



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PAULO CÉSAR DANTAS DA SILVA

**ESTUDO DE DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO
IMEDIATA EM ASSOCIAÇÃO DOSE FIXA PARA O TRATAMENTO DE
FILARIOSE**

Recife
2019

PAULO CÉSAR DANTAS DA SILVA

**ESTUDO DE DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO
IMEDIATA EM ASSOCIAÇÃO DOSE FIXA PARA O TRATAMENTO DE
FILARIOSE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos

Orientador: Prof. Dr. Pedro José Rolim-Neto.

Recife
2019

Catálogo na Publicação (CIP)
Bibliotecária: Elaine Freitas CRB4-1790

S586s Silva, Paulo César Dantas da.
Estudo de desenvolvimento de comprimidos de liberação imediata em associação dose fixa para o tratamento de filariose/ Paulo César Dantas da Silva. – 2019.
240 f.: il.; tab.

Orientador: Pedro José Rolim-Neto.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2019. Inclui referências.

1. Tecnologia Farmacêutica. 2. Comprimidos. 3. Filariose. 4. Ivermectina. I. Rolim-Neto, Pedro José. (Orientador). II. Título.

615.4 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2019-084)

PAULO CÉSAR DANTAS DA SILVA

**ESTUDO DE DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO
IMEDIATA EM ASSOCIAÇÃO DOSE FIXA PARA O TRATAMENTO DE
FILARIOSE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: 13/03/2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Jose Rolim-Neto (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco/DCFAR

Profa. Dra. Rosali Maria Ferreira da Silva (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco/DCFAR

Prof. Dr. Leslie Raphael de Moura Ferraz (Examinador Externo)
Centro Universitário Maurício de Nassau

Prof. Dr. Marcelo Montenegro Rabello (Examinador Externo)
Universidade Federal do Vale do São Francisco/CFARM

Prof. Dr. Jose Lourenço de Freitas-Neto (Examinador Externo)
Laboratório de Toxicologia Forense da Polícia Científica de Pernambuco/IPC

Eu amo a minha família e por isso, Dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em Especial, a Deus por ter me dado sabedoria e coragem para enfrentar todos os projetos da minha vida, entendendo que, para **ELE** e por meio Dele, são todas as coisas, pois Ele é o princípio, o meio e o fim.

À minha família agradeço por todo o amor e confiança que sempre depositaram em mim durante toda minha vida. Em especial a minha mãe, pelo seu amor, paciência e dedicação, pois sempre soube exatamente o que ofertar e quando era preciso.

Quem não vive sem loucura não é tão sábio quanto pensa... Essa é para vocês: Kelly, Elenice e Luana

À Universidade Estadual da Paraíba, por permitir a realização deste doutoramento em Ciências Farmacêuticas.

À Universidade Federal de Pernambuco, pela oferta de um doutorado em Ciências Farmacêuticas.

Existem aqueles mestres que seus ensinamentos são eternizados. Ao Prof., Pedro Rolim, por sua orientação, amizade e dedicação na elaboração deste trabalho. Obrigado pela oportunidade de crescimento profissional.

À Profa Rosali, pelo apoio, sugestões e esclarecimentos dispensados para a realização deste trabalho.

Ao meu grupo de trabalho **#TeoriaDosComplexados**: Queenmilly e Lucas BBoy. Sem a contribuição de vocês, esse trabalho só estaria no papel.

À Quênmilly (Deus não te deu a força de um cavalo, pois sabia do estrago que seria...): Doce igual limão, delicada feito coice de mula e tranquila que nem um furacão, mas um amor de pessoa! Torço bastante pelo seu sucesso que já é certo!

Aos estagiários, alunos de iniciação científica (bolsista e/ou voluntários), mestrandos, doutorandos, professores colaboradores e ex-alunos do LTM. Um salve a: Cindy, Mylla, Talita, Raphael, Lidiane, Débora, Lourenço, Salvana, Emerson etc etc etc.

À Cybelly Marques e Larissa Morgana, pelos momentos divididos juntos, que tornaram mais leve meu trabalho. Obrigado por dividir comigo as angústias e alegrias e ouvirem minhas bobagens. Foi bom poder contar com vocês!

À galera da **#AnalíticodaDepressão**: Queenmylly, Taysa ‘Timóteo-Müller’, Bila Colors, Pollyne a “Izaurinha”, Nagine, Markus Loketa, Victor EMOji e Joanethy, pelas risadas

e reflexões sobre a vida e sobretudo pelo companheirismo, mostrando-se sempre solícitos e disponíveis.

Ah... não posso esquecer da Dona e Proprietária do PPGCF: Nerilin e às Nerinetes sempre acompanhada pelo Dom Rilvan!! Não consigo imaginar esse Programa de Pós-Graduação sem vocês...seria uma tragédia...

À Alexsandra Apolinário, um exemplo de pesquisadora que pode ser representada pela seguinte frase: “Todas as vitórias ocultam uma abdicação”. (Simone de Beauvoir).

À Suellen, Natalia e Luanne, que a princípio iniciamos nessa perigosa jornada através do frio cortante, do deserto escaldante, viajando vários dias e noites, arriscando a própria vida para enfrentar o terrível dragão chamado pós-graduação.

À Abreu e Lima (PE) por me ensinar o mantra: “A Paz habita dentro de mim” durante a travessia por essa linda cidade de estátuas. A Ingá (PB) por mostrar que ninguém tem vida de videogame...

À banca examinadora, pela atenção dedicada a este trabalho.

Esse trabalho é a soma da colaboração, de alguma forma, de cada um de vocês!!
OBRIGADO!.

Segundo a OMS, a cada ano 1,5 bilhão de pessoas em 149 países sofrem com algum tipo de doença negligenciada, entretanto, as mesmas não recebem a devida atenção (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE, 2010).

RESUMO

As doenças negligenciadas consistem um grupo de enfermidades endêmicas, geralmente associadas à situação de pobreza, às precárias condições de vida e às iniquidades em saúde. Alguns estudos apontam a eficácia clínica dos insumos farmacêuticos ativos: ivermectina, albendazol e a doxiciclina no tratamento da filariose. Objetivo deste trabalho foi realizar um estudo de desenvolvimento tecnológico de comprimidos em associação dose fixa desses fármacos, e, em paralelo, desenvolver e validar um método analítico, além de realizar de um estudo preliminar de estabilidade por análise térmica. O estudo de pré-formulação foi realizado com a aplicação de métodos térmicos (calorimetria diferencial exploratória e termogravimetria) e não térmicos (espectroscopia na região do infravermelho médio com transformada de Fourier, microscopia eletrônica de varredura e difração de raios-x). O método de quantificação e doseamento foi desenvolvido e validado por cromatografia líquida de ultra eficiência, visando dar suporte ao doseamento e dissolução. Foram desenvolvidos e avaliados frente a parâmetros biofarmacotécnicos um total de nove lotes de bancada. O ensaio preliminar de estabilidade foi realizado empregado o tríplice de Arrhenius obtidos pelo modelo isoconversional de Ozawa-Flynn-Wall. O estudo de compatibilidade evidenciou que os fármacos são compatíveis entre si e com a maior parte dos excipientes testados. Foram desenvolvidos 9 lotes de comprimidos pelo método de granulação por via úmida utilizando um planejamento experimental com diferentes proporções de agente desintegrante e tipo aglutinante. Após a avaliação dos parâmetros biofarmacotécnicos apenas os lotes F1, F2 e F4 foram aprovados em tempo de desintegração ≤ 30 min. Em relação à interferência do tipo de aglutinante na friabilidade, a pasta de amido a 8% demonstrou ter uma influência maior frente aos demais testados. Os lotes foram aprovados no doseamento e apresentaram no perfil de dissolução valores acima de 80% no tempo de 30 min. No estudo preliminar de estabilidade. A partir dos resultados obtidos, pode-se concluir que o conhecimento das propriedades físico-químicas dos fármacos nos permite a utilização racional do ativo durante o desenvolvimento de novos produtos, de modo a garantir uma nova formulação com os parâmetros de controle de qualidade e estabilidade bem definidos e assim, complementar terapias medicamentosas para as diversas patologias.

Palavras-chave: Tecnologia Farmacêutica. Comprimidos. Filariose. Ivermectina. Doxiciclina. Albendazol

ABSTRACT

Neglected diseases consist of a group of endemic diseases, together with the situation of poverty, poor living conditions and health inequities. Among the studies that indicate the therapeutic of the pharmaceutical inputs: ivermectin, albendazole and doxycycline in the treatment of filariasis. The objective of this work was to carry out a study of technological development of tablets in double doses of drugs and, in parallel, to develop and validate an analytical method, besides carrying out a preliminary study of stability by thermal analysis. The pre-calibration study was performed with a kind of thermal assay (differential exploratory and thermogravimetric calorimetry) and non-thermal (Fourier transform infrared spectroscopy, scanning electron microscopy and x-ray diffraction). The quantification and assay method was developed and validated by ultra-efficient liquid chromatography, in order to support the determination and dissolution. New biopharmaceutical parameters were introduced in a total of new bench batches. The preliminary mechanical test was built on the Arrhenius triple in the isoconversional version of Ozawa-Flynn-Wall. The compatibility study showed that the drugs are more important among themselves and with most of the excipients tested. Surgery in the preparation of granulation and method of the production of disintegrating agent and binder type. After evaluation of biopharmaceutical parameters only F1, F2 and F4 were discontinued at disintegration time ≤ 30 min. Regarding the interference of the type of binder in the friability, an 8% starch paste showed a greater sensitivity to the others tested. Bids were approved in the assay and did not show dissolution profile higher than 80% without time of 30 min. No preliminary stability study. From the obtained results, one can conclude the knowledge of the physical-chemical properties of the drugs allows us a rational use during the development of new products, in order to guarantee a new structure with the parameters of quality control and stability well defined and thus, complementary drug therapies for the various pathologies.

Keywords: Pharmaceutical Technology. Tablets. Filariasis. Ivermectin. Doxycycline. Albendazole.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição geográfica das doenças negligenciadas no mundo.....	38
Figura 2 - Formas adulta de <i>W. bancrofti</i> . O macho adulto à esquerda e a fêmea à direita.....	39
Figura 3 - Mosquito Vetor da filariose linfática.....	40
Figura 4 - Ciclo biológico da <i>Wuchereria bancrofti</i>	41
Figura 5 - Estrutura química da Ivermectina	45
Figura 6 - Estrutura química da Doxiciclina	46
Figura 7 - Estrutura química do Albendazol	47
Figura 8 - Curva típica de DSC	53
Figura 9 - Curva típica de TG/DTG	55
Figura 10 - Aparatos de dissolução harmonizados pelos principais compêndios farmacopéicos: (A) Método 1: Cestas; (B) Método 2 - Pás	62
Figura 11 - Delineamento Experimental do Trabalho	67
Figura 12 - Termogramas simultâneos TG/DTG e curvas DSC da IVM obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min ⁻¹ ; DSC: 50mL.min ⁻¹) com razão de aquecimento de 20°Cmin ⁻¹ na faixa de temperatura característica para cada técnica (TG: 30-600°C; DSC: 30-250°C)	84
Figura 13 - Termogramas simultâneos TG/DTG e curvas DSC da DOX obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min ⁻¹ ; DSC: 50mL.min ⁻¹) com razão de aquecimento de 20°Cmin ⁻¹ na faixa de temperatura característica para cada técnica (TG: 30-600°C; DSC: 30-250°C)	85
Figura 14 - Termogramas simultâneos TG/DTG e curvas DSC do ABZ obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min ⁻¹ ; DSC: 50mL.min ⁻¹) com razão de aquecimento de 20°Cmin ⁻¹ na faixa de temperatura característica para cada técnica (TG: 30-600°C; DSC: 30-250°C)	86
Figura 15 - Termogramas TG da IVM (A); DOX (B) e ABZ (C) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min ⁻¹) com as razões	88

	de aquecimento de 5; 10; 15 e 20°C.min ⁻¹ na faixa de temperatura de 30 a 600°C.....	
Figura 16 -	Curvas do grau de conversão (α) em função da Temperatura em Kelvin nas razões de aquecimento de 5, 10, 15 e 20°C d IVM (A); DOX (B) e ABZ (C).....	89
Figura 17 -	Curvas dos ajustes obtidos a partir dos modelos de OFW, KAS e FD da IVM (A); DOX (B) e ABZ (C)	90
Figura 18 -	Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a IVM	93
Figura 19 -	Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a DOX....	95
Figura 20 -	Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a ABZ ...	97
Figura 21 -	Difratogramas de raios X obtidos para a IVM na forma de pó	99
Figura 22 -	Difratogramas de raios X obtidos para a DOX na forma de pó	101
Figura 23 -	Difratogramas de raios X obtidos para a ABZ na forma de pó	103
Figura 24 -	Aspectos morfológicos do pó da IVM; (a) 100x; (b) 240x; (c) 500x; (d) 1800x.....	105
Figura 25 -	Aspectos morfológicos do pó da DOX; (a) 100x; (b) 240x; (c) 500x; (d) 1800x.....	106
Figura 26 -	Aspectos morfológicos do pó da ABZ; (a) 100x; (b) 240x; (c) 500x; (d) 1800x.....	107
Figura 27 -	Curvas DSC e TG/DTG das misturas físicas binárias IVM+DOX obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹)	117
Figura 28 -	Curvas DSC e TG/DTG das misturas físicas binárias IVM+ABZ obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹)	118
Figura 29 -	Curvas DSC e TG/DTG das misturas físicas binárias IVM+ABZ obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹)	119
Figura 30 -	Curvas DSC da mistura térmica IVM+DOX+ABZ, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹)	120
Figura 31 -	Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a mistura física IVM+ABZ... ..	122
Figura 32 -	Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a mistura física ABZ+DOX	122
Figura 33 -	Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a mistura física IVM+ABZ+DOX	122

Figura 34 -	Curvas DSC da IVM, LAC e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² (DSC: 50 mL.min ⁻¹ ; TG/DTG: 100 mL.min ⁻¹).....	125
Figura 35 -	Curvas DSC da IVM, AMD e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² (DSC: 50 mL.min ⁻¹ ; TG/DTG: 100 mL.min ⁻¹)	126
Figura 36 -	Curvas DSC da IVM, CMC e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² (DSC: 50 mL.min ⁻¹ ; TG/DTG: 100 mL.min ⁻¹)	127
Figura 37 -	Curvas DSC da IVM, do AmPG e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	128
Figura 38 -	Curvas DSC da IVM, AmGS e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	128
Figura 39 -	Curvas DSC da IVM, CCS e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	129
Figura 40 -	Curvas DSC da IVM, CMNa e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	130
Figura 41 -	Curvas DSC da IVM, CrosPVP e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	130
Figura 42 -	Curvas DSC da IVM, HPMC e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	131
Figura 43 -	Curvas DSC da IVM, LSS e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	132

Figura 44 -	Curvas DSC da IVM, PVP e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	132
Figura 45 -	Curvas DSC da IVM+TAL e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	133
Figura 46 -	Curvas DSC da IVM, EstMg e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	134
Figura 47 -	Curvas DSC da IVM, AERO e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	134
Figura 48 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² (DSC: 50 mL.min ⁻¹ ; TG/DTG: 100 mL.min ⁻¹)	137
Figura 49 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	138
Figura 50 -	Curvas DSC da DOX, AmPG e mistura física faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	139
Figura 51 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² (DSC: 50 mL.min ⁻¹ ; TG/DTG: 100 mL.min ⁻¹)	140
Figura 52 -	Curvas DSC da IVM, CMC e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ₂ com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	141
Figura 53 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² (DSC: 50 mL.min ⁻¹ ; TG/DTG: 100 mL.min ⁻¹)	142

Figura 54 -	Curvas DSC da DOX, CMNa e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	143
Figura 55 -	Curvas DSC da DOX+CrosPVP e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	144
Figura 56 -	Curvas DSC da DOX, HPMC e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	145
Figura 57 -	Curvas DSC da DOX, LSS e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	145
Figura 58 -	Curvas DSC da DOX, PVP e mistura binária na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	146
Figura 59 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	147
Figura 60 -	Curvas DSC da DOX, EstMg e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	148
Figura 61 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	149
Figura 62 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² (DSC: 50 mL.min ⁻¹ ; TG/DTG: 100 mL.min ⁻¹)	151
Figura 63 -	Curvas DSC do ABZ, AMD e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	152

Figura 64 -	Curvas DSC do ABZ, CMC e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	153
Figura 65 -	Curvas DSC do ABZ, AmPG e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	154
Figura 66 -	Curvas DSC do ABZ, AmGS e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	154
Figura 67 -	Curvas DSC do ABZ, CCS e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	155
Figura 68 -	Curvas DSC do ABZ, CMNa e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	156
Figura 69 -	Curvas DSC do ABZ, CrosPVP e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	157
Figura 70 -	Curvas DSC do ABZ, HPMC e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	158
Figura 71 -	Curvas DSC do ABZ, LSS e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	159
Figura 72 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	160
Figura 73 -	Curvas DSC do ABZ, TAL e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹	161

Figura 74 -	Curvas DSC do ABZ, EstMg e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹	162
Figura 75 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹	163
Figura 76 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹	165
Figura 77 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹	167
Figura 78 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹).....	169
Figura 79 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹).....	171
Figura 80 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera dinâmica de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹).....	172
Figura 81 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ .	174
Figura 82 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹	175

Figura 83 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ .	177
Figura 84 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	179
Figura 85 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	181
Figura 86 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	183
Figura 87 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	184
Figura 88 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	186
Figura 89 -	Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min ⁻¹ e atmosfera de N ² com fluxo de 50 mL.min ⁻¹ (n=1)	187
Figura 90 -	Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a IVM, LAC e a MF:IVM+LAC	188
Figura 91 -	Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a DOX, LAC e a MF:DOX+LAC	189
Figura 92 -	Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a DOX, EstMg e a MF:EstMg+LAC	190

Figura 93 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a ABZ, LAC e a MF:ABZ+LAC	191
Figura 94 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a ABZ,PVP e a MF:ABZ+PVP	192
Figura 95 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a ABZ, EstMg e a MF:ABZ+EstMg	193
Figura 96 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a ABZ, Aero e a MF:ABZ+Aero	194
Figura 97 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a <i>blends</i> , Excipientes e misturas binárias	195
Figura 98 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a <i>blends</i> , Excipientes e misturas binárias	196
Figura 99 - Cromatograma obtido para a separação de DOX, ABZ e IVM	199
Figura 100 - Curvas analítica de calibração com padrão externo da solução padrão de cada IFA's	201
Figura 101 - Dimensões e aparência dos comprimidos obtidos	211
Figura 102 - Avaliação da interação entre o percentual de agente desintegrante e o tipo de aglutinante no parâmetro dureza	213
Figura 103 - Avaliação da interação entre o percentual de desintegrante e o tipo de aglutinante no parâmetro friabilidade	214
Figura 104 - Perfil de dissolução da DOX, ABZ e IVM	217
Figura 105 - Curvas de deconvolução da DTG para uma amostra do lote F1.....	220
Figura 106 - Termogramas TG da F1 obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min ⁻¹) com as razões de aquecimento de 5; 10 e 15 °Cmin ⁻¹ na faixa de temperatura característica para cada técnica (TG: 30-600°C)	221
Figura 107 - Curvas do grau de conversão (α) em função da Temperatura em Kelvin nas razões de aquecimento de 5, 10 e 15 e 20°C da IVM (A); DOX (B) e ABZ (C).....	221
Figura 108 - Curvas dos ajustes obtidos a partir dos modelos de OFW, KAS e FD da IVM (A); DOX (B) e ABZ (C).....	222

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Matriz codificada de Planejamento fatorial 3^2 para estudar a influência do desintegrador e do tipo de agente ligante em parâmetros biofarmacotécnicos de comprimidos	77
Tabela 2 – Planificação quali-quantitativa da composição dos comprimidos de liberação imediata em associação dose fixa para o tratamento de filariose ..	78
Tabela 3 – Valores da Energia de Ativação (E_a) obtido pelos modelos de Friedman (FR), Ozawa-Flynn-Wall (OFW) e Kissinger-Akahira-Sunose (KAS)	91
Tabela 4 – Parâmetros termodinâmicos dos insumos farmacêuticos	92
Tabela 5 – Atribuições prováveis dos grupos funcionais da IVM aos modos vibracionais na região do infravermelho médio correspondentes	94
Tabela 6 – Atribuições prováveis dos grupos funcionais da DOX aos modos vibracionais na região do infravermelho médio correspondentes	96
Tabela 7 – Atribuições prováveis dos grupos funcionais da ABZ aos modos vibracionais na região do infravermelho médio correspondentes	98
Tabela 8 – Dados obtidos do difratograma da IVM referente a posição dos picos de difração de raios x, espaçamento basal e tamanho de cristalito calculado para cada pico de difração	100
Tabela 9 – Dados obtidos do difratograma da DOX referente a posição dos picos de difração de raios x, espaçamento basal e tamanho de cristalito calculado para cada pico de difração	101
Tabela 10 – Dados obtidos do difratograma do ABZ referente a posição dos picos de difração de raios x, espaçamento basal e tamanho de cristalito calculado para cada pico de difração	104
Tabela 11 – Caracterização dos excipientes farmacêuticos utilizados no estudo, por análise térmica obtidas na razão de $20^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (Fluxo= $50\text{mL}.\text{min}^{-1}$) na faixa de temperatura de $30\text{-}250^{\circ}\text{C}$	108
Tabela 12 – Dados Termoanalíticos das misturas físicas dos IFAs (p/p).....	116
Tabela 13 – Dados Termoanalíticos das misturas binárias farmaco:excipientes entre o IVM e excipientes selecionados.....	124
Tabela 14 – Dados Termoanalíticos das misturas binárias farmaco:excipientes entre o DOX e excipientes selecionados.....	136

Tabela 15 – Dados Termoanalíticos das misturas binárias farmaco:excipientes entre o ABZ e excipientes selecionados.....	150
Tabela 16 – Dados Termoanalíticos das misturas binárias e ternárias fármaco:fármaco entre ABZ, IVM e DOX (p/p).....	164
Tabela 17 – Parâmetros de conformidade do sistema cromatográfico para a coluna cromatográfica selecionada.....	200
Tabela 18 – Características analíticas obtidas pelo método proposto.....	201
Tabela 19 – Valores médios das áreas obtidos na construção da curva analítica dos IFAs.....	202
Tabela 20 – Análise de variância para o ajuste do modelo $y = \beta_0 + \beta_1x + \varepsilon$ aos dados da tabela 19.....	203
Tabela 21 – Valores da exatidão em três níveis de concentração dos IFAs.....	204
Tabela 22 – Valores obtidos no ensaio de precisão intradia em soluções de $6 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de IVM, $200 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de DOX e $400 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de ABZ.....	205
Tabela 23 – Valores obtidos no ensaio de precisão interdia em soluções de $6 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de IVM, $200 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de DOX e $400 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de ABZ.....	207
Tabela 24 – Valores dos efeitos calculados para cada um dos parâmetros investigados no teste de Youden, na avaliação da robustez do método cromatográfico para a análise dos IFAs.....	209
Tabela 25 – Análise físico-química dos comprimidos ADF.....	210
Tabela 26 – Análise de Variância dos resultados da dureza dos comprimidos.....	213
Tabela 27 – Análise de variância dos resultados da friabilidade dos comprimidos.....	214
Tabela 28 – Resultados do doseamento dos lotes F1, F2 e F4 avaliados por CLUE.....	216
Tabela 29 – Análise de variância do perfil de dissolução dos lotes F1, F2 e F4.....	218
Tabela 30 – Cinética de dissolução dos lotes F1, F2 e F4.....	219
Tabela 31 – Valores da Energia de Ativação (E_a) obtido pelos modelos de Friedman (FR), Ozawa-Flynn-Wall (OFW) e Kissinger-Akahira-Sunose (KAS).....	223
Tabela 32 – Parâmetros termodinâmicos dos insumos farmacêuticos.....	224

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Definição dos parâmetros para a realização dos estudos de estabilidade....	64
Quadro 2 - Zonas climáticas e condições para estudo de estabilidade farmacêutica	64
Quadro 3 – Relação dos excipientes farmacêuticos empregados no estudo.....	65
Quadro 4 – Condições cromatográficas utilizadas no desenvolvimento do método.....	73
Quadro 5 – Legenda atribuída para os parâmetros selecionados.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FL.	filariose linfática
DEC.	Dietilcarbamazina
OMS.	Organização Mundial de Saúde
DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
DSC	Calorimetria Diferencial Exploratória
TG	Termogravimetria
DTG	Termogravimetria Derivada
FT-IR	Espectroscopia na região do Infravermelho Médio com Transformada de Fourier
DRX	Difração de Raios-X
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
FLA	Linfagite Filarial Aguda
IVM	Ivermectina
GABA	Ácido γ -aminobutírico
DOX	Hiclato de Doxiciclina
ABZ	Albendazol
IV	Infravermelho
USP	United States Pharmacopoeia
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
HPLC	High performance liquid chromatography
UPLC	Ultra performance liquid chromatography
P.A.	Para Análise
KAS	Kissinger-Akahira-Sunose
OFW	Ozawa-Flynn-Wall
FR	Friedman
CETENE	Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
TFA	Ácido Trifluoroacético
LAC	Lactose
AmGS	Amido glicolato de sódio

CCS	Croscarmellose sódica
LSS	Lauril sulfato de sódio
CrosPVP	Crosprovidona
PVP-K30	Polivinilpirrolidona K30
AmPG	Amido pré-gelatinoso
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
AERO	Dioxido de Silicio Coloidal
EstMg	Estearato de Magnésio
ANOVA	Análise de Variância
TAL	Talco
CMC	Celulose microcristalina
AMD	Amido
CMNa	Carboximetilcelulose
ADF	Associação dose fixa
N ₂	Nitrogênio
min.	Minutos
MIF	Mistura de Insumos Farmacêuticos
ACN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	33
1.1	OBJETIVOS	34
1.1.1	Objetivo Geral	34
1.1.2	Objetivos Específicos	34
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	36
2.1	PANORAMA DAS DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS.....	36
2.1.1	Aspectos conceituais e históricos da filariose linfática	36
2.1.2	Agente Etiológico	38
2.1.3	Vetor	40
2.1.4	Ciclo de transmissão	40
2.1.5	Manifestações clínicas	42
2.1.6	Protocolos clínicos e tratamento medicamentoso	42
2.2	INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS	43
2.2.1	Ivermectina	43
2.2.2	Hiclato de Doxiciclina	45
2.2.3	Albendazol	46
2.3	ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO E COMPATIBILIDADE FARMACO- EXCIPIENTE	47
2.4	FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS: COMPRIMIDOS	49
2.4.1	Comprimidos obtidos por moldagem	50
2.4.2	Comprimidos obtidos por compressão	50
2.5	TÉCNICAS EMPREGADAS PARA A CARACTERIZAÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS.....	52
2.5.1	Métodos térmicos	52
2.5.1.1	Calorimetria exploratória diferencial	52
2.5.1.2	Análise termogravimétrica	53
2.5.2	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	55

2.5.3	Difração de raios-x (DRX)	56
2.5.4	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	57
2.6	DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA INSUMOS FARMACÊUTICO	57
2.6.1	Seletividade	58
2.6.2	Linearidade	58
2.6.3	Precisão/Repetibilidade	58
2.6.4	Exatidão	59
2.6.5	Limite de Quantificação	59
2.6.6	Limite de Detecção	59
2.6.7	Robustez	59
2.7	CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS: DISSOLUÇÃO	59
2.7.1	Métodos de dissolução	61
2.8	ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS	62
2.8.1	Testes de estabilidade	63
3	MATERIAL E MÉTODOS	65
3.1	MATERIAL	65
3.1.1	Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs)	65
3.1.2	Excipientes farmacêuticos	65
3.1.3	Solventes e reagentes	66
3.1.4	Preparo das amostras: misturas binárias, ternárias e quaternárias	66
3.1.5	Protocolo de estudo	67
3.2	MÉTODOS	68
3.2.1	Calorimetria diferencial exploratória (DSC)	68
3.2.2	Termogravimetria (TG) / termogravimetria derivada (DTG)	68
3.2.3	Estudo de estabilidade preliminar por métodos térmicos	68
3.2.3.1	Modelos do tipo “ <i>model free analysis</i> ”	70
3.2.4	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho médio com transformada de Fourier	71

3.2.5	Difração de raios-x	72
3.2.6	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	72
3.2.7	Cromatografia líquida de ultra eficiência	72
3.2.8	Desenvolvimento e validação de metodologia de quantificação e doseamento	73
3.2.8.1	Preparo das soluções-estoque e soluções-trabalho	73
3.2.8.2	Seletividade	74
3.2.8.3	Teste de interferência dos excipientes	74
3.2.8.4	Linearidade	74
3.2.8.5	Precisão	74
3.2.8.6	Exatidão	75
3.2.8.7	Robustez	75
3.3	DELINEAMENTO FARMACOTÉCNICO E ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR	76
3.3.1	Planejamento e desenvolvimento das formulações	76
3.3.2	Caracterização tecnológica dos comprimidos	78
3.3.2.1	Determinação da aparência e dimensões	78
3.3.2.2	Determinação do peso médio	78
3.3.2.3	Determinação da resistência mecânica: teste de friabilidade	79
3.3.2.4	Determinação da resistência mecânica: teste de dureza	79
3.3.2.5	Determinação do teste de desintegração	80
3.3.3	Determinação do doseamento	80
3.3.4	Avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos	81
3.3.4.1	Preparo do meio de dissolução	81
3.3.4.2	Preparo das amostras	81
3.3.4.3	Condições de dissolução	81
3.3.5	Análise estatística	82
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	83
4.1	CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DA IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL NO ESTADO SÓLIDO: ESTUDO	83

	TERMOANALÍTICO, MICROMERÍTICO, DA CRISTALINIDADE E ESPECTROSCÓPICO	
4.1.1	Caracterização termoanalítica dos insumos farmacêuticos ativos	83
4.1.1.1	Comportamento térmico da ivermectina	83
4.1.1.2	Comportamento térmico do hiclato de doxiciclina	84
4.1.1.3	Comportamento térmico do albendazol	85
4.1.1.4	Cinética de decomposição não-isotérmica	86
4.1.2	Caracterização espectroscópica dos insumos farmacêuticos ativos	92
4.1.2.1	Análise espectroscópica da ivermectina	92
4.1.2.2	Análise espectroscópica do hiclato de doxiciclina	94
4.1.2.3	Análise espectroscópica do albendazol	96
4.1.3	Caracterização por difratometria de raios-x	98
4.1.3.1	Análise difratométrica da ivermectina	99
4.1.3.2	Análise difratométrica do hiclato de doxiciclina	100
4.1.3.3	Análise difratométrica do albendazol	103
4.1.4	Caracterização morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV)	104
4.1.4.1	Ivermectina	104
4.1.4.2	Hiclato de doxiciclina	105
4.1.4.3	Albendazol	106
4.2	CARACTERIZAÇÃO DOS EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS POR ANÁLISE TÉRMICA	107
4.2.1	Lactose (LAC)	108
4.2.2	Amido de milho (AMD)	109
4.2.3	Amido pré-gelatinizado (AmPG)	110
4.2.4	Amido glicolato de sódio (AmGS)	110
4.2.5	Crospovidona (CrosPVP)	110
4.2.6	Hidroxopropilmetilcelulose (HPMC)	111
4.2.7	Lauril sulfato de sódio (LSS)	111
4.2.8	Celulose microcristalina (CMC).....	111

4.2.9	Croscarmellose sódica (CCS)	112
4.2.10	Carboximetilcelulose (CMNa)	112
4.2.11	Estearato de magnésio (EstMg)	112
4.2.12	Talco (TAL)	113
4.2.13	Dióxido de silício coloidal (AERO)	113
4.2.14	Polivinilpirrolidona K-30 (PVP-K30)	115
4.3	ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-FÁRMACO ENTRE A IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL	114
4.3.1	Avaliação da compatibilidade entre os insumos farmacêuticos ativos por análise térmica	115
4.3.1.1	Sistema: IVM+DOX	115
4.3.1.2	Sistema: IVM+ABZ	117
4.3.1.3	Sistema: DOX+ABZ	119
4.3.1.4	Sistema: IVM+DOX+ABZ	120
4.3.2	Avaliação da compatibilidade de espectroscopia na região do infravermelho médio	121
4.4	ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FARMACO-EXCIPIENTE ENTRE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL E ADJUVANTES TECNOLÓGICOS DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS SÓLIDAS	123
4.4.1	Estudo de compatibilidade por análise térmica: ivermectina e excipientes	123
4.4.1.1	Sistema: IVM+LAC	123
4.4.1.2	Sistema: IVM+AMD	125
4.4.1.3	Sistema: IVM+CMC	126
4.4.1.4	Sistema: IVM+AmPG	127
4.4.1.5	Sistema: IVM+AmGS	128
4.4.1.6	Sistema: IVM+CCS	129
4.4.1.7	Sistema: IVM+CMNa	129
4.4.1.8	Sistema: IVM+CrosPVP	130
4.4.1.9	Sistema: IVM+HPMC	131
4.4.1.10	Sistema: IVM+LSS	131

4.4.1.11	Sistema: IVM+PVP-K30	132
4.4.1.12	Sistema: IVM+TAL	133
4.4.1.13	Sistema: IVM+EstMg	133
4.4.1.14	Sistema: IVM+AERO	134
4.4.2	Estudo de compatibilidade por análise térmica: hiclato de doxiciclina e excipientes	135
4.4.2.1	Sistema: DOX+LAC	135
4.4.2.2	Sistema: DOX+AMD	137
4.4.2.3	Sistema: DOX+ AmPG	138
4.4.2.4	Sistema: DOX+AmGS	139
4.4.2.5	Sistema: DOX+CMC	140
4.4.2.6	Sistema: DOX+CCS	141
4.4.2.7	Sistema: DOX+CMNa	143
4.4.2.8	Sistema: DOX+CrosPVP	143
4.4.2.9	Sistema: DOX+HPMC	144
4.4.2.10	Sistema: DOX+LSS	145
4.4.2.11	Sistema: DOX+PVP-K30	146
4.4.2.12	Sistema: DOX+ AERO	146
4.4.2.13	Sistema: DOX+EstMg	147
4.4.2.14	Sistema: DOX+TAL	148
4.4.3	Estudo de compatibilidade por análise térmica: albendazol e excipientes	149
4.4.3.1	Sistema: ABZ+LAC	149
4.4.3.2	Sistema: ABZ+AMD	151
4.4.3.3	Sistema: ABZ+CMC	152
4.4.3.4	Sistema: ABZ+AmPG	153
4.4.3.5	Sistema: ABZ+AmGS	154
4.4.3.6	Sistema: ABZ+CCS	155
4.4.3.7	Sistema: ABZ+CMNa	156
4.4.3.8	Sistema: ABZ+CrosPVP	157

4.4.3.9	Sistema: ABZ+HPMC	157
4.4.3.10	Sistema: ABZ+LSS	158
4.4.3.11	Sistema: ABZ+PVP-K30	159
4.4.3.12	Sistema: ABZ+ AERO	160
4.4.3.13	Sistema: ABZ+EstMg	161
4.4.3.14	Sistema: ABZ+TAL	162
4.4.4	Estudo de compatibilidade por análise térmica: misturas quaternárias	163
4.4.4.1	Sistema: BLEND+LAC	164
4.4.4.2	Sistema: BLEND+AMD	166
4.4.4.3	Sistema: BLEND+CMC	167
4.4.4.4	Sistema: BLEND+AmPG	169
4.4.4.5	Sistema: BLEND+AmGS	171
4.4.4.6	Sistema: BLEND+CCS	173
4.4.4.7	Sistema: BLEND+CMNa	174
4.4.4.8	Sistema: BLEND+PVP	176
4.4.4.9	Sistema: BLEND+CROSPVP	177
4.4.4.10	Sistema: BLEND+HPMC	179
4.4.4.11	Sistema: BLEND+LSS	181
4.4.4.12	Sistema: BLEND+ TAL	183
4.4.4.13	Sistema: BLEND+AERO	185
4.4.4.14	Sistema: BLEND+EstMg	186
4.4.5	Estudo de compatibilidade por espectroscopia na região do infravermelho: ivermectina e excipientes	188
4.4.5.1	Sistema: IVM+LAC	188
4.4.6	Estudo de compatibilidade por espectroscopia na região do infravermelho: hiclato de doxiciclina e excipientes	189
4.4.6.1	Sistema: DOX+LAC	189
4.4.6.2	Sistema: DOX+EstMg	189

4.4.7	Estudo de compatibilidade por espectroscopia na região do infravermelho: albendazol e excipientes	190
4.4.7.1	Sistema: ABZ+LAC	190
4.4.7.2	Sistema: ABZ+PVP-K30	191
4.4.7.3	Sistema: ABZ+EstMg	192
4.4.7.4	Sistema: DOX+ AERO	193
4.4.8	Estudo de compatibilidade por espectroscopia na região do infravermelho: BLENDS + excipientes	194
4.5	DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA DOSEAMENTO SIMULTÂNEO DE DOXICICLINA, ALBENDAZOL E IVERMECTINA	198
4.5.1	Desenvolvimento do método de quantificação	198
4.5.2	Validação do método de quantificação	200
4.5.2.1	Seletividade	200
4.5.2.2	Linearidade	200
4.5.2.3	Exatidão	203
4.5.2.4	Precisão	204
4.5.2.5	Robustez	208
4.6	DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA DE ALBENDAZOL, DOXICICLINA E IVERMECTINA UTILIZANDO A METODOLOGIA DO PLANEJAMENTO FATORIAL	210
4.6.1	Caracterização e avaliação dos comprimidos ADF	210
4.6.1.1	Aparência e aspecto físico dos comprimidos	211
4.6.1.2	Peso médio	211
4.6.1.3	Dureza	212
4.6.1.4	Friabilidade	213
4.6.1.5	Desintegração	215
4.6.1.6	Doseamento	215
4.6.2	Avaliação do perfil de dissolução	216

4.7	ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR: MÉTODOS TÉRMICOS	219
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	225
6	PERSPECTIVAS	227
	REFERÊNCIAS	228

1 INTRODUÇÃO

A filariase linfática (FL), doença importante e relacionada à pobreza, também é considerada negligenciada em termos de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de medicamentos (OLIVEIRA, 2018). A pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos inovadores para o tratamento dessas doenças vêm sendo considerada como uma tarefa multifatorial, complexa e de alto custo. Esta situação pode ser agravada em decorrência de problemas tais como biodisponibilidade e toxicidade dentre outras propriedades físico-química das moléculas (CABRAL et al., 2017; SANTOS et al., 2017).

As opções terapêuticas disponíveis atualmente para as doenças tropicais negligenciadas (DTN) são muito limitadas, insuficientes e apresentam uma série de problemas, como baixa eficácia, elevada toxicidade e a emergência de cepas resistentes. Este panorama é sensivelmente agravado pela falta de investimentos e inovação em programas de P&D de fármacos, que reflete no número extremamente reduzido de medicamentos que chegaram ao mercado ao longo das últimas décadas (BOTELHO; MARTINS; REIS, 2017).

A droga de escolha para o tratamento individual da FL adotada no Brasil é a dietilcarbamazina (DEC). A OMS sugere outros fármacos que podem ser empregadas no tratamento da filariose como a ivermectina e albendazol. Estudos recentes mostraram o uso de um fármaco da classe das tetraciclinas com resultados bastante promissores: a doxiciclina. A ivermectina, droga revolucionária no tratamento de oncocercose e da filariose linfática, tem ação exclusivamente microfilaricida e não está indicada para o tratamento individual, quando o alvo principal é o verme adulto. Diversos estudos apontam o uso da doxiciclina como um tratamento seguro e eficaz para FL. Em estudo desenvolvido por Taylor e colaboradores (2005), a aplicação de 200mg/dia deste fármaco levou a uma diminuição significativa dos níveis de microfilárias no sangue, quando comparadas a diminuição causadas pelo tratamento padrão.

Estudos de pré-formulação visam uma maior compreensão de fármacos inovadores, acerca das suas características biofarmacêuticas, para traçar estratégias de desenvolvimento racional de formulações mais eficazes e seguras e, portanto, com maiores possibilidades de êxito (MISHRA, 2018).

Para o desenvolvimento de medicamentos para serem administrados pela via oral, a forma farmacêutica sólida do tipo comprimido é a primeira escolha por apresentar maior

estabilidade, maior precisão da concentração e fármacos, fácil manuseio, alta produtividade e baixo custo.

Formulações com mais de um fármaco, conhecidas como dose fixa combinada vêm sendo empregada devido a uma série de vantagens como diminuição de erros de medicação, alta adesão ao tratamento, baixo custo de produção dentre outros (NOGUEIRA, et al., 2013). O uso de medicamentos combinados em uma única forma farmacêutica é uma prática recomendada pela OMS como uma medida adicional para aumentar a eficácia do tratamento medicamentoso bem como a adesão ao tratamento de portadores de patologias que exijam o consumo de mais de um fármaco.

Baseado nos pressupostos citados e na perspectiva de colaborar para novas alternativas terapêuticas, neste trabalho optou-se por desenvolver uma formulação de comprimidos contendo, em associação dose fixa dos fármacos ivermectina, albendazol e doxiciclina com a finalidade de reduzir os efeitos colaterais e aumentar a adesão ao tratamento contribuindo assim para uma melhor adesão ao tratamento e posterior aumento da qualidade de vida do usuário.

1.1 OBJETIVOS

Nesta seção, estão listados os objetivos que nortearam o desenvolvimento deste trabalho acadêmico.

