04–468,53	430,30	19,21	-	-	-
LAC	139,00–151,23	147,22	5,23	225,76–246,43	228,94	28,47	290,08–319,33	301,43	31,04	-	-	-
DEX+LAC	140,62–151,41	148,92	2,80	227,50–241,41	240,89	6,10	284,86–333,32	307,62	54,45	367,68–437,58	-	16,26
MAN	311,53–335,48	325,19	91,92	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DEX+MAN	266,67–314,40	287,15	56,72	367,43–405,04	383,80	32,29	-	-	-	-	-	-
PVP	50,23–82,59	62,18	12,20	411,23–457,12	436,71	81,24	-	-	-	-	-	-
DEX+PVP	133,79–142,51	135,32	4,32	241,49–266,90	252,75	5,23	315,47–352,16	336,55	25,66	418,61–457,20	434,83	47,16
TAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DEX+TAL	241,46–256,59	251,41	4,65	308,86–360,40	330,79	24,37	-	-	-	-	-	-

Fonte: Autor (2019).

Tabela 3 – Parâmetros térmicos (DTA) de DEX, excipientes farmacêuticos e suas misturas binárias

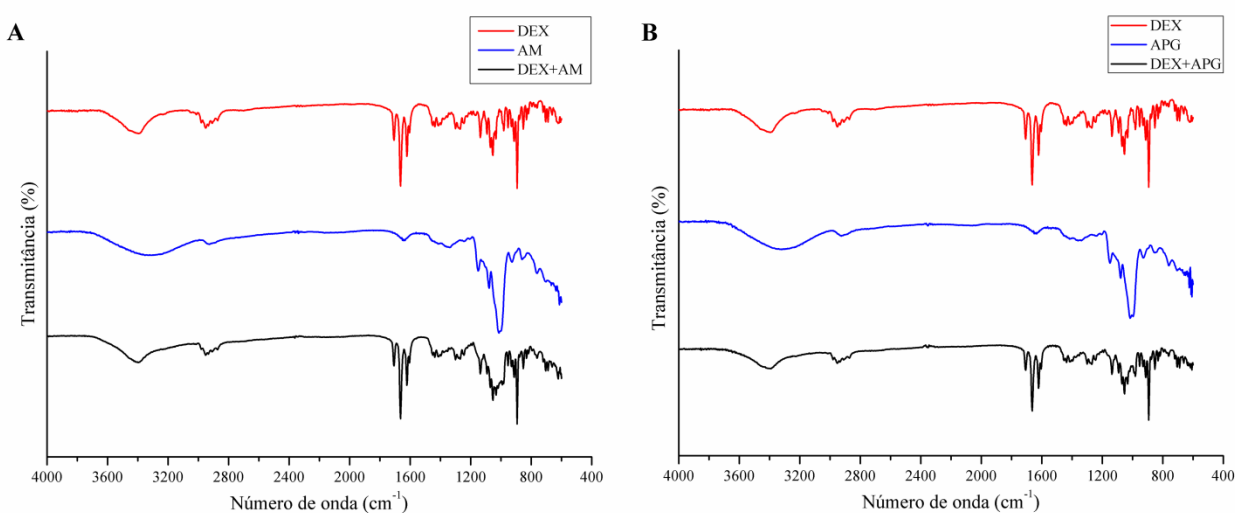
Amostras	Pico 1			Pico 2			Pico 3		
	Início - Final (°C)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Início - Final (°C)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Início - Final (°C)	Pico (°C)	ΔH (J g ⁻¹)
DEX	248,76-260,27	254,86	-388,79	262,59-296,50	270,48	-	-	-	-
AM	40,72-140,97	88,36	-733,54	287,30-327,19	315,33	-300,98	-	-	-
DEX+AM	60,29-127,85	91,36	-259,40	252,39-287,01	268,78	-425,11	-	-	-
APG	41,16-129,46	88,84	-624,27	286,75-294,15	289,32	-101,58	322,70-394,87	348,92	194,30
DEX+APG	50,29-143,90	96,15	-319,51	250,96-282,71	261,32	-407,92	-	-	-
AGS	46,30-127,66	92,01	-589,69	274,47-298,55	283,28	146,94	317,62-350,24-	327,78	49,50
DEX+AGS	49,95-109,90	98,42	-296,66	233,00-252,82	247,65	-101,46	266,99-330,27	294,06	395,21
CM101	37,89-116,10	84,32	-357,80	318,60-353,87	336,22	-1310,00	-	-	-
DEX+CM101	245,12-265,24	259,20	-116,47	285,33-320,44	308,57	-229,27	-	-	-
CM102	36,85-109,29	76,57	-340,35	330,08-376,62	360,54	-870,71	-	-	-
DEX+CM102	251,84-268,04	262,85	-43,05	279,53-320,03	307,45	-136,87	-	-	-
CCS	47,58-125,28	92,29	-509,16	272,83-308,68	296,58	91,96	313,41-327,08	317,39	18,79
DEX+CCS	65,19-110,30	94,39	-225,33	243,40-262,47	252,99	-183,71	269,24-327,72	281,14	-
DC	29,37-48,72	34,59	12,48	-	-	-	-	-	-
DEX+DC	248,03-263,11	255,92	-43,80	290,65-334,15	294,75	162,66	-	-	-
EM	118,00-137,00	129,00	-330,98	331,32-390,79	356,96	497,90	414,46-443,17	429,85	308,72
DEX+EM	119,57-136,30	127,93	-220,66	265,62-291,36	274,91	77,17	-	-	-
LAC	142,41-157,28	146,52	-298,70	214,47-227,92	219,34	-439,31	282,77-324,51	304,85	-120,99
DEX+LAC	143,42-155,28	148,74	-187,62	209,57-224,20	217,61	-139,86	245,40-260,05	251,36	-262,74
MAN	166,01-178,39	170,27	-1.020,00	285,87-344,60	322,84	-1.720,00	-	-	-
DEX+MAN	165,69-175,88	169,18	-423,49	240,55-251,02	243,24	-257,79	-	-	-
PVP	37,50-125,04	97,61	-750,84	408,04 -	431,40	-	-	-	-
DEX+PVP	87,23-129,99	109,35	-233,05	266,08-307,04	286,83	318,07	-	-	-
TAL	37,80-49,89	44,70	-10,61	-	-	-	-	-	-
DEX+TAL	240,10-260,63	252,59	-151,41	258,62-302,88	273,53	-	-	-	-

Fonte: Autor (2019).

5.1.4 Compatibilidade por FTIR

O espectro FTIR de AM (Figura 20A) exibiu bandas de absorção características: 3760-2990 cm^{-1} atribuída ao estiramento das ligações O-H; 2980-2840 cm^{-1} atribuída ao estiramento das ligações C-H de carbono sp^3 ; 1354 cm^{-1} atribuída à deformação assimétrica dos grupos CH_3 , 1149 cm^{-1} atribuída ao estiramento das ligações C-O; 1078 cm^{-1} atribuída ao estiramento das ligações C-O-H; 1014 cm^{-1} e 999 cm^{-1} atribuídas ao estiramento das ligações C-O da função éter (C-O-C) (OROMIEHIE; IARI; RABIEE, 2013; TEOH; LIM; RAMESH, 2014). As mesmas bandas de absorção foram verificadas nos espectros dos excipientes APG (Figura 20B) e AGS (Figura 21A), devido à similaridade química entre esses compostos.

Figura 20 – Espectros de FTIR das misturas binárias de DEX com os excipientes AM (A) e APG (B)



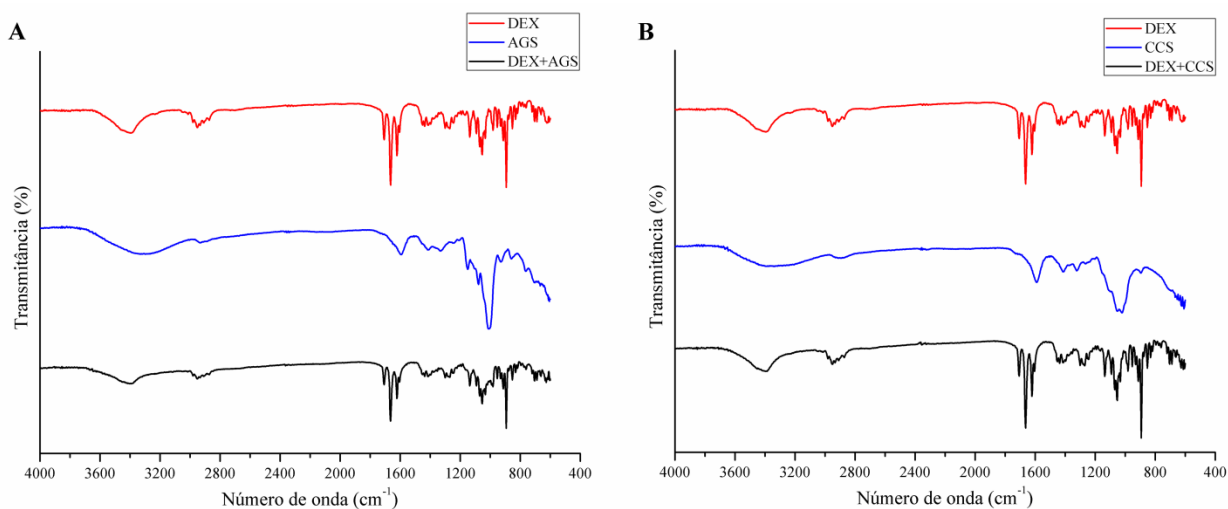
Fonte: Autor (2019).

O espectro do excipiente CCS (Figura 21B) exibiu as principais bandas de absorção características da sua estrutura polimérica: 3700-2990 cm^{-1} atribuída ao estiramento das ligações O-H; 2960-2800 cm^{-1} atribuída ao estiramento C-H; 1590 cm^{-1} e 1415 cm^{-1} atribuídas ao estiramento simétrico e assimétrico dos grupos carboxílicos (COO^-), respectivamente; 1053 cm^{-1} e 1020 cm^{-1} atribuídas ao estiramento assimétrico e simétrico da função éter (C-O-C), respectivamente (JUNCU et al., 2016; LUNA-MARTÍNEZ et al., 2011).

Os excipientes CM101 e CM102 (Figura 22) apresentaram o mesmo perfil de absorção no IV: 3700-3000 cm^{-1} atribuída ao estiramento dos grupos hidroxila (O-H); 2960-2800 cm^{-1} atribuída ao estiramento C-H; 1630 cm^{-1} atribuída à presença de água adsorvida; 1031 cm^{-1}

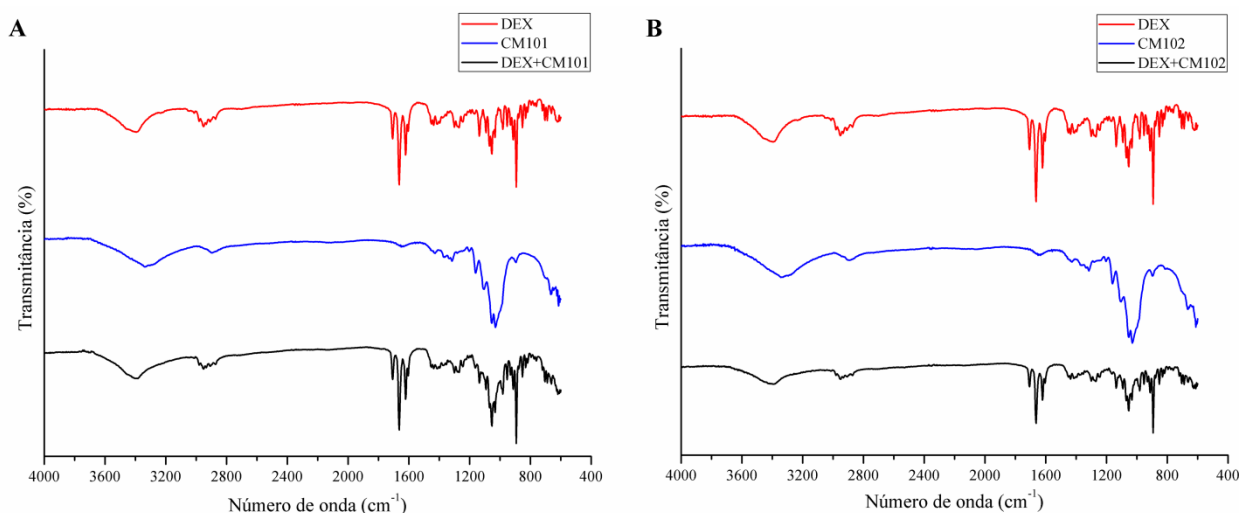
atribuída ao estiramento da função éter (C-O-C); e 884 cm^{-1} atribuída à ligação β -glicosídica da celulose (PUJIASIH et al., 2018).

Figura 21 – Espectros de FTIR das misturas binárias de DEX com os excipientes AGS (A) e CCS (B)



Fonte: Autor (2019).

Figura 22 – Espectros de FTIR das misturas binárias de DEX com os excipientes CM101 (A) e CM102 (B)



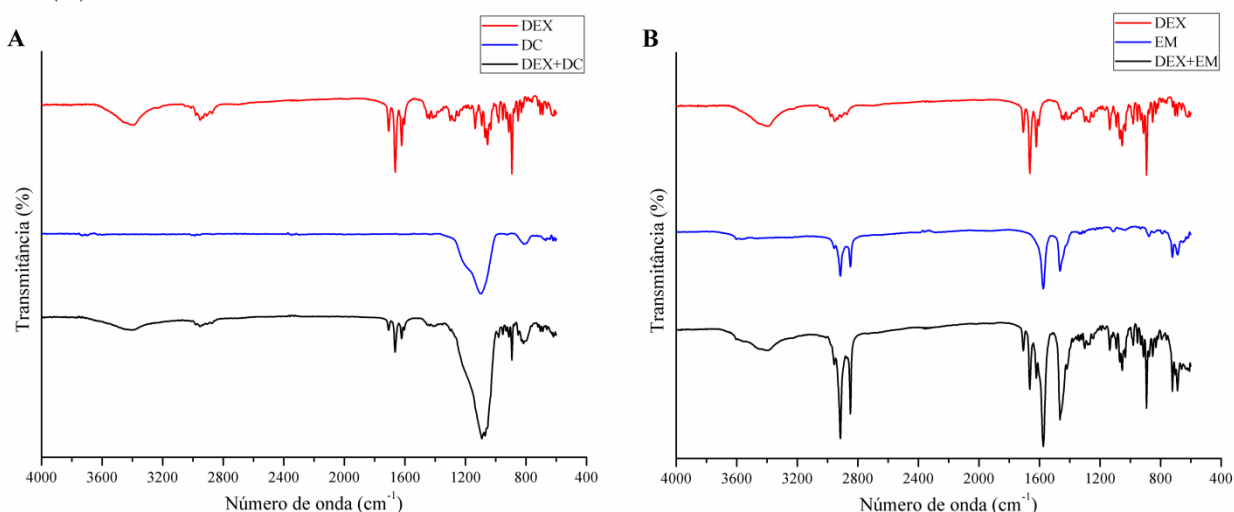
Fonte: Autor (2019).

As misturas binárias de DEX com AM, APG, AGS, CM101, CM102 e CCS não apresentaram indícios de interações IFA-excipientes. O perfil de absorção no IV de DEX foi mantido sem alterações como deslocamento, alargamento, surgimento ou desaparecimento de bandas.

O espectro de DC (Figura 23A) exibiu uma banda larga de alta intensidade em 1110 cm^{-1} e uma de menor intensidade em 810 cm^{-1} correspondentes ao estiramento simétrico e

assimétrico das ligações Si-O, respectivamente (EL-GIZAWY et al., 2015). Na mistura DEX+DC, houve superposição da banda característica do excipiente (estiramento Si-O) na região entre 1250 e 1000 cm^{-1} . No entanto, a superposição de bandas de compostos inorgânicos não caracteriza a ocorrência de interações na mistura binária (LEDETI et al., 2018). Além disso, as bandas características do IFA foram mantidas sem alterações nas demais regiões do espectro, reforçando a ausência de interações.