1.1.1 Objetivo Geral

Realizar estudos de compatibilidade do tipo fármaco-fármaco e fármaco-excipiente entre a ivermectina, a doxiciclina e o albendazol com adjuvantes tecnológicos e desenvolver uma formulação na forma de comprimidos em associação dose fixa para tratamento de filariase.

1.1.2 Objetivos Específicos

- ⇒ Caracterizar propriedades físicas e físico-químicas dos insumos farmacêuticos ativos empregando calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG/DTG), espectroscopia de infravermelho (FT-IR), difração de raios X (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV);
- ⇒ Investigar a compatibilidade física e química dos insumos farmacêuticos ativos e excipientes presentes em misturas binárias, ternárias e quaternárias – fármaco-fármaco e fármaco/excipiente - usando DSC e TG/DTG;

- ⇒ Avaliar a compatibilidade insumos farmacêuticos ativos e excipientes presentes em misturas binárias e ternárias – fármaco-fármaco e fármaco/excipiente, por FT-IR
- ⇒ Desenvolver e validar um método analítico por cromatografia líquida de ultra eficiência para análise quantitativa dos insumos farmacêuticos;
- ⇒ Obter uma formulação na forma de comprimidos que proporcione a incorporação dos fármacos de forma estável;
- ⇒ Avaliar as características físico-mecânicas e físico-químicas da formulação obtida;
- ⇒ Avaliar o perfil de dissolução dos comprimidos obtidos;
- ⇒ Realizar um estudo preliminar de estabilidade, por métodos térmicos, da formulação obtida.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Nesta seção será apresentado uma revisão da literatura atual acerca do tema do referido trabalho.

2.1 PANORAMA DAS DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) correspondem a um grupo de enfermidades de elevada incidência nos países pobres, porém não são exclusivas a eles, onde afetam toda a população ou ainda grupos populacionais em situação de vulnerabilidade social com forte impacto no desenvolvimento socioeconômico e na qualidade de vida devido ao impacto na produtividade dos trabalhadores (CAVACA; VASCONCELLOS-SILVA, 2015; SAUCHA et al., 2015)

A Organização Mundial da Saúde (OMS), classificam ao todo um conjunto de 17 patologias. Nessa relação, incluem-se enfermidades como: tracoma; úlcera de Buruli; tripanossomíase africana (doença do sono); doença de Chagas (tripanossomíase americana); dengue; dracunculíase; cisticercose; leishmaniose; hanseníase; oncocercose; esquistossomose; boubá; geo-helminíase; hidrofobia (raiva); equinococose, fasciolíase e filariose linfática (VILLA, 2009; SANTOS, *et al.*, 2017). Todas essas doenças são endêmicas em diversas regiões geográficas, onde afetam milhões de pessoas com altos índices de morbimortalidade, e, na sua grande maioria, apresentam opções terapêuticas insuficientes além de baixa eficácia e elevada toxicidade (WERNECK; HASSELMANN; GOUVÊA, 2011; CABRAL et al., 2017).

O Brasil apresenta o maior número de casos de DTNs dentre os países da América Latina e Caribe, principalmente os que residem nos subúrbios das grandes cidades e em áreas rurais, onde existe maior prevalência de subdesenvolvimento. Vale salientar que a falta de uma ampla cobertura de serviços de saúde e o pequeno controle dos recursos naturais servem como fator de proliferação das DTNs. As mais importantes DTNs em nosso país são: dengue, doença de Chagas, leishmaniose, malária, esquistossomose, hanseníase, tuberculose, sendo todas as supracitadas consideradas como prioridades do Ministério da Saúde. O estado de Pernambuco apresenta estratégias de intervenção e redução para a eliminação das seguintes: doenças de Chagas, hanseníase, esquistossomose, tracoma, geohelminíases, tuberculose e a filariose linfática que ocorre predominantemente na região Metropolitana de Recife (AGUIAR-SANTOS et al., 2013; ALVES et al., 2016; SANTOS et al., 2017).

No estudo de Aguiar-Santos e colaboradores (2013) foi evidenciado que mesmo os protocolos de intervenção no decorrer dos anos com o objetivo de eliminar a filariose linfática (FL) no estado de Pernambuco, sua transmissão ainda ocorre em níveis sustentados (13,8% de prevalência). Uma das justificativas dos pesquisadores para a alta prevalência provavelmente é um reflexo do uso inadequado das recomendações da OPAS/OMS relacionadas a terapêutica medicamentosa adotada (AGUIAR-SANTOS et al., 2013; COSTA et al., 2017).

2.1.1 Aspectos conceituais e históricos da filariose linfática

Sob a denominação de filariose linfática humana designa-se um grupo de doenças causadas no homem, por alguns representantes da ordem Spirurida, família Onchocercidae, sub-família Onchocercinae, gêneros *Wuchereria* e *Brugia* que abriga as espécies: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *Brugia timori*. A filariose linfática pode ser provocada pelas três espécies supracitadas, entretanto, a *W. bancrofti* é considerada a de maior importância, por atingir maior contingente e provocar morbidade associada ao dano linfático. Apenas a *W. bancrofti* ocorre no Brasil e nas Américas. Acredita-se que a filariose linfática humana chegou ao continente americano através do tráfico de negros da África. A filariose linfática humana é uma doença conhecida desde a antiguidade, tendo sido citada no Egito antigo, e descrita por médicos hindus e árabes, alguns séculos antes da era de Cristo (MATTOS; DREYER, 2006; CARACIOLO; MELO; QUININO, 2016).

No final do século XIX, Demarquay, Wucherer, Bancrofti identificaram de forma independente o parasito causador da filariose linfática humana. Em 1876 o médico baiano Araújo Silva foi quem atribuiu o nome ao gênero de *Wuchereria bancrofti* uma homenagem aos pesquisadores que identificaram as microfilárias e o verme na fase adulta. Bancrofti supôs que a transmissão era realizada por um mosquito, porém, no final do século XIX e início do século XX Patrick Manson e George Low confirmaram que a transmissão da doença era efetuada por mosquitos, e, comprovaram que o gênero *Culex* seria o transmissor da filariose linfática humana (OTSUJI, 2011).

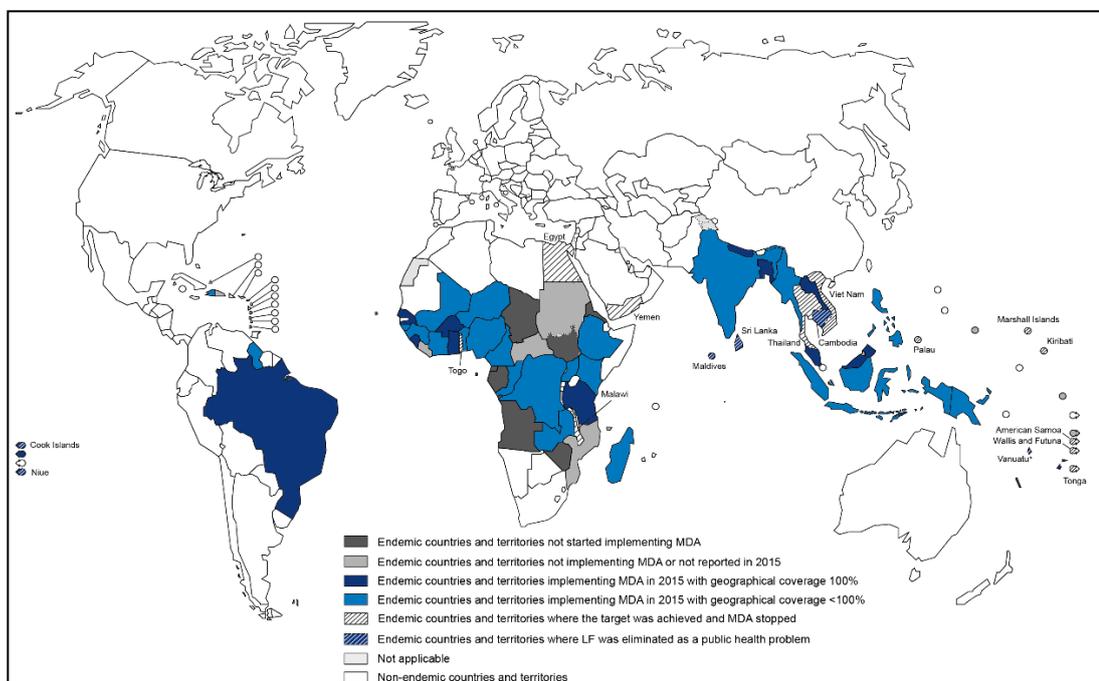
De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a infecção é endêmica em 73 países na Ásia, África e Américas sendo sério problema de saúde pública em países, como China, Índia, Indonésia e partes leste, central e oeste da África (Fig. 01).

Estima-se que 1,39 bilhões de pessoas vivem sob o risco de infecção, sendo que o número de pessoas afetadas pode chegar a 120 milhões, onde 108 milhões estão

infectados com *Wuchereria bancrofti* e 12 milhões com *Brugia malayi* ou *B. timori*. Outro dado alarmante sugere ainda que 40 milhões de pessoas infectadas sofrem de invalidez e desfiguração decorrentes da doença.

Em trabalho publicado recentemente por Molyneux, Savioli e Engels (2016) os pesquisadores mostraram que no ano de 2014 a filariose ainda continuava endêmica em 73 países; apenas 18 apresentavam um programa de vigilância epidemiológica para uma contenção da transmissão, e, 11 nações ainda não tinham adotado um programa de distribuição em massa de medicamentos para o tratamento da doença.

Figura 1 – Distribuição geográfica das doenças negligenciadas no mundo



Fonte: www.who.int/neglected_diseases

Atualmente considera-se que no Brasil a área com transmissão de filariose linfática seja urbana e nitidamente focal. Casos da doença têm sido detectados apenas em quatro municípios da Região Metropolitana de Recife/PE: Jaboatão dos Guararapes, Paulista, Olinda e Recife (ROCHA et al., 2010, 2016).

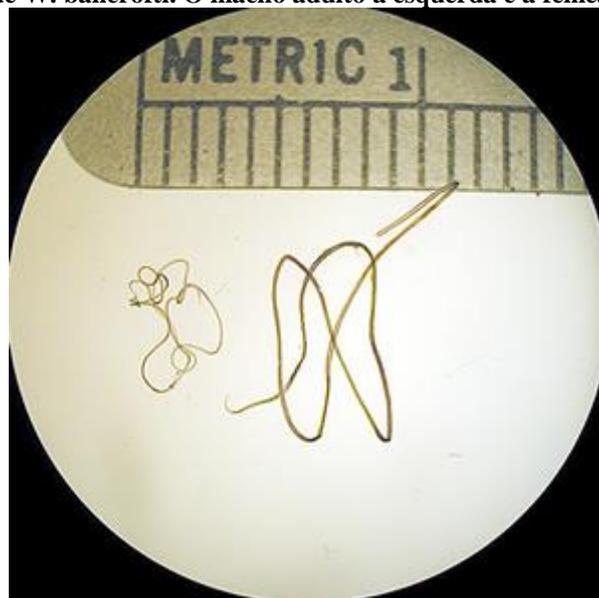
2.1.2 Agente Etiológico

O agente etiológico da *W. bancrofti* possui diferentes formas evolutivas nos hospedeiros vertebrados (humanos) e invertebrados (mosquitos vetores). Os vermes adultos de *W. bancrofti*, possuem como habitat preferencial os vasos linfáticos, local no

qual podem permanecer vivos por um período que varia de oito a 10 anos. Possui corpo longo e delgado, branco leitoso, opacos, com cutícula lisa e sexos distintos. O macho (Fig. 2a) mede de 3,5 a 4cm de comprimento e 0,1mm de diâmetro, com a extremidade anterior afilada e posterior enrolada ventralmente. A fêmea (Fig. 02b) mede de sete a 10cm de comprimento e 0,3mm de diâmetro, possui órgãos genitais duplos, com exceção da vagina, que é única e se exterioriza em uma vulva localizada próximo a extremidade anterior do parasito (NEVES, 2004) .

A microfilária é forma também conhecida como embrião, mede 250 a 300 μ m de comprimento e se movimenta ativamente na corrente sanguínea do hospedeiro. A bainha cuticular lisa é apoiada sobre numerosas células subcuticulares (que irão formar a hipoderme e a musculatura do helminto adulto) e células somáticas (que irão formar o tubo digestivo e Órgãos). A presença da bainha é importante, pois alguns filarídeos encontrados no sangue não possuem tal estrutura, sendo este um dos critérios morfológicos para o diagnóstico diferencial. As larvas são encontradas no inseto vetor. A larva de primeiro estágio (L1) mede em torno de 300 μ m de comprimento e é originária da transformação da microfilária. Essa larva se diferencia em larva de segundo estágio (L2) duas a três vezes maior, e sofre nova muda originando a larva infectante (L3), que tem entre 1,5 e 2,0 μ m de comprimento (NEVES, 2004)

Figura 2 – Formas adulta de *W. bancrofti*. O macho adulto à esquerda e a fêmea à direita



Fonte: <https://www.cdc.gov/dpdx/lymphaticFilariasis/>

2.1.3 Vetor

No Brasil a FL é transmitida por mosquitos da espécie *Culex quinquefasciatus*. Apenas as fêmeas são vetores do parasito, porque somente estas são hematófagas. Nenhuma espécie de culicídeo dos gêneros Aedes e Anopheles foi incriminada como vetor em nosso meio, embora transmitam a FL em outras partes do mundo (CIMERMAN, 2004)

Figura 3 – Mosquito Vetor da filariose linfática



Fonte: <https://www.cdc.gov/dpdx/lymphaticFilariasis/>

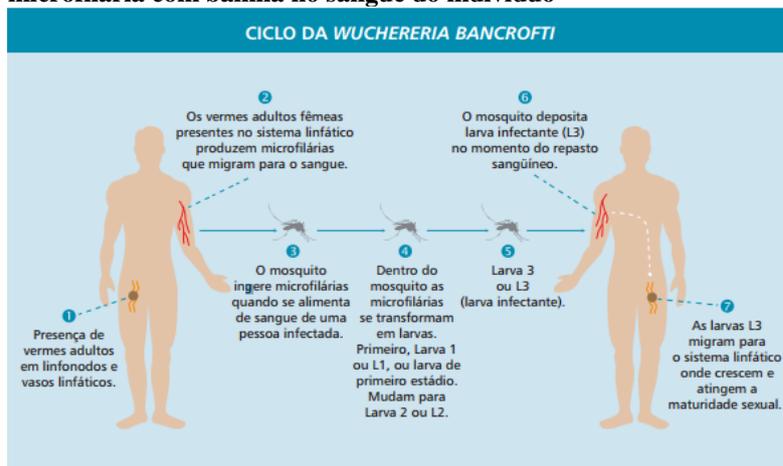
Culex quinquefasciatus está presente em todo o território nacional, sendo popularmente conhecido como pernileto, muriçoca ou carapanã. A ocorrência do inseto está intimamente associada à presença do ser humano, pois, apesar de sugar sangue de animais, é muito antropofílico, tendo especial preferência pelo sangue humano. As fêmeas picam seus hospedeiros no intradomicílio e no peridomicílio a partir do crepúsculo, sendo a maior atividade nas horas mais avançadas da noite antes do amanhecer. Durante o dia permanecem em repouso abrigadas nos domicílios, principalmente nos quartos, embaixo e atrás de móveis (CIMERMAN, 2004; NEVES, 2004).

2.1.4 Ciclo de transmissão

Esse parasito apresenta um ciclo de vida heteroxênico, ou seja, necessita de mais de um hospedeiro para completar seu ciclo de vida. A fêmea do mosquito *Culex quinquefasciatus* ao picar pessoas parasitadas, ingere microfilárias que no tubo digestivo do inseto, após poucas horas, perdem a bainha de revestimento, atravessam a parede do estômago, caem na cavidade geral, alojam-se nos músculos torácicos e transformam-se em larva salsichóide ou L1. Seis a 10 dias após o repasto infectante, ocorre a segunda

muda originando a larva L2. Esta cresce muito e, 10-15 dias depois, sofre a terceira muda transformando-se em larva infectante L3, medindo aproximadamente 2mm, que migra pelo inseto até alcançar a tromba ou probóscida (GRECH et al., 2013).

Figura 4 - Ciclo biológico da *Wuchereria bancrofti*. 1) Microfilária sem bainha no intestino médio do mosquito; 2) Larvas de primeiro (salsichóide), segundo e terceiro (infectante) estádios em desenvolvimento no inseto vetor; 3) Larva infectante saindo da probóscida do inseto vetor; 4) microfilária com bainha no sangue do indivíduo



Fonte: adaptado de <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/>

O ciclo no hospedeiro invertebrado é de 15 a 20 dias em temperatura de 20-25°C, mas, em temperaturas mais elevadas, pode ocorrer em menor período. Quando o inseto vetor faz novo repasto sanguíneo, as larvas L3 penetram no novo hospedeiro através da pele lesada pela picada do mosquito (não são inoculadas pelos mosquitos), migram para os vasos linfáticos e, sete a nove meses depois, tornam-se vermes adultos, com as fêmeas grávidas produzindo as primeiras microfílarias que vão para o sangue periférico do hospedeiro humano. A transmissão ocorre unicamente pela picada da fêmea infectada de *Culex quinquefasciatus*. Como a vida média de mosquitos do gênero *Culex* é de aproximadamente um mês e o ciclo do parasito no inseto (de microfilaria até larva L3) ocorre em torno de 20 dias, é curto o período de tempo no qual o vetor pode transmitir o parasito ao ser humano. A maioria dos portadores de microfílarias não tem sintomatologia aparente, porém funcionam como fonte de infecção e, do ponto de vista epidemiológico, necessitam de atenção para evitar a dispersão da parasitose. A pessoa infectada pode transmitir microfílarias por longos períodos, devido à longevidade dos vermes adultos, em geral 4 a 8 anos, podendo ser mais (BRASIL, 2008).

2.1.5 Manifestações clínicas

A filariose linfática, causada pela *W. bancrofti*, se manifesta clinicamente de forma variada. As manifestações clínicas surgem em decorrência da presença no ser humano tanto de vermes adultos quanto de microfilárias. Os vermes adultos lesam primariamente o vaso linfático, enquanto as ações das microfilárias são, em sua maioria, extralinfáticas. Entre os fatores que determinam a variedade de manifestações clínicas estão: o estágio do parasito, a resposta imunológica apresentada pelo paciente, o número de vermes adultos e sua localização no sistema linfático, bem como o tratamento prévio com drogas antifilárias. As manifestações clínicas podem ser agudas ou crônicas, e em áreas endêmicas, pela possibilidade de reinfecção, podem ocorrer simultaneamente no mesmo indivíduo. Um dos aspectos mais importantes relacionado ao diagnóstico da filariose é investigar se o paciente ainda tem microfilárias circulantes, e portanto se ele é, ou não, uma fonte de transmissão da doença (AGUIAR-SANTOS et al., 2013).

As manifestações agudas podem ser a linfangiectasia subclínica caracterizada nos indivíduos portadores de vermes adultos vivos com a dilatação de vasos linfáticos. Temos ainda a linfagite filarial aguda (FLA) que ocorre após a morte de vermes adultos, espontânea ou devida ao tratamento terapêutico, pode resultar apenas na formação subclínica de nódulos granulomatosos. Em outros casos, a morte desses vermes provoca uma linfadenite ou uma linfangite descendente, a depender da localização, respectivamente em gânglio ou vasos linfáticos (ROCHA et al., 2016).

Apenas uma pequena proporção dos casos de Filariose Linfática apresenta manifestações crônicas. Entre os fatores que favorecem a evolução para a forma crônica estão a resposta inflamatória individual, as infecções bacterianas superpostas às partes edemaciadas, além de residência ou permanência em áreas endêmicas o que possibilita a reinfecção (BRASIL, 2009).

2.1.6 Protocolos clínicos e tratamento medicamentoso

As manifestações clínicas da filariose bancroftiana abrangem desde portadores da infecção assintomáticos, até pacientes que apresentam formas crônicas da doença com ou sem infecção ativa. O tratamento das pessoas afetadas depende desses aspectos clínicos. O tratamento da filariose baseia-se nos efeitos da fármacos sobre: a) as microfilárias; b) clareamento da antigenemia; c) efeito sobre as macrofilárias (vermes adultos); e d) prevenção das alterações e complicações clínicas da filariose (MATTOS; DREYER, 2006).

A droga de escolha para o tratamento individual da FL adotada no Brasil é a dietilcarbamazina (DEC). O Brasil fez a opção de realizar o tratamento com uma única droga e não utilizar associações de medicamentos. Infelizmente, o poder adulticida da droga não é 100% e estima-se que cerca de 50 a 60% dos vermes adultos são refratários ao tratamento. Assim, a cura parasitológica de um dado indivíduo está na dependência da sensibilidade dos vermes à droga, o que induz a uma resposta farmacológica variável em cada indivíduo (BRASIL, 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 2013).

A OMS sugere outros fármacos que podem ser empregadas no tratamento da filariose como a ivermectina e albendazol. Na África, onde pode existir a infecção por *Onchocerca* ou por *Loa loa*, com exceção do Egito, há o risco potencial de reações adversas severas com o uso da DEC, tornando impossível sua distribuição nas regiões endêmicas de bancroftose. Nessas áreas, a coadministração de ivermectina e albendazol é o tratamento de escolha (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE, 2015).

Estudos recentes mostraram o uso de um fármaco da classe das tetraciclina com resultados bastante promissores: a doxiciclina. A ivermectina, droga revolucionária no tratamento de oncocercose e da filariose linfática, tem ação exclusivamente microfilaricida e não está indicada para o tratamento individual, quando o alvo principal é o verme adulto. A ivermectina na dose de 150 µg/kg (combinada com o albendazol–400 mg/mL) faz parte do protocolo anual de tratamento em massa recomendado pela OMS. Diversos estudos apontam o uso da doxiciclina como um tratamento seguro e eficaz para FL. Em estudo desenvolvido por Taylor e colaboradores (2005) a aplicação de 200 mg/dia deste fármaco levou a uma diminuição significativa dos níveis de microfilárias no sangue, quando comparadas a diminuição causadas pelo tratamento padrão (TAYLOR et al., 2005).

2.2 INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS

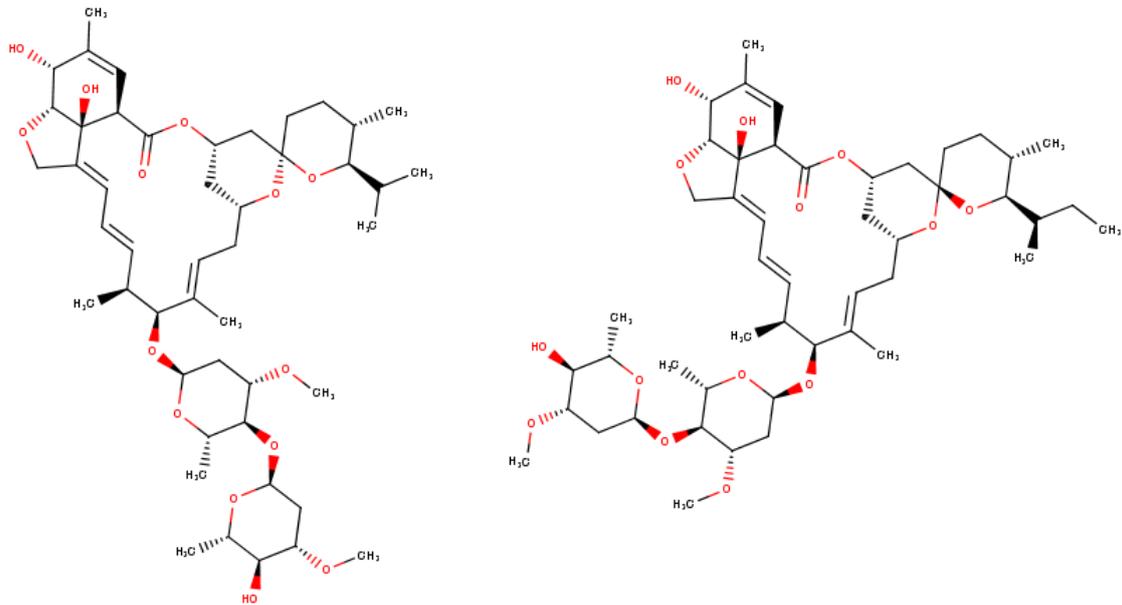
2.2.1 Ivermectina

A Ivermectina (IVM) (Fig. 5), foi descoberta por pesquisadores do Instituto Kitsato no Japão que buscavam descobrir novas substâncias bioativas para uso veterinário. Após receberem algumas amostras de solo, conseguiram isolar uma substância produzida naturalmente pela bactéria *Streptomyces avermitilis* que apresentava uma elevada atividade antiparasitária, e a denominaram de avermectina.

Embora apresentasse uma excelente atividade biológica, a substância não foi aprovada nos testes de toxicidade. Após algumas modificações estruturais a molécula resultante foi denominada de ivermectina (YOON et al., 2004; LI; ZHOU; ZHANG, 2015; ROLIM et al., 2015)

A Ivermectina trata-se de uma macromolécula, semissintética derivada do grupo das avermectinas que contem em sua estrutura química uma lactona macrocíclica. É uma mistura sólida que contém no mínimo 90% de 22,23-di-hidroavermectina B1a (5-O-dimetil-22,23-d-idro-avermectina A1a), e menos de 10% de 22,23-di-hidroavermectina B1b (5-O-dimetil-25-di(1-metilpropil)-22,23-di-hidro-25-(1-metiletil) avermectina A1a). A molécula do B1a é caracterizada pela presença dos anéis tetrahidrofurano e tetrahidropirano e a lactona macrocíclica (O'NEIL, 2013).

A porção B1a apresenta a fórmula química: $[C_{48}H_{74}O_{14}]$ e peso molecular igual a $875,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, e a porção B1b a fórmula química: $[C_{47}H_{72}O_{14}]$ e peso molecular: $861,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Apresenta-se sob a forma de pó branco e cristalino, com ponto de fusão entre $155^{\circ}\text{C} - 157^{\circ}\text{C}$, insolúvel em água e solúvel em metanol (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2007; BRITISH PHARMACOPEIA, 2009). É um ácido fraco, com $\text{pK}_a = 12,47$ e coeficiente de partição octanol-água $\text{Log } K_{ow-ivermectin} = 5.83$. Apresenta um espectro de absorbância bem regular em 245nm ($\epsilon = 301 \text{ mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) (O'NEIL, 2013).

Figura 5 – Estrutura química da Ivermectina

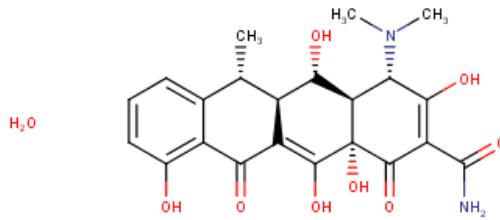
Fonte: Dados da Pesquisa

A ivermectina é um fármaco utilizado em inúmeras infecções helmínticas além da filariose. Em seres humanos a ivermectina é usada apenas por via oral. Apresenta rápida absorção e atinge concentração plasmática máxima 4h após uma dose de 12mg. Tem uma distribuição tecidual ampla e um volume de distribuição de cerca de 50L. Sua meia-vida é de cerca de 16h. A excreção do fármaco é seus metabólitos e quase exclusivamente pelas fezes. A atividade anti-helmíntica da IVM consiste na intensificação da transmissão mediada pelo ácido γ -aminobutírico (GABA) dos sinais nos nervos periféricos causando assim paralisia tanto em nematódeos quanto em artrópodes (KATZUNG, 2010).

2.2.2 Hiclato de doxiciclina

A doxiciclina (DOX) (Fig. 6) foi sintetizada, em 1958, por Stephen e Colaboradores, após realizarem modificações na estrutura de tetraciclina na tentativa de obter uma melhor atividade farmacocinética e aumentar o espectro da atividade biológica quando comparadas com outras tetraciclina (KOGAWA et al., 2014).

Figura 6 - Estrutura química da Ivermectina



Fonte: Dados da Pesquisa

A doxiciclina apresenta-se de três formas diferentes: monohidratada, cloridrato e hiclato. Esta última é mais utilizada por apresentar uma maior biodisponibilidade, haja vista, que a sua absorção ocorre na porção do intestino delgado onde a presença de sais de cálcio e magnésio estão em menores concentrações, e, a formação de quelatos é bastante reduzida (PEREIRA-MAIA et al., 2010). A forma hiclato é obtida através do processo químico de solvatação em meio alcoólico a partir do cloridrato de doxiciclina, obtendo uma molécula hemietanolada e hemihidratada (SANTOS, *et al.*, 2014).

A fórmula química da DOX é: $[C_{46}H_{58}Cl_2N_4O_{18}]$ e peso molecular igual a $1025,88 \text{ g.mol}^{-1}$. Apresenta-se sob a forma de pó amarelo e cristalino, com ponto de fusão entre $201,0^\circ\text{C}$, muito pouco solúvel em água, e solúvel em metanol (COUNCIL OF EUROPE, 2014) (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2007; BRITISH PHARMACOPEIA, 2009). É um ácido fraco, com $\text{pK}_a = 3,02, 7,97$ e $9,15$ (O'NEIL, 2013).

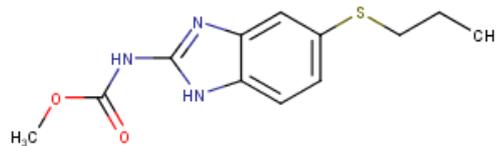
A DOX é um antibiótico bacteriostático de amplo espectro de ação que atua na inibição da síntese de proteínas bacteriana através de sua ligação ao ribossomo bacteriano 30S. A concentração plasmática máxima é de 2h após a administração de 300mg. Apresenta uma meia-vida de 12 a 24h com eliminação tanto renal quanto pelas fezes. A doxiciclina apresenta um amplo espectro de ação contra espécies de bactérias como *Streptococcus pyogenes* (KATZUNG, 2010).

2.2.3 Albendazol

O albendazol (ABZ) (Fig. 7) é um carbamato de benzimidazol com amplo espectro de ação no tratamento de ascaridíase, enterobíase, tricocefalíase e ancilostomíase, entre os nematóides, sendo utilizado como fármaco de escolha no tratamento da cisticercose. Após a administração por via oral, apresenta baixa absorção (menos de 5%). A maior parte de sua ação antihelmíntica é na luz intestinal. Após a

administração de uma dose de 400mg o pico de concentração plasmática máxima ocorre em 3h, e sua meia-vida é de 8 a 12h. Apresenta eliminação renal. O mecanismo de ação ainda é pouco estudado. Acredita-se que a sua ação nos nematódeos ocorre por meio da inibição da síntese do microtúbulo ocasionando alteração no nível de energia do helminto, incluindo esgotamento da mesma, o que os imobiliza e posteriormente os mata (KATZUNG, 2010).

Figura 7 - Estrutura química do Albendazol



Fonte: Dados da Pesquisa

A fórmula química do ABZ é: $[C_{12}H_{15}NO_2S]$ e peso molecular igual a 265,33 g.mol⁻¹. Apresenta-se sob a forma de pó quase branco e quase inodoro e cristalino, com ponto de fusão entre 208,0°C, praticamente insolúvel em água, e muito pouco solúvel em metanol (BRASIL, 2010a; O'NEIL, 2013).

2.3 ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO E COMPATIBILIDADE FARMACO-EXCIPIENTE

Estudos de pré-formulação têm por objetivo uma maior compreensão das características físico-químicas tanto do fármaco e excipientes para que assim, possa traçar estratégias de desenvolvimento racional de formulações mais eficazes e seguras e, portanto, com maiores possibilidades de êxito no desenvolvimento tecnológico de novos medicamentos. Esses estudos viabilizam a escolha de excipientes com base na estabilidade físico-química e tecnologia de obtenção. A escolha dos adjuvantes é de fundamental importância, tendo em vista que podem aumentar ou diminuir a estabilidade do produto final, afetar a biodisponibilidade, comprometer a eficácia terapêutica ou ainda provocar intoxicações (BHARATE; BHARATE; BAJAJ, 2010; MELO et al., 2015; FERNANDES et al., 2016; SILVA et al., 2016b).

Diversas outras propriedades intrínsecas das moléculas podem influenciar na escolha do excipiente como a solubilidade, tamanho de partícula, grau de cristalinidade, grau de amorfização, o polimorfismo, a higroscopicidade, a densidade dentre outros. Dessa forma, tendo em vista o papel fundamental que essas substâncias desempenham na

estabilidade das formas farmacêuticas, observa-se que o estudo de pré-formulação é uma ferramenta de grande valia durante o desenvolvimento de novos produtos ou ainda na otimização de formas farmacêuticas já existentes no mercado (NARANG; DESAI; BADAWY, 2012; DAVE *et al.*, 2015).

Vale ressaltar que as formas farmacêuticas sólidas, de maneira geral, são menos estáveis que seus constituintes quando avaliados de forma isolada. Tendo em vista que a presença de excipientes ou impurezas reativas podem catalisar reações de degradação de fármacos susceptíveis (JÚLIO *et al.*, 2013; TITA *et al.*, 2014).

As misturas binárias são consideradas uma estratégia analítica empregada nos estudos de pré-formulação com o objetivo de avaliar a compatibilidade fármaco-excipiente. Grande parte dos autores emprega a relação 1:1 (m/m) para a maximização de interações. Porém existem outras opções tais como a variação nas concentrações de forma a contemplar diferentes proporções (Misturas 1:2 (m/m); Misturas Molares dentre outras) (CHADHA; BHANDARI, 2014).

As interações fármaco-excipientes podem ocorrer durante a formulação ou no armazenamento, e, podem ser classificadas como interações físicas ou químicas. As físicas são aquelas onde não ocorrem reações químicas, mas há alterações nas características organolépticas como cor, odor, sabor. Estas ainda podem apresentar mudanças na forma polimórfica, cristalinidade, com respaldo nas características biofarmacotécnicas como solubilidade, velocidade de dissolução e a biodisponibilidade (FATHIMA *et al.*, 2011).

Já as interações químicas envolvem uma reação direta entre excipientes ou impurezas presentes com a formação de ligações covalentes, a modificação do pH do microambiente e reações catalíticas que acelerem a decomposição. A ocorrência de uma interação química pode originar compostos tóxicos ou diminuir a eficácia terapêutica do produto (KUMAR *et al.*, 2011).

Vale salientar que, comprovada à existência de interação entre o fármaco e os adjuvantes, a mesma deve ser avaliada, tendo em vista que não pode ser necessariamente um indicativo de incompatibilidade farmacêutica, ao contrário, pode ser até mesmo desejada, a exemplo quando queremos elevar a solubilidade do fármaco na forma farmacêutica (CHADHA; BHANDARI, 2014).

2.4 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS: COMPRIMIDOS

Em raras situações os fármacos são administrados de forma isolada. De maneira geral são combinados em uma formulação com outras substâncias inativas do ponto de vista farmacológico, entretanto com funções farmacêuticas gerais ou específicas denominadas excipientes farmacêuticos ou adjuvantes tecnológicos (PATEL; KAUSHAL; BANSAL, 2012; MISTRY; BATCHELOR, 2017).

Os excipientes transformam os agentes terapêuticos em formas farmacêuticas eficazes e seguras. Assim, cada forma farmacêutica é única em suas características físicas, de modo que combinações dos diferentes tipos de adjuvantes e ativos, de forma racional, é considerado o principal desafio no desenvolvimento de medicamentos para o profissional farmacêutico (MARIA et al., 2008)

O delineamento e a formulação de uma forma farmacêutica requer o conhecimento das características físicas, químicas e biológicas de todas as substâncias ativas e os adjuvantes a serem empregados na produção do medicamento. O medicamento deve ser preparado com todas as condições adequadas de controle de qualidade e acondicionados em recipientes ou invólucros que mantenham as características iniciais do produto. Além de ser rotulado de modo que promova o uso correto e armazenado sob condições que contribuam para a sua estabilidade (NARANG; DESAI; BADAWY, 2012; CHADHA; BHANDARI, 2014a).

A farmacopeia brasileira define comprimido como sendo uma forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas (BRASIL, 2010a).

Embora, tradicionalmente apresentem a forma de disco, os comprimidos podem ser redondos, ovais, oblongos, cilíndricos ou triangulares. Exibem ainda variações em relação a tamanho, peso, dureza, espessura, e, podem exibir características específicas para a desintegração e dissolução além de outros aspectos que podem variar conforme a sua finalidade de uso e o método de fabricação empregado (HUANG et al., 2009; MOHAN, 2012).

Os comprimidos são utilizados para a administração oral de fármacos, todavia, podem ser aplicados em outras vias, tais como a sublingual, bucal ou vaginal. É a forma farmacêutica mais popular. Cerca de 70% do total de medicamentos são dispensados na forma de comprimidos. Tamaña popularidade deve-se ao fato do emprego de processos simplificados e econômicos para a sua produção, boa estabilidade, facilidades no tocante

a embalagens, transporte e armazenamento. Para os usuários, características relacionadas ao processo produtivo, a dosagem, a administração e estabilidade se sobrepõem quando comparadas com outras formas farmacêuticas como as líquidas e as administradas por via parenteral (MILTYK; ANTONOWICZ; KOMSTA, 2010; MOHAN, 2012; NARANG; DESAI; BADAWY, 2012; MISTRY; BATCHELOR, 2017).

2.4.1 Comprimidos obtidos por moldagem

Os comprimidos podem ser divididos em duas classes gerais, conforme o processo de produção envolvido: compressão ou moldagem. Embora a maioria dos comprimidos disponíveis no mercado seja produzido por compressão, dependendo da finalidade essas formas farmacêuticas também podem ser preparadas por moldagem. Os comprimidos moldados são preparados por máquinas de comprimidos ou manualmente, forçando o material comprimido a um molde de qualquer forma. O comprimido formado é ejetado do molde e seco em estufa. Os comprimidos obtidos por essa técnica geralmente são pouco resistentes e muito solúveis sendo designados para dissolução rápida (FUENMAYOR et al., 2019).

2.4.2 Comprimidos obtidos por compressão

A compressão de pós é a técnica dominante para a formação de comprimidos. A compressão ocorre em uma matriz pela ação de dois punções, o inferior e o superior pelos quais a força de compressão é aplicada (STORPITIS et al., 2008).

Um importante requisito na produção de comprimidos por esta técnica é que a mistura dos pós escoe livremente do alimentador da máquina de comprimir para a matriz, permitindo a sua compressão e a obtenção de comprimidos em alta velocidade. Diante dessa característica dos pós a granulação pode ou ser requerida, haja vista, que a mesma aumenta a densidade, melhora a compressibilidade do material durante a produção do comprimido. Os comprimidos podem ser produzidos por meio de três técnicas básicas: granulação por via úmida, via seca e compressão direta (ALLEN, 2010).

A compressão direta consiste em compactar diretamente uma mistura de pós sem modificar a natureza física de seus constituintes. Este método é aplicável para pós cristalinos com propriedade de fluxo e escoamento adequadas. A compressão direta é o primeiro método de escolha na produção em decorrência de ser um processo curto e eficaz na produção de comprimidos. O fabricante pode misturar um insumo farmacêutico com algum tipo de excipiente como um lubrificante ou diluente, e, seguir para compressão,

sem a necessidade de outro processo adicional. Insumos que se degradem na presença de luz ou calor, também pode ser usado neste tipo de processo. No entanto, isso requer uma avaliação muito criteriosa porque os insumos devem demonstrar boa fluidez e compressibilidade de modo que o processo produtivo bem-sucedido (AULTON; TAYLOR, 2013).

A granulação por via seca é empregada em situações onde os componentes de uma forma farmacêutica apresenta sensibilidade a umidade, porém não resistem a temperaturas de secagem, mas apresentam boas propriedades de coesão pode-se usar o método de *slugging* para a formação de grânulos (TEŽYK et al., 2017).

Esse método também recebe o nome de granulação a seco, pré-compressão ou compressão dupla. Esta técnica consiste em produzir grandes comprimidos na forma de capsulas, e posteriormente tritura-las em um tamanho menor com a padronização do grânulo obtido em uma malha apropriada. O material recebe a adição dos adjuvantes restantes, segue para mistura, e, uma nova compressão com a obtenção dos comprimidos (LIRA SOARES et al., 2006; BADSHAH; SUBHAN; RAUF, 2010; ROTTA; MINATTI; BARRETO, 2011).

A granulação por via úmida é o método mais difundido e generalizado na produção de comprimidos. A sua ampla utilização é decorrente da maior probabilidade deste método fornecer grânulos que atenda a todos os requisitos físicos para a produção de bons comprimidos. As desvantagens deste método consistem em um processo mais longo, com mais etapas produtivas, e, por consequência requer mais tempo (FAURE; YORK; ROWE, 2001; AULTON; TAYLOR, 2013).

Na granulação por via úmida, o princípio ativo, os diluentes e desintegrantes são misturados em um misturador em V. Em seguida o material segue para um granulador, onde vai ser misturado com o solvente de granulação. O material é acondicionado em bandejas e colocado em estufas de secagem com circulação de ar e controle de temperatura. Após a secagem, os grânulos são reduzidos em partículas menores em uma malha com abertura padronizada. Depois disso, o lubrificante é adicionado como pó fino para promover o fluxo dos grânulos e posterior compressão para a obtenção dos comprimidos (KAYRAK-TALAY et al., 2013).