Figura 23 – Espectros de FTIR das misturas binárias de DEX com os excipientes DC (A) e EM (B)



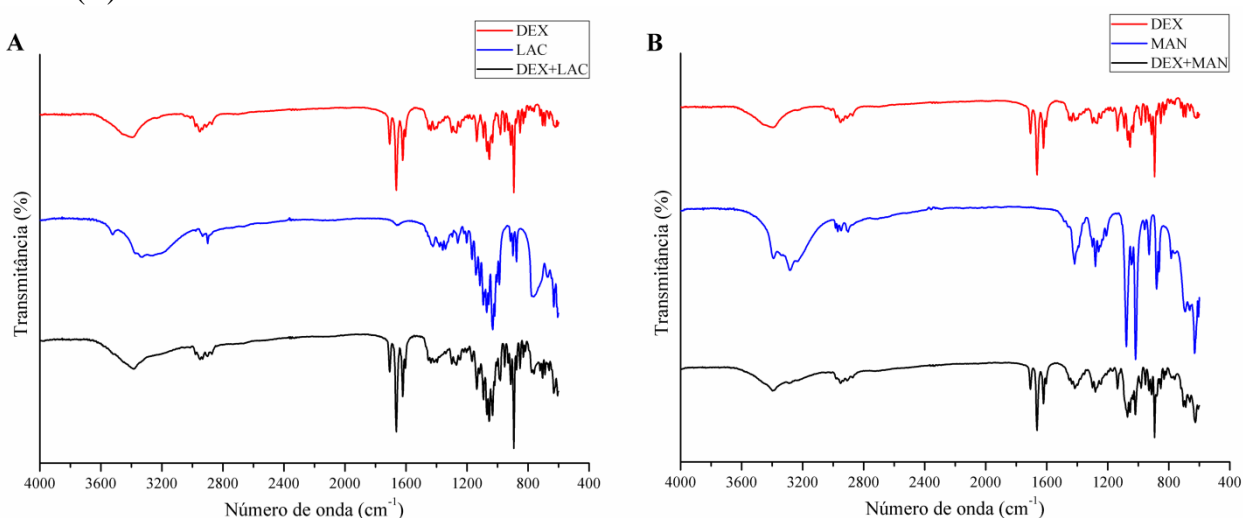
Fonte: Autor (2019).

O espectro de EM (Figura 23B) exibiu bandas de absorção referentes aos seus dois principais grupos funcionais: 2914 cm^{-1} e 2840 cm^{-1} atribuídas ao estiramento das ligações C-H; 1573 cm^{-1} e 1563 cm^{-1} atribuídas ao estiramento simétrico e assimétrico dos grupos carboxílicos (COO^-), respectivamente; e 721 cm^{-1} atribuída à deformação angular assimétrica no plano das ligações H-C-H (NG; WONG; CHENG, 2010; TITA et al., 2011). Na mistura binária DEX+EM, houve superposição das bandas características do excipiente em 3000-2810 cm^{-1} e 1600-1450 cm^{-1} e, conseqüentemente, não foi possível avaliar as bandas do IFA que absorvem nas mesmas regiões. Além disso, as bandas referentes ao estiramento das ligações C-H (2915 e 2848 cm^{-1}) e COO^- (1573 e 1463 cm^{-1}) tiveram intensidade muito maior no espectro da mistura binária. Portanto, o espectro de FTIR não forneceu informações conclusivas sobre a compatibilidade entre esses compostos.

O espectro de IV verificado para LAC (Figura 24A) está em acordo com o reportado pela literatura (LÓPEZ-PABLOS et al., 2018; NEP; CONWAY, 2012). As principais bandas detectadas correspondem aos grupos funcionais presentes no dissacarídeo: 3560-3000 cm^{-1} correspondente ao estiramento simétrico dos grupos OH; 2960-2860 cm^{-1} correspondente ao

estiramento das ligações C-H presentes na glicose e galactose; 1700-1600 cm^{-1} correspondente ao estiramento das ligações O-H de água de cristalização ou superficial; 1490-1230 cm^{-1} correspondente a deformação angular simétrica e assimétrica fora do plano dos grupos CH, OH e CH_2 ; 1230-1045 cm^{-1} correspondente a vibração da ligação glicosídica (C-O-C); e 1040-908 cm^{-1} correspondente ao estiramento do grupo C-O da ligação glicosídica.

Figura 24 – Espectros de FTIR das misturas binárias de DEX com os excipientes LAC (A) e MAN (B)

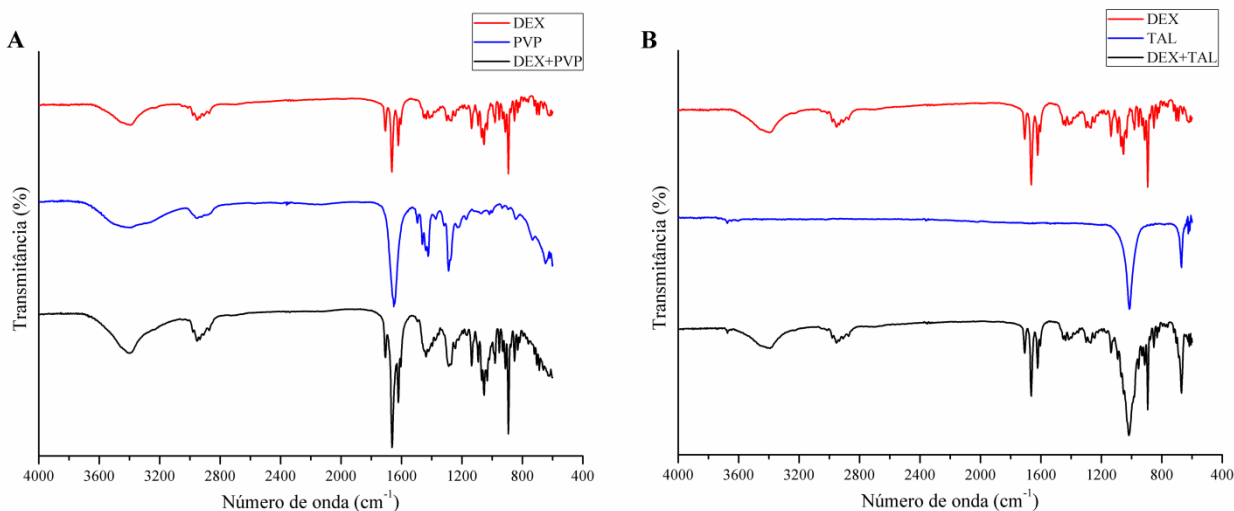


Fonte: Autor (2019).

As principais bandas verificadas no espectro do excipiente MAN (Figura 24B) foram: 3600-3010 cm^{-1} atribuída ao estiramento dos grupos O-H com ligações de hidrogênio intermoleculares; 3000-2870 cm^{-1} atribuídas ao estiramento das ligações C-H; 1417 cm^{-1} atribuída à deformação das ligações C-H; 1280 cm^{-1} atribuída à deformação no plano dos grupos $-\text{CH}_2$; 1130-970 cm^{-1} atribuídas ao estiramento das ligações C-O (GAWALI et al., 2017).

O polímero PVP (Figura 25A) exibiu bandas relacionadas aos grupos funcionais presentes na sua estrutura: 3730-3030 cm^{-1} correspondente ao estiramento das ligações O-H de água superficial; 3020-2800 cm^{-1} correspondente ao estiramento dos grupos C-H; 1650 cm^{-1} correspondente ao grupo amida; 1520-1400 cm^{-1} correspondentes a vibração assimétrica das ligações C-H; e 1288 cm^{-1} correspondente a deformação no plano das ligações C-H (TITA et al., 2013). Duas bandas foram verificadas no espectro de TAL (Figura 25B): 1012 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação Si-O; e 669 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação Si-O-Mg (YANG et al., 2006).

Figura 25 – Espectros de FTIR das misturas binárias de DEX com os excipientes PVP (A) e TAL (B)



Fonte: Autor (2019).

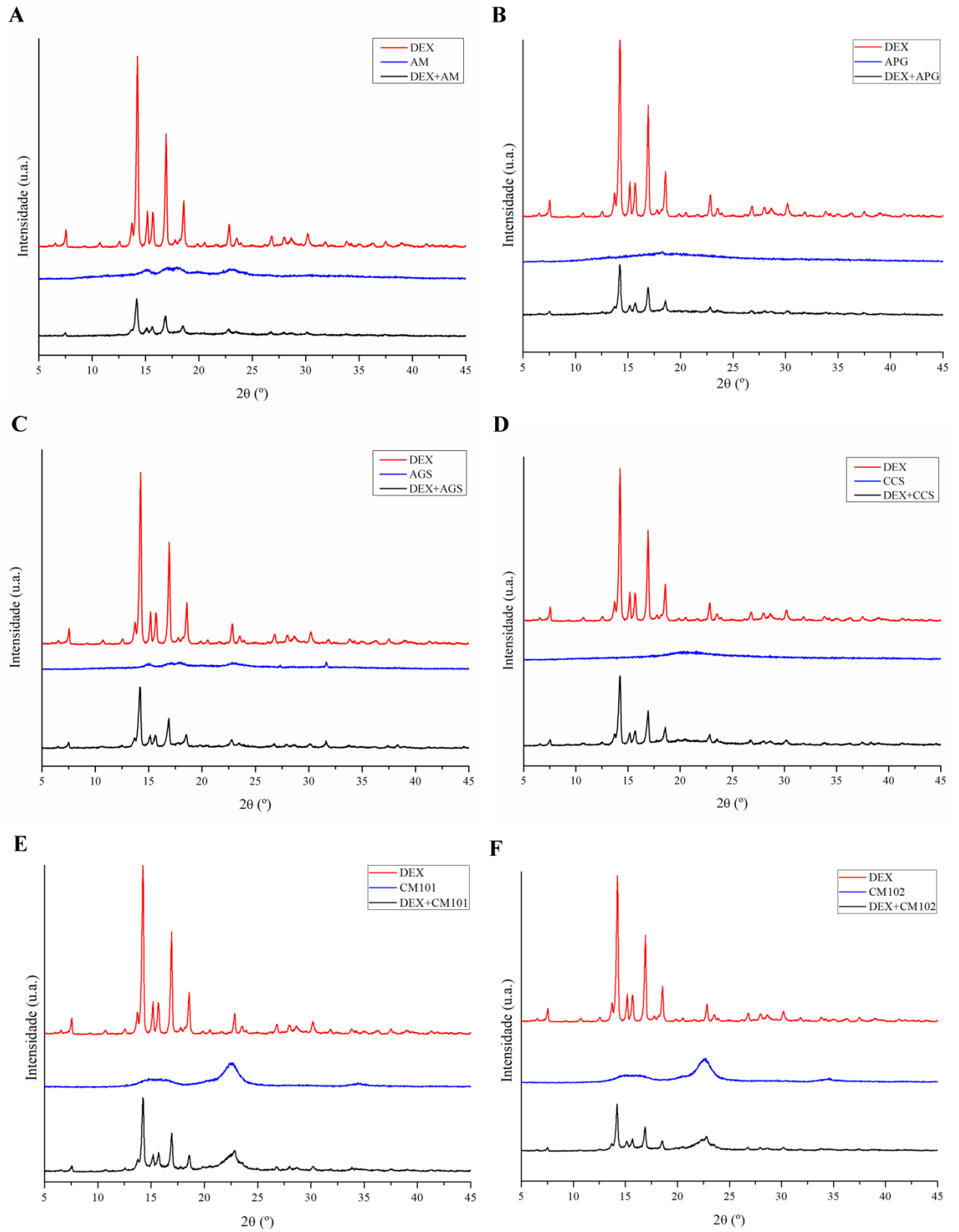
Não foram verificados indícios de interações de DEX com LAC, MAN, PVP e TAL. Os espectros das misturas binárias foram o somatório das bandas de absorção do IFA e dos excipientes.

5.1.5 Compatibilidade por DRX

Os principais picos de cristalinidade de DEX foram identificados nos difratogramas de todas as misturas binárias (Figuras 26 e 27; Tabela 4). A diminuição da intensidade dos picos ocorreu devido a menor quantidade de IFA na mistura (50%) quando comparada à análise individual (100%) dos componentes. Conseqüentemente, na maioria das misturas binárias, os picos de baixa intensidade não foram verificados. No geral, não foram identificadas interações com modificação do perfil cristalino de DEX. Não foram verificados deslocamentos, supressão, aparecimento ou alterações de intensidade dos picos de cristalinidade do IFA.

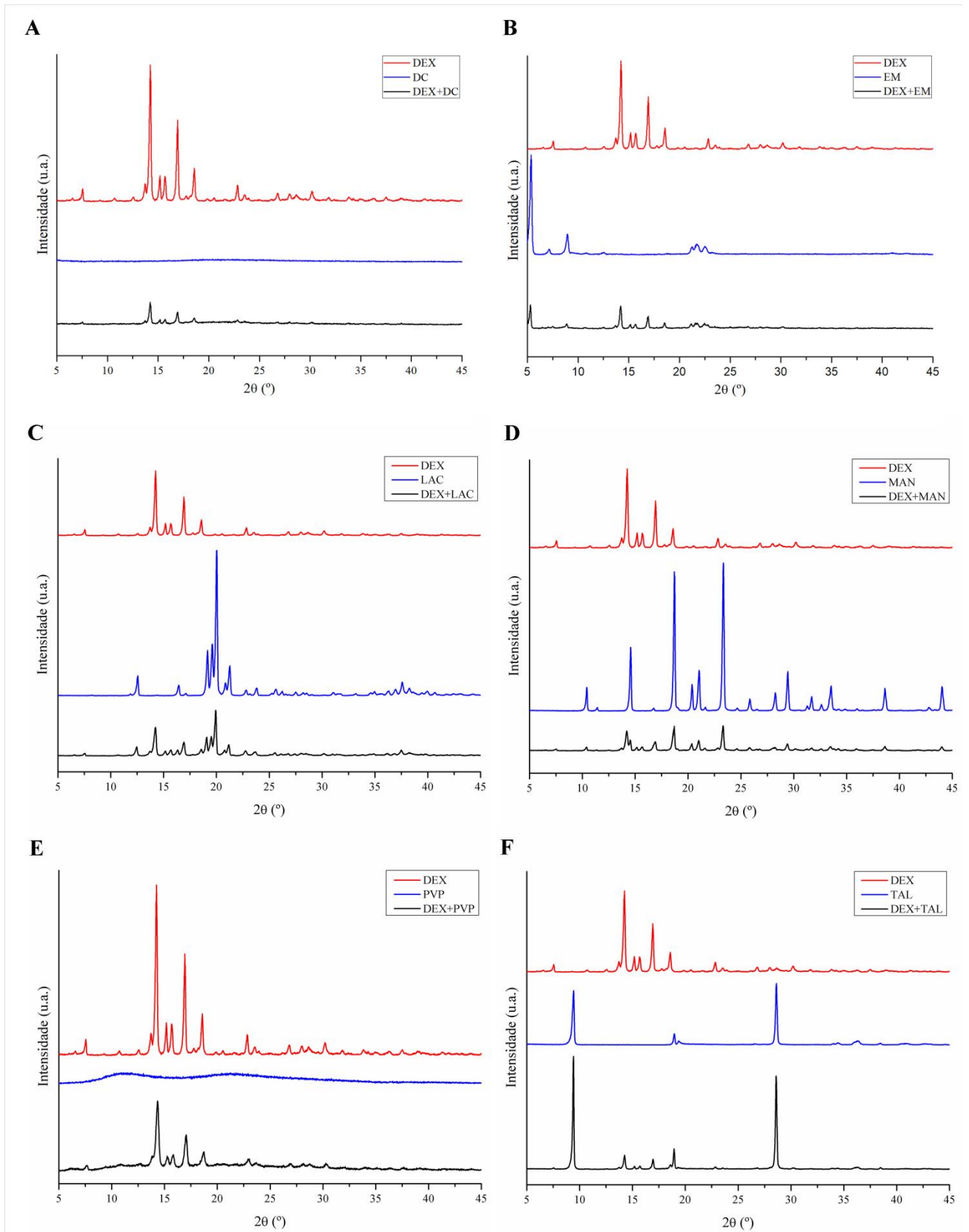
Considerando todos os resultados do estudo de compatibilidade, apenas a técnica de DTA indicou interações com os excipientes AM, APG, CM101, CM102, EM, MAN e PVP. Essas interações não foram verificadas pelas técnicas de FTIR e DRX e, assim, é possível que tenham sido induzidas pelo aquecimento. Nesse contexto, esses excipientes devem ser utilizados cautelosamente na produção de comprimidos, especialmente em processos que envolvem aquecimento, como granulação úmida. No caso de DEX, o uso de PVP como agente aglutinante não seria recomendado para processos de granulação devido este excipiente ter exibido forte indícios de interações pela técnica de DTA.

Figura 26 – Difratogramas das misturas binárias de DEX com os excipientes AM (A), APG (B), AGS (C), CCS (D), CM101 (E) e CM102 (F)



Fonte: Autor (2019).

Figura 27 – Difratogramas das misturas binárias de DEX com os excipientes DC (A), EM (B), LAC (C), MAN (D), PVP (E) e TAL (F)



Fonte: Autor (2019).

Tabela 4 – Picos de difração de DEX no IFA e nas misturas binárias com excipientes farmacêuticos

Ângulo de difração de 2 θ												
DEX	DEX+AM	DEX+APG	DEX+AGS	DEX+CM101	DEX+CM102	DEX+CCS	DEX+DC	DEX+EM	DEX+LAC	DEX+MAN	DEX+PVP	DEX+TC
7,56	7,50	7,56	7,54	7,54	7,52	7,54	7,54	7,54	7,54	7,52	7,64	7,56
10,72	-	-	-	10,72	-	10,72	-	10,76	-	-	-	-
12,60	-	-	-	12,60	-	12,52	-	12,52	-	12,50	-	-
13,72	13,68	13,72	13,70	13,76	13,72	13,70	13,72	13,68	13,72	13,70	13,80	13,74
14,24	14,16	14,24	14,18	14,24	14,18	14,24	14,22	14,22	14,22	14,20	14,36	14,24
15,18	15,12	15,18	15,16	15,20	15,12	15,16	15,18	15,18	15,18	15,14	15,26	15,20
15,70	15,60	15,70	15,62	15,70	15,68	15,68	15,70	15,68	15,70	15,66	15,82	15,68
16,92	16,86	16,90	16,90	16,94	16,90	16,94	16,94	16,92	16,92	16,92	17,04	16,94
17,80	-	-	-	17,80	-	-	-	-	-	-	-	-
18,58	18,54	18,58	18,50	18,58	18,56	18,58	18,58	18,54	18,54	-	18,72	18,58
22,84	22,78	22,84	22,82	22,80	22,84	22,84	22,84	22,78	22,80	22,84	22,92	22,84
23,56	23,52	23,56	23,52	23,62	23,54	23,56	23,60	23,48	23,70	-	23,70	23,54
26,78	26,76	26,78	26,74	26,78	26,78	26,80	26,80	26,78	26,78	26,74	26,88	26,80
28,02	28,02	28,04	27,90	28,02	27,96	28,02	27,98	28,00	28,00	28,20	28,08	-
28,64	28,68	28,64	28,62	28,70	28,66	28,64	28,66	28,68	28,46	-	28,68	-
30,20	30,12	30,14	30,14	30,20	30,18	30,14	30,16	30,24	30,14	30,10	30,28	30,14

Fonte: Autor (2019).

5.2 Caracterização do estado sólido

5.2.1 Recristalização em solventes

O IFA exibiu solubilidade moderada (a temperatura ambiente e pressão atmosférica) em acetona, acetonitrila, metanol e etanol e, portanto, esses solventes foram selecionados para recristalização. O processo de recristalização, conduzido em diferentes condições de temperatura, gerou 11 amostras na fase sólida. Apenas a solução de DEX em acetona na condição de resfriamento (geladeira a 4 °C) não produziu amostra sólida durante o período de estudo. A Tabela 5 traz as especificações das condições de recristalização de cada amostra sólida obtida. A amostra comercial recebeu a abreviação de DEX.IFA.

Tabela 5 – Amostras sólidas de DEX obtidas por recristalização em diferentes solventes e condições de temperatura

Amostra (abreviação)	Solvente utilizado	Condição
DEX.ACT.AMB	Acetona	Ambiente (28 °C)
DEX.ACT.EST	Acetona	Estufa (40 °C)
DEX.ACN.AMB	Acetonitrila	Ambiente (28 °C)
DEX.ACN.EST	Acetonitrila	Estufa (40 °C)
DEX.ACN.GEL	Acetonitrila	Geladeira (4 °C)
DEX.MEOH.AMB	Metanol	Ambiente (28 °C)
DEX.MEOH.EST	Metanol	Estufa (40 °C)
DEX.MEOH.GEL	Metanol	Geladeira (4 °C)
DEX.OH.AMB	Etanol	Ambiente (28 °C)
DEX.OH.EST	Etanol	Estufa (40 °C)
DEX.OH.GEL	Etanol	Geladeira (4 °C)

Fonte: Autor (2019).

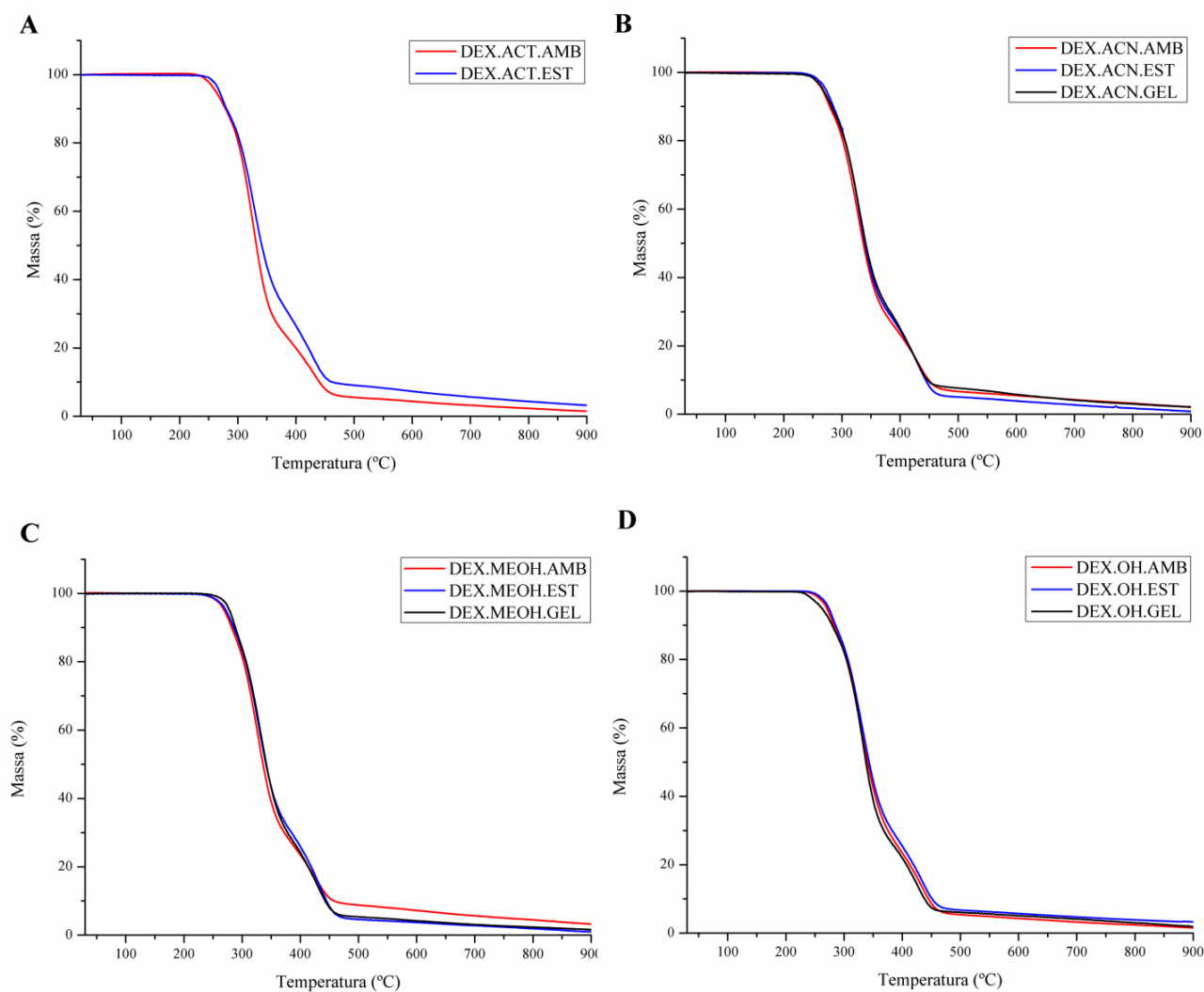
5.2.2 Análise térmica das amostras sólidas

Os perfis termogravimétricos das amostras sólidas obtidas por recristalização (Figura 28) foram semelhantes ao verificado para DEX.IFA, descrito detalhadamente na seção 5.1.1. As curvas de TG exibiram três estágios de perda de massa, correspondentes à decomposição.

A estabilidade térmica variou levemente entre as amostras, com início da decomposição variando na faixa entre 257,50 e 265,85 °C (Tabela 6). A segunda e principal etapa de decomposição iniciou na faixa entre 303,85 e 318,69 °C, com perda de massa variando entre 49,65 e 61,12 %. A amostra DEX.MEOH.GEL apresentou maior estabilidade térmica entre as amostras.

Não foram verificados eventos de perda de massa característicos de dessolvatação, confirmando que a metodologia de recristalização utilizada não resultou na formação de pseudopolimorfos.

Figura 28 – Curvas termogravimétricas das amostras sólidas de DEX obtidas por recristalização em acetona, acetonitrila, metanol e etanol



Fonte: Autor (2019).

Tabela 6 – Parâmetros termogravimétricos das amostras sólidas de DEX

Amostras	Estepa 1		Estepa 2		Estepa 3	
	Início-Final (°C)	Δm (%)	Início-Final (°C)	Δm (%)	Início-Final (°C)	Δm (%)
DEX.IFA	256,60–276,73	12,49	303,85–359,12	57,56	410,32–454,49	18,95
DEX.ACT.AMB	257,50-283,66	11,76	305,16-348,32	61,12	430,72-443,03-	20,33
DEX.ACT.EST	261,37-280,07	9,64	305,71-350,88	55,55	431,96-448,20	24,07
DEX.ACN.AMB	259,16-278,89	12,15	306,81-352,96	58,79	411,38-452,49	19,35
DEX.ACN.EST	264,63-300,74	16,22	318,69-350,47	50,30	434,85-453,76	25,77
DEX.ACN.GEL	261,59-286,86	13,07	310,74-351,13	53,80	413,29-445,68	23,06
DEX.MEOH.AMB	263,72-262,49	13,77	307,15-350,06	56,05	430,54-449,88	19,85
DEX.MEOH.EST	264,44-299,32	14,18	309,42-351,36	53,22	427,84-454,17	28,23
DEX.MEOH.GEL	265,85-282,47	13,68	309,18-350,71	49,65	437,43-446,25	21,05
DEX.OH.AMB	262,43-288,59	13,70	308,39-354,52	57,53	424,94-452,34-	20,26
DEX.OH.EST	263,82-278,68	13,21	310,96-357,46	56,24	424,02-455,13	22,39
DEX.OH.GEL	260,44-282,59	14,78	314,30-352,51	55,59	411,80-443,29	19,62

Fonte: Autor (2019).

As curvas de DSC das amostras sólidas de DEX apresentaram apenas um evento endotérmico característico de fusão (Figuras 29 e 30). As temperaturas de fusão detectadas variaram entre 258,78 e 266,34 °C (Tabela 7). Na literatura e nos compêndios oficiais, há divergências quanto à temperatura de fusão de DEX. As monografias das Farmacopeias Japonesa (2011) e Brasileira (2010) informam que a fusão e decomposição ocorrem em 255 °C. Já o The Merck Index (2006) estabelece a faixa entre 262 e 271 °C.

Existem duas formas polimórficas de DEX reportadas na literatura, denominadas formas A e B. Segundo Oliveira et al. (2018), ambas fundem na mesma faixa de temperatura, porém algumas particularidades nas curvas de DSC possibilitam diferenciá-las. A fusão da forma B é visualizada através de um pico afilado e agudo com T_{onset} em aproximadamente 250 °C. Já a fusão da forma A é caracterizada por um pico mais largo, com início em uma temperatura menor ($T_{\text{onset}} = 242$ °C). Além disso, o pico de fusão da forma A exibe um ‘ombro’ pouco antes da T_{max} , o qual é atribuído à conversão cristalina para a forma B. O autor propõe que a forma A é metaestável em relação à forma B, definindo o seguinte mecanismo: fusão da forma A seguida de recristalização para forma B e fusão da forma B.

Considerando os perfis de DSC descritos por Oliveira et al. (2018), a matéria-prima (DEX.IFA) possivelmente corresponde a forma polimórfica B (Figura 29). O pico endotérmico de fusão apresentou formato afilado e agudo, e teve início em 257,76 °C. As

amostras sólidas obtidas por recristalização apresentaram picos de fusão com formatos mais largos e menos agudos que DEX.IFA. Entretanto, não é possível associá-las a forma A porque o evento característico da transição cristalina para forma B não foi verificado em nenhuma das curvas.

Variações expressivas foram verificadas nas T_{onset} e entalpia de fusão (Tabela 7). As amostras DEX.ACT.AMB e DEX.ACN.GEL exibiram as menores T_{onset} , com valores de 248,88 e 249,54 °C, respectivamente. Ao mesmo tempo, as maiores entalpias de fusão foram quantificadas para as mesmas amostras ($\Delta H_{\text{DEX.ACT.AMB}} = 230,4 \text{ J g}^{-1}$; $\Delta H_{\text{DEX.ACN.GEL}} = 211,8 \text{ J g}^{-1}$). No geral, a antecipação de T_{onset} provocou o alargamento dos picos de fusão e, conseqüentemente, o aumento da energia envolvida. Variações na T_{onset} e entalpia de fusão podem estar relacionadas a diferenças no grau de cristalinidade, no tamanho do cristal e também podem indicar a presença de solvente residual como impureza (SRIAMORNSAK; BURAPAPADH, 2015).

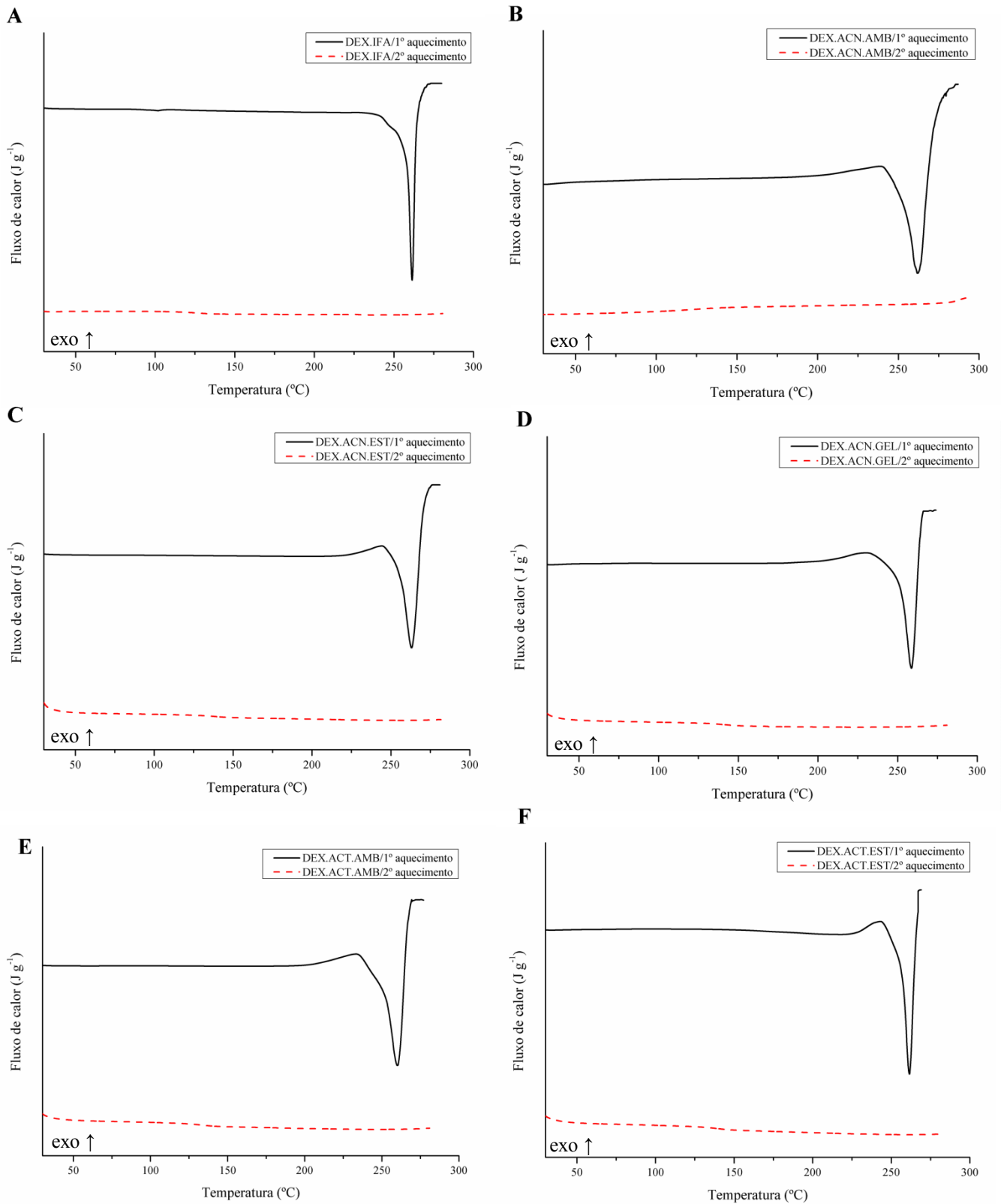
Não foram verificados eventos térmicos nas curvas de resfriamento e reaquecimento. Conforme informado pelas curvas de TG e DSC (Tabelas 6 e 7), a fusão de DEX ocorre acompanhada de decomposição severa. Dessa forma, eventos de recristalização e fusão não foram observados porque, após fusão, a amostra não está mais pura e provavelmente as curvas de reaquecimento correspondem aos produtos de degradação de DEX.