2.5 TÉCNICAS EMPREGADAS PARA A CARACTERIZAÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS

A caracterização e avaliação da compatibilidade fármaco-excipiente e a sua estabilidade com os componentes de uma formulação é realizada por meio de técnicas termoanalíticas como a calorimetria diferencial exploratória e métodos não-térmicos como espectroscopia na região do infravermelho, microscopia eletrônica de varredura e difração de raios-x (PATEL et al., 2015)

2.5.1 Métodos térmicos

A análise térmica foi definida como um grupo de técnicas em que uma propriedade física ou química de uma substância, ou de seus produtos de degradação, é monitorada em função do tempo ou temperatura, enquanto a amostra é submetida a um programa controlado de temperatura (PEREIRA-MAIA et al., 2010)

As técnicas termoanalíticas são métodos extremamente úteis no estudo das propriedades térmicas, avaliação da decomposição, controle de reações químicas e elucidação do mecanismo de reação de degradação. As referidas vêm sendo bastante empregadas em estudos de pré-formulação de produtos farmacêuticos, tendo em vista a possibilidade de extrair informações acerca de potenciais interações entre o fármaco e os excipientes utilizados (BROWN; GALLAGHER, 2008)

Dentre estas técnicas, a calorimetria exploratória diferencial (DSC) e a termogravimetria (TG) têm sido amplamente exploradas como um meio de prever compatibilidade fármaco-excipiente, já que constituem métodos simples, rápidos e sensíveis, onde necessitam de pequena quantidade de amostra, fator este desejável pelas indústrias farmacêuticas (FERNANDES et al., 2016; SILVA et al., 2016b)

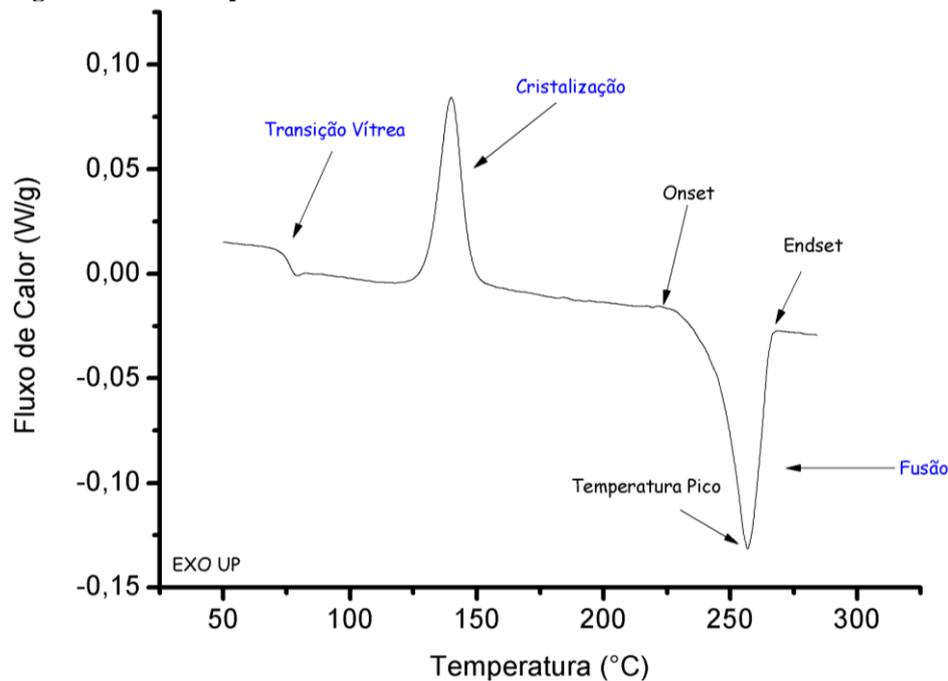
2.5.1.1 Calorimetria exploratória diferencial

A calorimetria exploratória diferencial (*Differential Scanning Calorimetry - DSC*) é uma técnica pela qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, termicamente inerte em função da temperatura, enquanto a substância e a referência são submetidas a uma programação controlada de temperatura (BROWN; GALLAGHER, 2008)).

Os principais eventos térmicos observados por DSC são classificados por sua origem, seja física ou química, bem como pela sua natureza endotérmica ou exotérmica.

Assim, os principais eventos físicos endotérmicos são: a transição vítrea, fusão, vaporização, sublimação, já os exotérmicos são: transição cristalina e adsorção. Os químicos endotérmicos são: a desidratação, decomposição e reação de óxido-redução. Os químicos exotérmicos são: decomposição, degradação oxidativa, polimerização, combustão (STORPITIS et al., 2008). A figura 8 apresenta uma curva típica resultante de um experimento por DSC para uma amostra genérica.

Figura 8 – Curva típica de DSC



Fonte: Figura adaptada do banco de dados da Shimadzu®

2.5.1.2 Análise termogravimétrica

A termogravimetria (TG) é uma técnica onde a variação da massa da amostra (perda ou ganho de massa) pode ser determinada em função da temperatura e/ou tempo sob atmosfera especificada enquanto esta é submetida a uma programação controlada de temperatura. Por meio da variação desta propriedade física (massa) é possível observar diversos tipos de fenômenos químicos tais como desidratação, oxidação, combustão e decomposição (WESOLOWSKI; ROJEK, 2013).

As informações geradas por meio desta técnica baseiam-se na avaliação das variações da massa da amostra requerida em função da temperatura, mediante o uso de uma termobalança, de modo a permitir que o trabalho desenvolva sob as mais variadas condições experimentais, tais como: atmosferas gasosas, massas de amostras variáveis,

razões de aquecimento e condições isotérmicas. Os dados dos experimentos são expressos por meio de gráficos denominados de curvas termogravimétricas, ou simplesmente curvas TG. Essas fornecem informações acerca da estabilidade térmica da amostra, sua composição, como também a estabilidade dos compostos intermediários e do produto final (TIȚA et al., 2013)

Atualmente existem três modos da termogravimetria que são comumente utilizados (BROWN; GALLAGHER, 2008):

- TG isotérmica: A massa da amostra é registrada em função do tempo à temperatura constante;
- TG quase isotérmica: A massa da amostra é aquecida a uma razão linear enquanto não ocorre variação da massa;
- TG dinâmica ou convencional: A temperatura da amostra varia de maneira predeterminada, preferencialmente, a uma razão de aquecimento linear;

A TG dinâmica é o método mais empregado, onde são geradas curvas de massa da amostra (m) em função da temperatura (T) ou do tempo (t), conforme a equação abaixo (CRAIG; READING, 2007).

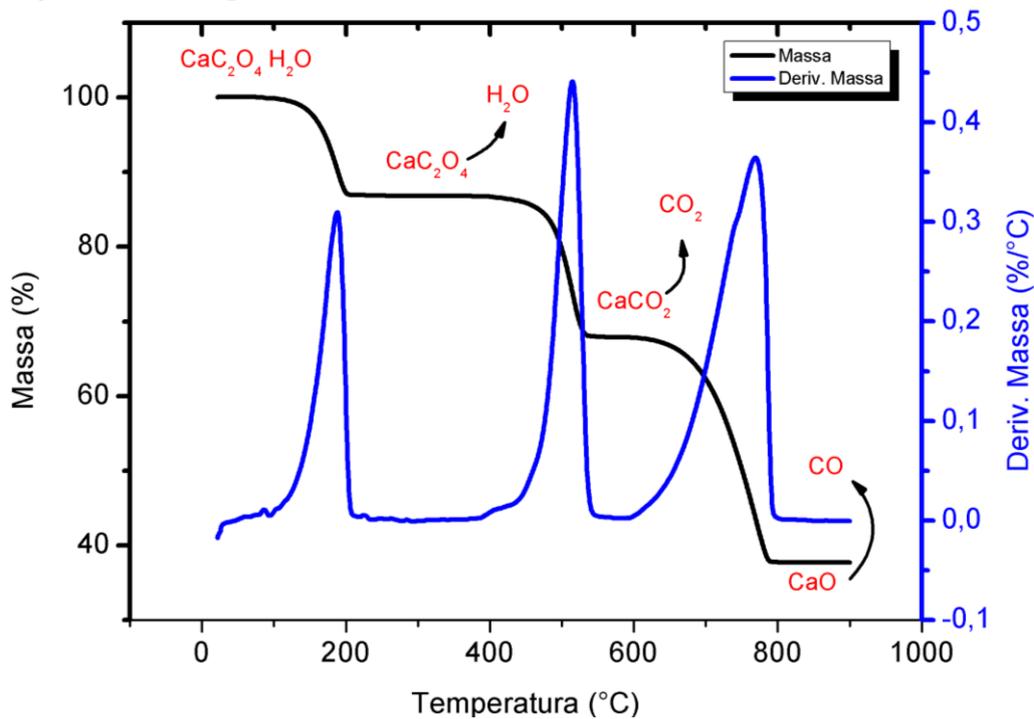
$$m = f(T \text{ ou } t) \quad (1)$$

Nessas curvas, as variações correlatas ao eixo das ordenadas correspondem à variação da massa e permitem a obtenção de dados que podem ser utilizados com finalidades quantitativas. A termogravimetria derivada é um recurso matemático, onde é calculado a derivatização da variação da massa em relação ao tempo e/ou temperatura, conforme a equação (STORPITIS et al., 2008)

$$\frac{dm}{dT} = f(T \text{ ou } t) \quad (2)$$

Dessa forma, os dados são obtidos das curvas a partir da determinação da derivada, onde a variação da massa é expressa na forma de picos, delimitados pelas áreas proporcionais às alterações de massa que ocorre nas curvas. A curva DTG apresenta informações de fácil interpretação, como ainda permite a partir da altura do pico em qualquer temperatura, obter a razão da variação da massa e a temperatura na qual o evento ocorre com maior intensidade, conforme mostra a Figura 09 (OLIVEIRA et al., 2013).

Figura 9 - Curva típica de TG/DTG



Fonte: Figura adaptada do banco de dados da Shimadzu®

2.5.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

O princípio da espectroscopia baseia-se na interação da radiação eletromagnética com a matéria em três processos distintos: absorção, emissão e espalhamento de radiação. Para que uma determinada molécula apresente absorção no IV suas vibrações moleculares devem resultar em modificações na energia dipolar, o que permite identificar o tipo de ligação presente (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002)

As vibrações moleculares podem ser classificadas em deformações axiais ou estiramentos e deformações angulares. Os estiramentos são as alterações da distância internuclear dos átomos envolvidos, ou seja, aumento e diminuição dessa distância, alternadamente. Já as deformações angulares podem consistir de uma mudança no ângulo de ligação com um grupo de átomos em relação ao restante da molécula. Essas vibrações recebem o nome de bandas de absorção e são produzidas devido a interação da radiação produzida pela vibração no momento dipolar da ligação com as ondas eletromagnéticas da luz, resultando assim na absorção. (LEITE; PRADO, 2012; OLIVEIRA et al., 2015)

A transformada de Fourier é uma função matemática que converte o domínio do tempo para o domínio de frequência. A técnica está relacionada aos movimentos de torção, rotação e vibração dos átomos de uma molécula. Sabe-se que a emissão da

radiação infravermelha na molécula é absorvida e movimentos de grupos funcionais são detectados em comprimentos de onda característicos (RODRIGUES; GALZERANI, 2012).

A aplicabilidade deste método em estudos de compatibilidade fármaco-excipiente pode ser justificada pelo fato que as interações físicas ou químicas provocam modificações como a diminuição, o aumento ou até mesmo o surgimento de novas bandas, nos sistemas estudados, quando comparados com seus componentes de forma individual e assim podendo comprovar as prováveis incompatibilidades detectadas por outros métodos (CHADHA; BHANDARI, 2014a)

2.5.3 Difração de raios-x (DRX)

As análises difratométricas são bastante utilizadas nas ciências farmacêuticas e são empregadas para caracterizar a estrutura cristalinas de insumos farmacêuticos e possíveis modificações no comportamento cristalino destes materiais bem como os diferentes arranjos dos átomos nos sólidos (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002)

Dentre as várias técnicas de caracterização no estado sólido, o DRX é a mais indicada para avaliar o grau de cristalinidade e fases cristalinas de sistemas farmacêuticos. O princípio da difração tem por base a propriedade intrínseca de cada cristal em desviar, em um ângulo específico a direção dos raios X emitidos sobre ele. O ângulo do desvio da radiação é único para cada forma do cristal, de maneira que assim, podemos caracterizá-lo. A difração ocorre segundo a lei de Bragg (equação 03), a qual a estabelece a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos que a originaram (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002):

$$n\lambda = 2d \text{ sen } \theta \quad (3)$$

Onde n = número inteiro; λ = comprimento de onda dos raios incidentes (Cu 1,548); d = distância interplanar; θ = ângulo de difração.

Dentre as vantagens desta técnica podemos citar a simplicidade do método, a rapidez e a robustez do mesmo, tendo em vista que cada difratograma é característico e distinto de cada substância, com diferentes intensidades e posições, também chamadas de distâncias interplanares d . Essa metodologia é extensivamente utilizada com o intuito avaliação do grau de cristalinidade, determinação de estruturas cristalinas (incluindo

análise de parâmetros de célula unitária), avaliação de tamanho de cristalito e detecção de defeitos em redes cristalinas (LIU; XIAO; ALLEN, 2004)

2.5.4 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As fotomicrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura são empregadas nas ciências farmacêuticas para obter informações acerca das formas dos cristais, ou seja, os hábitos das estruturas cristalinas. Possibilita uma avaliação qualitativa e quantitativa de cristais através da observação da homogeneidade e determinação do tamanho e forma das partículas. Esta técnica permite observar a mudança na morfologia das partículas dos constituintes isolados e complexados nas misturas binárias (CHADHA; BHANDARI, 2014b).

2.6 DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA INSUMOS FARMACÊUTICOS

O processo de validação consiste em um ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e de forma contínua leva aos resultados esperados. As instruções para a realização de uma validação estão especificadas em farmacopeias, resoluções, guias e se aplicam a técnicas analíticas, métodos não-cromatográficos, teste imunológicos ou microbiológicos (BRASIL, 2010b, 2017).

Os ensaios submetidos à validação são classificados em quatro categorias (I, II, III, IV), de acordo com a sua finalidade. A categoria I se refere a testes quantitativos para a determinação do componente majoritário, a categoria II enquadra análises de elementos menores e traços, a categoria III está relacionada a teste de performance (dissolução, taxa de liberação) e na categoria IV estão os testes de identificação (INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, 2010)

Para cada categoria, há parâmetros que necessitam ser estimados durante a validação. Os parâmetros analíticos normalmente encontrados para validação de métodos de separação são: seletividade; linearidade e faixa de aplicação; precisão; exatidão; limite de detecção; limite de quantificação e robustez. (RIBANI et al., 2004; CASSIANO et al., 2009; INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, 2010)

2.6.1 Seletividade

A seletividade de um método é a capacidade de avaliar, de forma inequívoca, as substâncias em exame na presença de componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz que podem interferir com a sua determinação em uma amostra complexa. A seletividade garante que o pico de resposta seja exclusivamente do composto de interesse. Se a seletividade não for assegurada, a linearidade, a exatidão (BRASIL, 2017)

2.6.2 Linearidade

A linearidade de um método expressa a faixa na qual o sinal analítico, denominado variável dependente y , é linearmente proporcional à sua concentração, denominada variável independente x , e o modelo matemático que descreve esta dependência é conhecida como curva analítica ou curva de calibração. Deve ser determinada pela análise de, no mínimo, 5 concentrações diferentes (BRASIL, 2017). Estas concentrações devem seguir um intervalo de 80% a 120 % da concentração teórica do teste. Sendo, obtida por expressão matemática usada para o cálculo da concentração do analito a ser determinado na amostra real. A equação da reta que relaciona as duas variáveis é:

$$y = a + bx \quad (5)$$

Onde:

y = resposta medida (absorbância, altura ou área do pico, etc.);

x = concentração;

a = interseção com o eixo y , quando $x = 0$;

b = inclinação da curva analítica

2.6.3 Precisão/ Repetibilidade

A precisão é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma mesma amostra. Comumente expressa pela precisão intra-dia (repetibilidade), precisão inter-dia (precisão intermediária). A precisão intra-dia é fundamentada na concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação. Já precisão inter-dia procura a convergência dos resultados no mesmo laboratório, com analistas e dias distintos. A interpretação deste parâmetro é feita em termos de desvio-padrão e desvio padrão relativo.

2.6.4 Exatidão

A exatidão se expressa como a concordância entre os valores resultantes de um método analítico com os considerados verdadeiros. Esta propriedade pode ser estimada pela comparação dos resultados obtidos com material de referência ou com outro método validado cujo erro sistemático é reconhecido como não significativo.

2.6.5 Limite de quantificação

Corresponde a menor concentração do analito que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob determinadas condições. Também denominado de Limite de Determinação, a concentração do analito corresponde ao valor da média do branco mais 5, 6 ou 10 desvios padrão. Outra opção de cálculo baseia-se em nos limites de detecção e de quantificação, pelo uso do desvio padrão da resposta é a inclinação da curva de calibração construída em níveis próximos dos limites.

2.6.6 Limite de detecção

É a menor concentração do analito em uma amostra, que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada. Este critério é indicado para o tratamento de amostras em que os níveis do analito sejam baixos, como por exemplo, análise de traços, onde se faz importante estimar qual o menor valor de concentração do analito que pode ser detectado pelo método.

2.6.7 Robustez

Este critério visa averiguar se o método é capaz de resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos. Verificando-se de maneira experimental a influência de fatores sobre a qualidade metrológica do resultado analítico. Uma vez confirmada a robustez de um método, isto indica que o mesmo pode ser desenvolvido por outros laboratórios e é propício a fornecer resultados confiáveis.

2.7 CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS: DISSOLUÇÃO

Dissolução é um processo pelo qual um sólido com características regulares de solubilidade se dissolve. O trabalho mais antigo acerca de dissolução foi publicado em 1897, "*The rate of Solution of Solid Substances in Their Own Solution*" sob autoria de Noyes e Whitney onde desenvolveram uma equação baseada na Lei de Fick para descrever o fenômeno de dissolução (SHEKUNOV; MONTGOMERY, 2016):

$$\frac{dc}{dt} = K(C_s - C_t) \quad (6)$$

Onde dc/dt é a taxa de dissolução do fármaco, K é a constante de proporcionalidade, C_s é a concentração de saturação, C_t é a concentração no momento t , e $C_s - C_t$ é o gradiente de concentração.

Na determinação da taxa de dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas, em condições experimentais padronizadas, devem-se considerar vários processos físico-químicos tais como as propriedades de umectação das formas farmacêuticas sólidas, a capacidade de penetração do meio de dissolução no interior das formas farmacêuticas, o processo de expansão, desintegração e desagregação (STORPITIS et al., 2008).

Diversos fatores podem afetar a taxa de dissolução de formas farmacêuticas e podem ser classificados em duas categorias principais: Os fatores relacionados com as propriedades físico-químicas do fármaco e com a forma farmacêutica sólida (STORPITIS et al., 2008).

A taxa de dissolução de uma forma farmacêutica pode ser afetada pelas propriedades físico-químicas da substância ativa do medicamento, sendo a solubilidade o principal fator. Diversos estudos demonstram que os dados solubilidade podem, de forma preliminar prever possíveis problemas relacionados a biodisponibilidade de uma forma farmacêutica. Outros fatores como tamanho de partículas, o estado cristalino, como polimorfismo, pseudopolimorfismo, a presença de surfactantes ou agentes tamponantes podem influenciar a dissolução (SHARMA; JOSHI, 2007).

Figueiredo e colaboradores avaliaram o perfil de dissolução do benznidazol de forma isolada e incorporado em matrizes poliméricas. Os resultados do ensaio de dissolução mostraram que o sistema desenvolvido apresentou um incremento de solubilidade maior que o fármaco de forma isolada (MELO et al., 2015).

Magnoni e colaboradores avaliaram a dissolução de diferentes formas polimórficas do aciclovir onde constatou que apesar de ser a mesma molécula, estruturas cristalinas que apresentam arranjo tridimensional distinto entre moléculas que compõem o cristal além de um hábito cristalino diversificado apresentam taxas de dissolução diferenciadas (DI MARTINO et al., 2017)

Fatores relacionados ao tipo e composição da forma farmacêutica ou ainda ao processo produtivo podem influenciar de forma significativa a dissolução e por consequente a biodisponibilidade do fármaco (STORPITIS et al., 2008).

Zaheer e colaboradores avaliaram diferentes tipos de desintegrantes no processo produtivo de comprimidos de fármacos com classificação biofarmacêutica do tipo III e mostraram que poliméricos com características de geleificação podem reduzir o tempo de desintegração de formas farmacêuticas sólidas (ZAHEER; LANGGUTH, 2018)

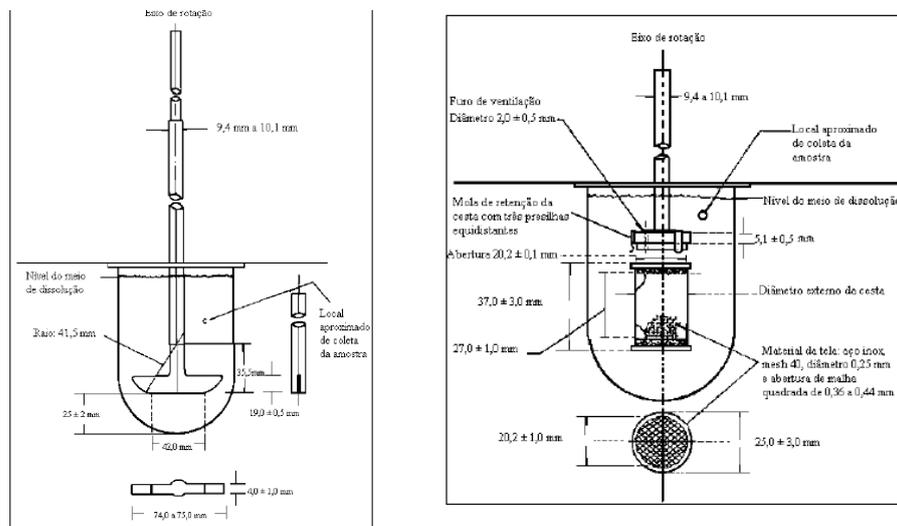
2.7.1 Métodos de dissolução

Atualmente, a fonte de consulta de metodologias de dissolução de formas farmacêuticas sólidas são os compêndios oficiais. Os métodos farmacopéicos são padronizados e reconhecidos por órgãos regulatórios de todo o mundo (BRASIL, 2010a; COUNCIL OF EUROPE, 2014; UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2016).

O capítulo geral ‘ <711> *dissolution* ’ da farmacopeia americana (*United States Pharmacopoeia* - USP) aborda o ensaio de dissolução, e, descreve uma série de equipamentos com detalhes de construção, montagem e operação para formas farmacêuticas sólidas. O aparelho de dissolução USP 1 é caracterizado por um cesto de 25mm de diâmetro por 37 de altura, fabricado em malha de aço inoxidável com abertura de malha de 40 mesh. Este aparato é empregado na dissolução de capsulas e comprimidos que flutuam. O aparelho de dissolução USP 2 apresenta como diferença do anterior o emprego de uma pá, sendo empregado para comprimidos ou capsulas que se depositam no fundo da cuba (UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2016).

Atualmente a maior parte dos Órgãos regulatórios de todo o mundo apresentam algumas recomendações para a realização do teste de dissolução: comprimidos de liberação imediata, de liberação modificada, sublinguais, de desintegração oral, mastigáveis, capsulas com conteúdo líquido ou sólido, pós e granulados para suspensão, suspensões administradas por qualquer via de administração. Entretanto formas farmacêuticas como soluções, pós e granulados para solução. Sprays nasais de ação imediata e pós ou suspensões de ação pulmonar não existe a obrigatoriedade de realização do ensaio de dissolução (BRASIL, 2010a)

Figura 10 – Aparatos de dissolução harmonizados pelos principais compêndios farmacêuticos: (A) Método 1: Cestas; (B) Método 2 - Pás



Fonte: Adaptado de Farmacopeia Brasileira 5ª Edição.

2.8 ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS

Os produtos farmacêuticos tendem a deteriorar-se quando armazenados. Diversos fatores podem afetar essa estabilidade, onde podemos incluir a estabilidade dos agentes terapêuticos, a interação entre as substâncias ativas e as inativas, o processo de produção, a forma farmacêutica, o recipiente de embalagem, as condições de ambiente encontrada durante o transporte, armazenamento e uso do produto, além do tempo entre a fabricação e a utilização (BRASIL, 2005).

O período de vida útil de um produto farmacêutico é o período no qual se for armazenado de forma correta, se espera que mantenha composição química e estabilidade física e microbiológica aceitáveis. A data de vencimento ou validade, é aquela indicada nas embalagens primárias e secundários do produto que representa o fim do período de vida útil (BRASIL, 2010a; UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2016).

A avaliação da estabilidade de produtos farmacêuticos pode ser dividida em estudos químicos de estabilidade e físico das formulações. Vale salientar que não existe uma divisão absoluta, tendo em vista que fatores físicos como luz, calor e umidade podem catalisar e acelerar reações químicas (AULTON; TAYLOR, 2013).

O conhecimento da estabilidade física da formulação é importante por três razões principais. Primeiro o produto precisa parecer fresco, elegante e profissional durante o período de tempo que estiver disponível no mercado. Segundo, como alguns produtos são distribuídos em recipientes de múltiplas doses, a uniformidade de dose precisa ser

assegurada. Terceiro, o insumo ativo precisa estar disponível para o usuário no período esperado da vida de prateleira do produto. As causas químicas de deterioração do fármaco foram classificadas em incompatibilidade, oxidação, redução, hidrólise e racemização (ALLEN, 2010).

2.8.1 Testes de estabilidade

O estudo de estabilidade é uma etapa fundamental para garantir a qualidade, segurança e eficácia de um medicamento. Durante o estudo de pré-formulação parâmetros de estabilidade são avaliados a fim de prever a estabilidade do produto. De acordo com a RE 01/05 publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, os ensaios dos estudos de estabilidade são classificados em estudos de estabilidade acelerado, de acompanhamento e estudo de estabilidade de longa duração (Quadro 1) (BRASIL, 2005; WHO, 2009).

O estudo de estabilidade acelerado consiste em acelerar um processo de degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte. Nesta categoria devem ser realizados os testes em tempo zero, 3 e 6 meses (BRASIL, 2005; ALLEN, 2010).

O estudo de estabilidade de acompanhamento é realizado para verificar que o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração. Neste tipo de estudo, todos os testes deverão ser realizados a cada 12 meses para comprovar a estabilidade até o seu prazo de validade (BAJAJ; SINGLA; SAKHUJA, 2012; AULTON; TAYLOR, 2013).

O estudo de estabilidade de longa duração é realizado com a finalidade de avaliar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um determinado produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os ensaios devem ser realizados a cada 3 meses no primeiro ano, a cada seis meses no segundo ano e uma vez ao ano durante o período que deseja avaliar (BRASIL, 2005; AULTON; TAYLOR, 2013).

Quadro 1 – Definição dos parâmetros para a realização dos estudos de estabilidade.

Tipo de Estudo	Condição	Temperatura /°C	Umidade Relativa /% UR	Frequência dos Ensaio	Tempo Mínimo	Condição de Armazenamento /ΔT
Estabilidade Acelerada	1	25 ± 2°C	60 ± 5% UR	0, 3, 6, meses	6 meses	2 - 8°C
	2	40 ± 2°C	75 ± 5% UR	0, 3, 6, meses	6 meses	15 - 30°C
Estabilidade de acompanhamento	1	5 ± 3°C	-	a cada 12 meses	prazo de validade proposto	2 - 8°C
	2	30 ± 2°C	75 ± 5% UR	a cada 12 meses	prazo de validade proposto	15 - 30°C
Estabilidade de longa duração	1	5 ± 3°C	-		24 meses	2 - 8°C
	2	30 ± 2°C	75 ± 5% UR	0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses	24 meses	15 - 30°C

Fonte: Dados da Pesquisa;

A OMS classifica os países do mundo em quatro zonas conforme o tipo de clima do local para a realização dos estudos de estabilidade, conforme descrito no quadro 2. O Brasil é classificado como pertencente a Zona Climática IV, denominada para países de clima quente e úmidos (WHO, 2009).

Os estudos de estabilidade devem ser realizados com os 3 primeiros lotes fabricados ou lote piloto (onde o processo simule o industrial) e executado com o produto em sua embalagem primária. Para produtos com diferentes concentrações, pode ser utilizado para os testes aquele que tiver o maior número de lotes fabricados ao ano (BRASIL, 2005).

Quadro 2 - Zonas climáticas e condições para estudo de estabilidade farmacêutica

Zona Climática	Definição	Condições de Armazenamento em 1996	Condições de Armazenamento em 2001
I	Temperada	21°C /45 % UR	21°C /45 % UR
II	Mediterrânea	25°C /60 % UR	25°C /60 % UR
III	Quente e Seco	30°C /35 % UR	30°C /35 % UR
IV	Quente e úmido	30°C /70 % UR	30°C /65 % UR

Fonte: Dados da Pesquisa

3 MATERIAL E MÉTODOS

A seguir, estão descritos todos os materiais e metodologias empregados para o desenvolvimento deste estudo.

3.1 MATERIAL

3.1.1 Insumos farmacêuticos ativos (IFA)

A ivermectina, matéria-prima, foi obtido do fornecedor Valdequímica, (São Paulo, Brasil), lote 1578, teor 98,0% declarado pelo fabricante, e será denominado de IVM. O hclato de doxiciclina, matéria-prima, foi obtido do fornecedor Galena Química e Farmacêutica (São Paulo, Brasil), lote 89845, teor 99,0%, declarado pelo fabricante, e será denominado de DOX. O Albendazol, matéria-prima, foi obtido do fornecedor Valdequímica (São Paulo, Brasil), lote 15845, teor 99,0%, declarado pelo fabricante, e será denominado de ABZ.

3.1.2 Excipientes farmacêuticos

Os insumos farmacêuticos ativos são associados a outras substâncias químicas denominadas de excipientes ou adjuvantes tecnológicos farmacêuticos. Como adjuvantes farmacêuticos foram utilizados as substâncias listadas no quadro abaixo:

Quadro 3 – Relação dos excipientes farmacêuticos empregados no estudo

Nome	Fabricante	Lote
Lactose	Meggle Pharma	0839
Amido de milho	SOLUTAB	15241
Amido Pré-gelatinizado	COLORCON	51610
Amido Glicolato de Sódio	SOLUTAB	17613
Celulose microcristalina	Blanver	155012092
Croscarmelose Sódica	SOLUTAB	162541
Crospovidona	SOLUTAB	63125
Hidroxipropilmetilcelulose	SOLUTAB	63521
Lauril sulfato de sódio	DINAMICA	542152
PVP-K30	IMEC	020217
Talco farmacêutico	INFAN	82571
Dioxido de Silício Coloidal	INFAN	8323
Estearato de Magnésio	INFAN	83307

Fonte: Dados da Pesquisa

Os excipientes são adicionados na formulação como o intuito de otimizar na preparação, na garantia do funcionamento da forma farmacêutica escolhida e ajudar na adesão ao tratamento pelo usuário.

3.1.3 Solventes e reagentes

Como solventes foram empregados a acetonitrila grau HPLC (JT Backer[®], lote: 124821), metanol, grau metanol P.A. (NEON[®], lote: 15079) e ácido trifluoracético (Sigma-Aldrich[®], lote: 54125). A água purificada (resistividade abaixo de 18 MΩ. cm⁻¹) foi obtida de um ultra purificador de água da marca Millipore[®] (Massachusetts, EUA), modelo Milli-Q A10 gradiente.

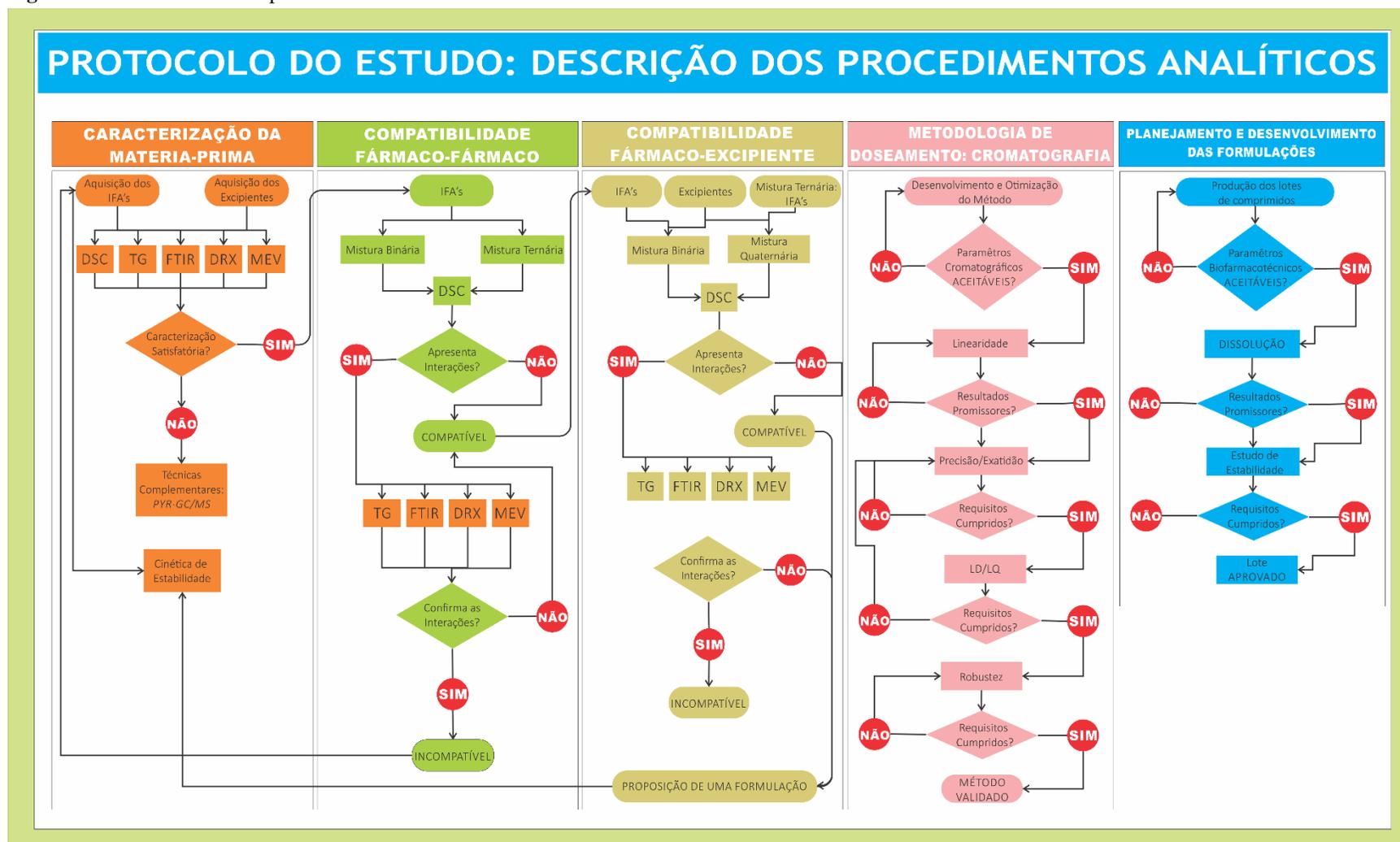
3.1.4 Preparo das amostras: misturas binárias, ternárias e quaternárias

Com objetivo de avaliar as possíveis interações entre os IFAs e os excipientes farmacêuticos selecionados, foram preparadas misturas físicas binárias (1:1; p/p), ternárias (1:1:1; p/p) e quaternárias (1:1:1:1; p/p) pelo método de diluição geométrica, em gral de vidro com o auxílio de uma espátula durante 5 minutos sempre em proporção equiponderada. Esta proporção foi escolhida para maximizar a probabilidade de interação entre os materiais (TIȚA; FULIAȚ; TIȚA, 2011; POLETTO; ZATTERA; SANTANA, 2012; CHADHA; BHANDARI, 2014a; MELO *et al.*, 2015;; ROLIM *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2016b)

3.1.5 Protocolo do estudo

Foi realizado um delineamento do estudo para auxiliar na tomada de decisões durante a execução do trabalho, conforme podemos observar na Figura 11.

Figura 11 – Delineamento Experimental do Trabalho



Fonte:
Dados da
Pesquisa

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Calorimetria diferencial exploratória (DSC)

As curvas DSC foram obtidas mediante o emprego de uma célula calorimétrica, modelo DSC-50, da marca Shimadzu[®], a uma razão de aquecimento de 20°C.min⁻¹, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min⁻¹), intervalo máximo de temperatura de 25°C a 250°C. Para a realização dos ensaios, foram utilizadas massa de amostras de 2,00±0,10mg, em cadinhos de alumínio fechado. Antes dos ensaios foram obtidas curvas em branco para avaliar a linha de base do sistema. Para a calibração da célula do DSC, foi empregado o índio metálico ($T_{fusão}=156,6^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fusão}=28,7 \text{ J.g}^{-1}$), com pureza de 99,99%.

3.2.2 Termogravimetria (TG) / termogravimetria derivada (DTG)

Nos ensaios de Termogravimetria, foi empregada uma termobalança, uma modelo TGA-60 da marca Shimadzu[®].

As curvas TG/DTG foram obtidas a uma razão de aquecimento de 20° C.min⁻¹, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL.min⁻¹), intervalo máximo de temperatura de 30°C a 600°C. Para a realização dos ensaios foram utilizadas massa de amostras de 5,00±0,1mg em suporte de amostras de platina. Antes dos ensaios foram obtidas curvas em branco para avaliar a linha de base do sistema. A calibração dos equipamentos foi realizada na razão de aquecimento de 20°C.min⁻¹, com o padrão de oxalato de cálcio.

3.2.3 Estudo de estabilidade preliminar por métodos térmicos

Os ensaios termogravimétricos não-isotérmicos para determinação dos parâmetros cinéticos relacionados com a degradação foram realizados para os fármacos e para a formulação proposta.

Com base nos dados obtidos através das curvas TG/DTG, é possível estudar o processo de decomposição térmica de um material, com a determinação da tríplice cinética das substâncias sólidas, também conhecida como a tríplice de Arrhenius. O conhecimento detalhado deste processo é importante tendo em vista que, permite o cálculo dos parâmetros termodinâmicos, da estabilidade térmica no tocante ao prazo de validade do produto desenvolvido, além, de aferir quais são as condições de temperatura mais adequadas em processos de estocagem de produtos desenvolvidos.

A variação de massa em função do tempo e temperatura observada em uma análise termogravimétrica é denominada de fração de conversão de massa (KHAWAN; FLANAGAN, 2006) e pode ser determinada pela Equação (7):

$$\alpha = \frac{m_0 - m_t}{m_0 - m_f} \times 100 \quad (7)$$

Onde m_0 é a massa inicial, m_t é a massa em um determinado tempo ou temperatura de reação e m_f é a massa no final.

Em condições dinâmicas ou não-isotérmicas, a fração do processo de conversão de massa ($d\alpha/dt$) pode ser representada como uma função linear da variação de massa em função do tempo, e independe da temperatura, podendo ser expressa pela equação 8 (BROWN; GALLAGHER, 2008):

$$\frac{d\alpha}{dt} = k \cdot f(\alpha) \quad (8)$$

Onde α é a fração de conversão de massa, k é a constante de proporcionalidade dada pela expressão empírica de Arrhenius, escrita sob a forma da equação (9), e $f(\alpha)$ é a função de conversão de massa que fornece informações do modo como o processo de degradação ocorre (BROWN; GALLAGHER, 2008).

$$k = A \exp - \frac{E_a}{RT} \quad (9)$$

O perfil cinético de degradação térmica, na equação 9, A representa o número de colisões totais entre as moléculas e E_a é a energia de ativação necessária para romper um mol de ligações entre os átomos das moléculas. Os parâmetros T e R são, respectivamente, a temperatura absoluta (Kelvin) e a constante dos gases ideais (8,31451 J/mol K).

Assim as equações (8) e (9) podem ser reescritas sob a forma da Equação 10:

$$\frac{d\alpha}{dT} \beta = A \left(\exp - \frac{E}{RT} \right) f(\alpha) \quad (10)$$

A partir da equação de taxa básica (10), foram desenvolvidos os diversos métodos para o estudo do perfil cinético de degradação térmica dos materiais para a obtenção dos parâmetros que capazes de descrever esse processo. Sendo que a resolução da Equação (10) pode ser realizada por meio de aproximações diferenciais ou integrais. Dentre os métodos integrais mais utilizados na estimativa de parâmetros cinéticos, destacam-se os métodos do tipo “Model Free Analysis”: como o de Friedman, de Kissinger-Akahira-Sunose e Flynn-Wall-Ozawa (TIȚA; FULIAȘ; TIȚA, 2011; TIȚA et al., 2013; TITA et al., 2014).

3.2.3.1 Modelos do tipo “model free analysis”

MÉTODO KISSINGER-AKAHIRA-SUNOSE (KAS)

Este modelo (KISSINGER, 1957; AKAHIRA, 1971) pode ser obtido através da derivatização da equação (10) com aplicação de logaritmos e rearranjada como se segue:

$$\frac{dx}{f(x)} = \frac{A}{\beta} \exp\left(-\frac{E}{RT}\right) dT \quad (11)$$

Essa equação pode ser integrada a partir da condição inicial de $x = 0$ em $T = T_0$ para obter a seguinte expressão:

$$g(x) = \int_0^x \frac{dx}{f(x)} = \frac{A}{\beta} \int_{T_0}^T \exp\left(-\frac{E}{RT}\right) dT = \frac{AE}{\beta R} p\left(\frac{E}{RT}\right) \quad (12)$$

Partindo o pressuposto que A , $f(x)$ e E , são independentes da T , enquanto A e E são independente de x . O método KAS baseia-se na aproximação de Coats-Redfern e na seguinte relação:

$$\frac{\ln \beta}{T^2} = \frac{\ln AR}{Eg(x)} - \frac{E}{RT} \quad (13)$$

Dessa forma, a partir do gráfico $\ln \beta / T^2$ vs $1/T$ podemos determinar a energia de ativação através do coeficiente angular.