Tabela 7 – Dados calorimétricos das amostras sólidas de DEX

Amostra	Início (°C)	T_{pico} (°C)	ΔH (J g⁻¹)
DEX.IFA	257,76	261,43	169,2
DEX.ACT;AMB	248,88	260,17	230,4
DEX.ACT.EST	256,40	261,57	129,5
DEX.ACN.AMB	251,93	262,22	163,2
DEX.ACN.EST	253,42	263,18	204,6
DEX.ACN.GEL	249,54	258,78	211,8
DEX.MEOH.AMB	256,76	262,39	178,4
DEX.MEOH.EST	258,72	264,22	185,8
DEX.MEOH.GEL	255,29	263,80	223,9
DEX.OH.AMB	252,76	266,34	202,0
DEX.OH.EST	252,95	260,93	199,8
DEX.OH.GEL	257,22	263,61	175,6

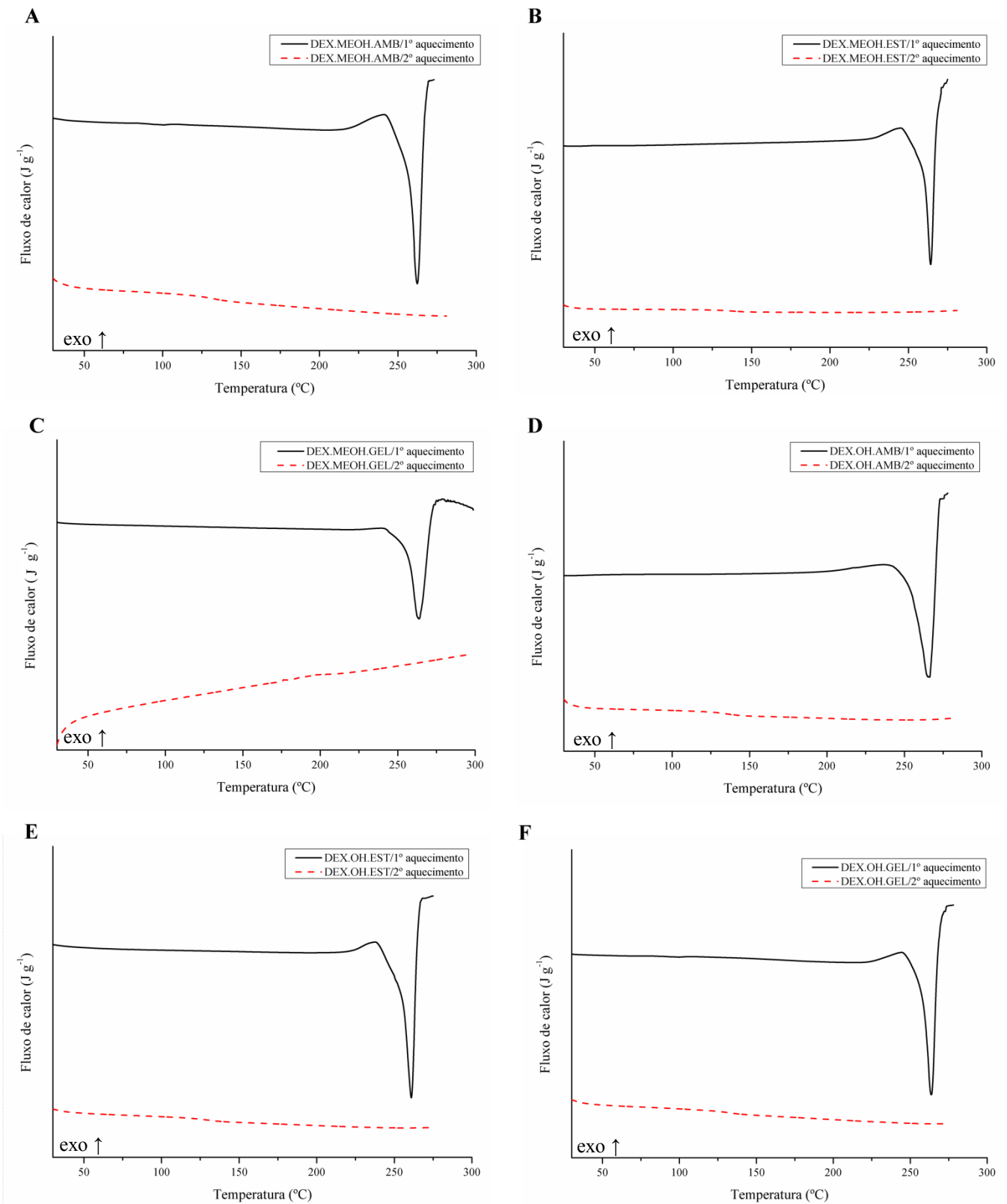
Fonte: Autor (2019).

Figura 29 – Curvas de DSC de DEX.IFA e das amostras sólidas obtidas por recristalização em acetona e metanol



Fonte: Autor (2019).

Figura 30 – Curvas de DSC das amostras sólidas obtidas por recristalização em metanol e etanol



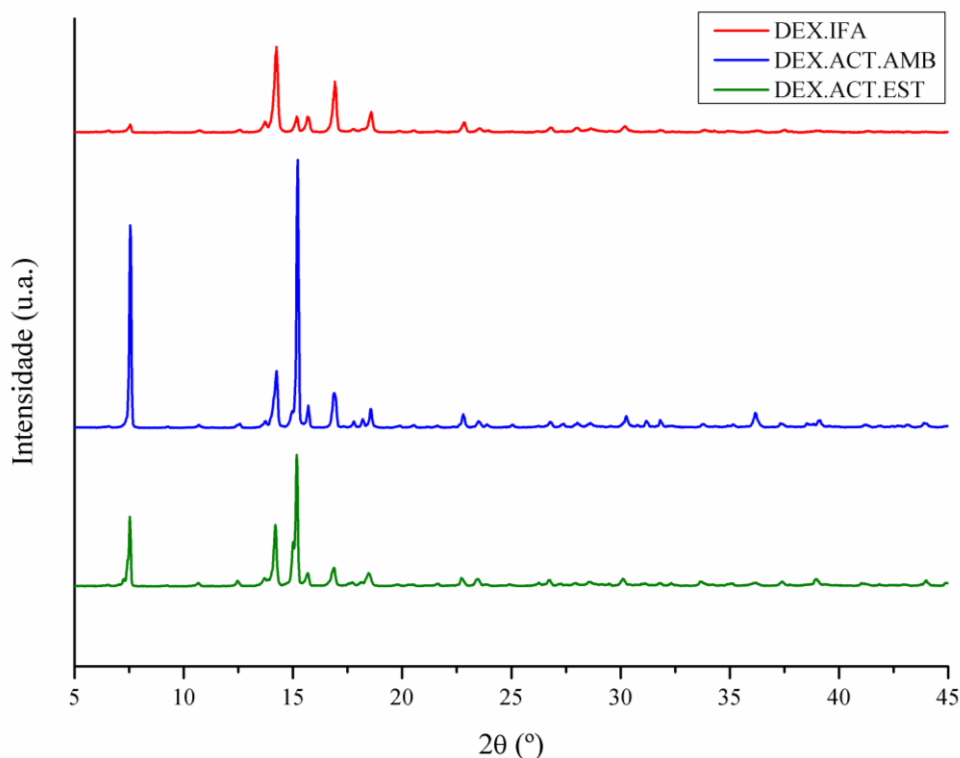
Fonte: Autor (2019).

5.2.3 Difração de raios X das amostras sólidas

Os difratogramas das amostras sólidas de DEX foram analisados tendo como referência os padrões difratométricos das formas polimórficas A e B descritos por Oliveira et al. (2018). Naquele estudo, o pico de maior intensidade foi verificado em aproximadamente $15,20^\circ 2\theta$ para forma A e em $14,20^\circ 2\theta$ para forma B.

Como já mencionado na seção 5.1.3, a amostra DEX.IFA exibiu picos de difração característicos da forma polimórfica B, com o pico de maior intensidade situado em $14,24^\circ 2\theta$ (Figura 31). Os principais picos de difração verificados para cada amostra estão descritos na Tabela 8.

Figura 31 – Difratogramas das amostras sólidas obtidas por recristalização em acetona

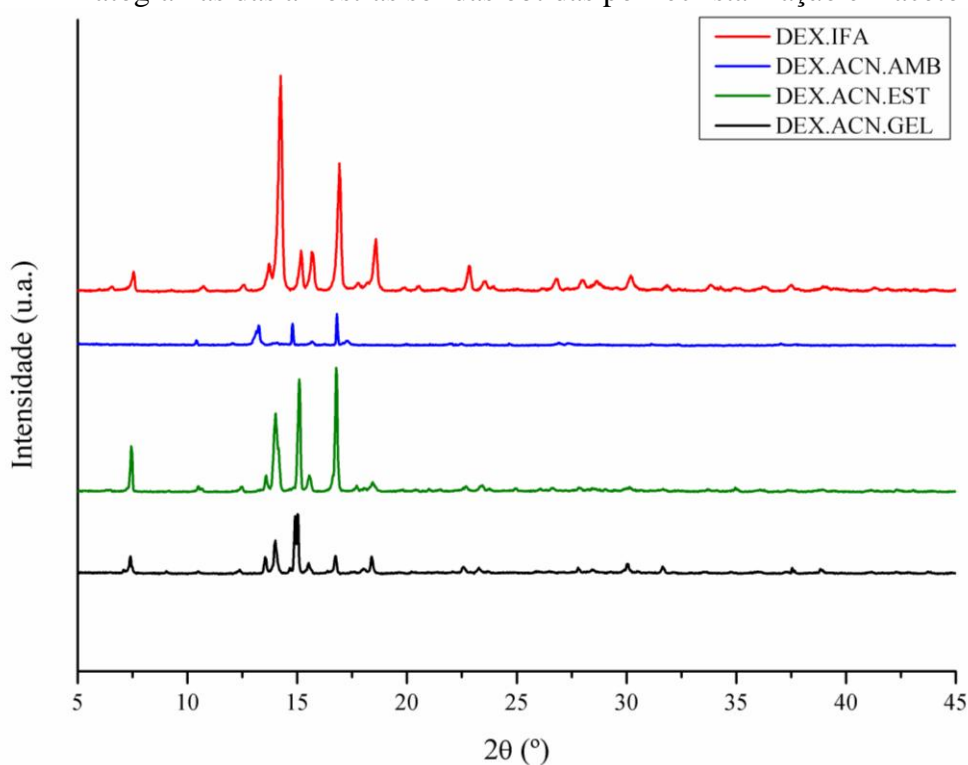


Fonte: Autor (2019).

As amostras obtidas em acetona exibiram padrões difratométricos com picos de cristalinidade característicos de ambas as formas cristalinas de DEX (Figura 31). O pico de maior intensidade foi verificado em $15,22^\circ 2\theta$ para DEX.ACT.AMB e em $15,18^\circ 2\theta$ para DEX.ACT.EST, característicos da forma A. Os picos de menor intensidade – verificados em $14,24^\circ 2\theta$ e $16,90^\circ 2\theta$ para DEX.ACT.AMB e em $14,20^\circ 2\theta$ e $16,88^\circ 2\theta$ para DEX.ACT.EST – são característicos da forma B.

As três amostras sólidas obtidas em acetonitrila apresentaram perfis difratométricos não correspondentes às formas polimórficas já reportadas para DEX (Figura 32). Os picos de maior intensidade foram verificados em 16,80, 16,78 e 15,02 °2θ para DEX.ACN.AMB, DEX.ACN.EST e DEX.ACN.GEL, respectivamente. No difratograma de DEX.ACN.AMB, alguns picos de difração tiveram redução expressiva de intensidade ou não foram verificados. Já as amostras DEX.ACN.EST e DEX.ACN.GEL exibiram picos de difração em ângulos/intensidades característicos das formas polimórficas A e B.

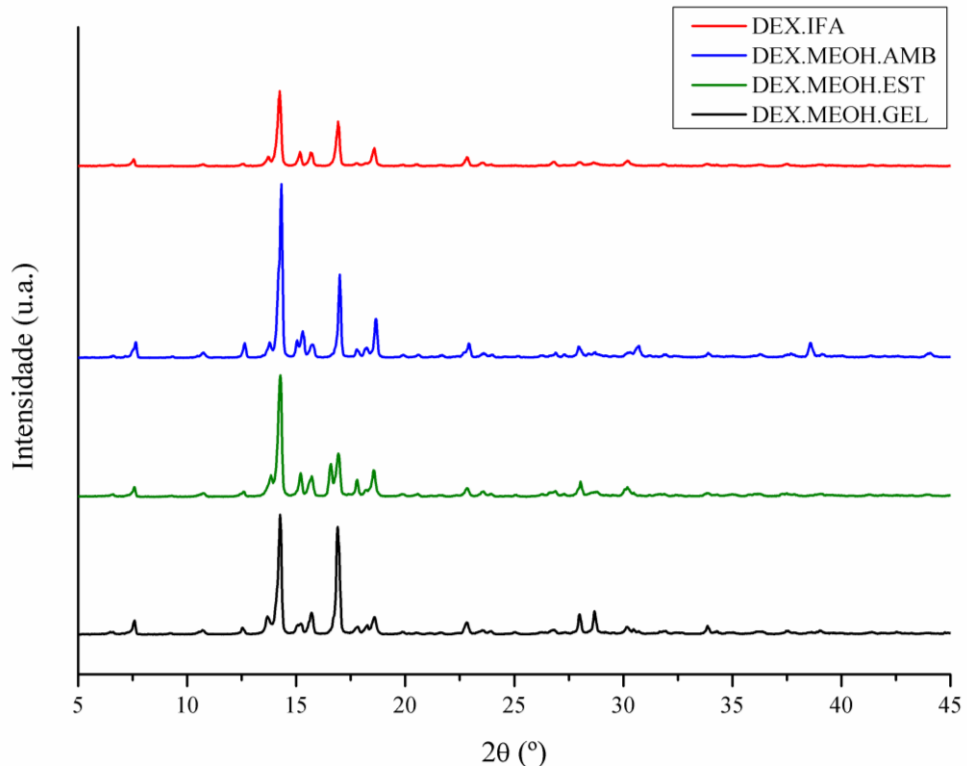
Figura 32 - Difratogramas das amostras sólidas obtidas por recristalização em acetonitrila



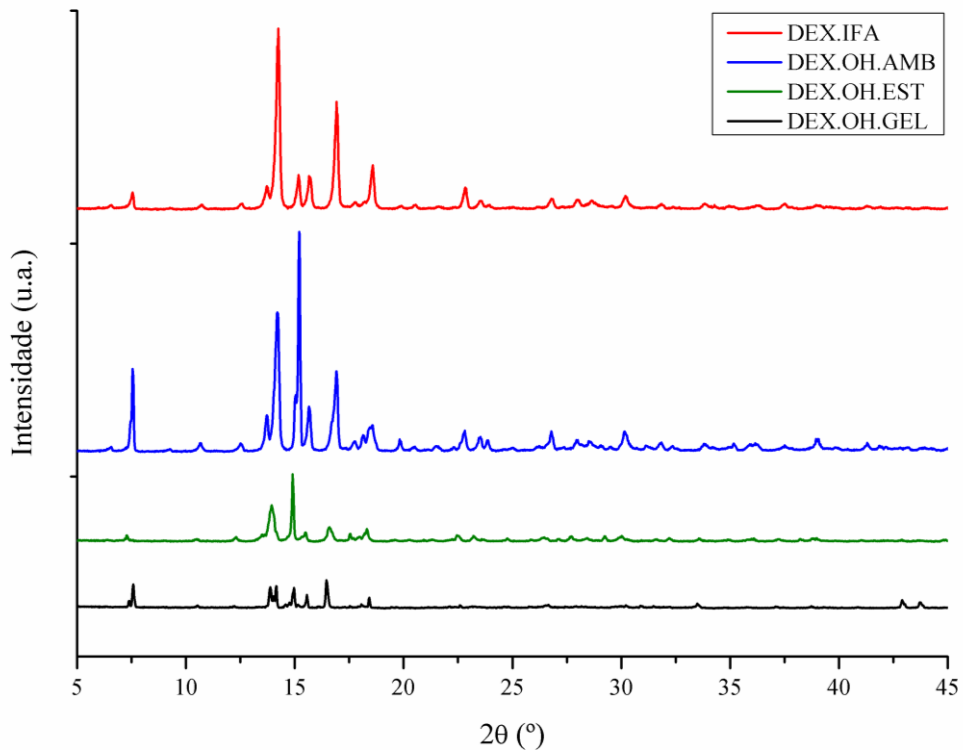
Fonte: Autor (2019).

As amostras obtidas em metanol exibiram picos de difração característicos da forma polimórfica B (Figura 33). Uma diferença sutil foi verificada no difratograma da amostra DEX.MEOH.EST, com divisão do segundo pico mais intenso em dois novos picos (16,58 e 16,94 °2θ).

Os difratogramas das amostras obtidas em etanol nas condições de temperatura ambiente (DEX.OH.AMB) e aquecimento (DEX.OH.EST) exibiram padrões difratométricos com picos de difração característicos das formas cristalinas A e B (Figura 34). Já a amostra obtida na condição de resfriamento (DEX.OH.GEL) exibiu padrão difratométrico não correspondente as formas polimórficas reportadas para DEX.

Figura 33 - Difratomogramas das amostras sólidas obtidas por recristalização em metanol

Fonte: Autor (2019).

Figura 34 - Difratomogramas das amostras sólidas obtidas por recristalização em etanol

Fonte: Autor (2019).

Como já mencionado, as amostras sólidas DEX.ACT.AMB, DEX.ACT.EST, DEX.ACN.EST, DEX.ACN.GEL, DEX.OH.AMB e DEX.OH.EST exibiram padrões difratométricos com picos de difração característicos das formas A e B de DEX. De acordo com a regra de Ostwald, a forma polimórfica metaestável cristaliza primeiro e é lentamente convertida para a forma mais estável quando deixada em solução (ALLEN JR, 2016; BAG; REDDY, 2012). Considerando que a forma polimórfica A de DEX é metaestável em relação à forma B, é possível que a recristalização nas condições supracitadas não tenha sido lenta o suficiente para permitir a completa transição cristalina para polimorfos mais estáveis. Consequentemente, as amostras sólidas mencionadas podem ser constituídas por uma mistura das formas polimórficas A e B.

Além disso, algumas amostras com perfis cristalinos similares diferiram entre si quanto às intensidades dos picos de difração. Esse comportamento foi verificado principalmente entre amostras obtidas em acetona e metanol. De acordo com Sriamornsak e Burapadadh (2015), o aumento ou redução da intensidade dos picos de difração de amostras com o mesmo padrão difratométrico pode indicar variações no grau de cristalinidade (SRIAMORNSAK; BURAPADADH, 2015).

Tabela 8 – Picos de difração (2θ) das amostras sólidas de DEX

Amostra	Ângulo de difração 2θ									
DEX.IFA	7,54	13,72	14,24*	15,18	15,72	16,92	18,58	-	-	
DEX.ACT.AMB	7,56	14,24	15,22*	15,70	16,90	17,8	18,20	18,56	-	
DEX.ACT.EST	7,54	13,70	14,20	15,18*	15,68	16,88	18,46	-	-	
DEX.ACN.AMB	10,40	13,24	13,24	14,78	15,70	16,80*	17,32	-	-	
DEX.ACN.EST	7,44	13,58	14,02	15,10	15,54	16,78*	17,70	18,44	-	
DEX.ACN.GEL	7,40	13,54	14,00	14,90	15,02*	15,52	16,74	19,40	-	
DEX.MEOH.AMB	7,64	12,64	13,78	14,32*	15,30	15,74	17,00	18,66	-	
DEX.MEOH.EST	7,58	13,84	14,28*	15,20	15,72	16,58	16,94	17,78	18,54	
DEX.MEOH.GEL	7,60	13,68	14,26*	15,24	15,72	16,90	17,82	18,26	18,60	
DEX.OH.AMB	7,56	13,72	14,20	15,20*	15,66	16,90	17,74	18,14	18,56	
DEX.OH.EST	7,28	13,48	13,94	14,90*	15,50	16,60	17,56	18,32	-	
DEX.OH.GEL	7,38	7,58	13,88	14,02	14,14	14,96	15,56	16,46	18,42	

Legenda: *Pico de maior intensidade no difratograma.

Fonte: Autor (2019).

No geral, o processo de recristalização em diferentes solventes e condições de temperatura produziu amostras sólidas com diferentes perfis cristalinos. É possível que a maioria seja uma mistura das formas cristalinas A e B de DEX. No entanto, outras metodologias mais avançadas devem ser utilizadas para melhor avaliar as características cristalinas, incluindo DRX de monocristal e microscopia óptica de polarização.

5.2.4 Análise espectroscópica (ATR-FTIR) das amostras sólidas

As técnicas espectroscópicas vibracionais, como FTIR, são amplamente utilizadas na identificação de formas polimórficas. Os polimorfos de uma mesma substância apresentam diferentes arranjos e/ou conformações na estrutura cristalina e, assim, alterações espectrais sutis podem ser verificadas devido a diferenças nas vibrações e rotações moleculares. Essas diferenças espectrais entre polimorfos incluem quase todos os modos vibracionais e são pronunciadas nas funções orgânicas envolvidas em ligações de hidrogênio intermoleculares, como aminas e carbonilas, e nas funções afetadas por alterações conformacionais, como as cadeias alquílicas (CALVO; KAUFMAN; MAGGIO, 2015; CROCKER et al., 2012; GRIESSER et al., 2008). Pseudopolimorfos também podem ser identificados através de alterações expressivas nas bandas vibracionais específicas do solvente (HEALY et al., 2017).

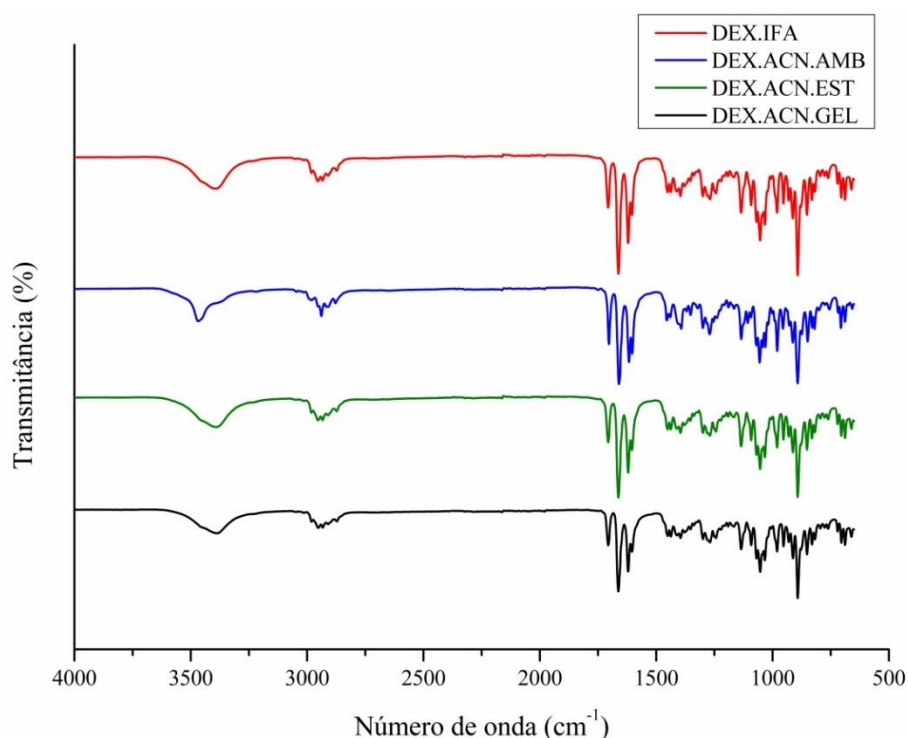
A amostra comercial (DEX.IFA) apresentou espectro ATR-FTIR com bandas de absorção características da estrutura molecular do fármaco (Figura 35). Algumas diferenças foram verificadas em relação ao espectro obtido pelo método de compressão em pastilha de K-Br (seção 5.1.2; Figura 6), principalmente na transmitância das bandas de absorção. No entanto, essas modificações são inerentes às diferenças no preparo das amostras e no princípio de medida entre as técnicas. As bandas de absorção dos principais grupos funcionais da amostra comercial e das amostras obtidas por recristalização estão descritas na Tabela 9.

Os espectros ATR-FTIR das amostras obtidas em acetonitrila são mostrados na Figura 35. A amostra DEX.ACN.AMB exibiu algumas diferenças espectrais em relação a DEX.IFA. A banda característica do estiramento O-H foi deslocada em 75 cm^{-1} (3467 cm^{-1}) e exibiu formato mais afilado. O grupo carbonila C-3 (C=O) teve absorção em frequência um pouco menor (1660 cm^{-1}). Essas alterações podem indicar diferenças nas ligações intermoleculares que formam a estrutura cristalina.

Considerando a estrutura química básica dos glicocorticoides, as moléculas estão conectadas na rede cristalina através de ligações de hidrogênio intermoleculares (O-H...O) entre as hidroxilas e os átomos de oxigênio das carbonilas (SUITCHMEZIAN; JESS;

NÄTHER, 2007). Alterações nas bandas de absorção destes grupos funcionais podem indicar diferentes arranjos moleculares ocasionados por diferentes ligações de hidrogênio intermoleculares entre os grupos doadores e receptores da molécula do fármaco. Portanto, é possível que essas alterações espectrais estejam relacionadas a diferenças na estrutura cristalina desta amostra.

Figura 35 – Espectros de ATR-FTIR das amostras sólidas obtidas por recristalização em acetonitrila

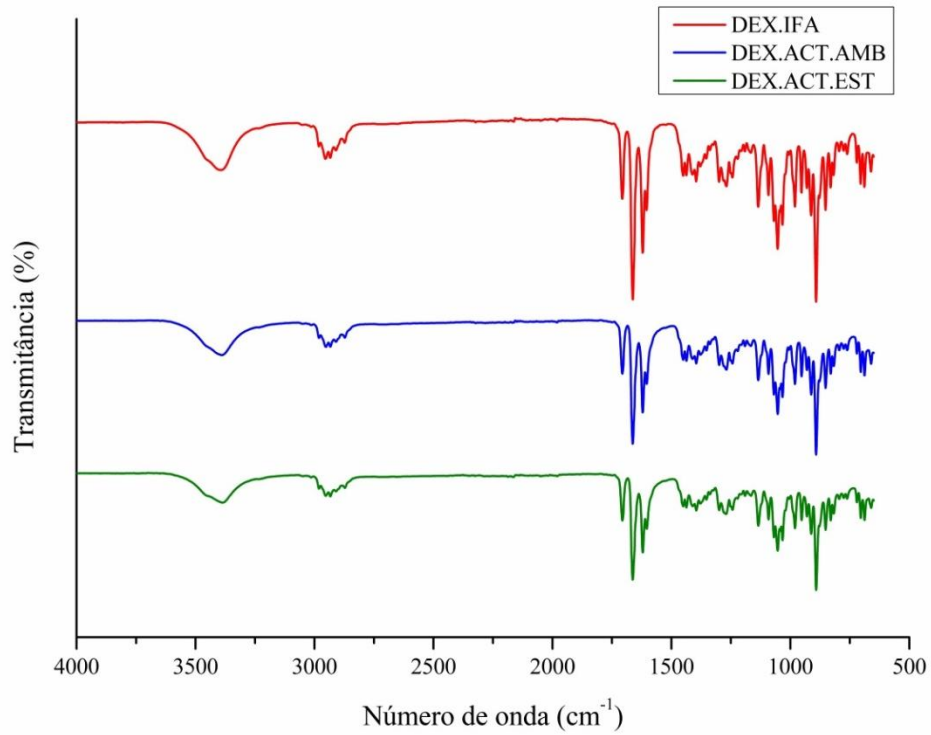


Fonte: Autor (2019).

O conjunto de bandas relacionadas ao estiramento das ligações C-H de carbonos sp^3 ($3067-2809\text{ cm}^{-1}$) apresentaram diferenças de intensidade, sendo a banda mais intensa em $2938,95\text{ cm}^{-1}$ para DEX.ACN.AMB e em $2933,79\text{ cm}^{-1}$ para DEX.IFA. Essas alterações espectrais podem ter sido ocasionadas por diferenças no arranjo dos grupos metílenos (SCHMIDT; SCHWARZ, 2005). Além disso, as bandas em $1352,65\text{ cm}^{-1}$, $1321,27\text{ cm}^{-1}$ e $1259-1190\text{ cm}^{-1}$ exibiram alterações discretas de intensidade.

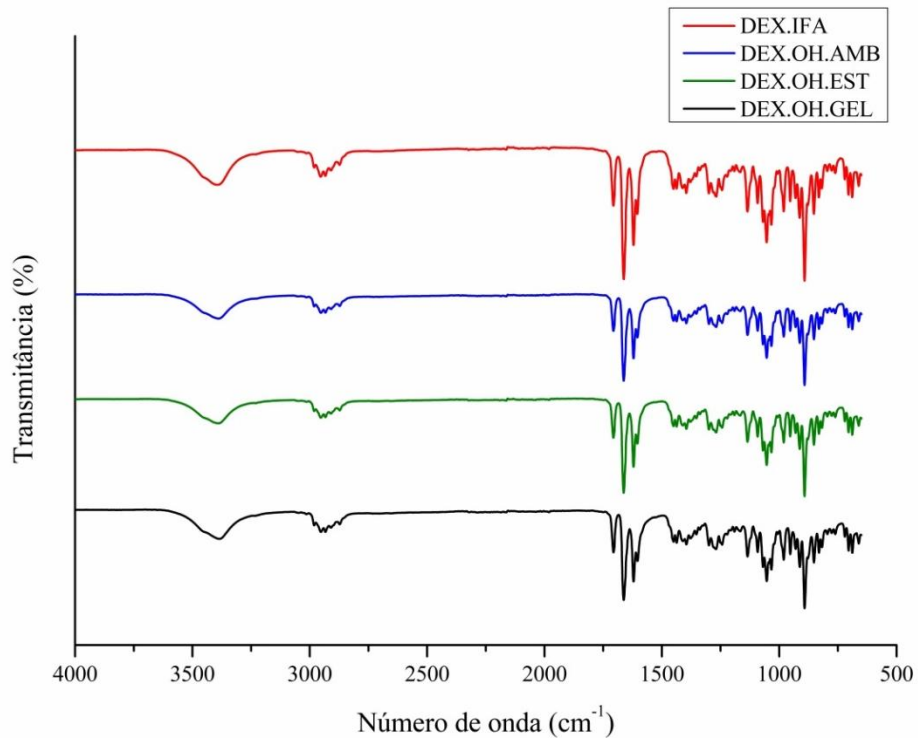
A ocorrência de pseudopolimorfismo em DEX.ACN.AMB foi descartada porque esta amostra não exibiu eventos característicos de dessolvatação na análise termogravimétrica, como já discutido previamente na seção 5.2.1. Portanto, as alterações espectrais verificadas não podem ser relacionadas a presença de moléculas do solvente inseridas na estrutura cristalina da amostra.

Figura 36 – Espectros de ATR-FTIR das amostras sólidas obtidas por recristalização em acetona



Fonte: Autor (2019).