MÉTODO DE FRIEDMAN (FD)

Este é um modelo isoconversional diferencial (FRIEDMAN, 1965) que pode ser obtido a partir da aplicação do logaritmo na equação (4):

$$\ln\left(\frac{dx}{dt}\right) = \ln\left(\beta \frac{dx}{dT}\right) = \ln[Af(x)] - \frac{E}{RT} \quad (14)$$

A partir desta equação pode obter os valores da energia de ativação a partir do coeficiente angular do gráfico $\ln(\beta/dx/dT)$ vs $1/T$ para o valor da constante de x .

MÉTODO FLYNN, WALL E OZAWA (FWO)

Este método (FLYNN, WALL, 1996; OZAWA, 1965) foi proposto de forma independente por Flynn, Wall e Ozawa com o uso da a aproximação de Doyle:

$$p(x) = \exp(-0,4567 \cdot x - 2,315) \quad (15)$$

Com a integração da equação (10) podemos reorganizar a equação da seguinte forma:

$$\log\beta = \frac{\log(AE_a)}{Rg(\alpha)} - 2.315 - 0.4567 \frac{E_a}{RT} \quad (13)$$

Assim, quando α =constante, o gráfico $\log \beta$ vs $1/T$ obtidos a partir dos termogramas realizados em diferentes razões de aquecimentos, com a obtenção do coeficiente angular, e, assim, o cálculo da energia de ativação.

3.2.4 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho médio com transformada de Fourier

A análise espectroscópica foi realizada em espectrômetro de absorção no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), modelo 400, marca Perkin Elmer®

FTIR-MIR. As amostras foram caracterizadas empregando-se a técnica de reflexão total atenuada (ATR), no modo transmitância, com resolução espectral de 4 cm^{-1} e média de 64 varreduras (*scans*) por espectro. A região espectral avaliada foi de 4000 a 650 cm^{-1} . Os espectros obtidos foram comparados aos disponibilizados na literatura.

Os espectros de cada amostra foram obtidos após colocação das amostras, sem preparo prévio, com auxílio de uma espátula sobre o cristal da célula de ATR. A limpeza da célula foi realizada por processo químico com o uso de acetona entre leituras de modo a evitar erros na realização dos ensaios.

3.2.5 Difração de raios-x

As análises por DRX das amostras, na forma de pó, foram realizadas em um equipamento da Shimadzu, modelo XRD-600, usando radiação $\text{Cu}_{k\alpha}$ de $\lambda=1,5406\text{Å}$. A contagem do tempo foi de 0,6 segundos para cada passo de $0,02^\circ$, com intervalo de varredura de 5 a 50° (2θ). Os difratogramas obtidos foram comparados com as cartas padrões JCPD cadastradas no ICDD (*International Centre of Diffraction Data*). Estas análises foram realizadas na Central Analítica do Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE) em Recife-PE.

3.2.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Com intuito de realizar a caracterização quanto à morfologia dos insumos farmacêuticos, as amostras foram depositadas em fita adesiva de carbono fixada em porta amostra e sofreram a deposição de uma fina camada de ouro, o que possibilitou a análise por MEV, pela emissão de um feixe de elétrons por um filamento capilar de tungstênio mediante a aplicação de uma diferença de potencial de 10kV empregando um aparelho da Shimadzu[®], modelo SS-550.

As micrografias foram obtidas com ampliações variando entre 1000 e 10000 vezes e as análises foram realizadas na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco.

3.2.7 Cromatografia líquida de ultra eficiência

Utilizou-se cromatógrafo líquido de ultra eficiência Shimadzu[®] (CLUE) equipado com duas bombas modelo LC-20AD, injetor automático SIL-20AC-A_{HT}, forno para coluna CTO-20A, detector no UV/Vis com arranjo de diodos modelo SPD-M20A, controlador CBM-20A, integrador automático computadorizado com software LC

Solution®. A fase estacionária foi composta por uma coluna analítica Agilent/Zorbax eclipse Extra Densely Bonded (XDB-C18) (*d.i.* 4,6mm X 250mm, 5,0 µm). A fase móvel que forneceu melhor seletividade ao método foi constituída por uma eluição em gradiente de uma mistura de acetonitrila: água:metanol:TFA; (500:450:45:5; v/v) conforme descrito no Quadro 4. As análises foram realizadas em temperatura controlada (40°C), utilizando um fluxo de 1,0mL.min⁻¹ e volume de injeção de 10µL.

Quadro 4 – Condições cromatográficas utilizadas no desenvolvimento do método

Tempo /min	ACN /%	Fase Aquosa
0,00	30	70
5,00	30	70
10,00	95	5
15,00	95	5
25,00	30	70
30,00	30	70

Fonte: Dados da Pesquisa

3.2.8 Desenvolvimento e validação de metodologia de quantificação e doseamento

A validação do método de quantificação para os insumos farmacêuticos ativos foi embasada em critérios estabelecidos pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 166, de 24 de julho de 2017 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária através da determinação dos parâmetros de linearidade, precisão, especificidade/seletividade, estabilidade e exatidão pela CLUE (BRASIL, 2017).

3.2.8.1 Preparo das soluções-estoque e soluções-trabalho

Foram preparadas soluções-estoque dos IFAs na concentração de 1 mg.mL⁻¹. Pesaram-se 10mg, e, transferiu-se para um balão volumétrico de 10mL e completou-se o volume com metanol. As soluções-estoque foram transferidas para frasco âmbar e armazenadas sob refrigeração (2-8°C) por um período estabelecido de, no máximo, 30 dias.

As soluções-trabalho foram preparadas a partir da solução-estoque, diluídas na fase móvel até a obtenção de uma concentração de 6,0 µg.mL⁻¹, 200,0 µg.mL⁻¹ e 400,0 µg.mL⁻¹ para a IVM, DOX e ABZ respectivamente. Todas as amostras foram filtradas através de membrana filtrante de 0,45µm antes da injeção no sistema cromatográfico.

3.2.8.2 Seletividade

O parâmetro seletividade de um método analítico é avaliado por sua capacidade de capacidade de identificar ou quantificar o analito de interesse, inequivocamente, na presença de componentes que podem estar presentes na amostra, como impurezas, diluentes e componentes da matriz. A seletividade do método foi avaliada através da avaliação da pureza do pico. Foi verificado se ocorria co-eluição de compostos e ou produtos de degradação (BRASIL, 2017).

3.2.8.3 Teste de interferência dos excipientes

A possibilidade de utilização deste método analítico para a quantificação dos insumos farmacêuticos ativos nos ensaios de doseamento e de dissolução dos comprimidos também foi avaliada após a etapa de validação. Amostras placebo contendo apenas os excipientes foram preparadas em conformidade com o peso médio dos comprimidos obtidos. As amostras foram diluídas na fase móvel, em diluições equivalentes às soluções padrão. Posteriormente as soluções foram filtradas e eluídas nas condições cromatográficas descritas no tópico 4.2.6.

3.2.8.4 Linearidade

Linearidade é a habilidade de um método analítico em produzir resultados que sejam diretamente proporcionais à concentração do analito em amostras, em uma dada faixa de concentração (BRASIL, 2017). As concentrações das soluções de trabalho contendo os IFAs, utilizados para a obtenção das curvas analíticas por CLUE foram: 20,0; 180,0; 190,0; 200,0; 210,0 e 220,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, para a DOX, e 100,0; 200,0; 300,0; 400,0; 500,0 e 600,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para o ABZ e 1,8; 3,0; 4,2; 6,0; 7,8 e 9,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para a IVM.

A avaliação da linearidade do método analítico, ou seja, a proporcionalidade entre a concentração e a resposta, foi efetuada mediante a obtenção de três curvas autênticas, do cálculo do coeficiente de variação (CV%) entre os pontos da curva e do coeficiente de correlação linear (r^2).

3.2.8.5 Precisão

A precisão representa a dispersão de resultados entre ensaios independentes, repetidos, de uma mesma amostra, amostras semelhantes ou padrões, sob condições definidas. A precisão é expressa pelo desvio observado entre os resultados ou o desvio dos resultados em relação à sua média (BRASIL, 2017).

Para avaliação deste parâmetro foram realizados nove determinações sucessivas conforme descrito a seguir:

- Três determinações em solução de trabalho contendo DOX, ABZ e IVM no nível de concentração baixo: 180,0; 100,0 e 1,8 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ respectivamente;
- Três determinações em solução de trabalho contendo DOX, ABZ e IVM no nível de concentração intermediário: 200,0; 400,0 e 6,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ respectivamente;
- Três determinações em solução de trabalho contendo DOX, ABZ e IVM no nível de concentração alto: 220,0; 600,0 e 9,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ respectivamente.

Foram realizadas avaliações, no mesmo dia (intra-dia) e em um segundo dia (inter-dia), dos IFAs, por analistas diferentes, sob as mesmas condições, no mesmo instrumento, com a determinação dos valores médios das determinações e a estimativa dos DPR (Desvios Padrões Reais) (BRASIL, 2017).

3.2.8.6 Exatidão

A exatidão representa o grau de concordância entre o valor verdadeiro dos resultados individuais ou um resultado individual encontrados em um determinado ensaio e um valor de referência aceito como verdadeiro.

As amostras foram fortificadas com soluções de trabalho contendo os três fármacos, no nível intermediário, sendo 200,0; 400,0 e 6,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para a DOX, ABZ e IVM respectivamente. Foram realizados ensaios em triplicata, nos três níveis de concentração, totalizando nove eluições.

Após o término dos ensaios foram calculados os valores percentuais correspondentes aos níveis de concentração das amostras fortificadas (BRASIL, 2017).

3.2.8.7 Robustez

Para determinar a robustez do método foi utilizado o teste proposto por Youden e Steiner (NOGUEIRA et al., 2011). Através do teste de Youden a robustez pode ser avaliada pela influência de cada uma das variações dos fatores selecionados nos resultados finais. Dessa forma, foram realizados 8 ensaios variando 7 parâmetros. Os

parâmetros avaliados no estudo da robustez do método desenvolvido para a quantificação dos IFAs estão descritos no quadro abaixo:

Quadro 5 – Legenda atribuída para os parâmetros selecionados

Parâmetros	Fator	Variações dos fatores	
		Nominal	Variação
Vazão	A	1,0	1,2
Temperatura da Coluna	B	40,0	42,0
Tempo do Gradiente	C	5,0	3,0
Proporção de Metanol	D	45	5
Proporção de TFA	E	5	0
Uso do Ultrassom	F	Sim	Não
Comprimento de Onda	G	251	256

Fonte: Dados da Pesquisa

Para cada fator foi definido uma pequena variação. Os fatores originais foram convencionados como positivos e os fatores alterados como negativos. Uma vez definida as variações dos fatores e as respectivas legendas, foram estabelecidos oito ensaios, cada um contendo uma combinação diferente entre os fatores positivos e negativos.

3.3 DELINEAMENTO FARMACOTÉCNICO E ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR

3.3.1 Planejamento e desenvolvimento das formulações

Foi elaborado um planejamento fatorial do tipo 3^2 , com dois fatores em três níveis, para obtenção de diferentes formulações com o intuito de avaliar a influência dos adjuvantes tecnológicos em parâmetros farmacotécnicos dos comprimidos obtidos (Tabela 01). Os experimentos foram efetuados de forma aleatória para evitar erros sistemáticos. As variáveis independentes selecionadas foram a concentração de desintegrante e o tipo de agente ligante empregado para granulação por via úmida. As respostas dependentes selecionadas foram: a dureza, desintegração e friabilidade. A tabela 01 apresenta os fatores estudados e seus respectivos níveis. As superfícies respostas foram construídas usando o software Design-Expert® (version 10.1, Stat-Ease Inc., Minneapolis, USA).

Tabela 1 – Matriz codificada de Planejamento fatorial 3² para estudar a influência do desintegrador e do tipo de agente ligante em parâmetros biofarmacotécnicos de comprimidos

Nr.	Nível	
	Desintegrante	Aglutinante
F1	+ [6%]	+ [H]
F2	+ [6%]	0 [P]
F3	+ [6%]	- [A]
F4	0 [4%]	+ [H]
F5	0 [4%]	0 [P]
F6	0 [4%]	- [A]
F7	- [2%]	+ [H]
F8	- [2%]	0 [P]
F9	- [2%]	- [A]

Fonte: Dados da Pesquisa; [A] = Pasta de Amido a 8%, [P] = Solução hidroalcolólica de PVP a 10%, [H] granulação aquosa com HPMC

A equação quadrática do modelo pode ser descrita da seguinte forma:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + \dots \quad (14)$$

Onde, Y é o tipo de resposta desejada; b_0 é a média aritmética da resposta dos nove experimentos; b_1 e b_2 são os coeficientes dos fatores independentes X_1 e X_2 respectivamente.

Foram preparados 9 lotes de comprimidos nas diferentes proporções de desintegrantes e tipo de agente ligante empregado na granulação por via úmida. Todos foram ajustados em um modelo e, o melhor, foi escolhido para o ensaio de dissolução (Tabela 2).

Tabela 2 – Planificação quali-quantitativa da composição dos comprimidos de liberação imediata em associação dose fixa para o tratamento de filariose

Insumos	Categoria	Formulação /%								
		F1 /%	F2 /%	F3 /%	F4 /%	F5 /%	F6 /%	F7 /%	F8 /%	F9 /%
ABZ	Insumo	47,06	47,06	47,06	47,06	47,06	47,06	47,06	47,06	47,06
IVM	Farmacêutico	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71
DOX	Ativo	23,53	23,53	23,53	23,53	23,53	23,53	23,53	23,53	23,53
LAC	Diluyente	4,71	6,71	8,71	10,71	8,71	6,71	8,71	10,71	12,71
AmGS		6,00	6,00	6,00	4,00	4,00	4,00	2,00	2,00	2,00
CCar	Desintegrante	6,00	4,00	2,00	6,00	4,00	2,00	6,00	4,00	2,00
CrosPVP		2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
PVP-K30		2,00	-	-	2,00	-	-	2,00	-	-
Pasta de Amido 8%	Aglutinante	-	2,00	-	-	2,00	-	-	2,00	-
HPMC		-	-	2,00	-	-	2,00	-	-	2,00
LSS	Surfactante	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
HPC	Agregante	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Aero	Deslizante	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
EstMG	Lubrificante	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Massa (%)		100,00								

Fonte: Dados da Pesquisa; ABZ = Albendazol, IVM = Ivermectina, DOX = Doxíciclina, LAC = Lactose, AmGS = Amido Glicolato de Sódio, CCar = Croscarmelose Sódica, LSS = Lauril Sulfato de Sódio, CrosPVP = Crospovidona, PVP-K30 = Polivinilpirrolidona K-30, AmPG = Amido Pré-gelatinizado, HPMC = Hidropropilmetilcelulose, HPC = Hidropropilcelulose, Aero = Dióxido de Silício Coloidal, EstMg = Estearato de magnésio

3.3.2 Caracterização tecnológica dos comprimidos

3.3.2.1 Determinação da aparência e dimensões

A medida das dimensões dos comprimidos foi realizada com o uso de paquímetro, envolvendo medidas da altura e do diâmetro, expressando o resultado em milímetros (*mm*), na forma de média, desvio padrão e desvio padrão relativo.

3.3.2.2 Determinação do peso médio

A determinação do peso médio dos comprimidos foi realizada conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira. Um total de 20 comprimidos íntegros foram avaliados individualmente, em balança analítica. Pode-se tolerar não mais que duas

unidades fora dos limites em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (BRASIL, 2010a).

Especificação: O limite de variação permitido se o peso médio for menor ou igual a 80mg, é $\pm 10\%$, entre 80 e 250mg é $\pm 7,5\%$ e maior ou igual a 250mg é $\pm 5\%$ (BRASIL, 2010a).

3.3.2.3 Determinação da resistência mecânica: teste de friabilidade

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos (BRASIL, 2010a). O teste consistiu na pesagem, com exatidão, de um número determinado de comprimidos, submetê-los à ação do aparelho e retirá-los depois de efetuadas 100 rotações (25 rpm por 4 minutos). Após a remoção de qualquer resíduo de pó dos comprimidos, com auxílio de pinça e pincel, eles foram novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final representou a friabilidade, medida em função de percentual de massa.

Especificação: Para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65 g, exige-se a utilização de 20 comprimidos de cada formulação. Para comprimidos com peso médio superior a 0,65 g, utiliza-se 10 comprimidos. A diferença entre o peso inicial e o peso final (perda) deve ser igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia.

3.3.2.4 Determinação da resistência mecânica: teste de dureza

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um medicamento é importante, já que garante a integridade do comprimido, permitindo que ele suporte choques causados durante os processos pós-fabricação.

Especificação: O teste é realizado com 10 comprimidos de cada formulação, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos são testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerar a forma, presença de ranhura e gravação). O resultado do teste é informativo e expresso como a média dos valores obtidos nas determinações

3.3.2.5 Determinação do teste de desintegração

A desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Consideram-se, também, como desintegradas as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável (BRASIL, 2010a).

Especificação: Consiste na utilização de seis comprimidos, sendo cada um, colocado em um dos seis tubos da cesta e adicionando um disco a cada tubo. Aciona-se o aparelho, utilizando água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão, a menos que outro líquido seja especificado na monografia do medicamento. Ao final do teste, verificou se os comprimidos desintegraram dentro do tempo especificado para formas farmacêuticas de liberação imediata (tempo máximo = 30 minutos)

3.3.3 Determinação do doseamento

O teor do fármaco nos comprimidos foi determinado por CLAE, empregando o método desenvolvido e validado, conforme descrito no item 3.2.7

Para avaliar o teor, 10 comprimidos foram triturados em gral com auxílio de pistilo e a partir do pó obtido, uma massa correspondente ao peso de um comprimido, foi dissolvida e diluída em balão volumétrico até obtenção de uma solução a 400, 200 e 6 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de ABZ, DOX e IVM respectivamente. As soluções preparadas foram injetadas no cromatógrafo, nas condições descritas acima, os cromatogramas foram registrados e obtiveram-se as áreas dos picos. O teor em % dos fármacos encontrados nos comprimidos foi calculado através da Equação 14:

$$TeorCP(\%) = \frac{TeorP \times AreaCP}{AreaP} \quad (14)$$

Onde: *TeorP* é o teor do padrão (100%), *AreaP* é a área do padrão e *AreaCP* é a área da amostra analisada.

3.3.4 Avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos

Os ensaios de dissolução para verificação da liberação dos ativos ao longo do tempo foram realizados nos comprimidos dos lotes selecionados com base nos parâmetros farmacotécnicos.

3.3.4.1 Preparo do meio de dissolução

O meio empregado no estudo de dissolução dos comprimidos, foi o de fluido gástrico simulado, conforme descrito a seguir (ROLIM, 2012):

Em um balão volumétrico de 1000mL, foi preparado uma solução tampão de HCl/NaCl em pH 1,2 adicionando-se 0,5% de laurel sulfato de sódio como tensoativo. Ao final o meio foi sonicado em banho ultrassônico por 15 minutos.

3.3.4.2 Preparo das amostras

O percentual dos insumos farmacêuticos ativos presentes nos comprimidos dissolvidos em função do tempo no ensaio de dissolução foi determinado por cromatografia líquida de alta eficiência, utilizando o método proposto no item 3.2.7. A ausência de interferentes dos excipientes no perfil cromatográfico foi avaliada conforme descrito no item 3.2.8.3.

3.3.4.3 Condições de dissolução

Como meio de dissolução, utilizou-se tampão tampão de HCl/NaCl em pH 1,2 adicionando-se 0,5% de laurel sulfato de sódio como tensoativo, em volume de 900 mL mantidos em temperatura de 37°C. Foi empregado um dissolutor Varian, modelo VK-7000/7010/750 (Varian Inc, Weston Park, USA). O aparato de rotação utilizado foi do tipo II (pá) em uma velocidade de 75 rpm, e com os comprimidos submergidos (ROLIM, 2012).

Para obtenção do perfil de dissolução das formulações em estudo foram retiradas manualmente com o auxílio de seringas descartáveis, alíquotas de 3 mL do meio, nos tempos de 5, 10, 15, 30, 60 e 120 minutos após o início do ensaio. As amostras foram filtradas através de unidades filtrantes Millipore®, com porosidade de 0,45µm. As concentrações dos IFAs foram determinadas conforme metodologia descrita no tópico 3.2.7.

3.3.5 Análise estatística

Os resultados obtidos foram comparados estatisticamente empregando-se análise de variância (ANOVA), seguida de teste Tukey, sendo considerados significativos quando a probabilidade for inferior a 5% ($p < 0,05$ e intervalo de confiança de 95%).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para uma melhor visualização dos resultados obtidos até o momento, este tópico será organizado em partes.

4.1 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DA IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL NO ESTADO SÓLIDO: ESTUDO TERMOANALÍTICO, MICROMERÍTICO, DA CRISTALINIDADE E ESPECTROSCÓPICO

4.1.1 Caracterização termoanalítica dos insumos farmacêuticos ativos

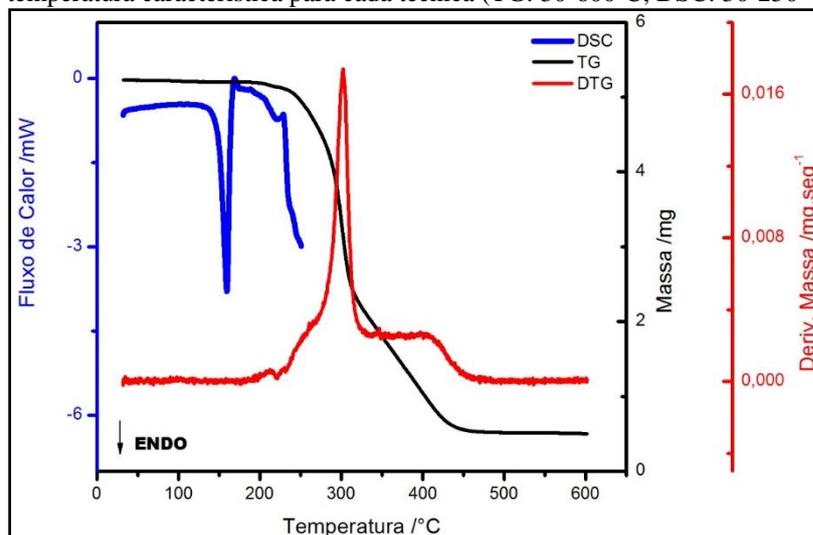
4.1.1.1 Comportamento térmico da ivermectina

As curvas TG/DTG e DSC da IVM estão representados na figura 12.

As curvas TG/DTG da IVM evidenciaram que a substância é termicamente estável até aproximadamente 152,0°C sem apresentar variação na massa, após essa temperatura, os eventos relacionados com a decomposição térmica, se processaram em quatro etapas subsequentes. A primeira ocorreu de forma rápida entre 152,0 – 172,0°C ($DTG_{pico}=159,3^{\circ}C$; $\Delta m\%=3,9\%$). A segunda ocorreu de forma lenta e gradativa, na faixa de temperatura de 191,0– 251,0°C ($DTG_{pico}=223,0^{\circ}C$; $\Delta m\%=10,6\%$;). A terceira está relacionada com a principal etapa de decomposição do fármaco ($\Delta m\%=53,4\%$; $DTG_{pico}=333,7^{\circ}C$). A última etapa do processo de degradação térmica ocorreu de forma mais lenta que os anteriores na faixa entre 369,0 – 371,0°C ($\Delta m\%=29,4\%$; $DTG_{pico}=419,0^{\circ}C$). A primeira derivada da curva termogravimétrica confirmou as faixas supracitadas como sendo os eventos relacionados à decomposição do fármaco (LI; ZHOU; ZHANG, 2015; ROLIM et al., 2015). No final da análise, entre 450 e 600°C observou-se a formação de um teor de resíduo de 10,48% que é referente a formação lenta e parcial de carbono elementar como resíduo carbonáceo (ALMEIDA et al., 2016).

Os eventos térmicos observados na curva DSC (Fig. 12) estão de acordo com os demonstrados nas curvas TG/DTG, onde foi possível visualizar a ocorrência de dois eventos endotérmicos na curva supracitada. O primeiro ocorreu entre 134,0 – 165,0°C ($T_{pico}=155,2^{\circ}C$; $\Delta H_{fus}=-105,60 J.g^{-1}$) sendo associado por trabalhos na literatura e compêndios farmacopéicos como característico do processo de fusão (BRITAIN, 2008; CAMARGO et al., 2010; O'NEIL, 2013; STARKLOFF et al., 2016; RABAGLIATI et al., 2017). Entretanto, o valor obtido neste estudo, pelo DSC, relacionou-se com a primeira etapa de perda de massa visualizados pela curva TG/DTG. O segundo, também endotérmico, teve início após o primeiro evento, e, correspondeu ao seu estágio de decomposição térmica ($T_{onsetDSC}=170,0^{\circ}C$; $\Delta H_{fus}=-11,44 J.g^{-1}$).

Figura 12 – Termogramas simultâneos TG/DTG e curvas DSC da IVM obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min⁻¹; DSC: 50mL.min⁻¹) com razão de aquecimento de 20°Cmin⁻¹ na faixa de temperatura característica para cada técnica (TG: 30-600°C; DSC: 30-250°C).



Fonte: Dados da Pesquisa

4.1.1.2 Comportamento térmico do hielato de doxiciclina

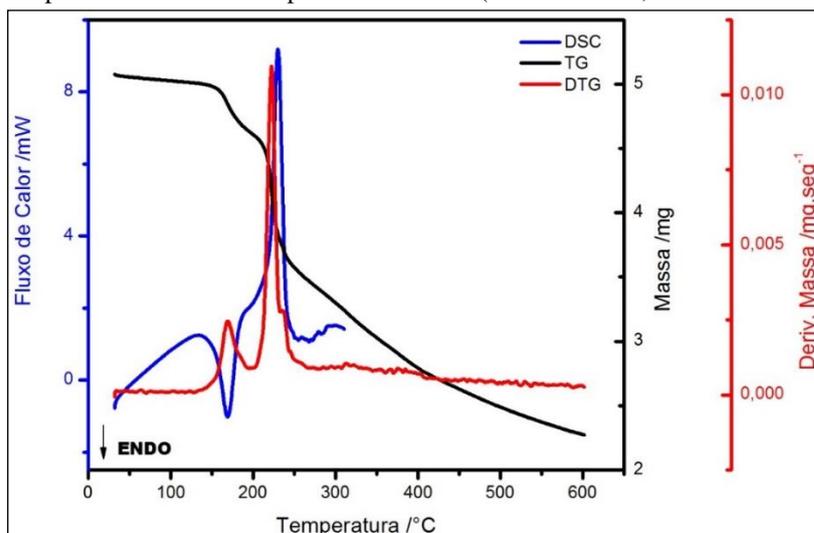
As curvas TG/DTG e DSC da DOX estão representados na figura 13.

As curvas TG/DTG indicaram que a DOX é termicamente estável até a temperatura de 165°C e o evento de decomposição térmica ocorreu em três etapas, corroborando com os diversos estudos da literatura vigente (SANTOS et al., 2014). O primeiro evento ocorreu entre 165 e 222°C ($\Delta m\% = 9,0\%$; $DTG_{pico} = 187^\circ C$), sugerindo uma boa estabilidade térmica. O segundo e terceiro evento ocorreram entre 217 e 248°C ($\Delta m\% = 43,2\%$; $DTG_{pico} = 222,6^\circ C$). Conforme podemos observar na curva da DTG, os eventos estão sobrepostos, e, se processam de forma rápida. Acima de 300°C a decomposição é lenta, com perda gradativa da massa da amostra. No final da análise observou-se um percentual de massa de 45,6% referente a formação parcial de carbono elementar como resíduo carbonáceo (ALMEIDA et al., 2016).

Os eventos térmicos observados na curva DSC (Fig. 13) estão de acordo com os evidenciados na curva TG onde mostraram dois eventos térmicos. O primeiro evento termodinâmico apresentou característica de reação endotérmico, ocorreu entre 149,8 – 183,5°C ($T_{pico} = 165,5^\circ C$; $\Delta H_{fus} = -80,96 J.g^{-1}$). Alguns trabalhos na literatura científica citam essa faixa como o sendo característica do processo de fusão (LEGENDRE et al., 2012; SUÁREZ et al., 2014), entretanto ao comparar com a curvas TG/DTG observou-se que na mesma faixa de temperatura ocorreu a primeira perda de massa na curva TG, dessa forma sugere-se que a amostra carboniza-se sem apresentar o fenômeno físico de fusão (KOGAWA et al., 2014;

SANTOS et al., 2014) O segundo, exotérmico, ocorreu entre 201 e 236°C ($T_{pico}=222,5^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus}=226,7\text{J.g}^{-1}$) teve início após finalizado o primeiro evento térmico e correspondeu ao seu estágio de decomposição térmica devido a queima de resíduos.

Figura 13 – Termogramas simultâneos TG/DTG e curvas DSC da DOX obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min⁻¹; DSC: 50mL.min⁻¹) com razão de aquecimento de 20°Cmin⁻¹ na faixa de temperatura característica para cada técnica (TG: 30-600°C; DSC: 30-250°C).



Fonte: Dados da Pesquisa

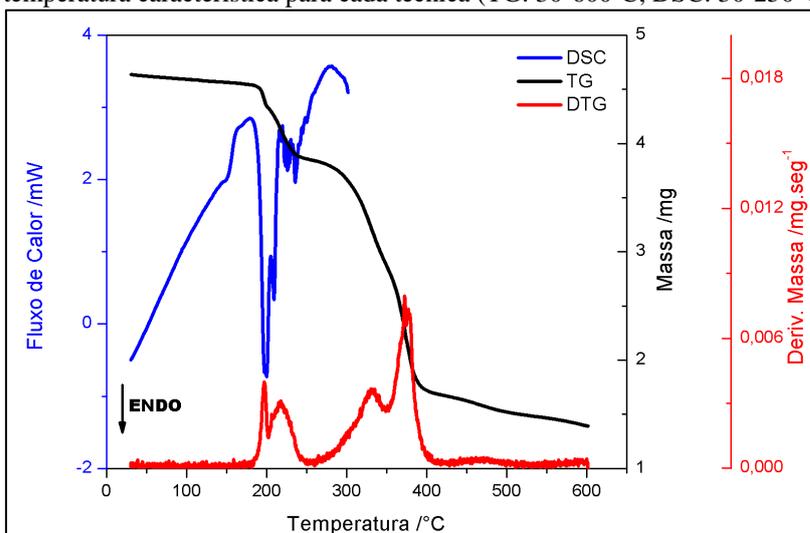
4.1.1.3 Comportamento térmico do albendazol

As curvas DSC e TG/DTG da ABZ estão representados na figura 14.

As curvas TG/DTG indicaram que a ABZ é termicamente estável até a temperatura de 190°C, sugerindo uma boa estabilidade térmica. O evento de decomposição térmica é caracterizado por cinco etapas consecutivas. Na curva DTG observou-se apenas quatro picos, entretanto, vale ressaltar que a quarta etapa ocorreu a uma velocidade constante. O primeiro evento ocorreu de forma rápida na faixa de temperatura entre 191 e 209°C ($\Delta m\%=3,8\%$; $DTG_{pico}=204^{\circ}\text{C}$), faixa de temperatura que correspondeu a fusão da substância, indicando assim que o material se degradava no momento em que começava o processo de carbonização. O segundo evento ocorreu entre 210 e 255°C ($\Delta m\%=9,3\%$; $DTG_{pico}=230^{\circ}\text{C}$). A terceira etapa ocorreu entre 298 e 364°C ($\Delta m\%=13,7\%$; $DTG_{pico}=342^{\circ}\text{C}$). A quarta etapa ocorreu entre 360 e 426°C ($\Delta m\%=30,6\%$; $DTG_{pico}=395^{\circ}\text{C}$). Todos os eventos supracitados estão relacionados a decomposição do fármaco. Acima de 430°C a decomposição é lenta, com perda gradativa da massa da amostra. No final da análise observou-se um percentual de massa de 28,9% referente a formação parcial de carbono elementar como resíduo carbonáceo.

Os eventos térmicos observados na curva DSC (Fig. 14) estão de acordo com os evidenciados na curva TG onde mostraram quatro eventos térmicos. O primeiro consistiu em uma transição termodinâmica de segunda ordem caracterizada pela variação de C_p onde geraram um deslocamento da linha de base que ocorreu entre 130 – 164°C ($T_{pico}=155,5^{\circ}\text{C}$; $T_{Endset}=153,0^{\circ}\text{C}$; $\Delta C_p = -0,61 \text{ mW}$; $\Delta H = -9,3 \text{ J.g}^{-1}$) e referiu-se a transição sólido-sólido da forma I, metaestável, para a forma II (PRANZO et al., 2010). O segundo e terceiro, endotérmicos ocorreram de forma consecutiva, entre 187 e 210°C ($T_{pico}=208,5^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -13,15 \text{ J.g}^{-1}$) e 210 e 221°C ($T_{pico}=215,5^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -15,6 \text{ J.g}^{-1}$) iniciaram após finalizado o primeiro evento térmico e correspondeu ao seu estágio de fusão seguida por termodecomposição (MOYANO et al., 2014). O quarto, iniciou-se em 223 e 238°C ($T_{pico}=228,5^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = 18,42 \text{ J.g}^{-1}$) (SALEH et al., 2013).

Figura 14 – Termogramas simultâneos TG/DTG e curvas DSC do ABZ obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min⁻¹; DSC: 50mL.min⁻¹) com razão de aquecimento de 20°Cmin⁻¹ na faixa de temperatura característica para cada técnica (TG: 30-600°C; DSC: 30-250°C).



Fonte: Dados da Pesquisa

4.1.1.4 Cinética de decomposição não-isotérmica

A análise cinética do perfil de decomposição da IVM, DOX e ABZ foi realizada com a aplicação de métodos isoconversionais, dois integrais e um diferencial, sendo estes: o método de Osawa-Flynn-Wall (OFW), Kissinger-Akahira-Sunose (KAS) e Friedman (Fd) respectivamente. Para o processamento dos dados foi empregado a primeira etapa de decomposição atribuída na TG para o processo de decomposição dos insumos farmacêuticos (TIȚA et al., 2013; AKMAN, 2017).

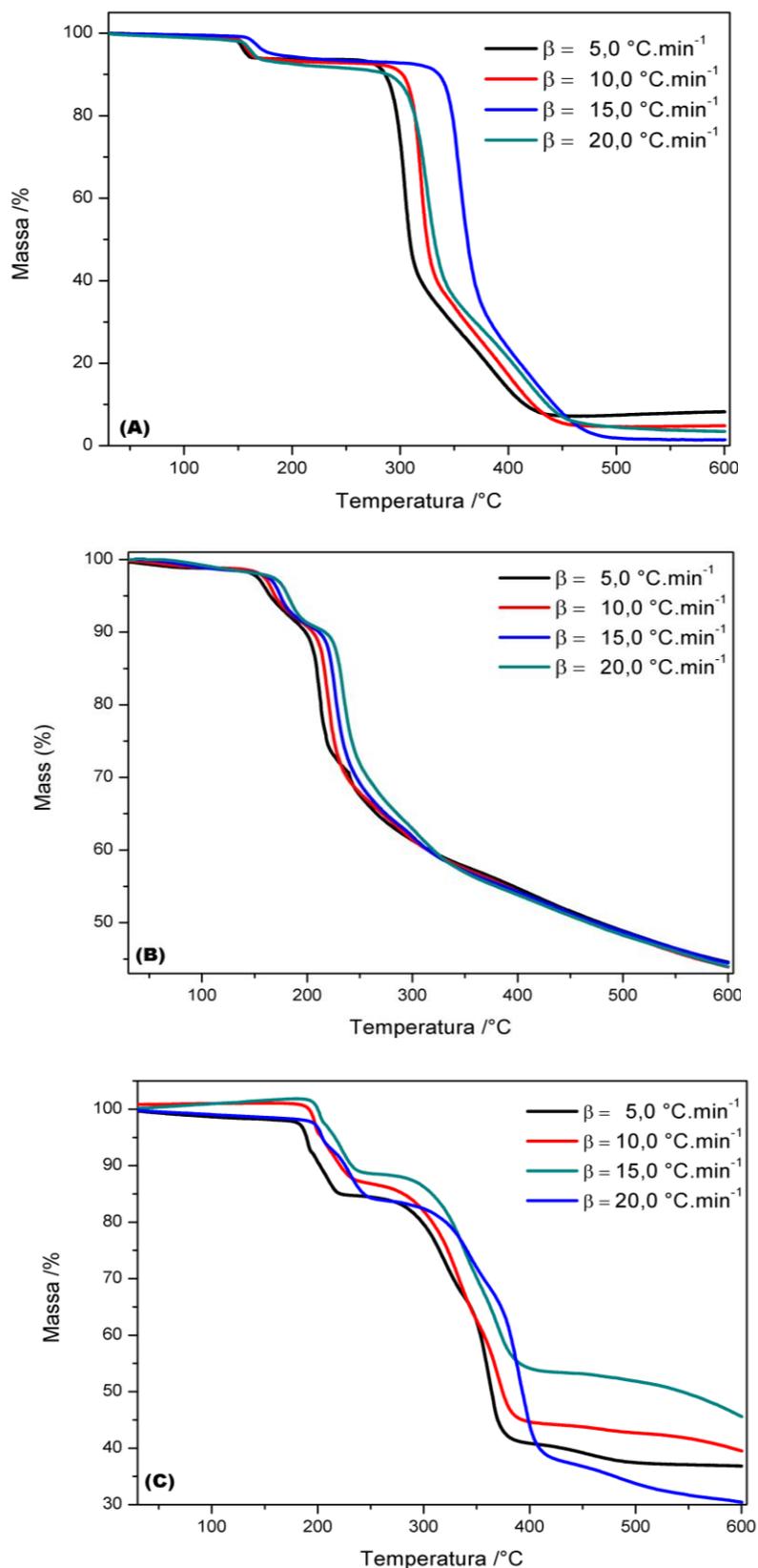
O estudo cinético foi realizado com a primeira etapa de decomposição, utilizando grau de conversão entre 0,1 e 0,9. Os dados das curvas TG foram obtidos em quatro razões de aquecimento diferentes ($\beta = 5, 10, 15$ e $20 \text{ }^\circ \text{Cmin}^{-1}$).

As curvas TG (Fig. 15) mostraram o estágio de decomposição da IVM, DOX e ABZ obtidas em diferentes taxas de aquecimento. Verificou-se, em todas as amostras estudadas, que com o aumento da razão de aquecimento o início do processo de decomposição nas curvas TG e deslocado para temperaturas mais altas. Este fenômeno é bastante estudado em diversas áreas como as ciências de materiais para avaliar propriedades físico-químicas como recristalização, taxa de nucleação e reações de cura de polímeros dentre outros. Uma razão de aquecimento elevada provoca um aumento na relação dm/dt , o que pode acarretar na sobreposição de uma ou mais reações químicas no mesmo intervalo de tempo. Uma vez que o retorno à linha base é função do tempo o retorno ocorre em temperatura real maior, em aquecimentos mais rápidos quando comparados a outros mais lentos (PENG et al., 2006; HUANG et al., 2016; NAPITUPULU, 2017).

Os parâmetros cinéticos foram calculados a partir da primeira etapa de decomposição de todas as amostras. A definição desta região foi realizada com base nas variações de teor de fármaco de até 5% preconizada pelos compêndios oficiais (Fig. 16-17). Assim, as conversões foram calculadas a partir das curvas TG nessa região (TIȚA; FULIAȘ; TIȚA, 2011; FERRARI et al., 2014; GHADERI et al., 2016).

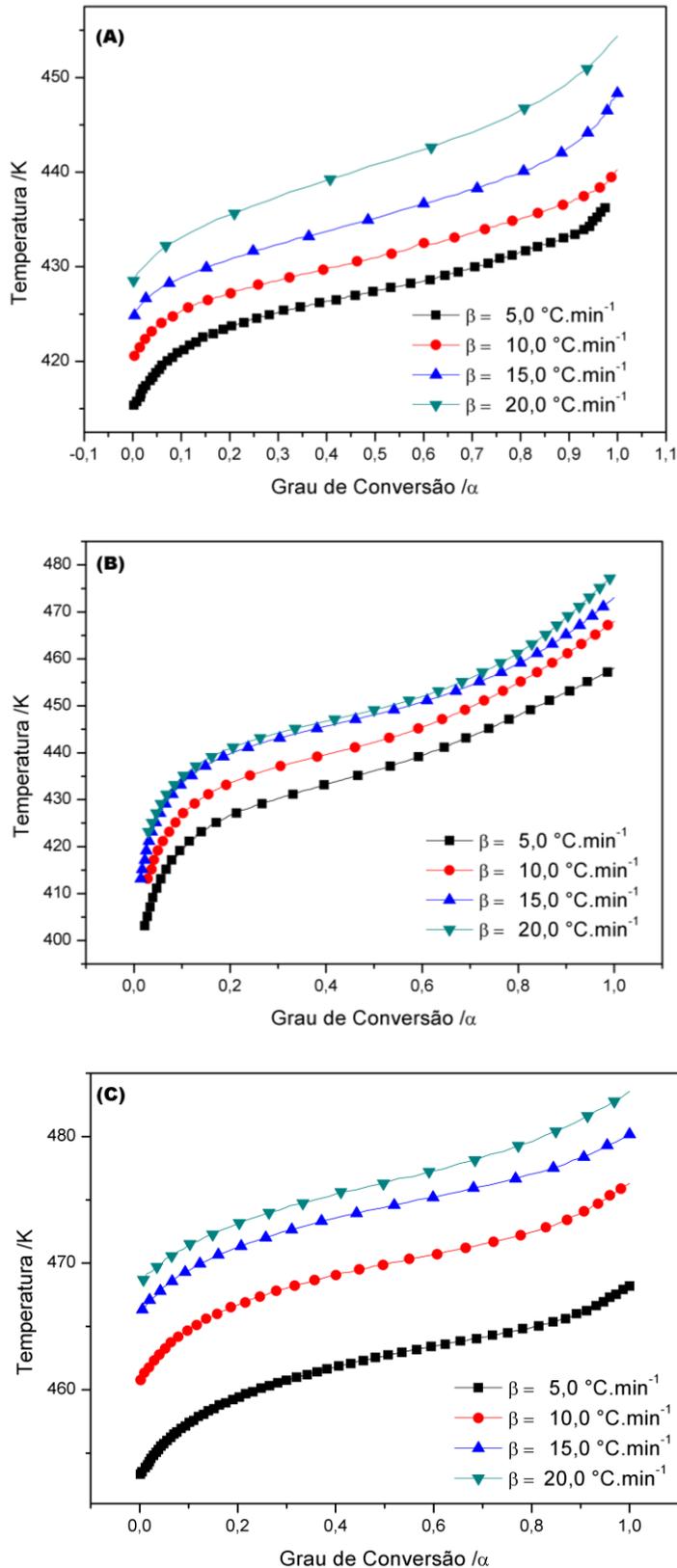
Tanto os modelos do tipo "*Model-free kinetics*" quanto o do tipo diferencial foram representados graficamente em função de um ajuste matemático da razão de aquecimento e da temperatura, de modo que possibilitou o cálculo da energia de ativação em função da conversão. Uma das vantagens destes modelos reside no fato que os mesmos dispensam o conhecimento da ordem de reação e do mecanismo de decomposição. Todavia, é importante ressaltar que o conhecimento de tais parâmetros são importantes para definição de processos tecnológicos como os de secagem e de estocagem (TITA et al., 2013; TIȚA et al., 2013; WESOLOWSKI; ROJEK, 2013).

Figura 15 - Termogramas TG da IVM (A); DOX (B) e ABZ (C) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min⁻¹) com as razões de aquecimento de 5; 10; 15 e 20 °C.min⁻¹ na faixa de temperatura de 30 a 600 °C.



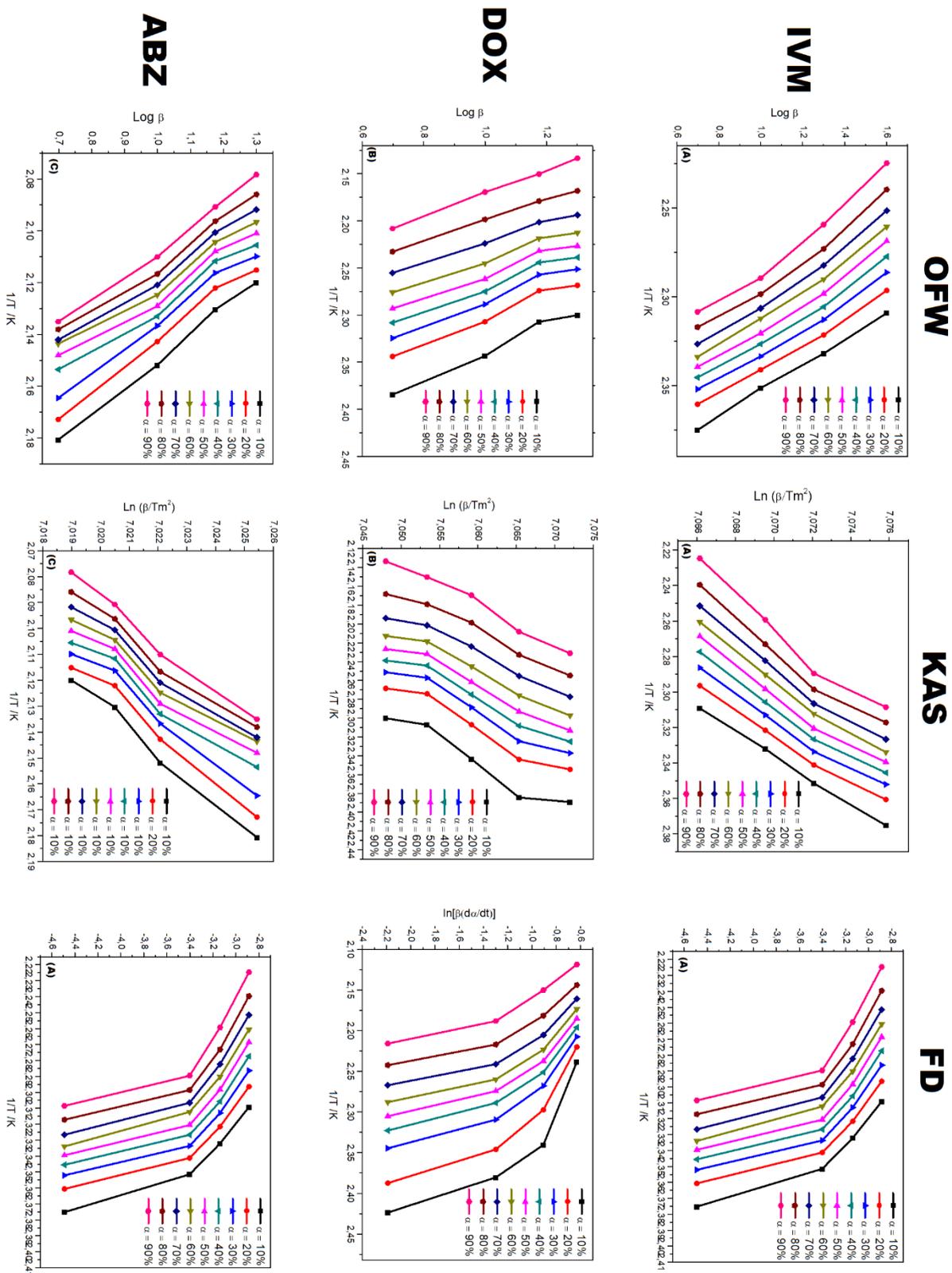
Fonte: Dados da Pesquisa

Figura 16 – Curvas do grau de conversão (α) em função da Temperatura em Kelvin nas razões de aquecimento de 5, 10, 15 e 20°C d IVM (A); DOX (B) e ABZ (C)



Fonte: Dados da Pesquisa

Figura 17 – Curvas dos ajustes obtidos a partir dos modelos de OFW, KAS e FD da IVM (A); DOX (B) e ABZ (C)



Fonte: Dados da Pesquisa

Os valores de energia de ativação obtidos estão listados na tabela 3. Nota-se que a energia de ativação apresentou valores bem próximos conforme aumentou o grau de conversão. Assim pode-se sugerir que tanto o método diferencial (FR) quanto os "Model-free kinetics" (OFW, KAS) são adequados para a determinação deste parâmetro termodinâmico. Os valores de energia de ativação encontrados para a IVM foram semelhantes aos encontrados na literatura (LI; ZHOU; ZHANG, 2015; ROLIM et al., 2015).

Tabela 3 – Valores da Energia de Ativação (Ea) obtido pelos modelos de Friedman (FR), Ozawa-Flynn-Wall (OFW) e Kissinger-Akahira-Sunose (KAS)

IVM	Grau de Conversão / α									Ea kJ mol ⁻¹
	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	M \pm SD
FR	225,2	224,3	225,8	223,3	225,7	227,8	228,6	226,6	225,4	225,85 \pm 1,6
OFW	203,6	209,5	204,5	198,1	189,8	184,5	178,0	169,3	156,5	188,2 \pm 17,7
KAS	202,9	203,1	202,5	202,4	202,6	202,7	202,6	201,9	203,5	202,8 \pm 0,4
DOX	Grau de Conversão / α									Ea kJ mol ⁻¹
	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	M \pm SD
FR	127,5	134,0	137,0	133,7	136,0	137,1	140,6	140,1	136,4	135,5 \pm 4,5
OFW	118,4	125,1	128,4	125,2	128,0	129,2	132,7	131,5	127,81	127,1 \pm 4,7
KAS	118,7	118,3	118,9	118,4	118,2	118,1	117,9	118,2	118,6	118,3 \pm 0,3
ABZ	Grau de Conversão / α									Ea kJ mol ⁻¹
	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	M \pm SD
FR	189,5	192,1	190,5	190,6	191,6	193,1	192,5	192,4	193,2	191,7 \pm 1,2
OFW	176,9	182,8	192,1	215,6	220,3	222,8	210,	204,8	1917	202,0 \pm 16,7
KAS	174,6	174,3	174,6	174,9	174,3	174,9	175,6	175,1	174,9	174,8 \pm 0,3

Observou-se que a reação de decomposição térmica da IVM (Tabela 4) segue o mecanismo de segunda ordem. Resultado semelhante foi publicado por Rolim e colaboradores onde calcularam a ordem de reação da IVM como matéria-prima (ROLIM et al., 2015)

O tempo de meia-vida (tabela 4) consiste no tempo necessário, que o fármaco requer para atingir 50% de degradantes. Para o cálculo do tempo de meia-vida foi aplicado a equação proposta por Dobkowski e Rudnik (DOBKOWSKI; RUDNIK, 2002). Vale ressaltar dentre os insumos estudados a DOX foi o que apresentou o menor tempo de estabilidade na temperatura de 25°C o prazo de validade foi de 191 dias.

Tabela 4 – Parâmetros termodinâmicos dos insumos farmacêuticos

IFA	Ea (kJ.mol ⁻¹)	Arrhenius factor Log A (s ⁻¹)	T90%	Ordem de Reação		
				Ordem Zero	Primeira Ordem	Segunda Ordem
IVM	205,6	10,22	290,6	0,925	0,982	0,983
DOX	126,86	9,99	191,9	0,988	0,993	0,999
ABZ	189,2	15,95	2249,3	0,978	0,980	0,968

Fonte: Dados da Pesquisa; Ea = Energia de Ativação; T_{90%} = Shelf-life em dias;

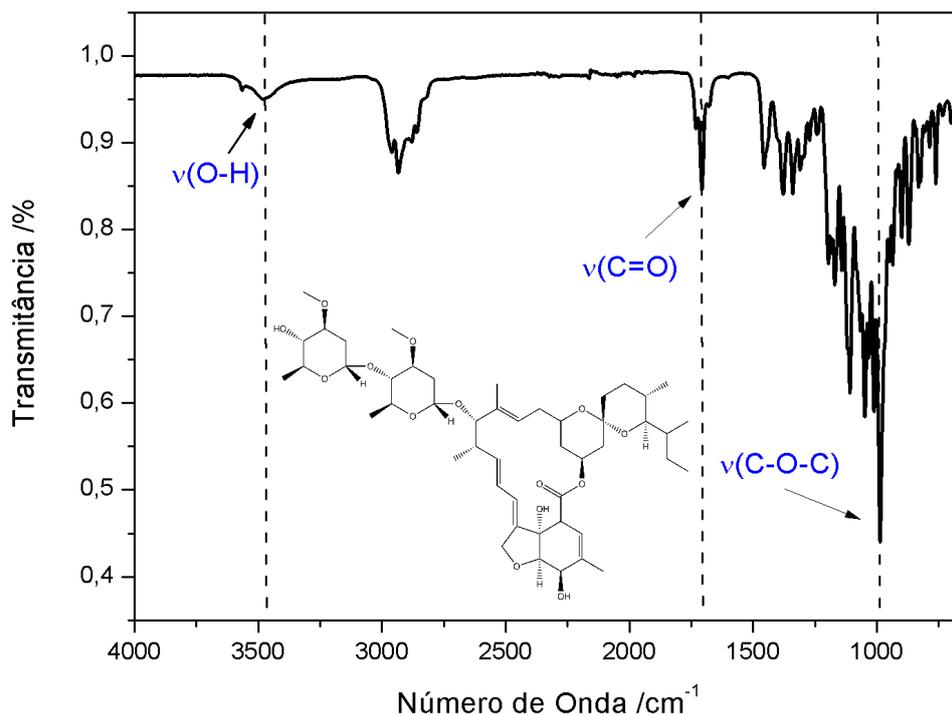
4.1.2 Caracterização espectroscópica dos insumos farmacêuticos ativos

A análise de espectros na região do infravermelho, médio de IFAs é bastante aplicada para a obtenção de informações qualitativa relativa à composição do fármaco quanto aos principais grupos funcionais e podem ser utilizados como um “*fingerprint*” da molécula em estudo (BUNACIU; ABOUL-ENEIN; FLESCHEIN, 2010; KAZARIAN; EWING, 2013). A partir dos espectros no infravermelho as principais bandas de absorção relativas às amostras dos insumos farmacêuticos ativos foram caracterizadas, conforme pode ser visualizada nas Figuras 18,19 e 20 e seus dados nas tabelas 5,6 e 7.

4.1.2.1 Análise espectroscópica da ivermectina

O espectro da ivermectina (Fig. 18) (Tabela 5) evidenciou todos os estiramentos, dobramentos e deformações constantes na estrutura macromolecular deste IFA. Ao total foram identificadas 32 bandas e as principais atribuições são mostradas na Tabela 5. As bandas de absorção mais relevantes podem ser destacadas.

As bandas características visualizadas na região entre 3625-3446cm⁻¹, destacaram-se pela presença da banda em 3446 cm⁻¹ onde corresponde à deformação axial de O-H livres. Na região entre 3000-2800 cm⁻¹, observou-se as bandas 2965 e 2937 cm⁻¹, ambas, relacionadas a deformação axial de C-H em grupamentos metilas. Entre 1770 e 1650 cm⁻¹, evidenciam uma banda com absorbância máxima em 1730 cm⁻¹ pode ser atribuída ao estiramento C=O de cetonas alifáticas.

Figura 18 – Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a IVM

Fonte: Dados da Pesquisa; ν - estiramento ou deformação axial

Outra banda característica em 1676 cm^{-1} pode indicar a presença de lactonas insaturadas com uma ligação dupla adjacente ao grupo $-O-$, devido ao grupo $C = C$. As bandas de baixa intensidade em torno de 1383 cm^{-1} são referentes à absorção moderada de cetonas decorrentes das vibrações axiais e angulares. Na região entre 1198 e 1183 cm^{-1} as bandas são características da presença de ésteres das lactonas presente na molécula. Na região entre 1183 e 1046 cm^{-1} são características de éteres alifáticos com deformação axial assimétrica de $C-O-C$. Na região entre 982 e 970 cm^{-1} demonstra duas bandas referentes à deformação simétrica angular fora do plano de alquenos terminais $=C-H$ (ROLIM et al., 2015; LU et al., 2017).

Comparando o espectro obtido neste trabalho com o obtido por Rolim e Colaboradores (2015), observa-se a similaridade entre eles. Desta forma, pode-se inferir que os resultados obtidos para as análises de FTIR estão de acordo com a literatura.

Tabela 5 – Atribuições prováveis dos grupos funcionais da IVM aos modos vibracionais na região do infravermelho médio correspondentes

Bandas	Frequência do Grupo / (cm ⁻¹)	Intensidade	Atribuição
1	3446	<i>fraca</i>	Banda de O-H (livre)
2	2965	<i>Fraca</i>	Estiramento de C-H dos grupos metílicos e metilênicos
3	2936		
4	2887	<i>variável</i>	
5	2872		
6	1730	<i>fraca</i>	
7	1676	<i>variável</i>	Estiramento de C=C em anel alifático
8	1452	<i>fraca</i>	Deformação assimétrica em -CH ₃ e -CH ₂ -
9	1382	<i>fraca</i>	Estiramento de C-H e CH ₃ exceto em OCH ₃
10	1342		
11	1313		Deformação angular (fora do plano, tipo “wagging”) de C-H
12	1275		
13	1245	<i>variável</i>	
14	1198		
15	1182		Deformação angular (fora do plano, tipo “twisting”) de C-H
16	1142	<i>fraca</i>	
17	1122	<i>fraca</i>	Deformação de C-O de álcool secundário e de éter alifático
18	1096	<i>fraca</i>	
19	1064		deformações axiais do tipo C-C
20	1046		
21	1022	<i>variável</i>	
22	982		
23	930		
24	904		Deformação de C-H fora do plano
25	874	<i>variável</i>	
26	832		
27	807		Vibrações simétricas de C-H
28	785		
29	759		
30	736	<i>variável</i>	
31	688		
32	658		

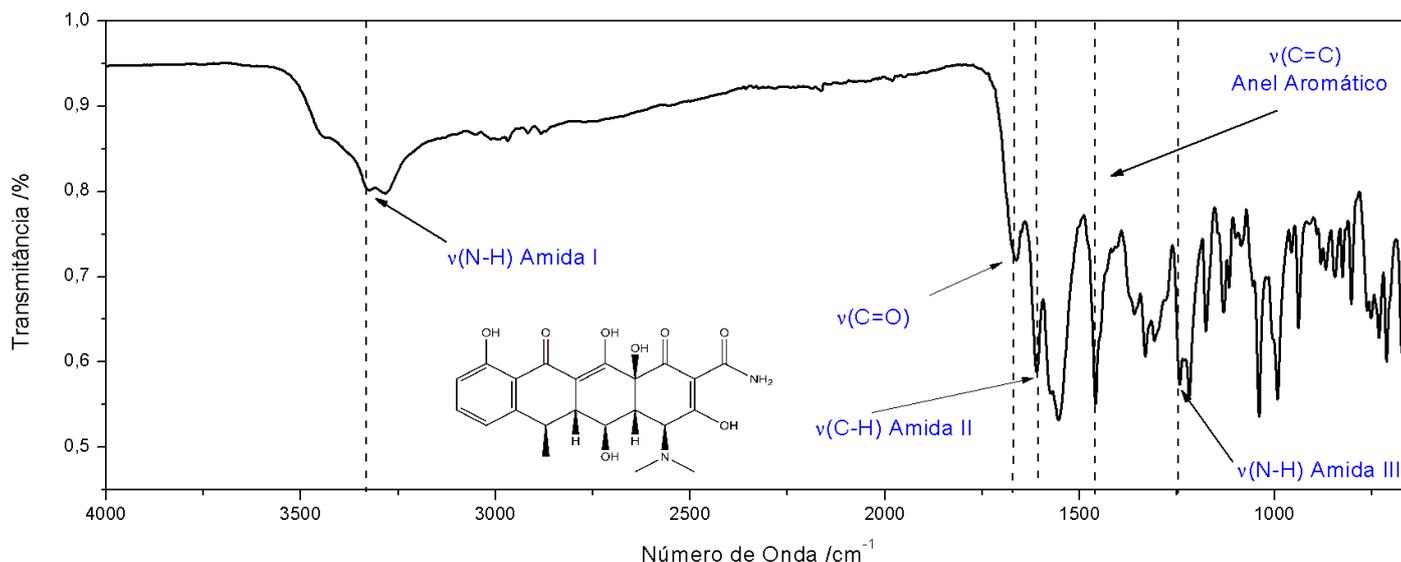
Fonte: Dados da Pesquisa

4.1.2.2 Análise espectroscópica do hclato de doxiciclina

O espectro da DOX (Fig. 19) evidenciou todos os estiramentos, dobramentos e deformações constantes na estrutura molecular deste IFA. Ao total, foram identificadas 24 bandas e as principais atribuições são mostradas na Tabela 06. As bandas de absorção mais relevantes podem ser destacadas.

As bandas características visualizadas na região entre 3400-3200cm⁻¹, se destacam pela presença de uma banda larga e forte em 3324 cm⁻¹ que correspondeu ao estiramento da ligação N-H (Amida I), e, em 3283cm⁻¹, associada a deformação axial de N-H. Em relação a banda de absorção em 3446cm⁻¹, que apareceu como um ombro, é relativa ao estiramento do grupamento O-H.

Figura 19 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a DOX

**Fonte: Dados da Pesquisa**

Na região entre 3080-2800 cm⁻¹, observou-se a banda 2968cm⁻¹, relacionada aos estiramentos simétricos e assimétricos da ligação C-H. Entre 1690 e 1492 cm⁻¹, mostrou uma banda com absorvância máxima em 1662 cm⁻¹, que pode ser atribuída ao estiramento C=O das carbonilas e em 1555 cm⁻¹ onde pode indicar a presença das aminas das amidas ambas do anel A. A banda persistente em 1460cm⁻¹ está relacionada ao estiramento das ligações aromáticas C=C. As bandas observadas em 1243cm⁻¹ estão relacionadas à amida III, que podem ser resultantes das deformações de grupos N-H. As bandas observadas no intervalo entre 938-802cm⁻¹ são atribuídas aos estiramentos das ligações C=C presente nos anéis que compõem a molécula.

Tabela 6 - Atribuições prováveis dos grupos funcionais da DOX aos modos vibracionais na região do infravermelho médio correspondentes

Bandas	Frequência do Grupo / (cm⁻¹)	Intensidade	Atribuição
1	3446		Banda de O-H (livre)
2	3324	Variável	Estiramento de N-H (Amida I)
3	3283		Deformação axial do N-H
4	3011		Estiramento de C-H de aromáticos
5	2967	fraca	Deformação assimétrica em -CH ₃ e -CH ₂ -
6	1663		Estiramento C=O (Amida I)
7	1611	variável	Estiramento C=C
8	1555		Deformação angular no plano C-N (Amida II)
9	1459	Média	Estiramento dos grupos -CH ₃ e -CH ₂ -
10	1359		Deformação axial de -C-N dos grupos aminos
11	1243	Variável	Estiramento C-N (Amida III)
12	1176	Média	Estiramento assimétrico de C-O
13	1130	Variável	Deformação axial simétrica de C-O-C
14	1085	Fraca	Estiramento assimétrico de C-N-C
15	992		Deformação angular fora do plano de CH=CH ₂
16	956	Média	Deformação angular fora do plano de CH=CH
17	938	Média	Estiramento de C=O de ácidos carboxílicos fora do plano
18	880		
19	868	Variável	estiramento de C-H do grupo C=C fora do plano
20	844		
21	825		
22	802	Variável	Vibrações simétricas de C-H
23	752		

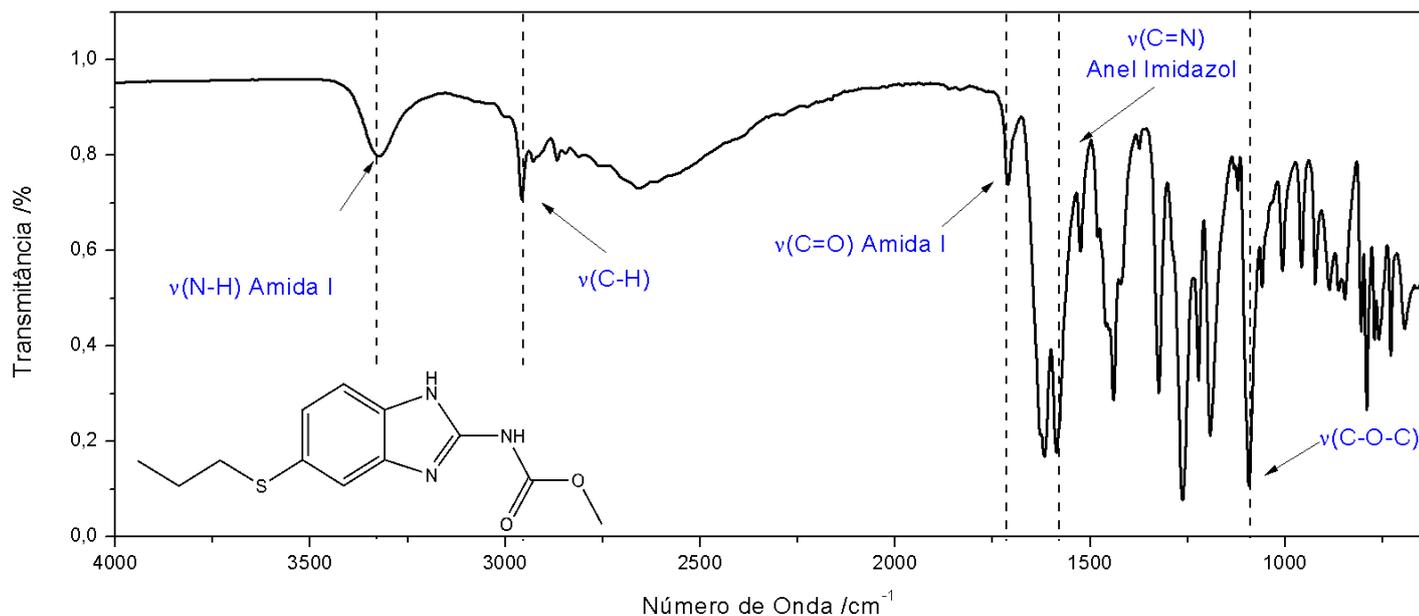
Fonte: Dados da Pesquisa

4.1.2.3 Análise espectroscópica do albendazol

O espectro da ABZ (Fig. 20) evidenciou todos os estiramentos, dobramentos e deformações constantes na estrutura molecular deste IFA. Ao total foram identificadas 29 bandas e as principais atribuições são mostradas na Tabela 7. As bandas de absorção mais relevantes podem ser destacadas.

Na região entre $3400\text{-}3200\text{cm}^{-1}$, uma banda larga e fraca pode ser visualizada em 3326cm^{-1} , e, está relacionada com as vibrações de deformação simétrica e assimétrica de N-H associado em amins secundárias. Na faixa entre 2984 e 2941cm^{-1} , apresentou uma banda em 2958cm^{-1} que surge decorrente do estiramento axial da ligação C-H alifático.

Figura 20 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a ABZ



Fonte: Dados Pesquisa

Foi observada uma banda característica em 1711cm^{-1} relacionada com ao estiramento da C=O da Amida I. Na região que compreende entre 1677 e 1534cm^{-1} , foi possível observar duas bandas fortes e bem definidas. A primeira, em 1618cm^{-1} , referente à deformação axial da ligação C=C presente no anel aromático, a segunda, em 1587cm^{-1} condiz com o estiramento da ligação C=N presentes na porção imidazol. Em 1524cm^{-1} observou-se uma banda característica da Amida II. Em 1263cm^{-1} , observou-se o estiramento da ligação C-O. Em 1060cm^{-1} , evidenciou-se a ligação tipo éster (C-O-C). Em 690cm^{-1} ocorreu uma vibração que correspondeu a ligação (C-S). Assim, nos espectros de FTIR foi possível identificar as bandas características que serviram de base para identificação de possíveis interações químicas ou físicas.

Tabela 7 - Atribuições prováveis dos grupos funcionais da ABZ aos modos vibracionais na região do infravermelho médio correspondentes

Bandas	Frequência do Grupo / (cm ⁻¹)	Intensidade	Atribuição
1	3326	<i>média</i>	Estiramento assimétrico de N-H
2	2958		
3	2928	<i>Média</i>	Estiramento axial de C-H
4	2867		
5	1711	<i>Média</i>	Estiramento da C=O (Amida I)
6	1618	<i>Forte</i>	Deformação axial de C=C de anel aromático
7	1587	<i>Forte</i>	Estiramento do C=N
8	1524	<i>Média</i>	Estiramento da C-N (Amida II)
9	1440	<i>Media</i>	
10	1374	<i>Fraca</i>	Deformação axial de CH ₂
11	1324	<i>Media</i>	
12	1263	<i>Média</i>	Estiramento de C-O (Amida III)
13	1223		Estiramento da Amida IV
14	1192	<i>Média</i>	
15	1122		Estiramento tipo “wagging” de CH ₂
16	1093	<i>Média</i>	Estiramento de C-O/C-S
17	1060	<i>fraca</i>	Estiramento da ligação tipo ester C-O-C
18	958		
19	923		Deformação dentro do plano de C-H
20	887		
21	863	<i>Fraca</i>	
22	847		Deformação fora do plano de C-H
23	805		
24	792	<i>Média</i>	
25	770	<i>Fraca</i>	
26	760		Estiramento do tipo “rocking” de CH ₂
27	730		
28	690	<i>média</i>	
29	660	<i>Fraca</i>	Deformação axial fora do plano de C-N

Fonte: Dados da Pesquisa

4.1.3 Caracterização por difratometria de raios-x

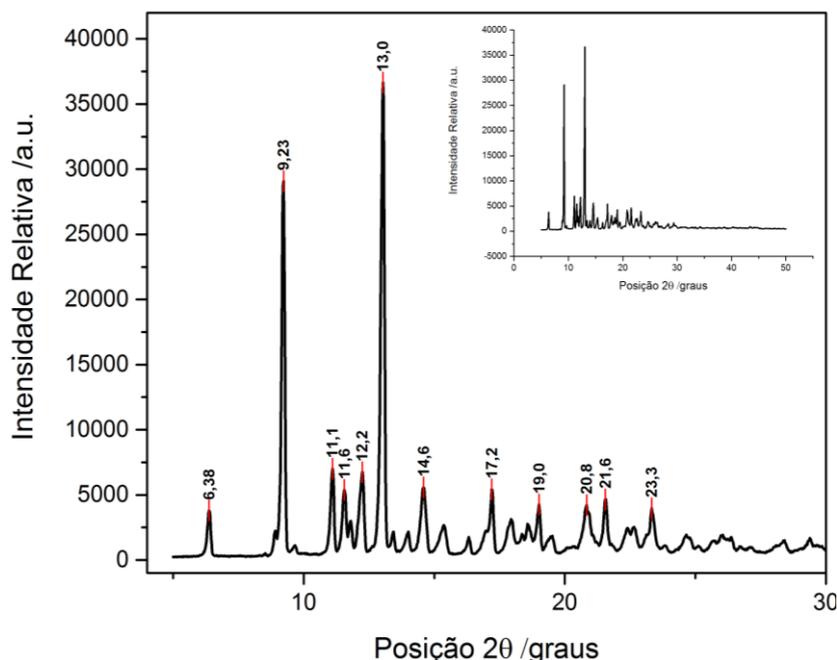
A determinação da cristalinidade é um importante parâmetro para o entendimento do comportamento de sólidos cristalinos, visto que, a referida propriedade físico-química pode interferir no desenvolvimento de novos medicamentos por resultar em baixa solubilidade e/ou

permeabilidade. Outro parâmetro importante que pode ser obtido através da análise dos difratogramas é o tamanho do cristalito. Sua determinação é importante diante da necessidade de averiguação das rotas de sínteses utilizadas pelos fabricantes, a fim de que possa evitar prováveis alterações quanto à formação do cristal característico da matéria-prima, o que pode causar mudanças em propriedades físicas da matéria como o fluxo, novas formas polimórficas bem como pseudopolimorfismo.

4.1.3.1 Análise difratométrica da ivermectina

O difratograma da IVM, na forma de pó, analisados por DRX, são mostrados na figura 21. Na Tabela 8 estão apresentados os dados obtidos de forma experimental para o tamanho de cristalitos e a distância interplanar. A IVM mostrou um perfil tipicamente cristalino com picos correspondente ao ângulo de Bragg (2θ) intensos e bem definidos em 6,38; 9,23; 11,1; 11,6; 12,2; 13,0; 14,6; 17,2; 19,0; 20,8; 21,6; 23,3° na posição de 2θ (ROLIM et al., 2015). Neste estudo o grau de cristalinidade, foi determinado para a IVM obtendo um percentual de 99,5%. A IVM apresentou um tamanho médio do cristalito na ordem de 54,5nm.

Figura 21 – Difratogramas de raios X obtidos para a IVM na forma de pó.



Fonte: Dados da Pesquisa

Tabela 8 – Dados obtidos do difratograma da IVM referente a posição dos picos de difração de raios x, espaçamento basal e tamanho de cristalito calculado para cada pico de difração.

No.	Pos. /°2Theta	Espaçamento Basal / Å	Tamanho de Cristalito / Å
1	6,4	16,14	729,81
2	9,2	11,16	460,05
3	11,1	9,28	730,23
4	11,6	8,86	460,70
5	12,2	8,40	460,91
6	13,0	7,89	730,85
7	14,0	7,36	731,24
8	14,6	7,05	564,55
9	15,4	6,70	391,89
10	16,3	6,31	732,49
11	17,2	6,00	463,07
12	17,9	5,74	393,07
13	18,5	5,56	734,01
14	19,0	5,43	734,39
15	19,5	5,29	342,32
16	20,1	5,13	735,31
17	20,8	4,95	465,33
20	22,6	4,56	737,80
21	23,3	4,42	738,57
22	23,8	4,34	739,12
23	24,7	4,19	740,09
25	26,1	3,97	228,06
26	27,1	3,82	743,31
27	28,4	3,65	745,15
28	29,4	3,53	746,68
29	29,8	3,48	401,41
30	30,8	3,37	230,43
32	32,9	3,16	582,10
33	33,4	3,12	753,65
34	34,2	3,04	584,11

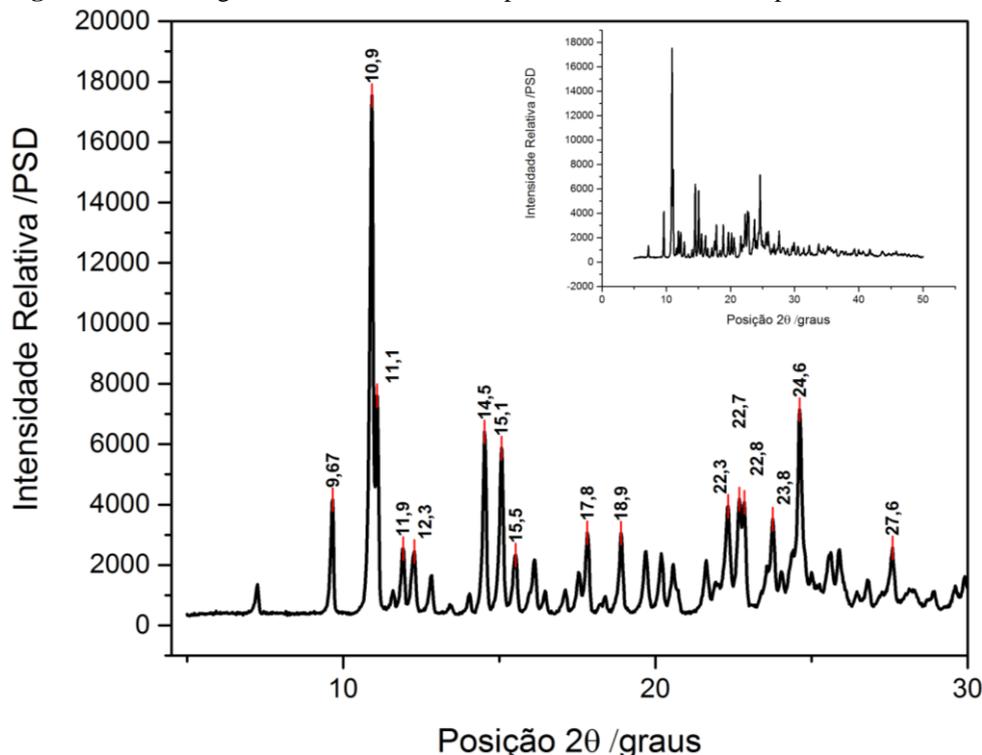
Fonte: Dados da Pesquisa

4.1.3.2 Análise difratométrica do hiclato de doxiciclina

O difratograma da DOX, na forma de pó, analisados por DRX, são mostrados na figura 22. Na Tabela 9 estão apresentados os dados obtidos de forma experimental para o tamanho de cristalitos e a distância interplanar. A DOX mostrou um perfil tipicamente cristalino com picos correspondente ao ângulo de Bragg (2θ) intensos e bem definidos em 9,67; 10,9; 11,1; 14,5; 15,1; 24,6° na posição de 2θ (KOGAWA et al., 2014). Em nosso estudo o grau de cristalinidade,

foi determinado para a IVM obtendo um percentual de 99,0%. A IVM apresentou tamanho médio do cristalito na ordem de 61,3nm.

Figura 22 - Difratomogramas de raios X obtidos para a DOX na forma de pó.



Fonte: Dados da Pesquisa

Tabela 9 - Dados obtidos do difratograma da DOX referente a posição dos picos de difração de raios x, espaçamento basal e tamanho de cristalito calculado para cada pico de difração.

No.	Pos. /°2Theta	Espaçamento Basal / Å	Tamanho de Cristalito / Å
1,0	7,2	14,2	729,8
2,0	9,6	10,7	729,9
3,0	10,9	9,4	339,2
4,0	11,9	8,6	730,5
5,0	12,3	8,4	730,6
6,0	12,8	8,0	461,1
7,0	13,4	7,7	731,0
8,0	14,0	7,4	731,2
9,0	14,5	7,1	731,5
10,0	15,1	6,8	462,0
11,0	15,5	6,6	732,0

Continua...

(Continuação da Tabela 9) - Dados obtidos do difratograma da DOX referente a posição dos picos de difração de raios x, espaçamento basal e tamanho de cristalito calculado para cada pico de difração

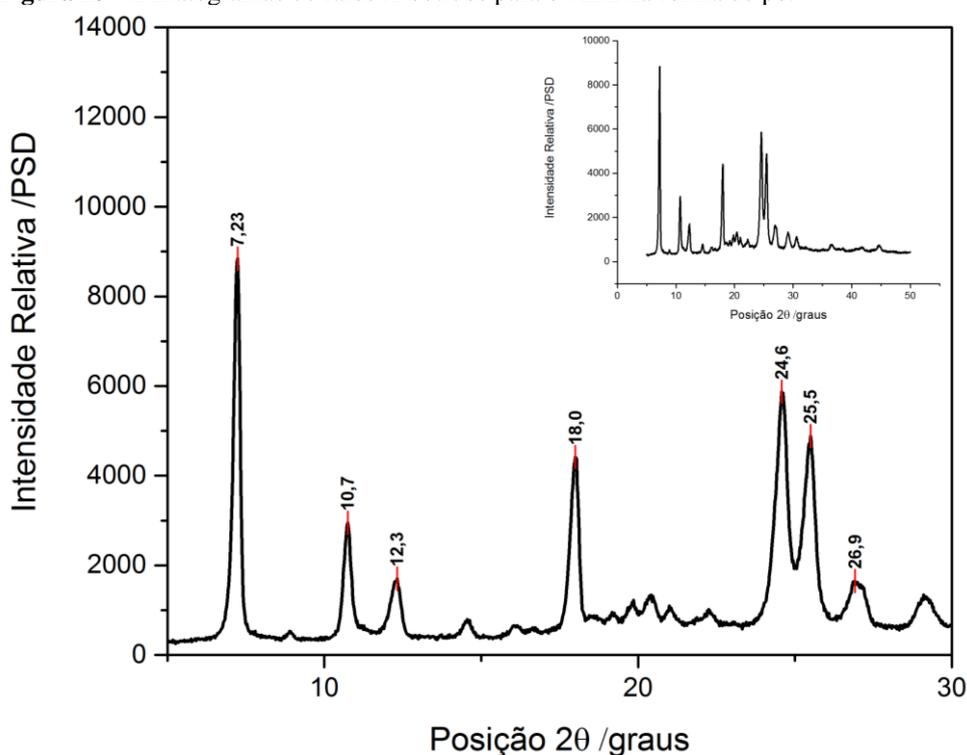
No.	Pos. /°2Theta	Espaçamento Basal / Å	Tamanho de Cristalito / Å
12,0	16,1	6,4	732,4
13,0	17,1	6,0	733,0
14,0	17,8	5,8	463,4
15,0	18,3	5,6	733,9
16,0	18,9	5,5	464,1
17,0	19,7	5,2	735,0
18,0	20,2	5,1	735,4
19,0	20,6	5,0	568,3
20,0	21,6	4,8	465,9
21,0	22,3	4,6	737,5
22,0	22,8	4,5	466,7
23,0	23,7	4,4	344,6
24,0	24,6	4,2	468,2
25,0	25,6	4,0	741,3
26,0	25,9	4,0	469,3
27,0	26,8	3,9	742,9
28,0	27,6	3,8	743,9
29,0	28,2	3,7	276,0
30,0	28,9	3,6	745,9
31,0	29,6	3,5	747,0
32,0	29,9	3,5	747,5
33,0	30,5	3,4	578,8
34,0	31,4	3,3	474,9
35,0	32,3	3,2	751,6
36,0	33,7	3,1	754,3
37,0	34,5	3,0	755,7
38,0	35,2	3,0	479,5
39,0	35,5	2,9	480,0
40,0	36,5	2,9	759,8
41,0	37,2	2,8	588,9
42,0	37,5	2,8	762,0
43,0	37,9	2,8	590,2
44,0	38,5	2,7	410,8
45,0	39,3	2,7	485,4
46,0	40,0	2,6	768,0
47,0	40,7	2,6	769,7
48,0	41,7	2,5	489,2

Fonte: Dados da Pesquisa

4.1.3.3 Análise difratométrica do albendazol

O difratograma do ABZ, na forma de pó, analisados por DRX, são mostrados na figura 23. Na Tabela 10 estão apresentados os dados obtidos de forma experimental para o tamanho de cristalitos e a distância interplanar. O ABZ mostrou um perfil tipicamente cristalino com picos correspondente ao ângulo de Bragg (2θ) intensos e bem definidos em 7,23; 10,7; 12,3; 18,0; 24,6; 25,5; 26,9° na posição de 2θ (PRANZO et al., 2010). Em nosso estudo o grau de cristalinidade, foi determinado para o ABZ obtendo um percentual de 99,0%. O ABZ apresentou tamanho médio do cristalito na ordem de 46,1nm.