Figura 37 – Espectros de ATR-FTIR das amostras sólidas obtidas por recristalização em etanol

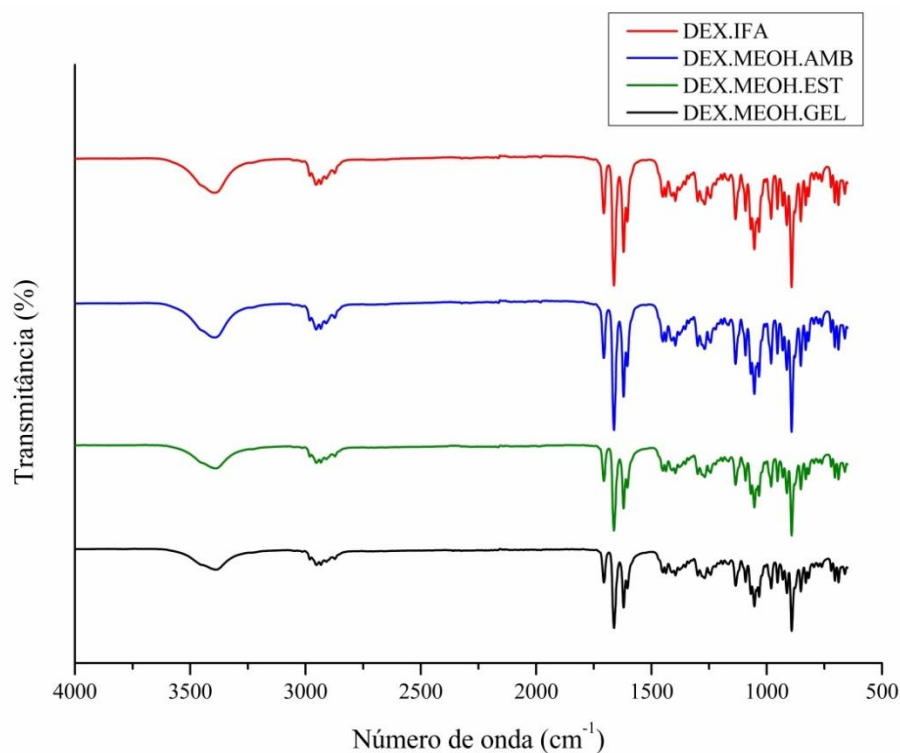


Fonte: Autor (2019).

As demais amostras obtidas em acetonitrila (DEX.ACN.EST e DEX.ACN.GEL) e todas as amostras obtidas em etanol (DEX.OH.AMB, DEX.OH.EST e DEX.OH.GEL) e acetona (DEX.ACT.AMB e DEX.ACT.EST) não apresentaram diferenças expressivas nos espectros de ATR-FTIR (Figuras 35, 36 e 37). Todas as bandas vibracionais foram mantidas sem deslocamentos ou alterações de intensidade. Como já discutido na seção 5.2.2, essas amostras apresentaram padrões difratométricos diferentes da amostra comercial e não correspondem à forma polimórfica B. No entanto, não foram verificadas diferenças espectrais no infravermelho suficientes para diferenciá-las quanto à forma cristalina.

As amostras obtidas em metanol (DEX.MEOH.AMB, DEX.MEOH.EST e DEX.MEOH.GEL) apresentaram espectros de ATR-FTIR semelhantes a amostra comercial (Figuras 38). Os padrões difratométricos confirmaram que essas amostras possuem a mesma estrutura cristalina da amostra comercial (forma polimórfica B) e, portanto, já era esperado que apresentassem o mesmo perfil de absorção no infravermelho.

Figura 38 – Espectros de ATR-FTIR das amostras sólidas obtidas por recristalização em metanol



Fonte: Autor (2019).

Tabela 9 – Bandas de absorção das amostras sólidas de DEX

Amostras	Bandas de absorção (cm ⁻¹)							
	vO-H	vC-H <i>sp</i> ³	vC=O C20	vC=O C3	vC=C	vC-O-H	vC-F	δC-F
DEX.IFA	3392	3073-2812	1706	1662	1620	1450	1053	891
DEX.ACT.AMB	3388	3075-2806	1706	1662	1620	1450	1053	891
DEX.ACT.EST	3386	3070-2810	1705	1662	1620	1450	1053	891
DEX.ACN.AMB	3467	3067-2809	1703	1660	1617	1454	1055	892
DEX.ACN.EST	3390	3069-2811	1706	1662	1620	1450	1053	891
DEX.ACN.GEL	3388	3070-2811	1706	1662	1620	1450	1053	891
DEX.MEOH.AMB	3389	3068-2808	1706	1662	1620	1450	1053	891
DEX.MEOH.EST	3388	3074-2810	1706	1662	1620	1450	1053	891
DEX.MEOH.GEL	3389	3071-2811	1706	1662	1620	1450	1053	891
DEX.OH.AMB	3389	3070-2811	1706	1662	1620	1450	1053	891
DEX.OH.EST	3390	3070-2813	1706	1662	1620	1450	1053	892
DEX.OH.GEL	3384	3069-2814	1706	1662	1620	1450	1053	891

Legenda: v vibrações de estiramento; δ vibrações de deformação axial.
Fonte: Autor (2019).

5.2.5 Morfologia das amostras sólidas

As micrografias das amostras sólidas de DEX são apresentadas nas Figuras 39, 40, 41 e 42.

A amostra DEX.IFA (Figura 39I) apresentou cristais morfologicamente irregulares. Esta característica já era esperada devido a amostra ter sido adquirida do fabricante na forma micronizada, indicando que foi submetida a alguma técnica de redução do tamanho de partícula para diâmetros inferiores a 10 µm (VANDANA et al., 2014).

A recristalização em acetona nas condições de temperatura ambiente (DEX.ACT.AMB) e aquecimento (DEX.ACT.EST) gerou cristais com hábitos irregulares (Figuras 39II e 39III). A amostra obtida em acetonitrila na condição de temperatura ambiente (DEX.ACN.AMB) exibiu hábito cristalino acicular, enquanto as amostras obtidas nas condições de aquecimento (DEX.ACN.EST) e resfriamento (DEX.ACN.REF) apresentaram morfologia irregular (Figura 40I, II e III).

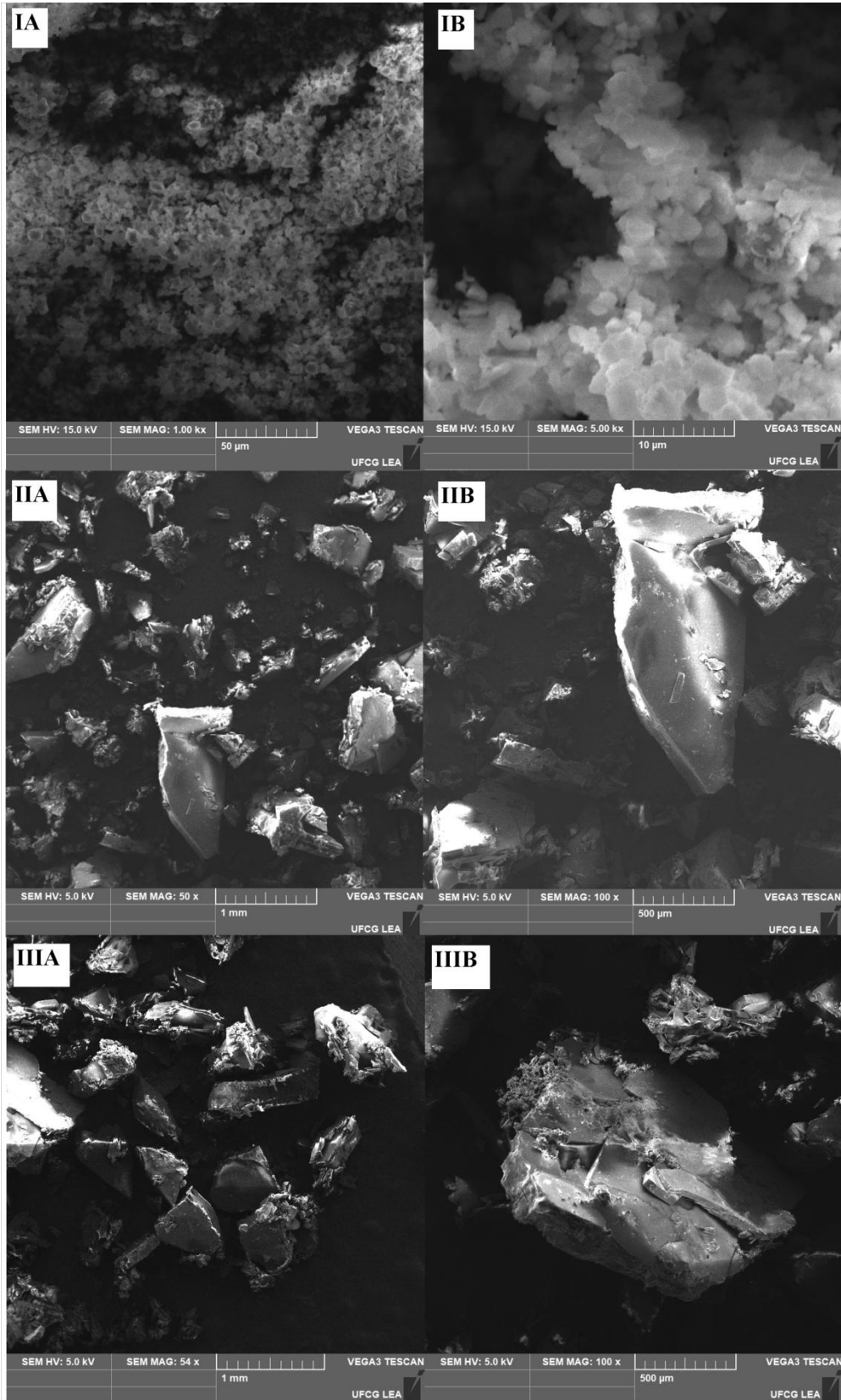
Além de exibir hábito cristalino diferente das demais amostras, vale ressaltar que DEX.ACN.AMB também apresentou diferenças no padrão difratométrico e no perfil de absorção no infravermelho. Portanto, os resultados obtidos por diferentes técnicas analíticas apontam que esta amostra possui estrutura cristalina diferente das formas polimórficas de

DEX. Entretanto, estudos cristalográficos mais avançados são necessários para confirmar esses resultados.

As amostras obtidas em metanol nas condições de temperatura ambiente (DEX.MEOH.AMB) e aquecimento (DEX.MEOH.EST) exibiram morfologia irregular (Figuras 41I e 41II). Já a amostra obtida sob resfriamento (DEX.MEOH.GEL) apresentou formato cúbico, porém com algumas irregularidades na superfície (Figura 41III). Todas as amostras obtidas em etanol tiveram hábitos cristalinos irregulares (Figura 42).

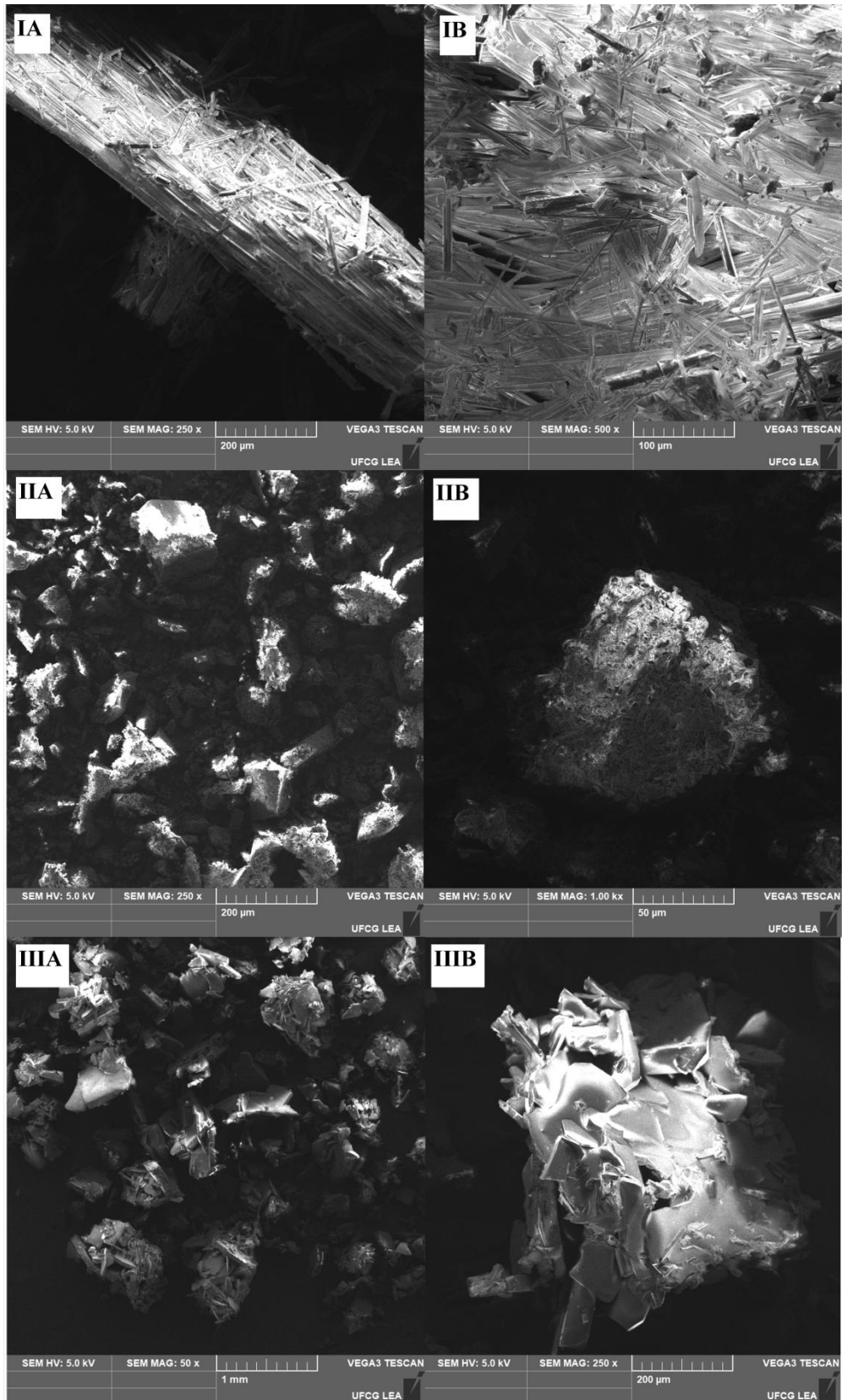
Diversos fatores podem modificar o hábito cristalino de substâncias, incluindo a natureza do solvente de cristalização, grau de supersaturação, temperatura, taxa de volatilização, impurezas e outros (GOUTHAMI et al., 2015). É possível que o processo de recristalização utilizado no presente estudo não tenha sido lento o suficiente para que os hábitos cristalinos fossem completamente formados, havendo predominância de hábitos irregulares. Dessa forma, a metodologia de recristalização utilizada no presente trabalho necessita de adaptações visando à obtenção de amostras com hábitos cristalinos definidos.