Figura 23 - Difratogramas de raios X obtidos para o ABZ na forma de pó.



Fonte: Dados da Pesquisa

Tabela 10 - Dados obtidos do difratograma do ABZ referente a posição dos picos de difração de raios x, espaçamento basal e tamanho de cristalito calculado para cada pico de difração.

No.	Pos. /°2Theta	Espaçamento Basal / Å	Tamanho de Cristalito / Å
1	7,2	14,2	562,3
2	8,9	11,5	729,8
3	10,7	9,6	390,3
4	12,3	8,4	563,6
5	14,6	7,1	461,8
6	16,1	6,4	392,2
7	18,0	5,7	425,3
8	19,2	5,4	734,6
9	19,8	5,2	394,1
10	20,4	5,1	342,8
11	21,0	4,9	568,7
12	22,3	4,6	466,3
13	24,6	4,2	468,2
14	25,5	4,1	515,5
15	26,9	3,8	574,4
16	27,2	3,8	574,7
17	29,1	3,6	577,0
18	30,6	3,4	309,3
19	36,6	2,9	200,1
20	38,5	2,7	484,1
21	41,7	2,5	203,3
22	44,6	2,4	205,3

Fonte: Dados da Pesquisa

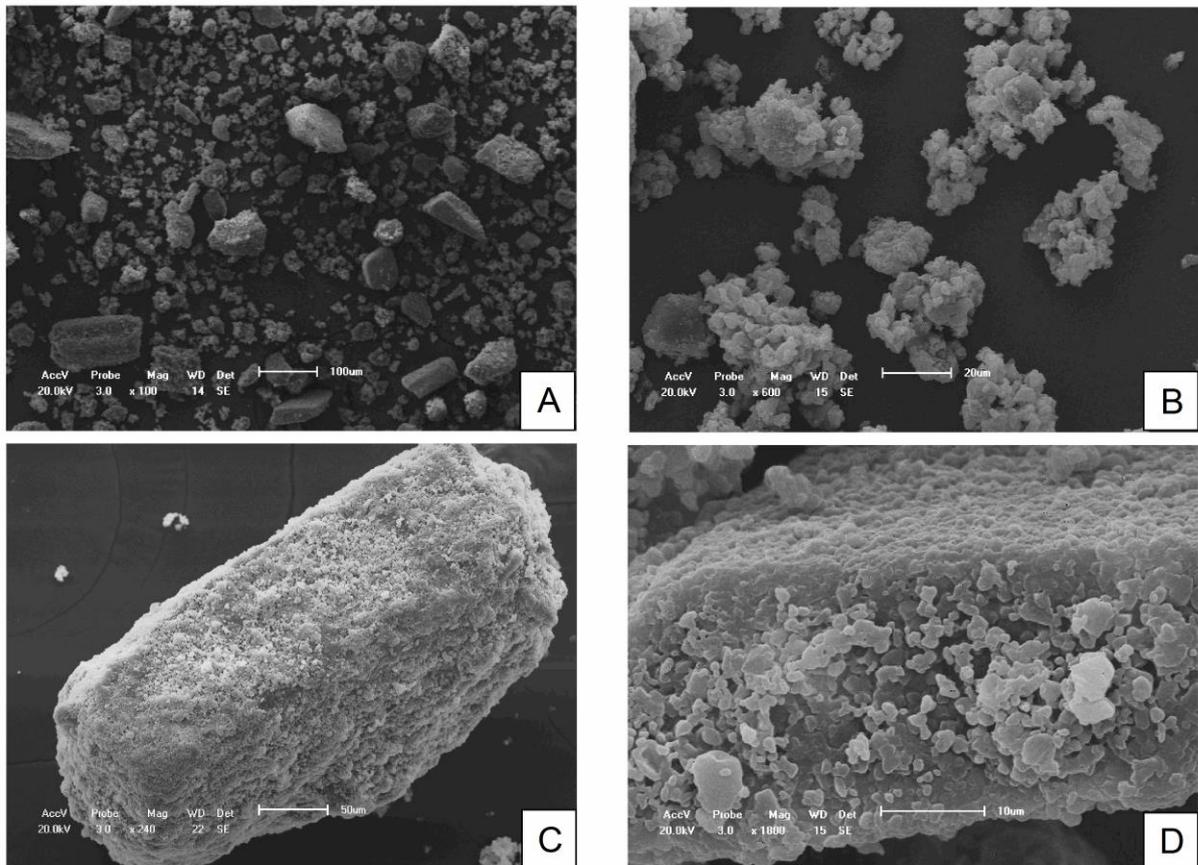
4.1.4 Caracterização morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A técnica de microscopia tem sido utilizada em muitos estudos para avaliação da superfície de fármacos e medicamentos onde evidencia a sua importância e utilidade para avaliação qualitativa da morfologia desses materiais.

4.1.4.1 Ivermectina

As fotomicrografias (MEV) (Figuras: 24a, 24b, 24c e 24d) mostram os cristais do IVM em aglomerados em formato lamelar com um padrão irregular de tamanhos. Podemos observar uma distribuição larga do tamanho dos aglomerados (Figs., 24a e 24b), e demonstram além de tamanhos, formatos bem heterogêneos. A superfície apresenta formato rugoso, irregular e com pequenas partículas primárias aderidas a superfície do cristal onde leva a formação de conglomerados (Figs., 24c e 24d) (ROLIM et al., 2015).

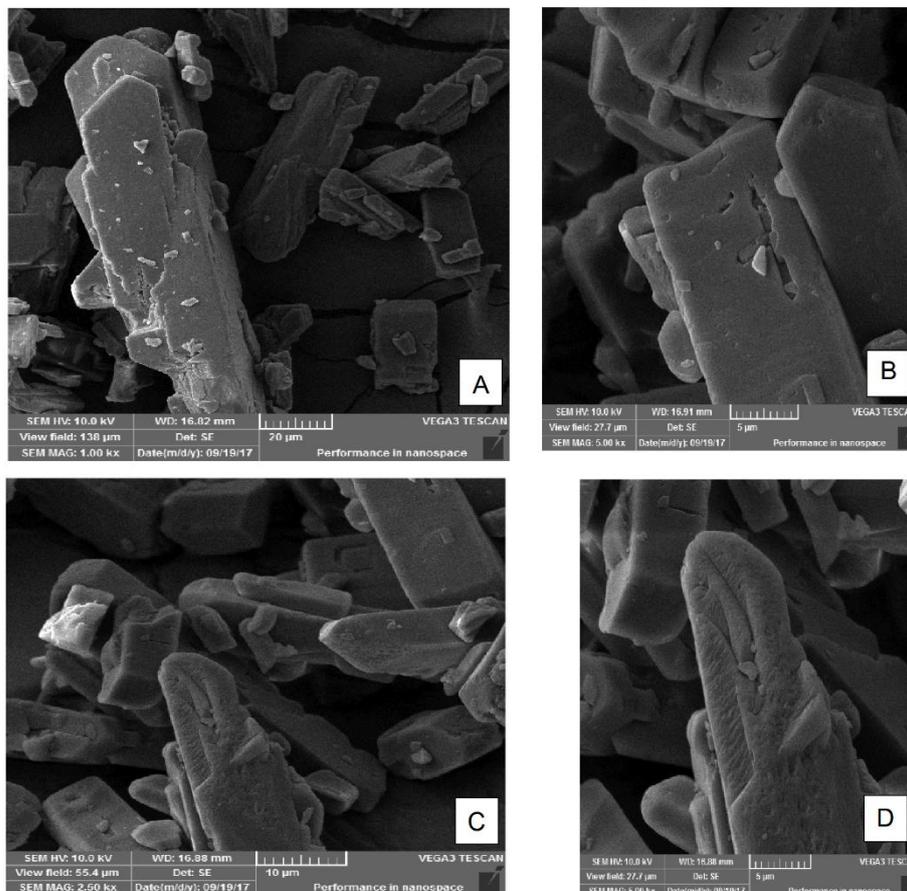
Figura 24 – Aspectos morfológicos do pó da IVM; (a) 100x; (b) 240x; (c) 500x; (d) 1800x.



Fonte: Dados da Pesquisa

4.1.4.2 Doxiciclina

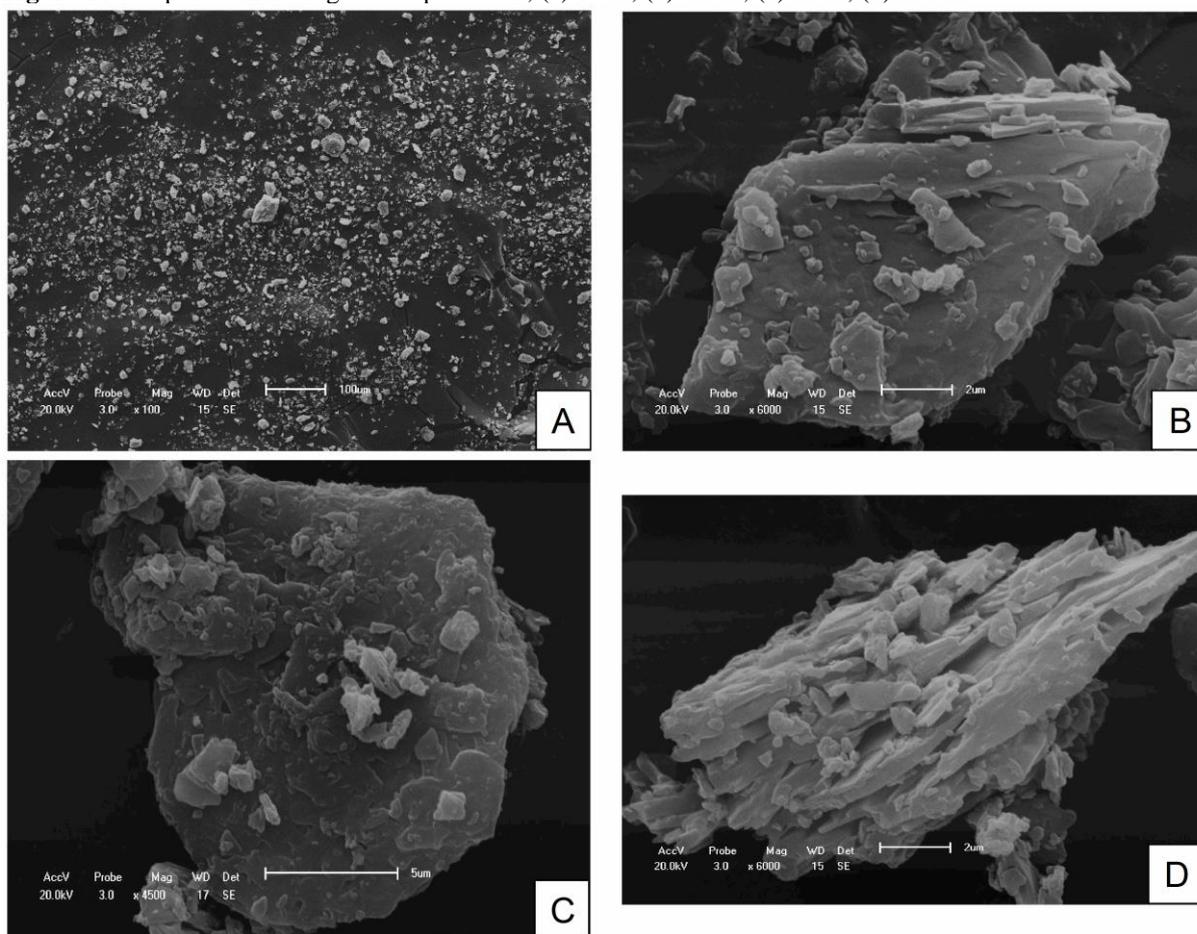
Nas imagens obtidas por MEV apresentadas na Figura 25, podemos observar que os cristais do DOX se apresentam com tamanhos irregulares, em formato prismático tabular (Figs., 25a e 25b). Podemos observar ainda as partículas com superfícies lisas com pequenas irregularidades (Figs., 25b e 25d), e demonstram além de tamanhos, formatos bem heterogêneos. Não é observado a tendência de formação de conglomerados.

Figura 25 - Aspectos morfológicos do pó da DOX; (a) 1000x; (b-c) 2500x (d) 5000x.

Fonte: Dados da Pesquisa

4.1.4.3 Albendazol

Nas fotomicrografias apresentadas na Figura 26, podemos observar que os cristais do ABZ se apresentam com um tamanho irregular com forte tendência a formar aglomerados em formato lamelar (Figs., 26a e 26b). Podemos observar ainda as partículas rugosas e irregulares uma distribuição larga do tamanho dos aglomerados (Figs., 26c e 26d), e demonstram além de tamanhos, formatos bem heterogêneos. A superfície apresenta aspecto liso, porém, irregular e com pequenas partículas aderidas a superfície do cristal onde leva a formação de conglomerados.

Figura 26 - Aspectos morfológicos do pó da abz; (a) 100x; (b) 240x; (c) 500x; (d) 1800x

Fonte: Dados da Pesquisa

4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS POR ANÁLISE TÉRMICA

Os dados das curvas TG/DTG e DSC dos excipientes farmacêuticos selecionados (LAC, AMD, CMC, AmPG, AmGS, CCS, CMNa, CrosPVP, LSS, HPMC, PVP-K30, TAL, EstMg e AERO) estão representados na tabela 11.

Tabela 11 - Caracterização dos excipientes farmacêuticos utilizados no estudo, por análise térmica obtidas na razão de 20°C.min⁻¹, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (Fluxo= 50mL.min⁻¹) na faixa de temperatura de 30-250°C.

Amostra	Curvas TG/DTG		Curvas DSC		Natureza do Processo (DSC)	Ref.
	T _{onset} /°C	T _{pico} DTG /mg.C ⁻¹	T _{pico} DSC /°C	ΔH _{fusão} /J.g ⁻¹		
LAC	132,8	152,3	148,5	102,42	Desidratação Fusão	(MARINESCU; PINCU; MELTZER, 2013) (ROLIM et al., 2015) (LIMA et al., 2015)
	225,2	257,4				
	286,7	313,2				
AMD	55,97	57,62	134,54	9,51	Gelatinização Decomposição	(LILTROP et al., 2011)
	239,57	310,25	150,75	34,57		
CMC	39,01	55,18	36,41	78,70	Transição Vítrea	(PATEL et al., 2015)
	308,66	320,18				
EstMg	430,03	489,54	75,42	27,66	Desidratação Fusão	(TITA; JURCA; TITA, 2013)
	73,24	79,87				
	328,27	342,38				
AERO	432,16	442,42	103,37	60,83	-	(FERNANDES et al., 2016)
TAL	-	-	-	-	-	(TIȚA; FULIAȘ; TIȚA, 2011)
PVP K30	51,36	62,81	79,01	260,0	Transição Vítrea Transição Vítrea	(SILVA et al., 2016a)
	407,52	431,63	216,53	9,9		
AmPG	41,40	69,80	100,37	-556,8	Gelatinização	(ROLIM et al., 2015)
AmGS	287,4	331,12	93,54	-202,63	Gelatinização	(BHARVADA; SHAH; MISRA, 2015)
	35,9	58,90				
CrosPVP	262,5	295,30	58,8	236,5	Desidratação	(JÚLIO et al., 2013)
	41,6	56,4				
HPMC	395,4	50,9	81,8	208,9	Desidratação	(ROTTA; MINATTI; BARRETO, 2011)
	45,0					
LLS	299,5	218,4	93,4	4,59	Desidratação Fusão decomposição	(FREIRE et al., 2009)
	198,7		103,7	21,18		
			192,53	33,13		
CCS	219,78	56,16	100,67	-441,53	Gelatinização	(MATOS et al., 2017)
	35,45					
CMNa	253,63	312,65	95,47	-350,0	Desidratação	(NASCIMENTO et al., 2013)
	30,21	65,36				
	293,21	318,36				

Fonte: Dados da Pesquisa; LAC = Lactose; AMD= Amido; AmPG = Amido Prégelatinizado; AmGS = Amido Glicolato de Sódio; CCS = Croscarmelose Sódica; CMCN = CarboxiMetilCelulose Sódica; CMC = Celulose microcristalina; EstMg = Estearato de Magnésio; PVP K30 = Polivinilpirrolidona K30; AERO = Dioxido de Silício Coloidal; TAL = Talco;

4.2.1 Lactose (LAC)

A LAC é um excipiente farmacêutico empregado em formulações de cápsulas e comprimidos como agente diluente. De acordo com os dados obtidos da curva DSC (Tabela 11) os eventos térmicos estão em conformidade com aqueles de perda de massa indicados nas curvas TG/DTG. A curva mostrou um evento endotérmico entre 97,69 e 179,56°C (T_{pico} = 147,44°C), e está relacionado a perda de água de hidratação. As curvas TG/DTG mostraram,

no primeiro evento, uma perda de massa de 5,10%, o que permite atribuir que se trata de lactose monohidratada, que apresenta 5% em massa de água, conforme foi relatado no livro-texto de Rowe, Sheskey e Quinn (2009).

Entre 202,68 – 224,80°C ocorreu a fusão da lactose ($T_{\text{pico}} = 217,50^{\circ}\text{C}$) e o processo de decomposição térmica foi evidenciado por dois eventos endotérmicos ($T_{\text{pico}} = 243,87$ e $302,36^{\circ}\text{C}$ respectivamente). Observou-se na literatura uma divergência no tocante a definição do ponto de fusão da lactose. Em diversos trabalhos, o ponto de fusão da lactose é apresentado como: 213 – 225°C (WESOLOWSKI; ROJEK, 2013) e 216°C (TITA et al., 2013). Vale ressaltar que, os compêndios oficiais consultados (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2007; BRITISH PHARMACOPEIA, 2009) não apresentaram uma faixa de fusão da substância. As curvas TG/DTG da lactose (Tabela 11), insumo farmacêutico utilizado como diluente em formas farmacêuticas sólidas, mostraram que esta substância é termicamente estável até aproximadamente 99,80°C. A partir dessa temperatura, esta matéria-prima perdeu massa em três etapas. O primeiro evento se processa entre 136,85 e 149,82°C com perda de massa de aproximadamente 5,37%. O segundo acontece entre 190,57 e 262,12°C com perda de massa de 29,79%. O terceiro ocorre de forma lenta e gradativa entre 262,12 e 648,37°C e a perda de massa é de 46,97%. Observa-se um teor de resíduo carbonáceo de aproximadamente 16,42%.

4.2.2 Amido de milho (AMD)

O amido de milho é um excipiente farmacêutico utilizado em cápsulas e comprimidos como diluente, aglutinante e desintegrante. As curvas TG/DTG (Tabela 11) mostraram que o amido perdeu massa em dois eventos térmicos. A primeira etapa ocorreu entre 55,97 a 87,20°C ($\Delta_{\text{m}\%} = 8,74$), o que podemos sugerir a ocorrência de eliminação da água incorporada ao composto. O segundo evento térmico da curva TG/DTG ocorreu entre 239,57 - 350, 17°C ($\Delta_{\text{m}\%} = 66,99$), o que sugere a ocorrência da degradação térmica dos polissacarídeos amilose e amilopectina com a formação de resíduo carbonáceo (MARINESCU; PINCU; MELTZER, 2013).

A curva DSC (Tabela 11) desta substância apresentou dois eventos entre 52,49 e 150,75°C. O primeiro sugeriu a ocorrência da gelatinização ($T_{\text{pico}} = 134,54^{\circ}\text{C}$) e o segundo pode estar relacionado com a fusão do complexo amilose-lipídeo ($T_{\text{pico}} = 150,75^{\circ}\text{C}$). Outros eventos térmicos também foram observados na curva DSC e podem ser relacionados com a decomposição do material. Um endotérmico ocorreu após 271,44 com $T_{\text{pico}} = 274, 30^{\circ}\text{C}$ e um evento exotérmico após 289,36°C ($T_{\text{pico}} = 310,16^{\circ}\text{C}$). Estes podem ser relacionados com a

decomposição das fontes amiláceas, tendo em vista a elevada resistividade térmica destes compostos, correspondendo, assim, ao segundo evento de perda de massa encontrado nas curvas TG/DTG (FERNANDES et al., 2016).

4.2.3 Amido pré-gelatinizado (AmPG)

A AmPG é um excipiente farmacêutico empregado em formulações de comprimidos como agente desintegrante. As curvas TG/DTG (Tabela 11) mostraram que o AmPG perdeu massa em dois eventos térmicos. A primeira etapa ocorreu entre 41 a 90°C ($\Delta_{m\%} = 6,70$), o que podemos sugerir a ocorrência de eliminação da água incorporada ao composto. O segundo evento térmico da curva TG/DTG ocorreu entre 287 - 370°C ($\Delta_{m\%} = 66,99$) o que sugere a ocorrência da degradação térmica dos polissacarídeos que compõem a estrutura do AmPG (MARINESCU; PINCU; MELTZER, 2013). A curva DSC (Tabela 11) desta substância apresentou um evento entre 60 e 130°C sugerindo-se a ocorrência da gelatinização ($T_{pico} = 100,0^\circ\text{C}$) (FERNANDES et al., 2016).

4.2.4 Amido glicolato de sódio (AmGS)

O AmGS é um excipiente farmacêutico empregado em formulações de comprimidos como agente desintegrante. As curvas TG/DTG (Tabela 11) mostraram que o AmGS perdeu massa em dois eventos térmicos. A primeira etapa ocorreu entre 50 a 85°C ($\Delta_{m\%} = 5,40$), o que podemos sugerir a ocorrência de eliminação da água incorporada ao composto. O segundo evento térmico da curva TG/DTG ocorreu entre 267 - 337°C ($\Delta_{m\%} = 38,99$) o que sugere a ocorrência da degradação térmica do AmGS (MARINESCU; PINCU; MELTZER, 2013). A curva DSC (Tabela 11) desta substância apresentou um evento entre 33 e 120°C. A ocorrência desse evento sugere a gelatinização da amostra ($T_{pico} = 120,0^\circ\text{C}$) (FERNANDES et al., 2016)

4.2.5 Crospovidona (CrosPVP)

O CrosPVP é utilizado em formulações farmacêuticas com a função de desintegrante. As curvas TG/DTG (Tabela 11), evidenciaram a ocorrência de duas etapas distintas de perda de massa. A primeira ocorreu entre 30,9 a 98,6°C ($\Delta_{m\%} = 11,46$) sendo correlacionado com a perda de água livre por desidratação. O segundo evento iniciou entre 395,4 a 452,6°C que pode estar relacionado com a etapa de degradação do material ($\Delta_{m\%} = 74,1$). A curva DSC (Tabela 11), apresentou uma endoterma entre 39,5 a 89,1°C que provavelmente está associada com a perda de água.

4.2.6 Hidroxopropilmetilcelulose (HPMC)

A HPMC é um excipiente farmacêutico empregado em formulações de comprimidos como agente aglutinante. As curvas TG/DTG (Tabela 11) da HPMC mostraram que a amostra perdeu massa em duas etapas. O primeiro evento ocorreu entre 45 a 65°C ($\Delta_m\% = 5,1$), e sugere a ocorrência da perda de água por desidratação. O segundo ocorreu entre 299 e 348 °C com variação da massa de 77%. A curva DSC (Tabela 11) do HPMC apresenta um evento largo do tipo endotérmico característico de perda de água. O início desta etapa ocorreu entre 33 a 124°C.

4.2.7 Lauril sulfato de sódio (LSS)

O LSS é um excipiente do tipo surfactante aniônico empregado como lubrificante e agente molhante em cápsulas e comprimidos. As curvas TG/DTG (Tabela 11) demonstram que o LSS é termicamente até 194,2°C, e, se degrada em uma série de eventos sobrepostos. Essa série de eventos ocorreram entre 194 e 290°C 75°C ($\Delta_m\% = 70,8\%$), podendo ser caracterizada como a principal etapa de decomposição da amostra. A curva DSC (Tabela 11), apresenta quatro eventos endotérmicos, o primeiro ocorre entre 82,3 a 98,97°C e pode estar relacionado com a perda da água livre de superfície. Após o primeiro, outro evento ocorreu entre 100,7 e 107,5°C e provavelmente estava relacionado com o processo de fusão do LSS. O terceiro e quarto evento ($T_{\text{pico}}=192,5^\circ\text{C}$; $T_{\text{pico}}= 219,8^\circ$) também endotérmicos, possivelmente estão associados ao processo de decomposição da amostra (FREIRE et al., 2009).

4.2.8 Celulose microcristalina (CMC)

A CMC é um adjuvante tecnológico empregado na produção de cápsulas e comprimidos como aglutinante ou diluente. Os dados obtidos das curvas TG/DTG (Tabela 11) mostraram que a celulose perdeu massa em três etapas a partir da temperatura ambiente. O primeiro evento ocorreu entre 39,01 a 76,67°C ($\Delta_m\% = 5,83$), e sugere a ocorrência da perda de água (FERNANDES et al., 2016). O segundo ocorreu entre 308,66 a 328,90 °C com variação da massa de 76,17%. Nesse evento ocorreu grande parte da degradação desta matéria-prima, provavelmente devido à volatilização de moléculas de baixo peso molecular. Na terceira etapa, a decomposição do material ainda é observada, e ocorre entre 430,03 a 515,62°C, após este evento observa-se a formação de resíduo carbonáceo ($\Delta_m\% = 3,84$). Os dados obtidos da curva DSC (Tabela 11) da celulose apresentou dois eventos endotérmicos distintos. O primeiro ocorreu entre 36,41 a 142,03°C e provavelmente está relacionado com o processo de transição

vítrea. O segundo evento ocorreu entre 283,67 a 348,57°C ($T_{\text{pico}} = 331,70^{\circ}\text{C}$) e correspondeu a etapa de degradação térmica deste excipiente.

4.2.9 Croscarmelose sódica (CCS)

A CCS é um excipiente farmacêutico empregado em formulações de capsulas e comprimidos como agente aglutinante e desintegrante. Os dados obtidos das curvas TG/DTG (Tabela 11) da CCS mostraram que a amostra perdeu massa em duas etapas. O primeiro evento ocorreu entre 36 a 75°C ($\Delta_{\text{m}\%} = 4,6$), e pode ser relacionado com a ocorrência da perda de água. O segundo ocorreu entre 295 a 346 °C com variação da massa de 33%. Nesse evento, ocorreu grande parte da degradação desta matéria-prima. A curva DSC (Tabela 11) da CCS apresenta um único evento endotérmico que ocorreu entre 35 a 132°C ($T_{\text{pico}} = 101,5^{\circ}\text{C}$) e provavelmente está relacionado com o processo de desidratação da amostra (ROLIM et al., 2015).

4.2.10 Carboximetilcelulose (CMNa)

A CMNa é um excipiente farmacêutico empregado em formulações de capsulas e comprimidos como agente aglutinante e desintegrante. As curvas TG/DTG (Tabela 11) da CMNa mostraram que a amostra perdeu massa em duas etapas. O primeiro evento ocorreu entre 36 a 75°C ($\Delta_{\text{m}\%} = 4,6$), e sugere a ocorrência da perda de água (MELO *et al.*, 2015). O segundo ocorreu entre 283 a 330 °C com variação da massa de 37%. Nesse evento ocorre grande parte da degradação desta matéria-prima. A curva DSC (Tabela 11) da CMNa apresenta dois eventos endotérmicos distintos. O primeiro ocorreu entre 35 a 132°C e provavelmente está relacionado com o processo de desidratação da amostra. O segundo evento 170 e 250°C ($T_{\text{pico}} = 234,14^{\circ}\text{C}$) e corresponde à etapa de degradação térmica deste excipiente

4.2.11 Estearato de magnésio (EstMg)

O EstMg é usado em formas farmacêuticas como lubrificante em baixas concentrações, mas pode ser utilizado para retardar a dissolução em produtos de liberação controlada. As curvas TG/DTG (Tabela 11) mostraram que esta substância é termicamente estável até aproximadamente 65,63°C. A partir dessa temperatura, a matéria-prima perdeu massa em três etapas. O primeiro evento se processa entre 73,24 e 102,04°C ($\Delta_{\text{m}\%} = 3,39$), o que sugere a ocorrência de desidratação (TIȚA; FULIAȘ; TIȚA, 2011). O segundo evento ocorreu entre 328,37 e 359,79°C e a perda de massa é próxima a 67,13%. Após a etapa de desidratação, ocorreu a decomposição do estearato anidro, com eliminação do monóxido de carbono e a água ligada à estrutura do excipiente, este evento também foi confirmado por Thomas e

Colaboradores (2009), onde indicaram o início deste a partir de 250°C (THOMAS et al., 2009). O terceiro ocorreu entre 432,16 e 468,73°C e a perda de massa é de 20,50%. Nesta fase ocorreu a eliminação do dióxido de carbono. Observou-se a formação de resíduo, ($\Delta_m\% = 0,14$), a partir de 700°C, provavelmente, formado por óxido de magnésio, tendo em vista que esta substância não se degrada em temperaturas abaixo de 900°C, conforme demonstrou o estudo de Wesolowski e Rojek (2013). A curva DSC (Tabela 11), apresenta dois eventos endotérmicos, o primeiro ocorre entre 75,42 a 94,81°C e está relacionado com a perda da água livre de superfície. Após o primeiro, outro evento ocorreu entre 103,37 a 125,36°C e provavelmente estava relacionado com o ponto de fusão do ácido esteárico (JÚLIO et al., 2013).

4.2.12 Talco (TAL)

O talco é utilizado como agente antiagregante, ligante, diluente e lubrificante de cápsulas e comprimidos. As curvas TG/DTG do Talco (Tabela 11) mostraram que este adjuvante tecnológico é termicamente estável na faixa de temperatura estudada. Os dados de DSC (Tabela 11) do talco indicaram que o excipiente é termicamente estável até 400°C, condições empregadas no experimento. Os nossos resultados estão de acordo com alguns relatados na literatura, como o de Julio e Colaboradores (2013)

4.2.13 Dióxido de silício coloidal (AERO)

O dióxido de silício coloidal é usado em formas farmacêuticas como deslizante e lubrificante. Conforme podemos averiguar pelas curvas TG/DTG (Tabela 11), em decorrência de sua natureza inorgânica, este insumo apresentou-se termicamente estável. Em trabalho de Nep e Conway, os autores afirmam que o ponto de fusão deste excipiente é de 1610°C, estando fora da faixa de temperatura adotada para os experimentos. Na curva DSC (Tabela 11), não foi observado qualquer outro evento térmico, de relevância dentro da faixa de temperatura estudada (NEP; CONWAY, 2012).

4.2.14 Polivinilpirrolidona K-30 (PVP-K30)

O PVP-K30 é utilizado em formulações farmacêuticas com a função de desintegrante e aglutinante. As curvas TG/DTG (Tabela 11), evidenciaram a ocorrência de duas etapas distintas de perda de massa. A primeira ocorreu entre 51,36 a 78,24°C ($\Delta_m\%=10,93$) corresponde, possivelmente, à perda de água por desidratação. Posterior a este evento o material permaneceu estável até a temperatura 350°C, e a partir desta temperatura, teve início ao segundo estágio, entre 407,52 a 451,91°C que pode estar relacionado com a etapa de degradação do material, e a

formação de resíduo carbonáceo ($\Delta_{m\%} = 5,32$). Nossos resultados estão semelhantes aos encontrados no estudo de Paula e Mano (2012) onde que o PVP é uma molécula com caráter hidrofílico, o que justificaria a ocorrência da desidratação. Os autores explicam ainda que a etapa de decomposição ocorreu devido a uma quebra na ligação entre nitrogênio e o carbono da carbonila, com a produção de amônia, por fim, ocorre a descarboxilação e a carbonização do material devido à degradação da cadeia principal do polímero. A curva DSC (Tabela 11), apresentou uma endoterma entre 40,25 a 121,40°C que provavelmente está associada à transição vítrea do material. Na faixa de temperatura entre 156,58 a 260,63°C, observou-se um segundo evento característico de transição vítrea.

4.3 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-FÁRMACO ENTRE A IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL

Conforme demonstrado no item 3.1.5 (*‘Protocolo de Estudo’*), inicialmente foi realizado um *‘screening’* por análise térmica (DSC) com o intuito de avaliar a ocorrência de possíveis interações, sejam químicas ou físicas entre os IFA’s selecionados neste trabalho (DANIEL et al., 2013; BHARVADA; SHAH; MISRA, 2015).

Tendo em vista que o DSC apresenta limitações, que podem induzir a constatações inconclusivas da ocorrência de interações entre as substâncias empregadas nesse estudo, foram empregados e avaliados os seguintes parâmetros para caracterizar indícios de interação seja de natureza física ou química (CHADHA; BHANDARI, 2014; LIMA et al., 2015; SILVA et al., 2016):

- ✓ Diminuição da temperatura de um ou mais eventos térmicos (T_{onset} e/ou T_{endset});
- ✓ Ocorrência de alteração no formato do pico decorrente de um evento térmico;
- ✓ Aparecimento de novos eventos térmicos ou o desaparecimento dos esperados;
- ✓ Redução da entalpia de transformação correspondente;

4.3.1 Avaliação da compatibilidade entre os insumos farmacêuticos ativos por análise térmica

Os dados das curvas DSC das misturas binárias e ternárias entre os IFAs estão representados na tabela 12 e nas figuras de cada tópico.

4.3.1.1 Sistema: IVM+DOX

Na curva DSC correspondente à mistura da ivermectina com a doxiciclina (Fig.27a) pôde-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco apresentaram características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 12). Observou-se um deslocamento da endoterma de fusão da IVM ($T_{picoSISTEMA} = 157,9^{\circ}\text{C}$), presente na mistura física, para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise deste composto de forma isolada ($T_{pico} = 155,2$). Em relação à DOX as variações dos eventos endotérmicos também não foram significativas. Observou-se um deslocamento do evento relacionado com a carbonização do fármaco para temperaturas mais altas ($T_{picoSISTEMA} = 173,3^{\circ}\text{C}$), sugerindo assim, que os mesmos apresentam compatibilidade. Entretanto devido ao aumento da estabilidade térmica apresentada nas curvas DSC, seguiu-se para avaliação das curvas TG/DTG. Foram avaliadas as curvas TG/DTG (Fig. 27b-d) para averiguar o efeito de uma possível interação na estabilidade térmica dos IFAs. A mistura é termicamente estável até 156°C ($T_{estabilidadeIVM} = 150,0^{\circ}\text{C}$; $T_{estabilidadeDOX} = 160,0^{\circ}\text{C}$). Em decorrência das temperaturas de decomposição estarem numa faixa bem próxima, e, a DOX apresentar um evento fortemente

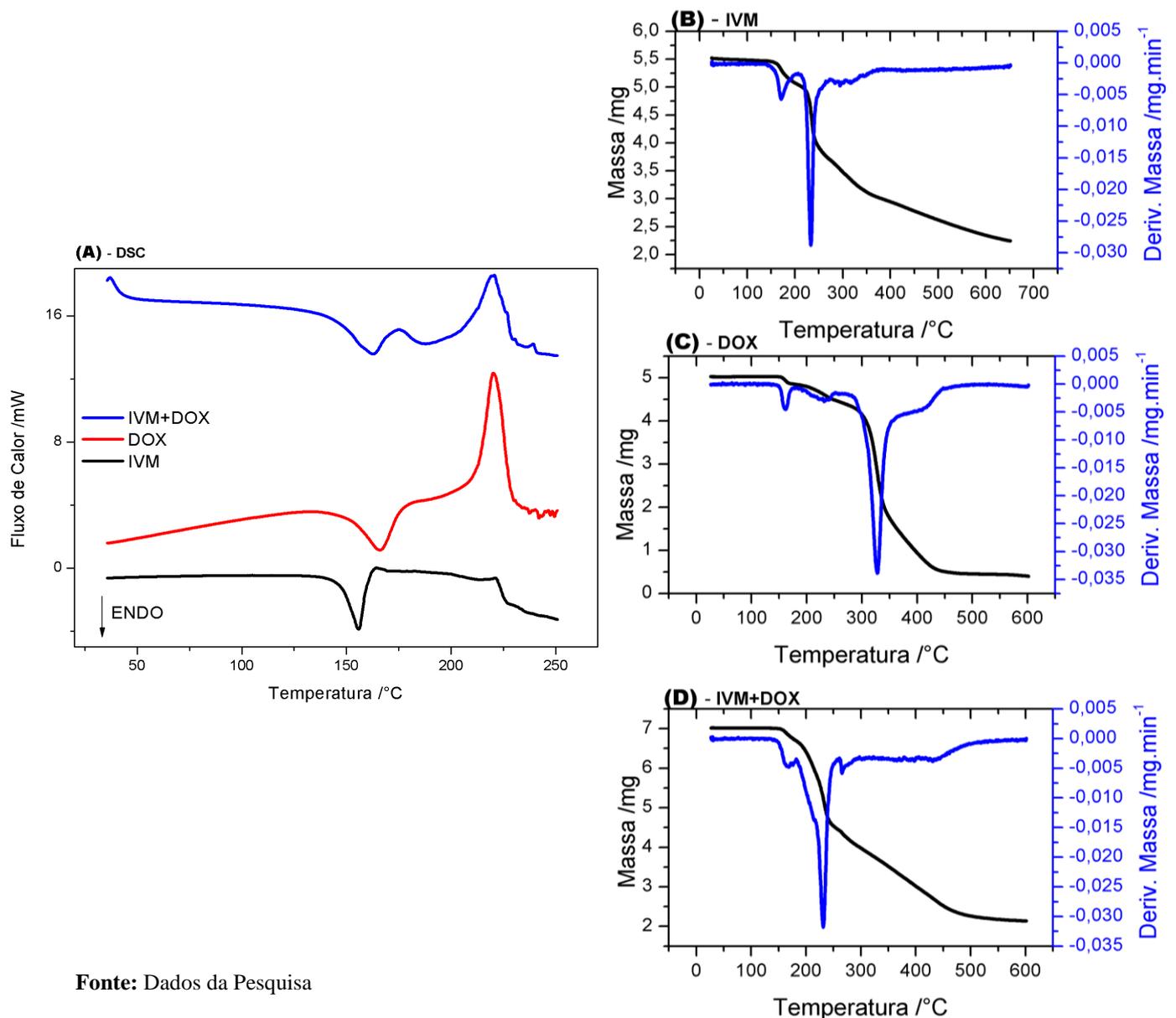
exotérmico de decomposição, observa-se uma sobreposição dos eventos de degradação térmica de ambos os constituintes da mistura física.

Tabela 12 - Dados Termoanalíticos das misturas físicas dos IFAs (p/p)

Parâmetros Termodinâmicos	Insumos Farmacêuticos Ativos					
	IVM		DOX		ABZ	
$T_{onset} / ^\circ\text{C}$	134,0		150,0		189,0	
$T_{pico} / ^\circ\text{C}$	155,2		165,5		208,1	
$T_{endset} / ^\circ\text{C}$	165,0		184,0		212,0	
$\Delta H / \text{J.g}^{-1}$	-77,50		-80,9		-31,5	
$\Delta T_{decomposição} / ^\circ\text{C}$	178-225		218-243		213-225	
$\Delta H_{decomposição} / \text{J.g}^{-1}$	-17,80		133,45		-114,26	
Misturas Binárias						
	IVM+DOX		IVM+ABZ		DOX+ABZ	
$T_{onset} / ^\circ\text{C}$	140,0	168,0	134,0	171,0	139,0	*E.S.
$T_{pico} / ^\circ\text{C}$	157,9	173,3	160,7	192,2	173,8	*E.S.
$T_{endset} / ^\circ\text{C}$	168,0	183,0	170,0	198,0	182,0	*E.S.
$\Delta H / \text{J.g}^{-1}$	-36,63	-4,52	-18,37	-17,5	-45,66	*E.S.
$\Delta T_{decomposição} / ^\circ\text{C}$	184-204	213-236	173-206	213-215	182-219	*E.S.
$\Delta H_{decomposição} / \text{J.g}^{-1}$	-10,84	144,10	-10,36	-8,51	-131,85	*E.S.
Mistura Ternária						
IVM+DOX+ABZ						
$T_{onset} / ^\circ\text{C}$	138,0		*E.S.		*E.S.	
$T_{pico} / ^\circ\text{C}$	158,4		*E.S.		*E.S.	
$T_{endset} / ^\circ\text{C}$	166,0		*E.S.		*E.S.	
$\Delta H / \text{J.g}^{-1}$	-17,9		*E.S.		*E.S.	
$\Delta T_{decomposição} / ^\circ\text{C}$	*E.S.		*E.S.		*E.S.	
$\Delta H_{decomposição} / \text{J.g}^{-1}$	*E.S.		*E.S.		*E.S.	

Fonte: Dados da Pesquisa; Tonset; Tpico; Tendset; ΔH; E.S.: Eventos Sobrepostos;

Figura 27 - Curvas DSC e TG/DTG das misturas físicas binárias IVM+DOX obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)



Fonte: Dados da Pesquisa

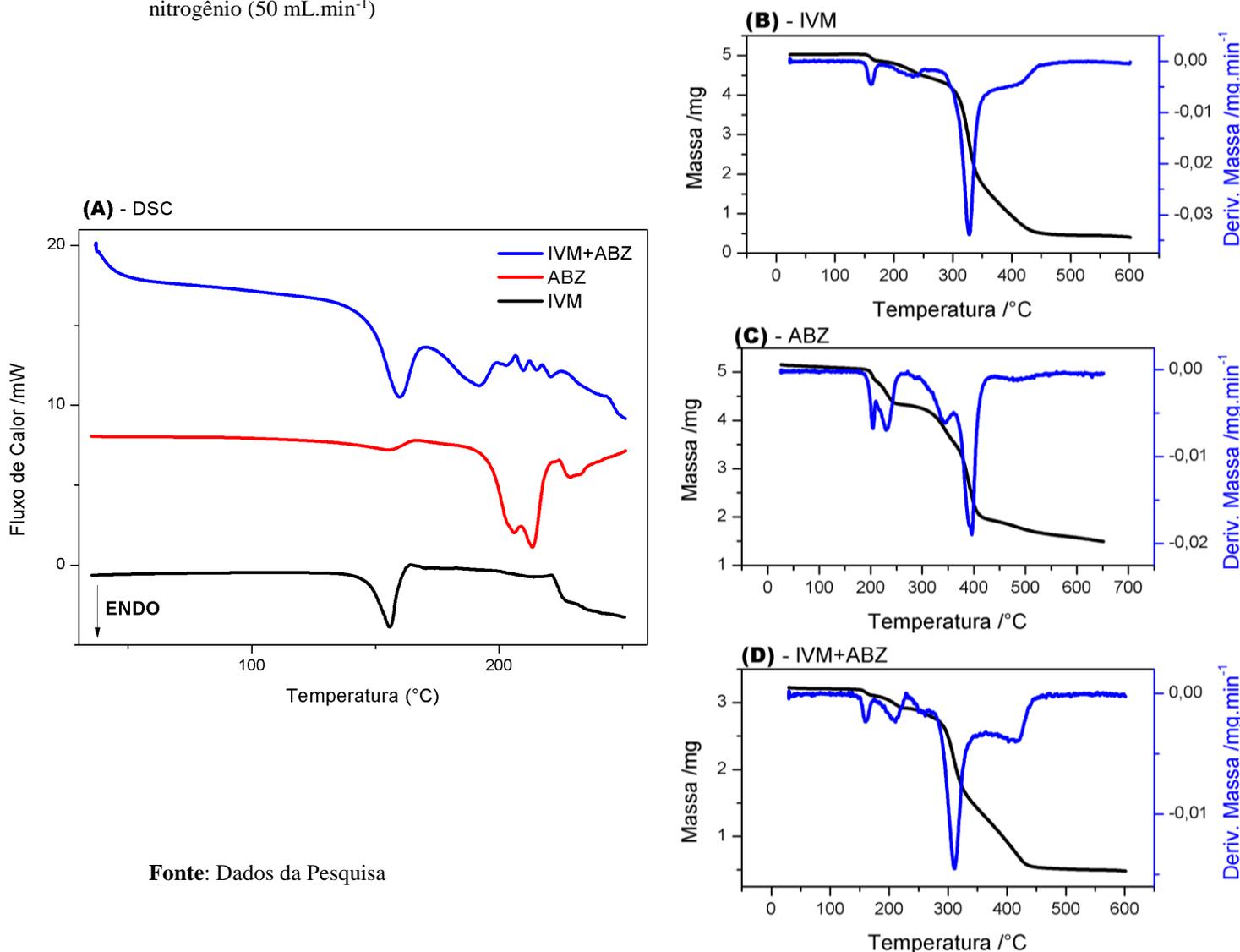
4.3.1.2 Sistema: IVM+ABZ

Na curva de aquecimento obtida por DSC da mistura binária do IVM+ABZ (Fig. 28a) foram visualizados duas endotermas principais: a primeira com $T_{pico} = 160,7^{\circ}\text{C}$, referente à fusão da IVM, a segunda com $T_{pico} = 192,2^{\circ}\text{C}$ relacionada ao evento de fusão do ABZ. Em seguida, houve uma série de eventos sobrepostos relacionados com a decomposição dos IFAs. Percebe-se que houve uma antecipação dos eventos termodinâmicos relacionados ao ABZ. Em uma análise por DSC de mistura binária, ou multicomponente, pode ser que exista a solubilização do fármaco durante o aquecimento por outro componente da mistura; isto acontece quando um dos IFAs apresenta uma faixa de fusão menor e consegue solubilizar um segundo constituinte

presente numa mistura (OLIVEIRA et al., 2013). Entretanto, o referido sistema será avaliado por outras técnicas analíticas para a averiguação de uma possível interação.

Ao avaliar a curva TG/DTG (Fig. 28b-d), da mistura física binária, observa-se que os eventos térmicos correspondem ao somatório dos eventos térmicos que ocorrem com as substâncias analisadas isoladamente. O primeiro evento correspondeu à primeira etapa de decomposição da IVM ($T_{onset} = 156,3^{\circ}\text{C}$; $\Delta_m=2,7\%$). No segundo, podemos sugerir uma sobreposição do segundo evento de decomposição da IVM e o primeiro evento do ABZ ($T_{onset} = 202,4^{\circ}\text{C}$; $\Delta_m=4,0\%$). As etapas seguintes consistem em uma sobreposição dos eventos de decomposição de ambos os constituintes da mistura. Dessa forma, através das curvas TG/DTG observa-se que não ocorre modificações na estabilidade térmica dos constituintes.

Figura 28 - Curvas DSC e TG/DTG das misturas físicas binárias IVM+ABZ obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)

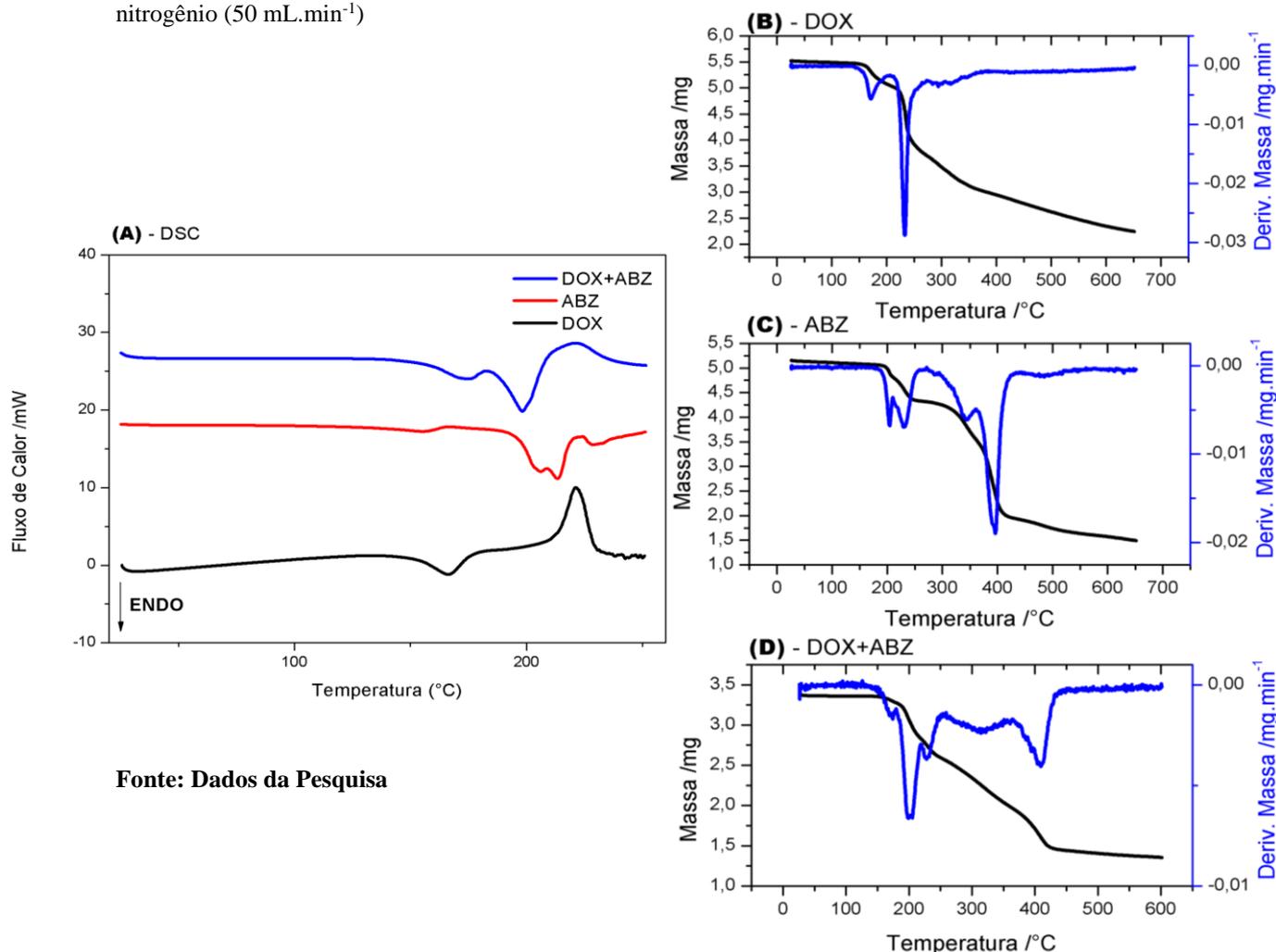


Fonte: Dados da Pesquisa

4.3.1.3 Sistema: DOX+ABZ

Na curva de aquecimento obtida por DSC da mistura física binária da DOX e ABZ (Fig. 29a) foi possível observar a ocorrência de dois picos endotérmicos e um exotérmico. O primeiro evento endotérmico ocorreu entre 139 – 182°C ($T_{pico} = 173,8^\circ\text{C}$), que correspondeu ao pico de fusão a DOX ($T_{pico\ DOX\ Isolado} = 165,5^\circ\text{C}$). O segundo, endotérmico, ocorreu na faixa de 183 – 220°C ($T_{pico} = 198,25^\circ\text{C}$) onde, possivelmente, está relacionado com a fusão do ABZ. O terceiro, exotérmico, está sobreposto com o segundo evento, e, ocorreu entre 208 – 249°C; ($T_{pico} = 220,8^\circ\text{C}$), possivelmente está relacionado com a decomposição tanto da DOX quanto do ABZ. Dessa forma, podemos sugerir uma possível ocorrência de interação entre os constituintes da mistura. As curvas TG/DTG (Fig. 29b-d), foram realizadas para averiguar o efeito da possível interação durante o processo de degradação dos IFAS. O primeiro evento de perda de massa corresponde à primeira etapa de decomposição da DOX ($T_{onset} = 163^\circ\text{C}$; $\Delta_m = 4,14\%$). As curvas mostraram uma sobreposição dos eventos de decomposição de ambos os IFAs.

Figura 29 - Curvas DSC e TG/DTG das misturas físicas binárias IVM+ABZ obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)

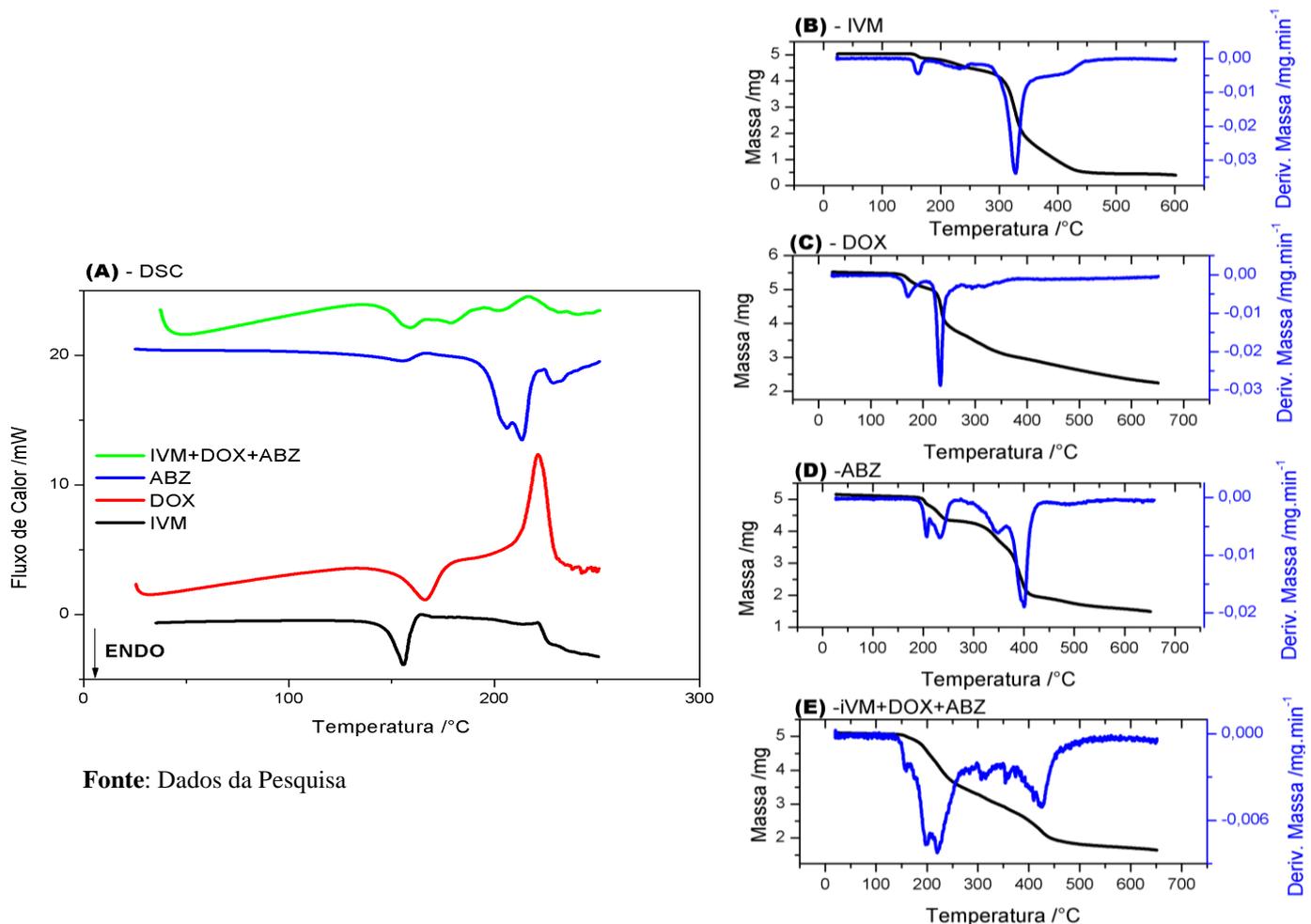


Fonte: Dados da Pesquisa

4.3.1.4 Sistema: IVM+DOX+ABZ

A Figura 30a mostra as curvas DSC da mistura ternária na proporção 1:1:1 (p/p). Foram visualizados três endotermas: a primeira com $T_{pico} = 158,4^{\circ}\text{C}$, está relacionada com a fusão da IVM; a segunda com $T_{pico} = 179,5^{\circ}\text{C}$ pode ser atribuída a carbonização da DOX e a terceira com $T_{pico} = 202,8^{\circ}\text{C}$ provavelmente relacionada a fusão do ABZ (Tabela 12). Também pode ser visualizado um evento exotérmico relacionado com a decomposição da DOX ($T_{pico} = 216,4^{\circ}\text{C}$). Quando se compara com os parâmetros obtidos dos componentes do sistema isolados: o IVM ($T_{pico} = 155,2$), a DOX ($T_{pico} = 165,5$) e o ABZ ($T_{pico} = 208,1$) percebe-se que, os eventos térmicos condizentes ao ponto de fusão da IVM são praticamente sobreponíveis, entretanto observamos um deslocamento para temperatura mais alta do evento de carbonização relacionado com a DOX e uma antecipação do ponto de fusão do ABZ, sugerindo uma possível interação entre os IFAs.

Figura 30 - Curvas DSC da mistura ternária IVM+DOX+ABZ, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio.



Fonte: Dados da Pesquisa

As curvas TG/DTG, (Fig. 30 *b-d*) foram realizadas para avaliar o grau da interação fármaco-fármaco durante o processo de decomposição dos IFAs. Observou-se que a mistura é termicamente estável até 165°C e se decompõe em cinco eventos consecutivos e sobrepostos. ($T_{onset} = 82,55^{\circ}\text{C}$; $E_m = 2,28\%$). Observa-se que o segundo e terceiro evento ocorreram na faixa de 175-279°C e envolveu a decomposição de todos os constituintes da mistura. Diante da complexidade da mistura e da dificuldade de avaliar o comportamento térmico, faz-se necessário avaliar a compatibilidade por outras técnicas analíticas.

4.3.2 Avaliação da compatibilidade de espectroscopia na região do infravermelho médio

Os espectros da IVM, DOX e ABZ e as misturas físicas binárias: IVM+ABZ, DOX+ABZ e a mistura ternária: IVM+DOX+ABZ são representados nas figuras subsequentes.

A Figura 31 evidencia as bandas características dos IFAs que compõem a mistura IVM+ABZ. Assim, ao observar as bandas relacionadas ao grupo funcional ácido carboxílico (absorção entre 1820 a 1630 cm^{-1}) verificamos que as referidas não sofreram alterações de intensidade e/ou desapareceram. Dessa forma podemos concluir que os constituintes da mistura IVM+ABZ são compatíveis.

No tocante à mistura DOX+ABZ (Figura 32) não foram evidenciadas modificações significativas nas principais bandas dos IFAs que constituem a mistura física avaliada. As bandas que surgem em torno de 1730 cm^{-1} (estiramento C=O), 3030 cm^{-1} (estiramento N-H) são as principais bandas referente ao ABZ que, apresentou uma modificação do ponto de fusão nas curvas de DSC, entretanto, através dos espectros de FTIR, não foi constatado como uma incompatibilidade entre os componentes.

O espectro da mistura física ternária IVM+DOX+ABZ são representados na Figura 33. Assim, ao avaliar as bandas características de cada IFA constatamos que não houveram alterações significativas tanto de intensidade quanto de posição. Dessa forma, podemos concluir que os IFAs, são compatíveis entre si.

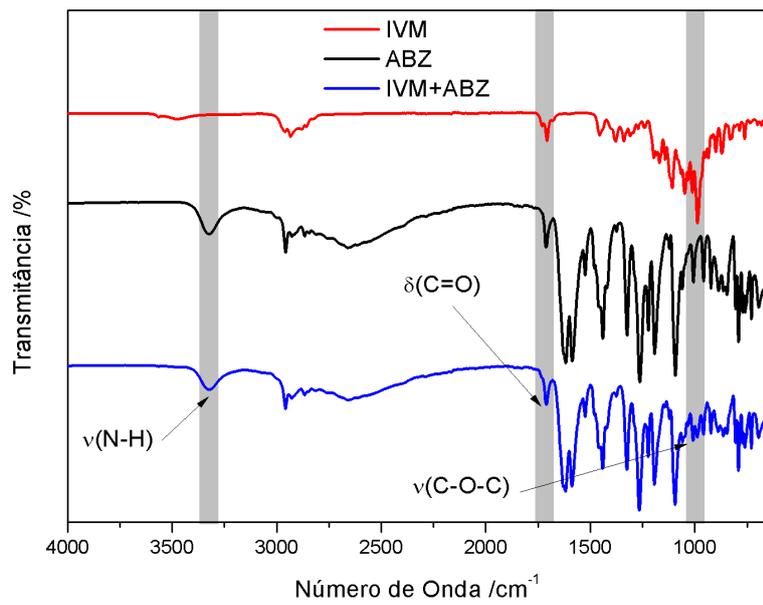


Figura 31 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a mistura física IVM+ABZ

Fonte: Dados da Pesquisa

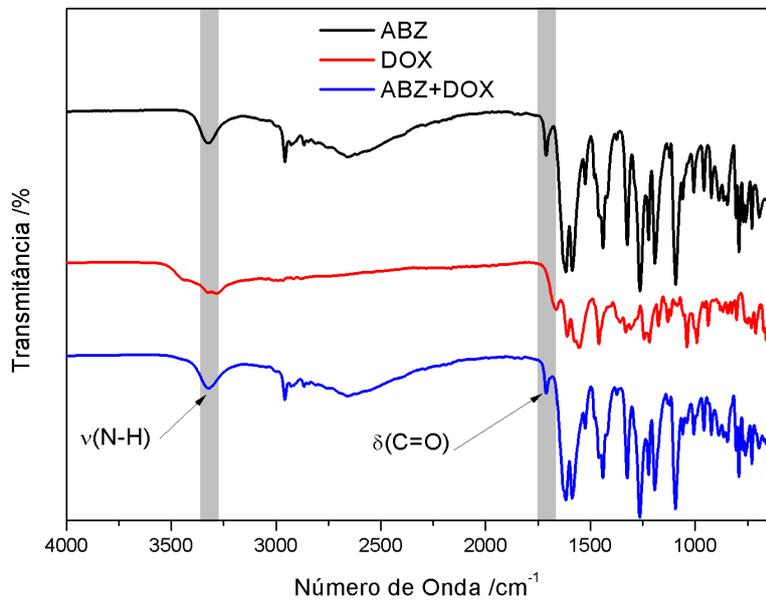


Figura 32 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a mistura física ABZ+DOX

Fonte: Dados da Pesquisa

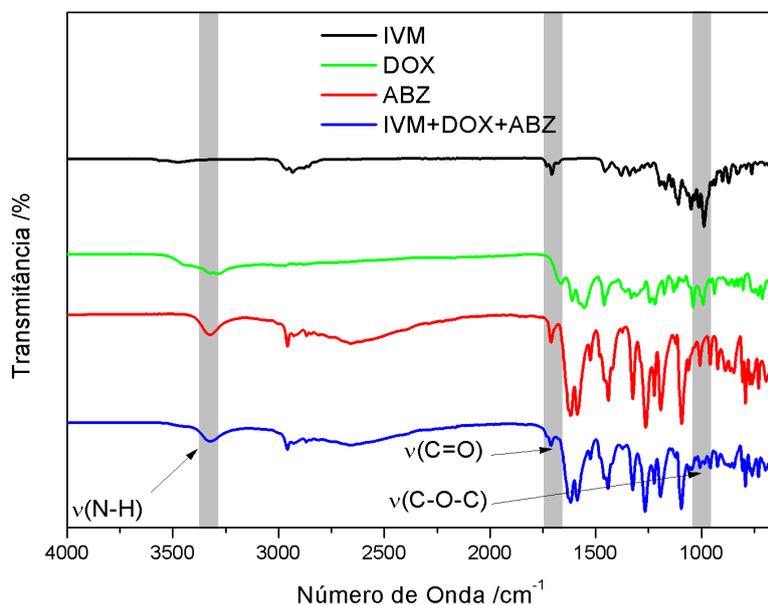


Figura 33 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a mistura física IVM+DOX+ABZ

Fonte: Dados da Pesquisa

4.4 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FARMACO-EXCIPIENTE ENTRE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL E ADJUVANTES TECNOLÓGICOS DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

Conforme demonstrado no item 3.1.5 (Protocolo de Estudo), inicialmente foi realizado um 'screening' por análise térmica (DSC) com o intuito de avaliar a ocorrência de possíveis interações, sejam químicas ou físicas entre os IFA's e os excipientes farmacêuticos selecionados neste trabalho (CHADHA; BHANDARI, 2014a; FERNANDES et al., 2016; SILVA et al., 2016a)

Com o intuito de organizar os dados obtidos este item será organizado nas misturas binárias de cada IFA e os excipientes e uma mistura ternária dos fármacos com cada excipiente empregado

4.4.1 Estudo de compatibilidade por análise térmica: ivermectina e excipientes

Os dados das curvas DSC das misturas binárias entre o IVM e os excipientes farmacêuticos selecionados (LAC, AMD, CMC, AmPG, AmGS, CCS, EstMG, Aero, CMNa, TAL, PVP) estão representados na tabela 13.

4.4.1.1 Sistema: IVM+LAC

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da IVM+LAC (Fig.34a), pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco possuem características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 13). Observou-se um deslocamento da endoterma de fusão da IVM ($T_{pico} = 163,64^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 155,2$), e a mistura. Porém, em relação à lactose as variações dos eventos endotérmicos foram mais significativas. Observou-se um deslocamento e uma redução da intensidade dos picos de desidratação ($T_{pico} = 142,9^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = 63,21 \text{ J.g}^{-1}$) e de fusão da lactose ($T_{pico} = 205,9^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = 75,29 \text{ J.g}^{-1}$), sugerindo assim, uma possível interação entre os mesmos.

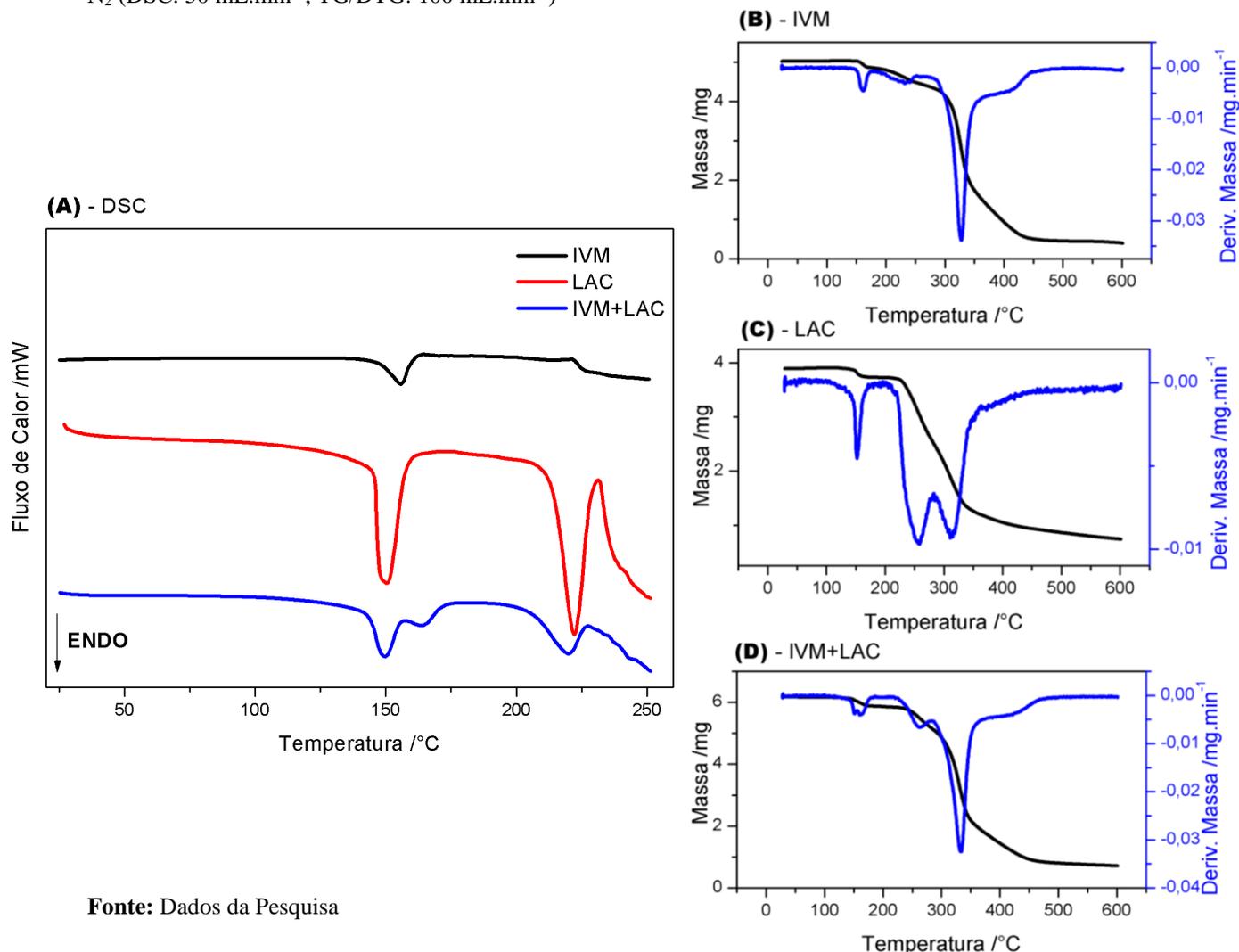
Tabela 13 - Dados Termoanalíticos das misturas binárias farmaco:excipientes entre o IVM e excipientes selecionados

Amostras	Curvas DSC					
	T _{onset} /°C	T _{pico} /°C	T _{endset} /°C	ΔH /J.g ⁻¹	ΔT _{decomposição} /°C	ΔH _{decomposição} /J.g ⁻¹
<i>Fármaco</i>						
IVM	134,0	155,2	165,0	-77,50	178-225	-17,80
<i>Fármaco-Excipiente</i>						
IVM:LAC	156,8	162,1	176,0	-31,97	198-227	-79,80
IVM:AMD	143,3	160,2	177,26	-31,45	223-242	-4,88
IVM:CMC	141,8	161,7	172,8	-30,05	193-238	-6,88
IVM:AmPG	150,9	160,80	168,65	-50,41	229-239	-34,54
IVM:AmGS	149,6	162,2	170,4	-31,41	229-241	-10,80
IVM:CCS	151,4	159,3	171,32	-42,55	228-241	-18,43
IVM:EstMG	150,4	157,9	165,17	-14,06	221-231,29	-2,92
IVM:Aero	151,47	162,4	173,50	-34,43	-	-
IVM:CMNa	151,40	161,0	171,3	-35,91	224-241	-13,81
IVM:CrosPVP	145,6	159,2	165,5	-18,35	-	-
IVM:HPMC	144,0	159,8	164,6	-39,51	211-226	-5,12
IVM:LSS	153,4	159,4	179,6	-43,52	185-207	-14,75
IVM:TAL	152,2	159,2	172,81	-22,53	-	-
IVM:PVP	149,8	161,3	189,3	-61,34	-	-

Fonte: Dados da Pesquisa;

Na curva TG/DTG (Figura 34b-d), os eventos térmicos referentes ao IFA bem como o adjuvante tecnológico ocorrem em temperaturas próximas aquelas em que ocorrem para cada componente da mistura binária indicando dessa forma que não há interação entre os componentes da mistura.

Figura 34 - Curvas DSC da IVM, LAC e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ (DSC: 50 mL.min⁻¹; TG/DTG: 100 mL.min⁻¹)



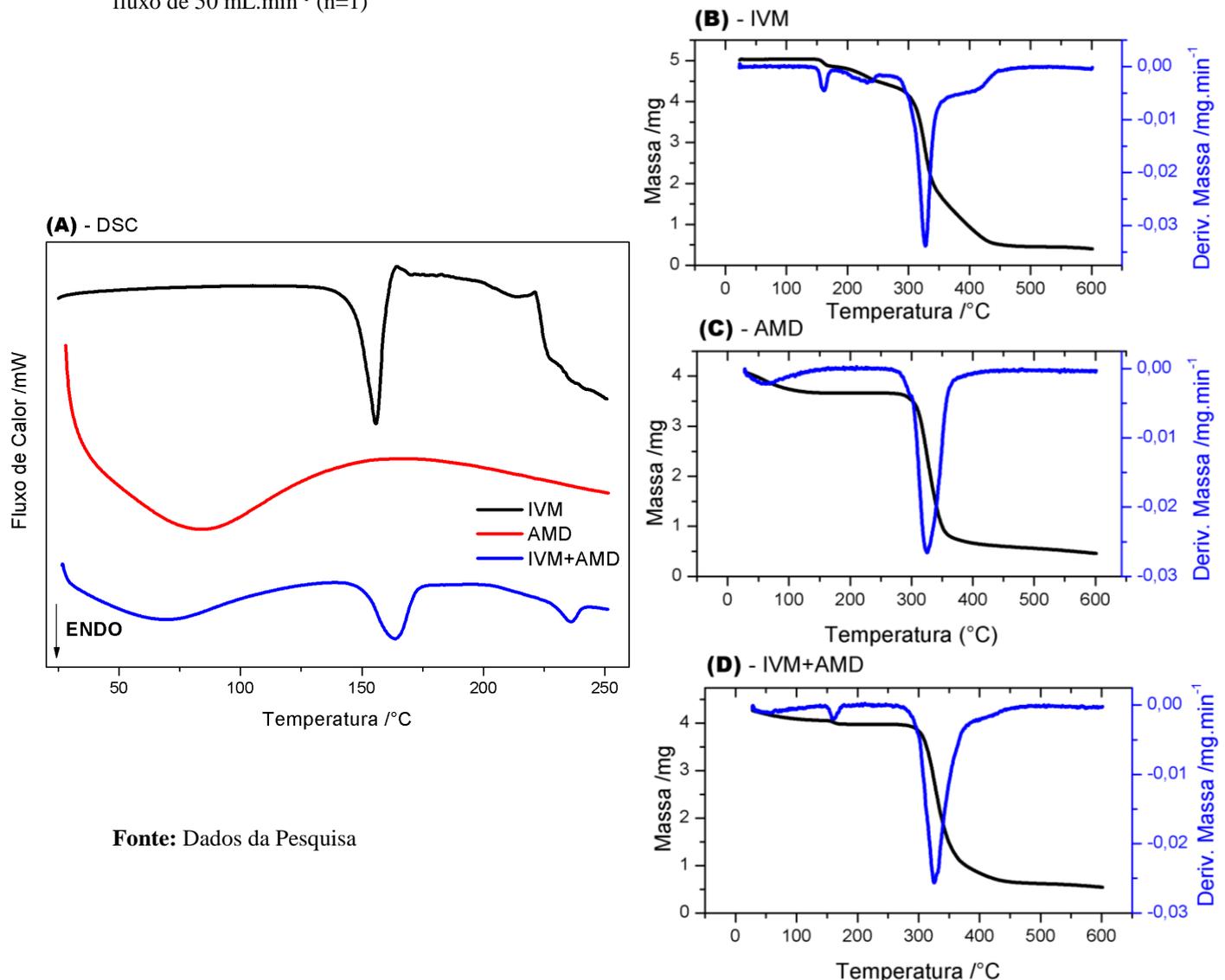
Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.1.2 Sistema IVM+AMD

Na curva de aquecimento obtida por DSC da mistura binária do IVM e amido de milho (Fig. 35a) foi visualizado três endotermas: a primeira com $T_{pico} = 61,13^{\circ}\text{C}$; a segunda com $T_{pico} = 168,70^{\circ}\text{C}$ e a terceira com $T_{pico} = 269,20^{\circ}\text{C}$ (Tabela 13).

Quando se comparou com os parâmetros obtidos dos componentes do sistema isolados: o IVM ($T_{pico} = 157,60$) e o amido ($T_{pico}(\text{gelatinização}) = 71,54^{\circ}\text{C}$ e $T_{pico}(\text{decomposição}) = 271,44^{\circ}\text{C}$) percebeu-se que, os eventos térmicos condizentes ao ponto de fusão do fármaco eram praticamente sobreponíveis, sugerindo compatibilidade entre eles. No tocante aos eventos do amido, observou-se que o evento referente à gelatinização estavam reduzidos e apresentaram um deslocamento para uma temperatura mais baixa (Tabela 11).

Figura 35 - Curvas DSC da IVM, AMD e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



Fonte: Dados da Pesquisa

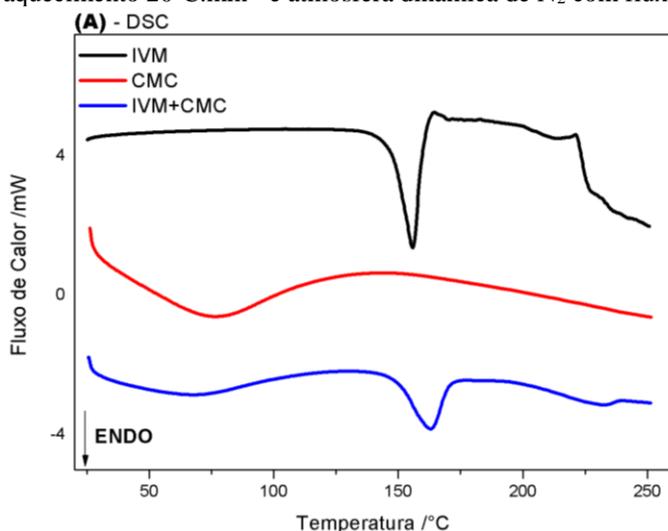
Na curva TG/DTG (Figura 35b-d), os eventos térmicos relacionados ao fármaco e ao excipiente farmacêutico foram observados nas temperaturas próximas aquelas em que ocorreram para cada componente da mistura binária (Figura 35 b-c) indicando dessa forma que não houve incompatibilidade entre os componentes da mistura.

4.4.1.3 Sistema: IVM+CMC

Na curva DSC (Fig. 36a) da mistura física binária IVM+CMC, observou-se três endotermas, a primeira referente ao processo de gelatinização do amido ($\Delta T = 52\text{--}121^\circ\text{C}$), a segunda condiz com o evento de fusão da IVM ($T_{\text{pico}}=161,7^\circ\text{C}$), e, a terceira com a etapa de

decomposição ($\Delta T = 193\text{-}238^\circ\text{C}$) (Tabela 02). Quando se comparou aos parâmetros obtidos pelo amido (Tabela 11) de forma isolada, observou-se que os eventos térmicos na curva correspondem ao somatório dos eventos térmicos que ocorrem com as substâncias analisadas isoladamente. Dessa forma podemos sugerir que não houve interação entre os componentes da mistura.