Figura 39 - Micrografias de DEX.IFA e das amostras sólidas obtidas por recristalização em acetona



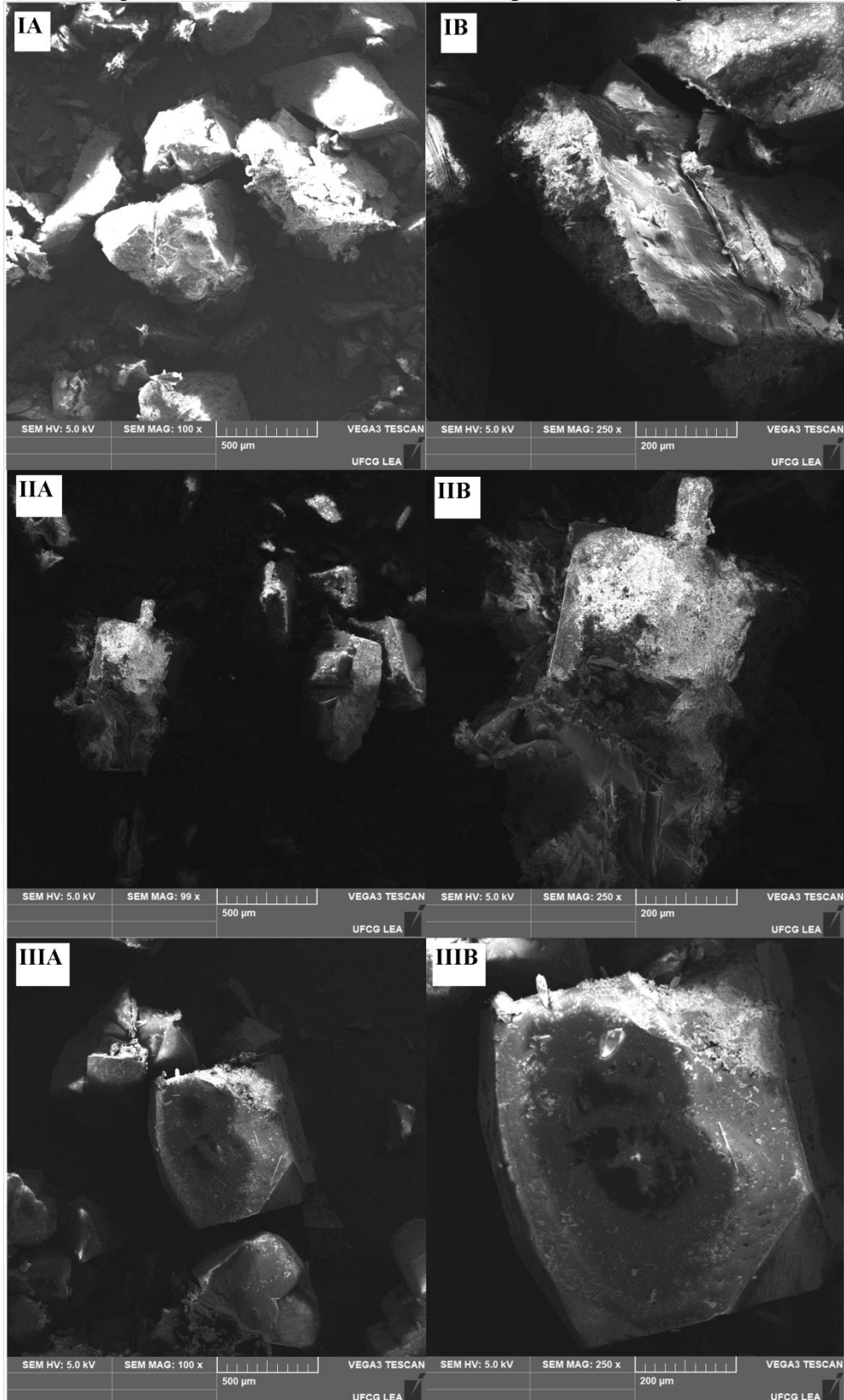
Legenda: IA-B: insumo farmacêutico ativo de DEX (DEX.IFA); IIA-B: amostra obtida em temperatura ambiente (DEX.ACT.AMB); IIIA-B: amostra obtida sob aquecimento (DEX.ACT.EST);
Fonte: Autor (2019).

Figura 40 - Micrografias das amostras sólidas obtidas por recristalização em acetonitrila



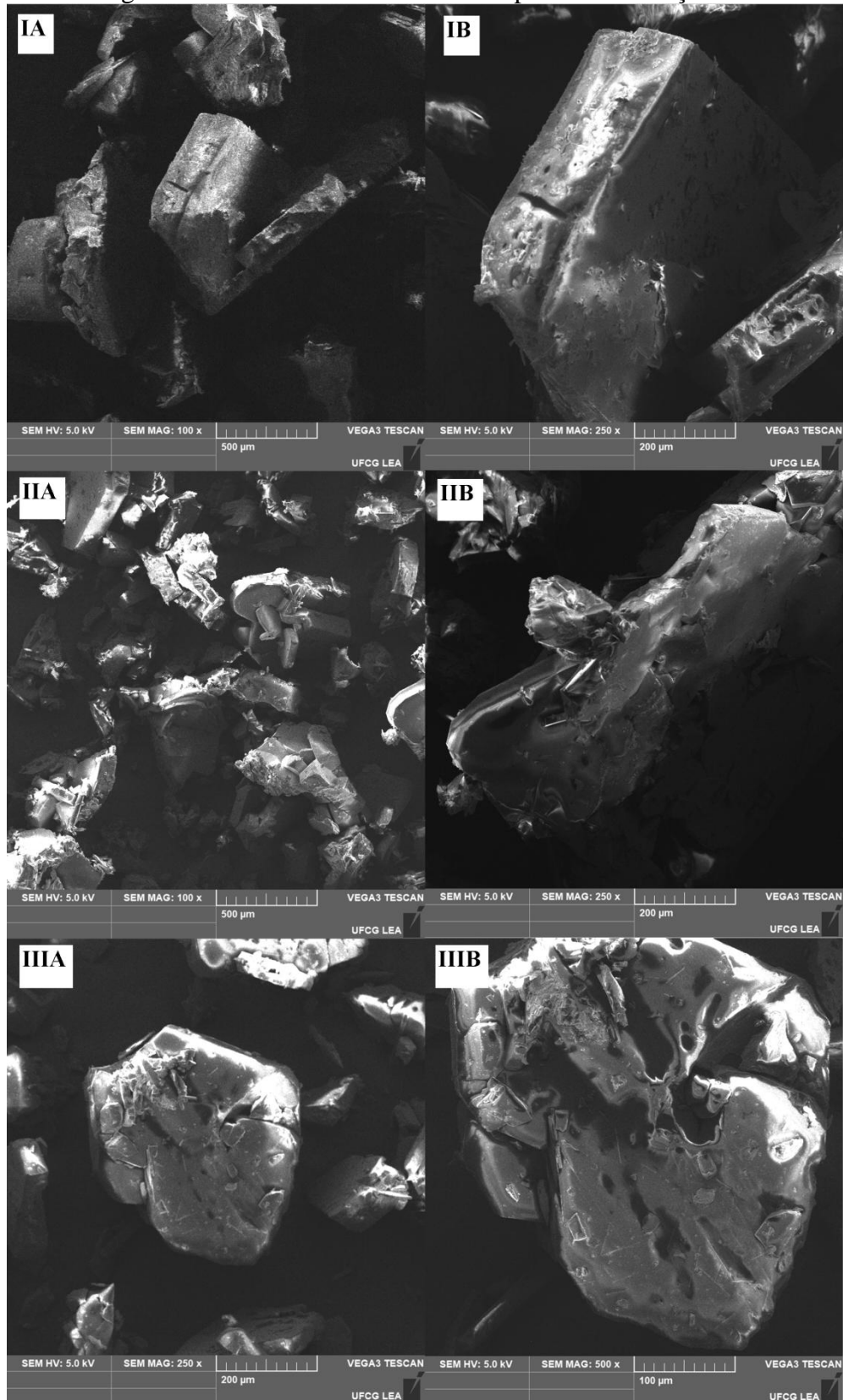
Legenda: IA-B: amostra obtida em temperatura ambiente (DEX.AC.N.AMB); IIA-B: amostra obtida sob aquecimento (DEX.AC.N.EST); IIIA-B: amostra obtida sob resfriamento (DEX.AC.N.AMB);
 Fonte: Autor (2019).

Figura 41 - Micrografias das amostras sólidas obtidas por recristalização em metanol



Legenda: IA-B: amostra obtida em temperatura ambiente (DEX.MEOH.AMB); IIA-B: amostra obtida sob aquecimento (DEX.MEOH.EST); IIIA-B: amostra obtida sob refrigeração (DEX.MEOH.GEL);
 Fonte: Autor (2019).

Figura 42 - Micrografias das amostras sólidas obtidas por recristalização em etanol



Legenda: IA-B: amostra obtida em temperatura ambiente (DEX.OH.AMB); IIA-B: amostra obtida sob aquecimento (DEX.OH.EST); IIIA-B: amostra obtida sob resfriamento (DEX.OH.GEL);
 Fonte: Autor (2019).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo de compatibilidade por análise térmica apontou indícios de interações da dexametasona com alguns excipientes. A estabilidade térmica do IFA não foi consideravelmente afetada pelos excipientes testados, conforme indicado nas curvas de TG. Apenas leves antecipações do início da decomposição foram verificadas, as quais não caracterizam incompatibilidade. No entanto, indícios de interação térmica foram verificados nas curvas de DTA das misturas com os excipientes amido de milho, amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina 101, celulose microcristalina 102, estearato de magnésio, manitol e polivinilpirrolidona.

As técnicas de FTIR e DRX foram utilizadas para avaliar as interações indicadas por DTA e também para pesquisar novos indícios de interação. O espectro de absorção no infravermelho da dexametasona não foi afetado nas misturas com quase todos os excipientes. Sobreposições de bandas específicas do estearato de magnésio dificultaram a análise de algumas bandas do IFA e, conseqüentemente, não foi possível obter informações conclusivas sobre a compatibilidade desses compostos por FTIR. Não foram verificadas, através da técnica de DRX, interações com modificação do perfil cristalino do IFA. Neste cenário, é possível que as interações verificadas por DTA tenham sido induzidas pelo aquecimento. Portanto, os excipientes supracitados devem ser utilizados com cautela em formulações sólidas de dexametasona, especialmente em processos de fabricação que utilizam aquecimento, como granulação úmida.

A recristalização de dexametasona em acetona, acetonitrila, metanol e etanol nas condições de temperatura ambiente, aquecimento e resfriamento, gerou amostras sólidas com diferentes perfis cristalinos. Não foram verificados indícios de pseudopolimorfismo, através da análise termogravimétrica, em nenhuma das amostras. As amostras obtidas em metanol não tiveram alterações do padrão difratométrico e, assim, exibiram a mesma forma polimórfica do IFA (forma B). A maioria das amostras obtidas em acetona, acetonitrila e etanol apresentaram padrões difratométricos associados a uma mistura das formas polimórficas A e B. A análise morfológica apontou que a metodologia de cristalização gerou amostras com hábitos cristalinos predominantemente irregulares. A amostra obtida em acetonitrila na condição de temperatura ambiente foi a única que apresentou padrão difratométrico, perfil de absorção no infravermelho e morfologia diferentes das demais amostras. Esses resultados podem indicar que esta amostra tem estrutura cristalina diferente

das formas polimórficas já reportadas para dexametasona. No entanto, estudos cristalográficos mais avançados são necessários para confirmar esses resultados.

REFERÊNCIAS

ABAYA, R.; JONES, L.; ZORC, J. J. Dexamethasone compared to prednisone for the treatment of children with acute asthma exacerbations. **Pediatric Emergency Care**, v. 34, n. 1, p. 53-58, 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 16, de 2 de Março de 2007. Aprova regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 05 mar. 2007. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html>. Acesso em: 16 out 2018.

ALLEN JR, L. V. **Introdução a Farmácia de Remington**. 1 ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2016. 659 p.

AGATONOVIC-KUSTRIN, S.; MARKOVIC, N.; GINIC-MARKOVIC, M.; MANGAN, M.; GLASS, B. D. Compatibility studies between mannitol and omeprazole sodium isomers. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 48, n. 2, p. 356-360, 2008.

AMORIM, Pedro Henrique Oliveira. **Caracterização térmica e estudo de polimorfismo de fármacos antihipertensivos da classe dos β -bloqueadores**: nadolol e atenolol. Tese de Doutorado. 2012. Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.

ATTIA, A. K.; IBRAHIM, M. M.; EL-RIES, M. A.. Thermal analysis of some antidiabetic pharmaceutical compounds. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 3, n. 2, p. 419, 2013.

BAG, P. P.; REDDY, C. M. Screening and selective preparation of polymorphs by fast evaporation method: a case study of aspirin, anthranilic acid, and niflumic acid. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 6, p. 2740-2743, 2012.

BANDOPADHYAY, S.; BANDOPADHYAY, N.; DEB, P. K.; SINGH, C.; TAKADE, R. K. Preformulation Studies of Drug Substances, Protein, and Peptides: Role in Drug Discovery and Pharmaceutical Product Development. In: TEKADE, R.K (Ed.). **Dosage Form Design Considerations**. 1 ed. New York: Academic Press, 2018. cap. 12. p. 401-433.

BOND, A. D. Fundamental aspects of salts and co-crystals. In: WOUTERS, J.; QUÉRÉ, L. (Ed.). **Pharmaceutical salts and co-crystals**. 1 ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2012. p. 9-27.

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**, v. 1, n. 3, p. 1131, 2016.

BHARATE, S. S.; VISHWAKARMA, R. A. Impact of preformulation on drug development. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 10, n. 9, p. 1239-1257, 2013.

BOSSCHER, K.; BERGHE, W. V.; HAEGEMAN, G. Mechanisms of anti-inflammatory action and of immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated

glucocorticoid receptor with transcription factors. **Journal of Neuroimmunology**, v. 109, n. 1, p. 16-22, 2000.

BUNACIU, A. A.; ABOUL-ENEIN, H. Y.; FLESCHEIN, S. Application of Fourier transform infrared spectrophotometry in pharmaceutical drugs analysis. **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 45, n. 3, p. 206-219, 2010.

CAIRA, M. R. Crystalline polymorphism of organic compounds. In: WEBER, E (Ed.). **Design of organic solids**. 1 ed. Berlin: Springer – Verlag Berlin Heidelberg, 1998.

CALVO, N. L.; KAUFMAN, T. S.; MAGGIO, R. M. A PCA-based chemometrics-assisted ATR-FTIR approach for the classification of polymorphs of cimetidine: Application to physical mixtures and tablets. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 107, p. 419-425, 2015.

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

CHAVES, L. L.; ROLIM, L. A.; GONÇALVES, L. C. M.; VIEIRA, A. C. C.; ALVES, L. D. S.; 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**, v. 111, n. 3, p. 2179-2186, 2013.

CHEN, J.; SARMA, B.; EVANS, J. M. B.; MYERSON, A. S. Pharmaceutical crystallization. **Crystal growth & design**, v. 11, n. 4, p. 887-895, 2011.

CHIENG, N.; RADES, T.; AALTONEN, J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 55, n. 4, p. 618-644, 2011.

CROKER, D. M.; HENNIGAN, M. C.; MAHER, A.; HU, Y.; RYDER, A. G.; HODNETT, B. K. A comparative study of the use of powder X-ray diffraction, Raman and near infrared spectroscopy for quantification of binary polymorphic mixtures of paracetamol. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 63, p. 80-86, 2012.

CRUZ-CABEZA, A. J.; REUTZEL-EDENS, S. M.; BERNSTEIN, J. Facts and fictions about polymorphism. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 23, p. 8619-8635, 2015.

DANIEL, J. S. P.; VERONEZ, I. P.; RODRIGUES, L. L.; TREVISAN, M. G.; GARCIA, J. S. Risperidone–solid-state characterization and pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques. **Thermochimica acta**, v. 568, p. 148-155, 2013.

EL-GIZAWY, S. A.; OSMAN, M. A.; ARAFA, M. F.; MAGHRABY, G. M. Aerosil as a novel co-crystal co-former for improving the dissolution rate of hydrochlorothiazide. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 478, n. 2, p. 773-778, 2015.

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

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research. **Guidance for Industry – ANDAS: Pharmaceutical Solid Polymorphism:** Chemistry, Manufacturing and Controls Information. Rockville: FDA, 2007. 13 p. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm072866.pdf>>. Acesso em 16 out 2018.

FLORENCE, A. J. Approaches to high-throughput physical form screening and discovery. In: BRITTAIN, H. G. **Polymorphism in pharmaceutical solids**. 2 ed. New York: Informa Health care, 2009. cap. 5. p. 139- 184.

FULIAȘ, A.; LEDETI, I.; VLASE, G.; POPOIU, C.; HEGHES, A.; BILANIN, M.; VLASE, T.; GHEORGHEOSU, D.; CRAINA, M.; ARDELEAN, S.; FERECHEDE, D.; MARGINEAN, O.; MOS, L. Thermal behaviour of procaine and benzocaine Part II: compatibility study with some pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Chemistry Central Journal**, v. 7, n. 1, p. 140, 2013.

GAWALI, S. L.; BARICK, B. K.; BARICK, K. C.; HASSAN, P. A. Effect of sugar alcohol on colloidal stabilization of magnetic nanoparticles for hyperthermia and drug delivery applications. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 725, p. 800-806, 2017.

GOUTHAMI, K. S.; DUMAR, D.; THIPPARABOINA, R.; CHAVAN, R. B.; SHASTRI, N. R. Can crystal engineering be as beneficial as micronisation and overcome its pitfalls?: A case study with cilostazol. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 491, n. 1-2, p. 26-34, 2015.

GRIESSER, U. J.; JETTI, R. K. R.; HADDOW, M. F.; BREHMER, T.; APPERLEY, D. C.; KING, A.; HARRIS, R. K. Conformational polymorphism in oxybuprocaine hydrochloride. **Crystal Growth and Design**, v. 8, n. 1, p. 44-56, 2008.

GRODZINSKY, A. J.; WANG, Y.; KAKAR, S.; VRAHAS, M. S.; EVANS, C. H. Intra-articular dexamethasone to inhibit the development of post-traumatic osteoarthritis. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 35, n. 3, p. 406-411, 2017.

HEALY, A. M.; WORKU, Z. A.; KUMAR, D.; MADI, A. M. Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. **Advanced drug delivery reviews**, v. 117, p. 25-46, 2017.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH Harmonised Tripartite Guideline: Pharmaceutical Development Q8 (R2)**. 24 p. 2009. Disponível em: <https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf> . Acesso em 16 out 2018.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH Harmonised Tripartite Guideline – Specification: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances Q6A**. 35 p. 1999. Disponível em: <https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf>. Acesso em: 16 out 2018.

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

JONES, T. M. Preformulation studies. In: TOVEY, G. D (Ed.). **Pharmaceutical formulation: The science and technology of dosage forms**. 1 ed. Croydon: The Royal Society of Chemistry, 2018. cap 1. p. 1-20.

JUNCU, G.; STOIKA-GUZUN, A.; STROESCU, M.; ISOPENCU, G.; JINGA, S. I. Drug release kinetics from carboxymethylcellulose-bacterial cellulose composite films. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 510, n. 2, p. 485-492, 2016.

KAWAKAMI, K. Pharmaceutical applications of thermal analysis. In: VYAZOVKIN, S.; KOGA, N.; SCHICK, C. (Ed.). **Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry**. Vol 6. New York: Marcel Dekker, 2018. cap. 15. p. 613-641.

KEENAN, C. R.; RADOJICIC, D.; LI, M.; RADWAN, A.; STEWART, A. G. Heterogeneity in mechanisms influencing glucocorticoid sensitivity: the need for a systems biology approach to treatment of glucocorticoid-resistant inflammation. **Pharmacology & therapeutics**, v. 150, p. 81-93, 2015.

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

KUMAR, V.; LEEKHA, A.; TYAGI, A.; KAUL, A.; MISHRA, A. K.; VERMA, A. K. Preparation and evaluation of biopolymeric nanoparticles as drug delivery system in effective treatment of rheumatoid arthritis. **Pharmaceutical Research**, v. 34, n. 3, p. 654-667, 2017.

LAVOR, E. P.; NAVARRO, M. V. M.; FREIRE, F. D.; ARAGÃO, C. F. S.; RAFFIN, F. N.; BARBOSA, E. G.; MOURA, T. F. A. L. Application of thermal analysis to the study of antituberculosis drugs–excipient compatibility. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, n. 3, p. 2303-2309, 2014.

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**, v. 130, n. 1, p. 433-441, 2017.

LEDEȚI, I.; BUDIUL, M.; MATUSZ, P.; VLASE, G.; CIRCIOBAN, D.; DEHELEAN, C.; SUTA, L.; CAUNII, A.; LEDETI, A.; VLASE, T.; MURARIU, M.; BOLINTINEANU, S. Preformulation studies for nortriptyline. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 131, n. 1, p. 191-199, 2018.

LEE, B. Pharmaceutical preformulation: physicochemical properties of excipients and powders and tablet characterization. In: GAD, S. C. (Ed.). **Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes**. 1 ed. New York: John Wiley & Sons, 2008. cap. 6. p. 881-931.

LEE, A. Y.; ERDEMIR, D.; MYERSON, A. S. Crystal polymorphism in chemical process development. **Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering**, v. 2, p. 259-280, 2011.

LEE, E. H. A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 4, p. 163-175, 2014.

LIMA, N. G. P. B.; LIMA, I. P. B.; BARROS, D. M. C.; OLIVEIRA, T. S.; RAFFIN, F. N.; MOURA, T. F. A. L.; MEDEIROS, A. C. D.; GOMES, A. P. B.; ARAGÃO, C. F. S. Compatibility studies of trioxsalen with excipients by DSC, DTA, and FTIR. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, n. 3, p. 2311-2318, 2014.

LIN, S.; WANG, S. Advances in simultaneous DSC–FTIR microspectroscopy for rapid solid-state chemical stability studies: some dipeptide drugs as examples. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 5, p. 461-478, 2012.

LIU, X.; LIU, X.; HU, Y;. Investigation of the thermal decomposition of talc. **Clays and Clay Minerals**, v. 62, n. 2, p. 137-144, 2014.

LÓPEZ-PABLOS, A. L.; LEYVA-PORRAS, C. C.; SILVA-CÁZARES, M. B.; LONGORIA-RODRIGUEZ, F. E.; PÉREZ-GARCIA, S. A.; VÉRTIZ-HERNÁNDEZ, A. A.; SAAVEDRA-LEOS, M. Preparation and Characterization of High Purity Anhydrous β -Lactose from α -Lactose Monohydrate at Mild Temperature. **International Journal of Polymer Science**, p. e5069063, 2018.

LU, J.; ROHANI, S. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 7, p. 884-905, 2009.

LUNA-MARTINEZ, J. F.; HERNÁNDEZ-URESTI, D. B.; REYES-MELO, M. E.; GUERRERO-SALAZAR, C. A.; GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, V. A.; SEPÚLVEDA-GUZMÁN, S. Synthesis and optical characterization of ZnS–sodium carboxymethyl cellulose nanocomposite films. **Carbohydrate Polymers**, v. 84, n. 1, p. 566-570, 2011.

MALKAWI, A. K.; ALZOUBI, K. H.; JACOB, M.; MATIC, G.; ALI, A.; FARAJ, A. A.; ALMUHANNA, F.; DASOUKI, M.; RAHMAN, A. M. A. Metabolomics Based Profiling of Dexamethasone Side Effects in Rats. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 46, 2018.

MATOS, J. Q.; MERCURI, L.; BARROS, G. Análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. **Biofarmacotécnica**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap. 4. p. 32-71.

MIGNOLET, A.; DERENNE, A.; SMOLINA, M.; WOOD, B. R.; GOORMAGHTIGH, E. FTIR spectral signature of anticancer drugs. Can drug mode of action be identified?. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) -Proteins and Proteomics**, v. 1864, n. 1, p. 85-101, 2016.

NARANG, A. S.; DESAI, D.; BADAWY, S. Impact of excipient interactions on solid dosage form stability. **Pharmaceutical Research**, v. 29, p. 2660-2683, 2012.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Pubchem Substance and Compound databases**. 2016. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso: 16 out 2018.

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

NEP, E. I.; CONWAY, B. R. Preformulation studies on grewia gum as a formulation excipient. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 108, n. 1, p. 197-205, 2012.

NG, W. F.; WONG, M. H.; CHENG, F. T. Stearic acid coating on magnesium for enhancing corrosion resistance in Hanks' solution. **Surface and Coatings Technology**, v. 204, n. 11, p. 1823-1830, 2010.

OAKLEY, R. H.; CIDLOWSKI, J. A. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 132, n. 5, p. 1033-1044, 2013.

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

OROMIEHIE, A. R.; LARI, T. T.; RABIEE, A. Physical and thermal mechanical properties of corn starch/LDPE composites. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 127, n. 2, p. 1128-1134, 2013.

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

PEREIRA, M. A. V.; FONSECA, G. D.; SILVA-JÚNIOR, A. A.; FERNANDES-PEDROSA, M. F.; MOURA, M. F. V.; BARBOSA, E. G.; GOMES, A. P. B.; SANTOS, K. S. C. R. Compatibility study between chitosan and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 116, n. 2, p. 1091-1100, 2014.

PINDELSKA, E.; SOKAL, A.; KOLODZIEJSKI, W. Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, p. 111-146, 2017.

PUJIASIH, S.; KURNIA; MADYKUR, A.; KUSUMANINGSIH, T.; SAPUTRA, O. A. Silylation and characterization of microcrystalline cellulose isolated from indonesian native oil palm empty fruit bunch. **Carbohydrate polymers**, v. 184, p. 74-81, 2018.

PUROHIT, R.; VENUGOPALAN, P. Polymorphism: an overview. **Resonance**, v. 14, n. 9, p. 882, 2009.

RODRÍGUEZ- HORNEDO, N.; MURPHY, D. Significance of controlling crystallization mechanisms and kinetics in pharmaceutical systems. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 88, n. 7, p. 651-660, 1999.

RODRIGUES, L. B.; LEITE, H. F.; YOSHIDA, M. I.; SALIBA, J. B.; JUNIOR, A. S. C.; FARACO, A. A. G. In vitro release and characterization of chitosan films as dexamethasone carrier. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 368, n. 1-2, p. 1-6, 2009.

ROJEK, B.; WESOLOWSKI, M. Compatibility studies of hydrocortisone with excipients using thermogravimetric analysis supported by multivariate statistical analysis. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 127, n. 1, p. 543-553, 2017.

ROJEK, B.; WESOLOWSKI, M. Fourier transform infrared spectroscopy supported by multivariate statistics in compatibility study of atenolol with excipients. **Vibrational Spectroscopy**, v. 86, p. 190-197, 2016.

ROUMELI, E.; TSIAPRANTA, A.; PAVLIDOU, E.; VOURLIAS, G.; KACHRIMANIS, K.; BIKIARIS, D.; CHRISAFIS, K. Compatibility study betweentrandolapril and natural excipients used in solid dosage forms. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 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.

SAIFEE, M.; INAMDAR, N.; DHAMECHA, D. L.; RATHI, A. A. Drug polymorphism: a review. **International Journal of Health Research**, v. 2, n. 4, 2009.

SCHMIDT, A. C.; SCHWARZ, I. Solid state characterization of hydroxyprocaine hydrochloride. Crystal polymorphism of local anaesthetic drugs, part VIII. **Journal of Molecular Structure**, v. 748, n. 1-3, p. 153-160, 2005.

SHANTIKUMAR, S.; SREEKANTH, G.; SURENDRANATH, K. V.; JARFERVALLI, S.; SATHEESHKUMAR, N. Compatibility study between sitagliptin and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, n. 3, p. 2423-2428, 2014.

SILVA, G. R.; SILVA-CUNHA JR, A.; BEHAR-COHEN, F.; AYRES, E.; ORÉFICE, R. L. Biodegradable polyurethane nanocomposites containing dexamethasone for ocular route. **Materials Science and Engineering C**, v. 31, n. 2, p. 414-422, 2011.

SILVA, E. P.; PEREIRA, M. A. V.; LIMA, I. P. B.; LIMA, N. G. P. B.; BARBOSA, E. G.; ARAGÃO, C. F. S.; GOMES, A. P. B. Compatibility study between atorvastatin and excipients using DSC and FTIR. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 123, n. 2, p. 933-939, 2016.

SILVA, P. C. D.; PORTELA, A. S.; LIMA, R. S. C.; SANTANA, C. P.; MEDEIROS, A. C. D.; SIMÕES, M. O. S. Compatibility study between lipoic acid with polymers used in controlled drug release systems. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 123, n. 2, p. 965-971, 2016.

SILVA, J. P. A.; FIGUEIRÊDO, C. B. M.; VIEIRA, A. C. Q. M.; LYRA, M. A. M.; ROLIM, L. A.; ROLIM-NETO, P. J.; SOARES, M. F. L. R.; ALBUQUERQUE, M. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L. Thermal characterization and kinetic study of the antiretroviral tenofovir disoproxil fumarate. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 130, n. 3, p. 1643-1651, 2017.

SILVEIRA, L. M.; FIOROT, A. B.; XAVIER, T. P.; YOSHIDA, M. I.; OLIVEIRA, M. A. Drug-excipient compatibility assessment of solid formulations containing meloxicam. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 112, p. 146-151, 2018.

SMITH, G.; HUSSAIN, A.; BUKHARI, N. I.; ERMOLINA, I. Quantification of residual crystallinity in ball milled commercially sourced lactose monohydrate by thermo-analytical techniques and terahertz spectroscopy. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 92, p. 180-191, 2015.

SOARES-SOBRINHO, J. L.; SOARES, M. F. L. R.; LOPES, P. Q.; CORREIA, L. P.; SOUZA, F. S.; MACÊDO, R. O. ROLIM-NETO, P. J. A preformulation study of a new medicine for Chagas disease treatment: physicochemical characterization, thermal stability, and compatibility of benznidazole. **Aaps Pharmscitech**, v. 11, n. 3, p. 1391-1396, 2010.

SOUZA, C. M. P.; SANTOS, J. A. B.; NASCIMENTO, A. L. G.; JÚNIOR, J. V. C.; JÚNIOR, F. J. L. R.; NETO, S. A. L.; SOUZA, F. S.; MACÊDO, R. O. Thermal analysis study of solid dispersions hydrochlorothiazide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 131, n. 1, p. 681-689, 2018.

SRIAMORNSAK, P.; BURAPAPADH, K. Characterization of recrystallized itraconazole prepared by cooling and anti-solvent crystallization. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 3, p. 230-238, 2015.

STAHN, C.; LOWENBERG, M.; HOMMES, D. W.; BUTTGEREIT, F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 275, n. 1-2, p. 71-78, 2007.

SUITCHMEZIAN, V.; JESS, I.; NÄTHER, C. Investigations on the polymorphism and pseudopolymorphism of the glucocorticoid triamcinolone: new findings for a well-known drug. **Crystal growth & design**, v. 7, n. 1, p. 69-74, 2007.

THAKURIA, R.; THAKUR, T. S. Crystal polymorphism in Pharmaceutical Science. In: ATWOOD, J. **Comprehensive Supramolecular Chemistry II**. 1 ed. Amsterdam, Oxford and Cambridge: Elsevier, 2017. cap. 5.13. p.283-309.

TEOH, K. H.; LIM, C. RAMESH, S. Lithium ion conduction in corn starch based solid polymer electrolytes. **Measurement**, v. 48, p. 87-95, 2014.

TEJEDOR, M. B.; PAZESCH, S.; NORDGREN, N.; SCHULEIT, M.; RUTLAND, M. W.; ALDERBORN, G.; MILLQVIST-FUREBY. Milling induced amorphisation and recrystallization of α -lactose monohydrate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 537, n. 1-2, p. 140-147, 2018.

TIȚA, B.; FULIAS, A.; SZABADAI, Z.; RUSU, G.; BANDUR, G.; TITA, D. Compatibility study between ibuprofen and excipients in their physical mixtures. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 105, n. 2, p. 517-527, 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**, v. 112, n. 1, p. 407-419, 2013.

TITA, B.; LEDETI, I.; BANDUR, G.; TITA, D. Compatibility study between indomethacin and excipients in their physical mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 118, n. 2, p. 1293-1304, 2014.

TONG, W. T.; WEN, H. Preformulation aspects of insoluble compounds. In: LIU, R. **Water-insoluble drug formulation**. 3 ed. Boca Raton: CRC Press, 2018. cap. 4. p. 61-90.

VANDANA, K. R.; RAJU, V. P.; CHOWDARY, V. H.; SUSHMA, M.; KUMAR, N. V. An overview on in situ micronization technique—An emerging novel concept in advanced drug delivery. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 4, p. 283-289, 2014.

WISHART, D. S.; FEUNANG, Y. D.; GUO, A. C.; LO, E. J.; MARCU, A.; GRANT, J. R.; SAJED, T.; JOHNSON, D.; LI, C.; SAYEEDA, Z.; ASSEMPOUR, N.; IYNKKARAN, I.; LIU, Y.; MACIEJEWSKI, A.; GALE, N.; WILSON, A.; CHIN, L., CUMMINGS, R.; LE, D., PON, A., KNOX, C., WILSON, M. **DrugBank**. 2018. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/>>. Acesso em: 16 out. 2018.

YANG, H.; DU, C.; HU, Y.; JIN, S.; YANG, W.; TANG, A.; AVVAKUMOV, E. G. Preparation of porous material from talc by mechanochemical treatment and subsequent leaching. **Applied Clay Science**, v. 31, n. 3-4, p. 290-297, 2006.

YU, L. X.; AMIDON, G.; KHAN, M. A.; HOAG, S.; POLLI, J.; RAJU, G. K.; WOODCOCK, J. Understanding pharmaceutical quality by design. **The AAPS Journal**, v. 16, n. 4, p. 771-783, 2014.

ZHAO, Y.; BAO, Y.; WANG, J.; ROHANI, S. In situ focused beam reflectance measurement (FBRM), attenuated total reflectance Fourier transform infrared (ATR-FTIR) and Raman characterization of the polymorphic transformation of carbamazepine. **Pharmaceutics**, v. 4, n. 1, p. 164-178, 2012.