Figura 36 - Curvas DSC IVM, CMC e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento $20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de N_2 com fluxo de $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ($n=1$)

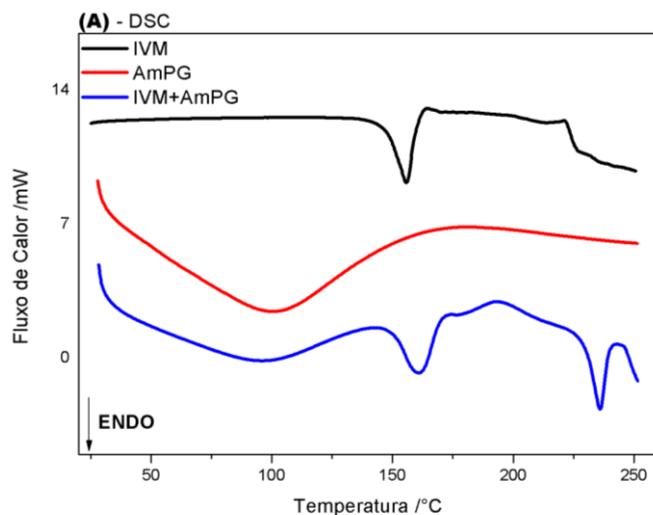


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.1.4 Sistema: IVM+AmPG

A curva DSC da mistura IVM:AmPG (Fig. 37a) evidenciou um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura entre 30 e 125°C ($\Delta H = -45,80\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$). Após esse evento a amostra permaneceu estável até 150°C . O segundo, está relacionado com a fusão da IVM ($T_{\text{pico}} = 160,25$). Os eventos subsequentes estão relacionados com a decomposição tanto da IVM quanto da AmPG. Diante das curvas apresentadas, podemos inferir que não há incompatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 37 - Curvas DSC da IVM, do AmPG e da Mistura Física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

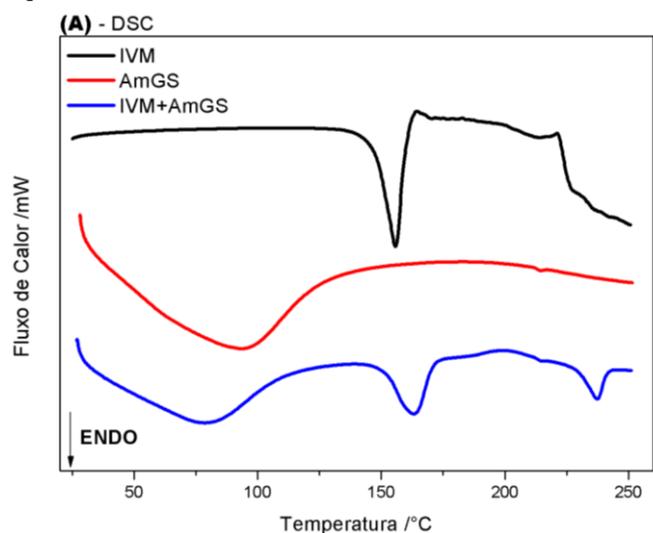


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.1.5 Sistema: IVM+AMGS

A curva DSC da mistura IVM:AmGS (Fig. 34) evidenciou um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura entre 30 e 135°C ($T_{\text{pico}} = 160,25$; $\Delta H = -31,41 \text{ J.g}^{-1}$), referente a gelatinização do AmGS. Após esse evento, a amostra permaneceu estável até 150°C. O segundo, está relacionado com a fusão da IVM ($T_{\text{pico}} = 160,25$; $\Delta H = -31,41 \text{ J.g}^{-1}$). Os eventos subsequentes estavam relacionados com a decomposição tanto da IVM quanto da AmPG. Diante das curvas apresentadas, podemos inferir que não houve incompatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 38 - Curvas DSC da IVM, AmGS e da Mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

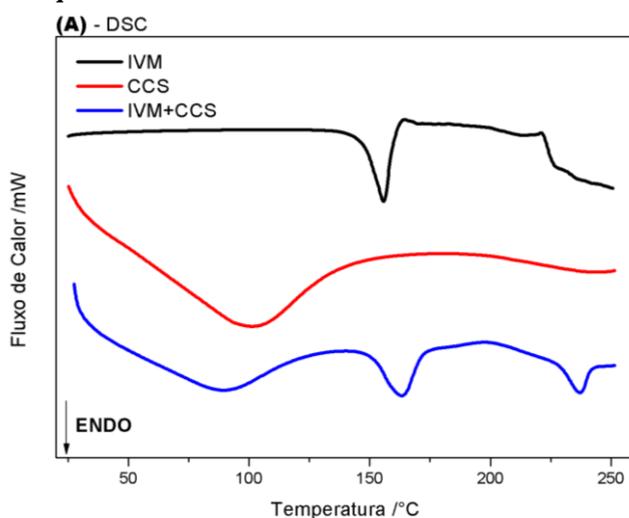


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.1.6 Sistema: IVM+CCS

A curva DSC da mistura IVM:CCS (Fig. 39) evidenciou um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura entre 30 e 137°C ($T_{\text{pico}} = 89,4$; $\Delta H = -264,65 \text{ J.g}^{-1}$), referente a desidratação do CCS. Na sequência, ocorreu o segundo evento endotérmico relacionado com a fusão da IVM ($T_{\text{pico}} = 160,25$; $\Delta H = -31,41 \text{ J.g}^{-1}$). Os eventos subsequentes foram relacionados com a decomposição tanto da IVM quanto da AmPG. Diante das curvas apresentadas, podemos inferir que não houve incompatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 39 - Curvas DSC da IVM, CCS e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento $20^\circ\text{C.min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de N_2 com fluxo de 50 mL.min^{-1} ($n=1$)

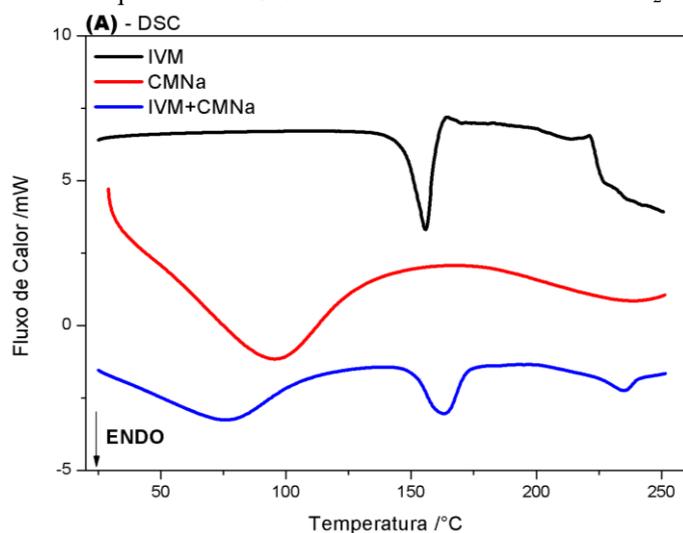


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.1.7 Sistema: IVM+CMNa

A curva DSC da mistura IVM:CMNa (Fig. 40) evidenciou um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura entre 30 e 106°C ($T_{\text{pico}} = 76,05$; $\Delta H = -147,96 \text{ J.g}^{-1}$), referente a desidratação do CMNa. Após esse evento a amostra permaneceu estável até 150°C. O segundo, foi relacionado com a fusão da IVM ($T_{\text{pico}} = 163,24$; $\Delta H = -36,08 \text{ J.g}^{-1}$). Os eventos subsequentes estavam relacionados com a decomposição tanto da IVM quanto da CMNa. Diante das curvas apresentadas, podemos inferir que não houve incompatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 40 - Curvas DSC da IVM, CMNa e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

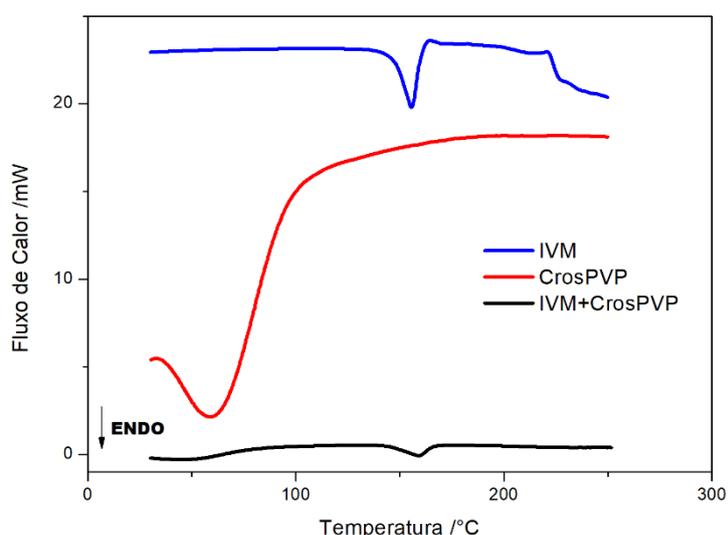


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.1.8 Sistema: IVM+CrosPVP

A curva DSC da mistura IVM:CrosPVP (Fig. 41) evidenciou um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura entre 38 e 81°C ($T_{\text{pico}} = 54,3$; $\Delta H = -63,33 \text{ J.g}^{-1}$), referente a desidratação do CrosPVP. O segundo evento, iniciou apenas em 145,6°C, e, esteve relacionado com a fusão da IVM ($T_{\text{pico}} = 159,2$; $\Delta H = -18,35 \text{ J.g}^{-1}$). Assim, podemos inferir que não houve incompatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 41 - Curvas DSC da IVM, CrosPVP e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

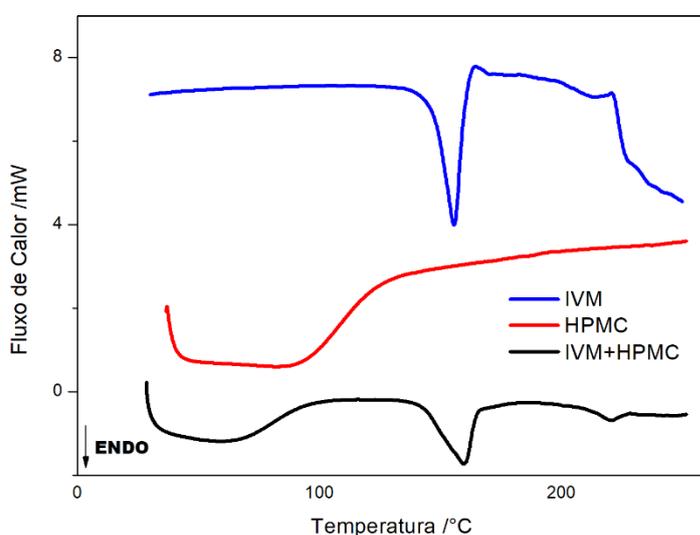


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.1.9 Sistema: IVM+HPMC

A curva DSC da mistura IVM:HPMC (Fig. 42) mostrou três eventos endotérmicos. O primeiro evento ocorreu entre 30 e 96°C ($T_{\text{pico}} = 59,2$; $\Delta H = -97,03 \text{ J.g}^{-1}$), referente a perda de água de superfície do HPMC. A segunda endoterma esteve relacionada ao processo de fusão da IVM ($T_{\text{pico}} = 159,83$; $\Delta H = -39,5 \text{ J.g}^{-1}$). O terceiro ocorreu na faixa de temperatura entre 211-226°C ($T_{\text{pico}} = 220,6$; $\Delta H = -5,12 \text{ J.g}^{-1}$). Dessa forma podemos sugerir que não houve incompatibilidade entre o IFA e o adjuvante tecnológico da mistura analisada.

Figura 42 - Curvas DSC da IVM, HPMC e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento $20^\circ\text{C.min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de N_2 com fluxo de 50 mL.min^{-1} ($n=1$)

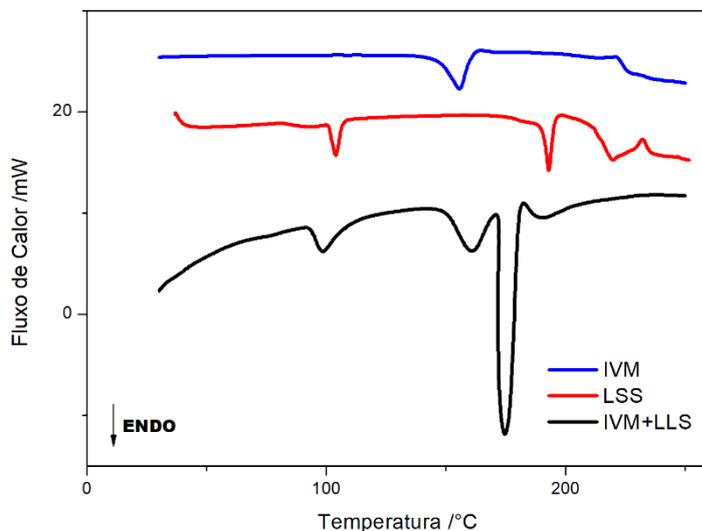


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.1.10 Sistema: IVM+ LSS

A curva DSC da mistura IVM: LSS (Fig. 43) mostrou três eventos térmicos. O primeiro ocorreu na faixa de temperatura entre 94 e 107°C ($T_{\text{pico}} = 98,6$; $\Delta H = -20,6 \text{ J.g}^{-1}$), e pode ser atribuída a o LSS. O segundo evento ocorreu entre 153-179°C, e, correspondeu a fusão da IVM ($T_{\text{pico}} = 159,4$; $\Delta H = -43,52 \text{ J.g}^{-1}$). A terceira endoterma da curva DSC foi registrada entre 174-179°C ($T_{\text{pico}} = 174,85$; $\Delta H = -82,16 \text{ J.g}^{-1}$ e pode ser atribuída a decomposição do LSS. Dessa forma sugere-se que não houve incompatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 43 - Curvas DSC da IVM, LSS e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

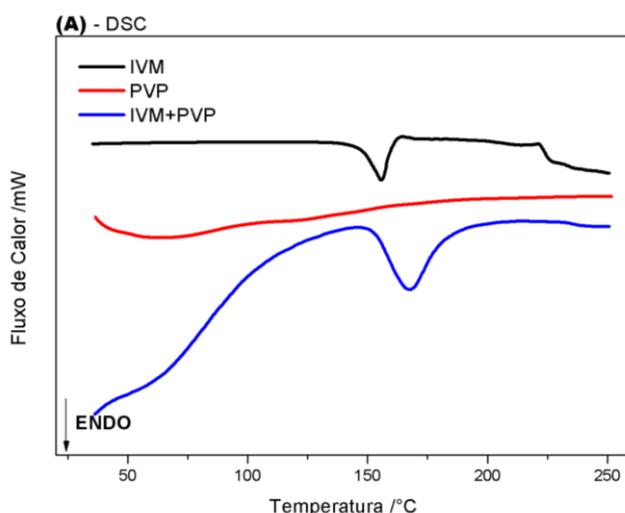


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.1.11 Sistema: IVM+PVP-K30

A curva DSC da mistura IVM:PVP-K30 (Fig. 44) evidenciou um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura entre 30 e 116°C ($T_{\text{pico}} = 57,8$; $\Delta H = -74,45 \text{ J.g}^{-1}$), referente a desidratação do PVP-K30. Após esse evento a amostra permaneceu estável até 150°C. O segundo, esteve relacionado com a fusão da IVM ($T_{\text{pico}} = 163,24$; $\Delta H = -36,08 \text{ J.g}^{-1}$). Os eventos subsequentes estavam relacionados com a decomposição tanto da IVM quanto da CMNa. Diante das curvas apresentadas, podemos inferir que não houve incompatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 44 - Curvas DSC da IVM, PVP e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

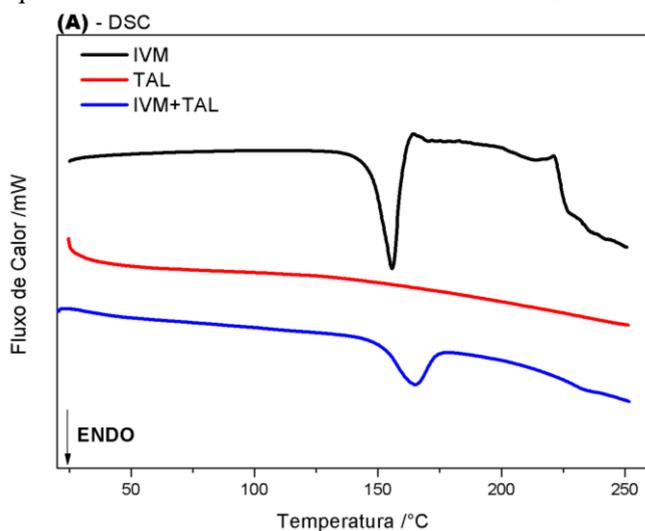


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.1.12 Sistema: IVM+TAL

Na curva DSC da mistura física IVM+TAL (Fig. 45), não foi constatada qualquer alteração significativa dos valores de T_{pico} do evento térmico de fusão do fármaco na mistura (Tabela 13).

Figura 45 - Curvas DSC da IVM+TAL e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

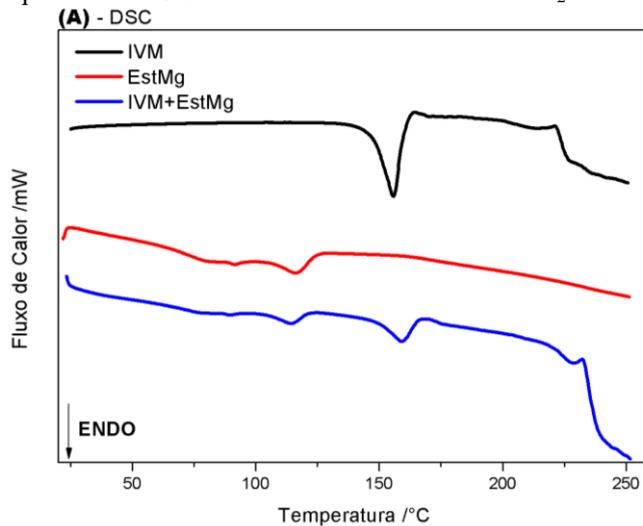


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.1.13 Sistema: IVM+EstMg

A curva DSC da mistura IVM+EstMg (Fig. 46) evidenciou um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura entre 30 e 92°C ($T_{pico} = 90,1$; $\Delta H = -7,4 \text{ J.g}^{-1}$), referente a desidratação do PVP-K30. O segundo evento ocorreu entre 105 e 120°C ($T_{pico} = 114,9$; $\Delta H = -7,45 \text{ J.g}^{-1}$). O terceiro, está relacionado com a fusão da IVM ($T_{pico} = 159,25$; $\Delta H = -16,51 \text{ J.g}^{-1}$). Os eventos subsequentes estão relacionados com a decomposição tanto da IVM quanto do EstMg. Diante das curvas apresentadas, podemos inferir que não houve incompatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 46 - Curvas DSC da IVM, EstMg e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

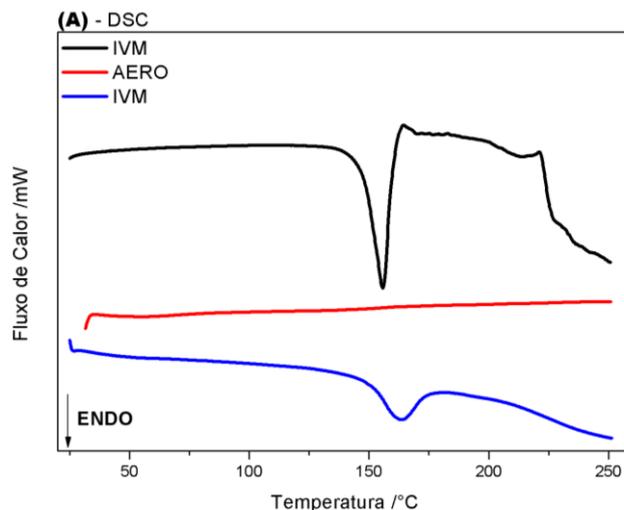


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.1.14 Sistema: IVM+Aero

Na curva DSC da mistura física IVM+Aero (Fig. 47), não foi constatada qualquer alteração significativa dos valores de T_{pico} do evento térmico de fusão do fármaco na mistura (Tabela 13).

Figura 47 - Curvas DSC da IVM, AERO e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.2 Estudo de compatibilidade por análise térmica: doxiciclina e excipientes

Os dados das curvas DSC das misturas binárias entre o DOX e os excipientes farmacêuticos selecionados (LAC, AMD, CMC, AmPG, AmGS, CCS, EstMG, Aero, CMNa, HPMC, CrosPVP, LSS, TAL, PVP) estão representados na tabela 14.

4.4.2.1 Sistema: DOX+LAC

Na curva DSC, correspondente à mistura física binária da DOX+LAC (Fig.48a) pode-se observar, que os eventos térmicos, no sistema, relacionados ao fármaco apresentaram características, próximas, ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 14). Observou-se um deslocamento, da endoterma de fusão da DOX ($T_{pico} = 173,6^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise deste composto de forma isolada ($T_{pico} = 165,5$), e a mistura. Porém, em relação à lactose as variações dos eventos endotérmicos foram mais significativas. Observou-se um deslocamento para temperatura mais baixa dos picos de fusão da lactose ($T_{pico} = 205,9^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = 75,29 \text{ J.g}^{-1}$), com uma série de eventos sobrepostos com a decomposição da DOX. Vale ressaltar que o evento de degradação deste IFA é bastante exotérmico o que pode ter contribuído para essa alteração no perfil de decomposição da lactose. Dessa forma podemos observar uma possível interação entre os mesmos.

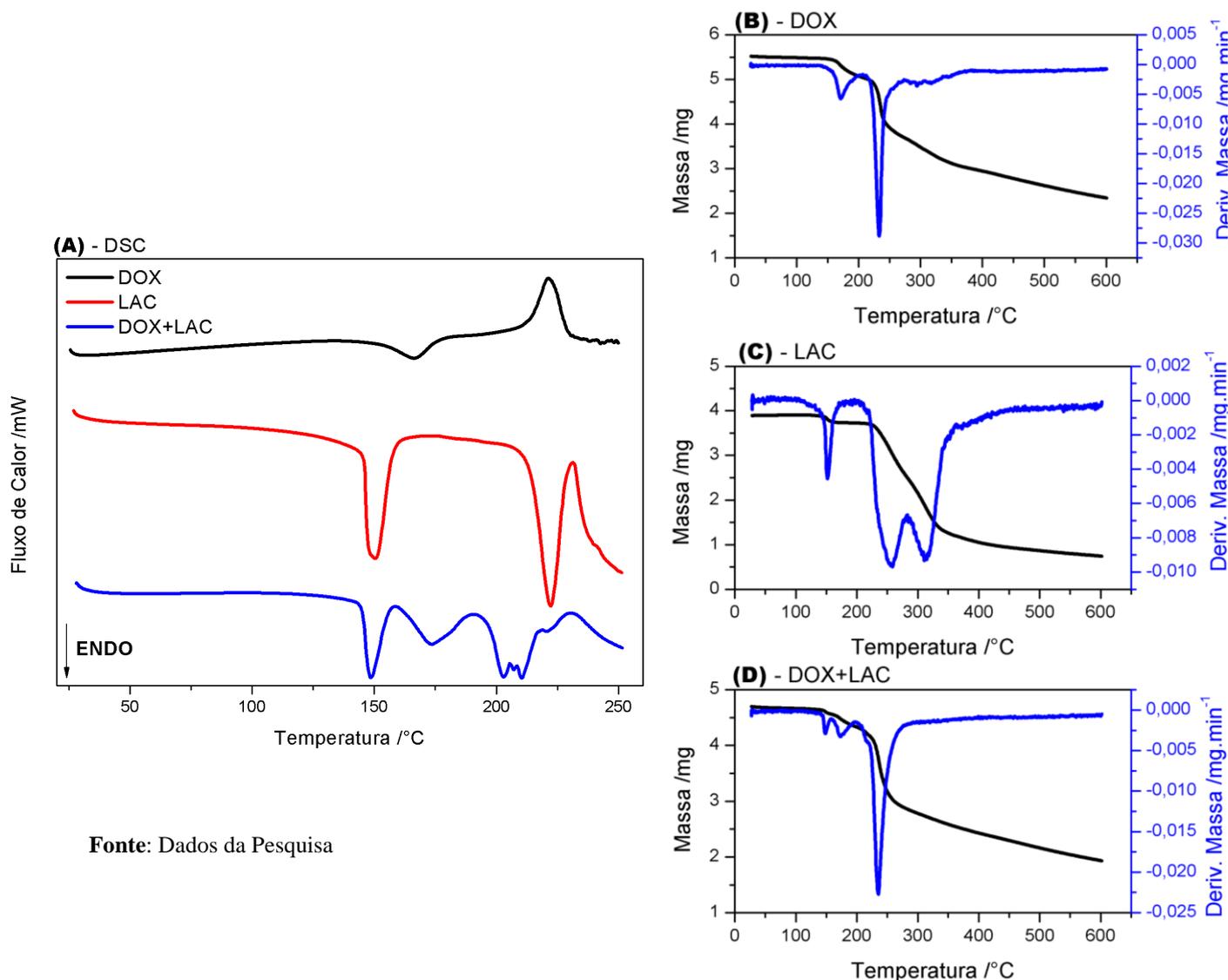
As curvas TG/DTG (Fig. 48b-d), mostraram que esta substância é termicamente estável até aproximadamente 143°C . A partir dessa temperatura, a mistura física perdeu massa em quatro etapas. O primeiro evento, aconteceu entre 145 e 157°C ($T_{picoDTG} = 148^{\circ}\text{C}$; $\Delta m\% = 1,6$), referente ao primeiro evento da lactose, relacionado com a perda de água por desidratação da lactose. O segundo evento se processou entre 162 e 195°C , e pode ser relacionado, com o primeiro evento de perda de massa da DOX ($T_{picoDTG} = 173^{\circ}\text{C}$; $\Delta m\% = 4,4$). O terceiro evento, está relacionado com a fusão da lactose ($T_{picoDTG} = 216^{\circ}\text{C}$; $\Delta m\% = 3,3$). No quarto evento, observamos que o mesmo representou o principal evento de perda de massa, e está correlacionado com a degradação da DOX ($T_{picoDTG} = 234^{\circ}\text{C}$; $\Delta m\% = 23,7$). Assim, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva uma incompatibilidade química.

Tabela 14 - Dados Termoanalíticos das misturas binárias farmaco:excipientes entre o DOX e excipientes selecionados

Amostras	Curvas DSC					
	T _{onset} /°C	T _{pico} /°C	T _{endset} /°C	ΔH /J.g ⁻¹	ΔT _{decomposição} /°C	ΔH _{decomposição} /J.g ⁻¹
<i>Fármaco</i>						
DOX	141,1	168,8	186,5	-86,1	220-245	110,6
<i>Fármaco-Excipiente</i>						
DOX:LAC	161,0	168,25	187,2	-44,7	222-242	50,67
DOX:AMD	156,0	169,61	188,6	--38,0	222-239	70,10
DOX:AmPG	161,3	167,1	177,8	-38,7	220-238	49,50
DOX:AmGS	160,0	169,4	181,6	-47,14	221-237	45,24
DOX:CMC	162,9	172,5	177,9	-35,2	219-240	40,99
DOX:CCS	162,1	170,8	179,2	-32,36	220-242	41,65
DOX:CMNa	159,8	168,3	174,7	-30,2	221-238	29,39
DOX:CrosPVP	153,4	170,06	177,63	-65,97	213-229	86,67
DOX:HPMC	153,5	168,1	175,3	-25,67	218-230	36,89
DOX:LSS	156,6	169,0	176,17	-30,8	184-191	29,1
DOX:PVP	148,4	169,5	181,0	-38,0	222-240	79,44
DOX:Aero	152,2	168,7	180,2	-38,35	219-248	31,12
DOX:EstMG	151,1	168,8	179,0	-33,74	220-247	35,97
DOX:TAL	160,0	170,3	178,0	-42,63	223-240	86,70

Fonte: Dados da Pesquisa

Figura 48 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ (DSC: 50 mL.min⁻¹; TG/DTG: 100 mL.min⁻¹)



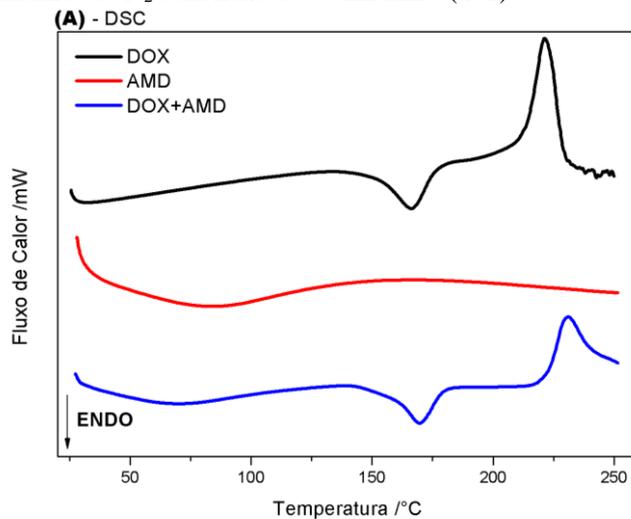
Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.2.2 Sistema: DOX+AMD

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da DOX+AMD (Fig.49a) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco possuem características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 14). Observou-se um deslocamento da endoterma de fusão da DOX ($T_{pico} = 169,1^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados à análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 165,5$), e a mistura. Entretanto em relação ao amido foi possível observar uma pequena variação no principal evento endotérmico do excipiente. Observou-se um deslocamento para temperatura mais baixa do evento referente a gelatinização do amido ($T_{pico} = 70,23^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -$

141,27 J.g⁻¹), porém não foi observado modificações no perfil da DOX.. Dessa forma com base nos dados apresentados pelas curvas termoanalíticas podemos supor a compatibilidade entre os

Figura 49 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

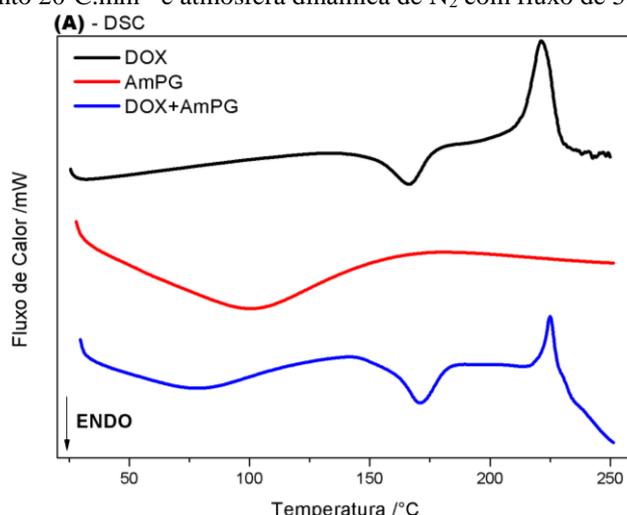


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.2.3 Sistema: DOX+AMPG

Na curva DSC, correspondente à mistura física binária, da DOX+AmPG (Fig.50a) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco, evidenciaram características próximas, ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 14). Observou-se um deslocamento da endoterma de fusão da DOX ($T_{pico} = 167,06^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 165,5$), e a mistura. Em relação ao AmPG as variações dos eventos endotérmicos não foram significativas. Observou-se que a temperatura de gelatinização do AmPGC presente na mistura física apresentou um comportamento semelhante quando a mesma foi avaliada de forma isolada ($T_{pico} = 78,19^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -63,28 \text{ J.g}^{-1}$). No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos observar uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 50 - Curvas DSC da DOX, AmPG e mistura física faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



Fonte: Dados da Pesquisa

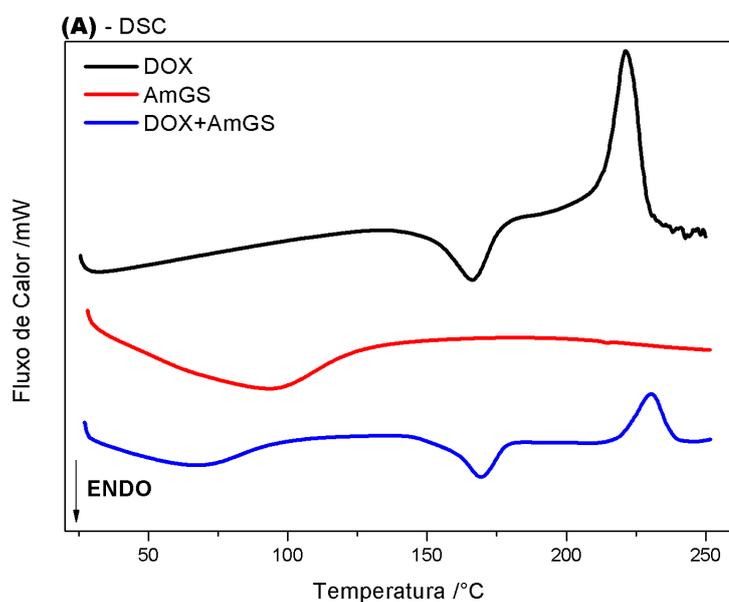
4.4.2.4 Sistema: DOX+AmGS

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da DOX+AmGS (Fig.51a) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco apresentaram características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 14). Observou-se um deslocamento da endoterma, de fusão da DOX ($T_{pico} = 169,31$), para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 165,5$), e a mistura. No tocante ao excipiente AmGS, as variações dos eventos endotérmicos foram bem evidentes. Observou-se uma antecipação da temperatura de gelatinização do AmGS, presente na mistura física quando comparado com a mesma de forma isolada ($T_{pico} = 93,57^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -202,63 \text{ J.g}^{-1}$). No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações significativas.

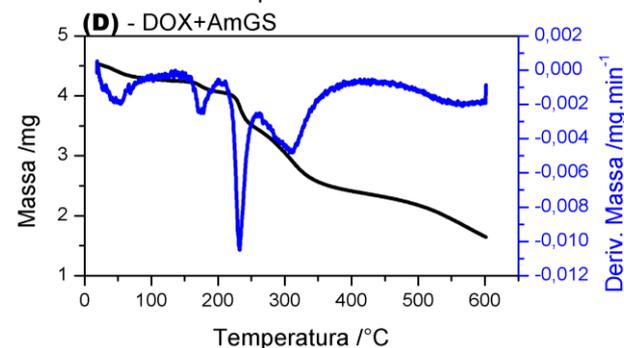
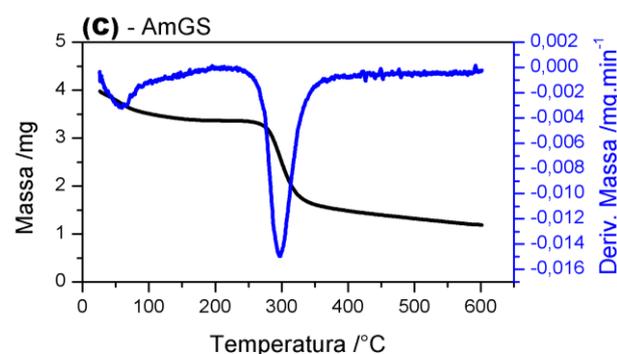
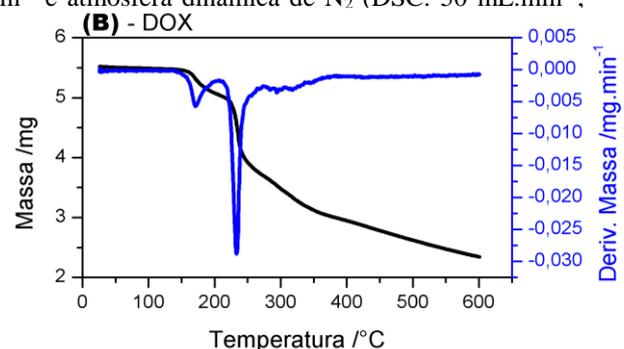
As curvas TG/DTG (Fig. 51b-d), mostraram que a mistura física perdeu massa em quatro etapas. O primeiro evento aconteceu entre 30 e 90°C ($T_{picoDTG} = 48^{\circ}\text{C}$; $\Delta m\% = 4,2$), referente ao processo de gelatinização do amigo resultante da perda de água por desidratação. O segundo evento, se processou entre 162 e 185°C relacionado com o primeiro evento, de perda de massa da DOX ($T_{picoDTG} = 175^{\circ}\text{C}$; $\Delta m\% = 4,0$). No terceiro observamos que o mesmo representou o principal evento de perda de massa e está correlacionado com a degradação da DOX ($T_{picoDTG} = 232^{\circ}\text{C}$; $\Delta m\% = 14,2$). O quarto evento está relacionado com a decomposição do AmPG ($T_{picoDTG} = 298^{\circ}\text{C}$; $\Delta m\% = 16,8$). Assim, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura,

entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a incompatibilidade química.

Figura 51 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ (DSC: 50 mL.min⁻¹; TG/DTG: 100 mL.min⁻¹)



Fonte: Dados da Pesquisa

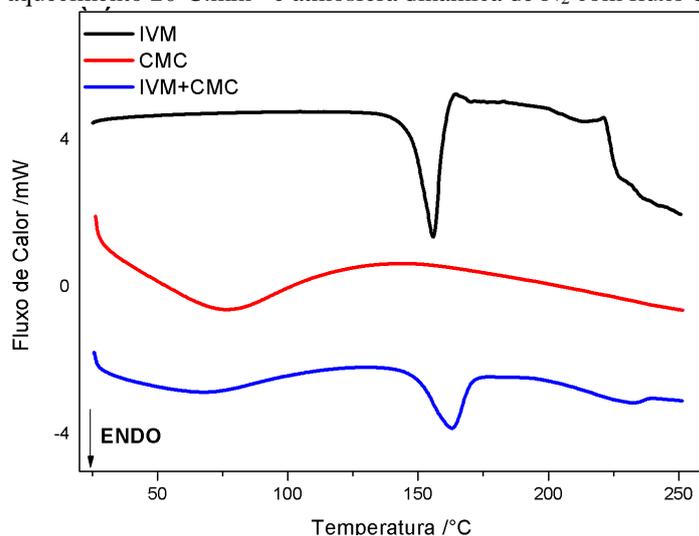


4.4.2.5 Sistema: DOX+CMC

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da DOX+CMC, (Fig.52a) observou-se que os eventos térmicos, neste sistema relacionados ao fármaco apresentaram características, próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 14). Observou-se um deslocamento, da endoterma de fusão da DOX ($T_{pico} = 172,46^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 165,5$), e a mistura. Porém, em relação à CMC as variações dos eventos endotérmicos não foram significativas. A temperatura de desidratação da CMC por perda de água, presente na mistura física apresentou um comportamento semelhante quando a mesma foi avaliada de

forma isolada ($T_{pico} = 75,09^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -132,669 \text{ J.g}^{-1}$). No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos observar uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 52 - Curvas DSC da IVM, CMC e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento $20^{\circ}\text{C.min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de N_2 com fluxo de 50 mL.min^{-1} ($n=1$)



Fonte: Dados da Pesquisa

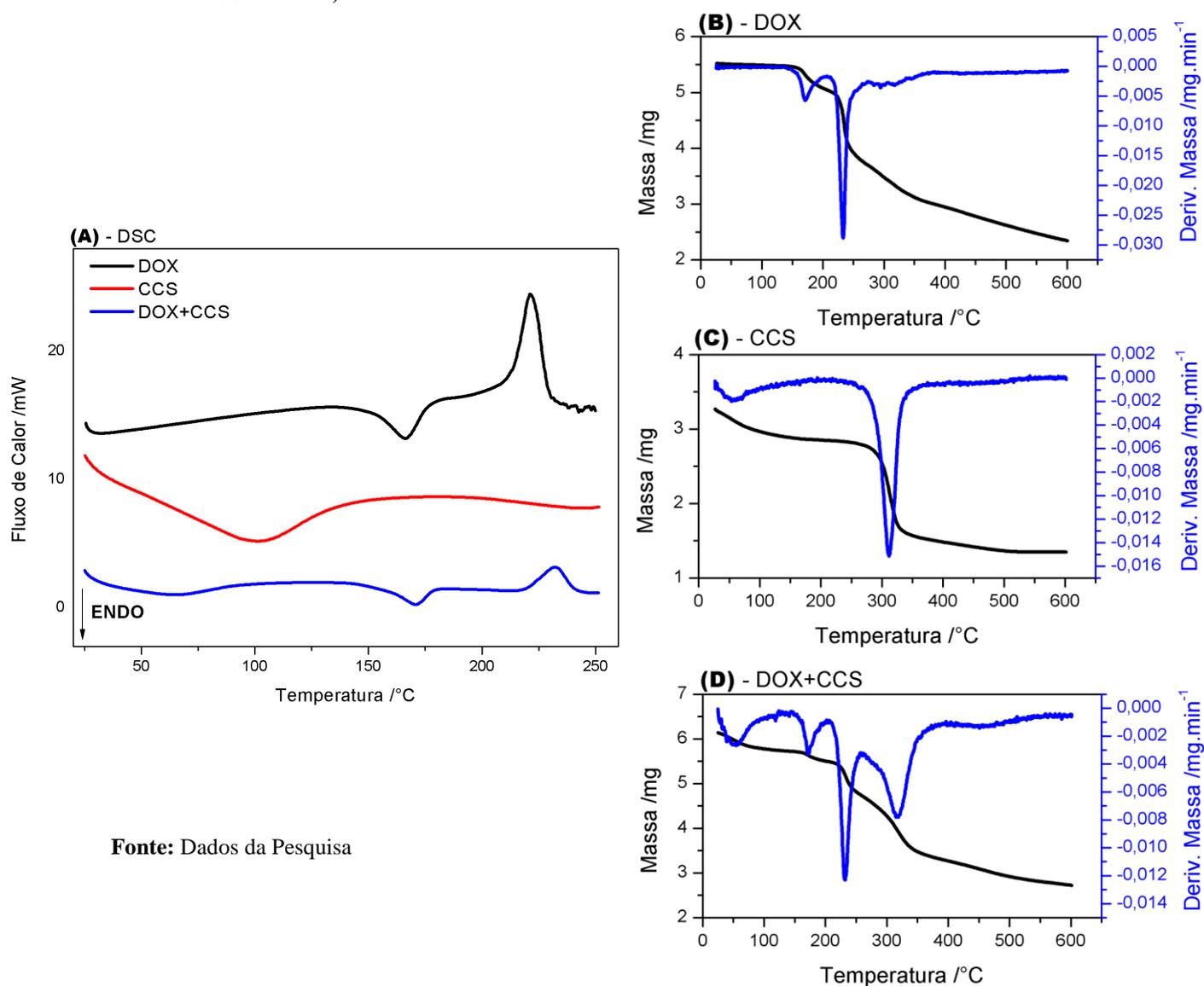
4.4.2.6 Sistema: DOX+CCS

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da DOX+CCS, (Fig.53a) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco mostraram características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 14). Observou-se um deslocamento da endoterma de fusão da DOX ($T_{pico} = 170,83^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 165,5$) e a mistura. Porém, em relação à CCS apresentou variações nos eventos endotérmicos. Observou-se que a temperatura de desidratação da CCS por perda de água, presente na mistura física, apresentou uma antecipação do referido evento termodinâmico ($T_{pico} = 75,09^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -132,669 \text{ J.g}^{-1}$). No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos observar uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

As curvas TG/DTG (Fig. 53b-d), mostraram que a mistura física perdeu massa em quatro etapas. O primeiro evento aconteceu entre 35 e 109°C ($T_{picoDTG} = 49,8^{\circ}\text{C}$; $\Delta_m\% = 4,8$), referente ao processo da perda de água por desidratação. O segundo evento se processou entre 162 e 184°C relacionado com o primeiro evento de perda de massa da DOX ($T_{picoDTG} = 174^{\circ}\text{C}$; $\Delta_m\% = 3,1$). No terceiro observamos que o mesmo apresentou uma perda de massa rápida e está

correlacionado com a degradação da DOX ($T_{\text{picoDTG}} = 232^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 12,7$). O quarto evento, principal evento de perda de massa, está relacionado com a decomposição do CCS ($T_{\text{picoDTG}} = 313^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 19,1$). Assim, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a incompatibilidade química.

Figura 53 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C ; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C ; ambos com razão de aquecimento $20^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de N_2 (DSC: $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; TG/DTG: $100\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)

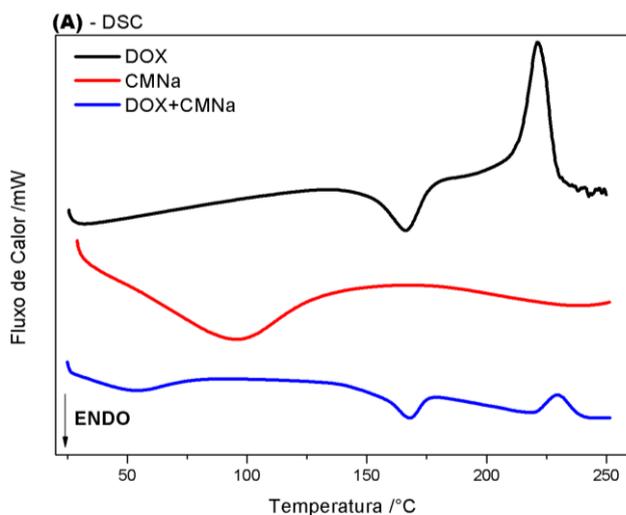


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.2.7 Sistema: DOX+CMNa

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da DOX+CMNa (Fig.54a) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco possuem características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 10). Observou-se um deslocamento da endoterma de fusão da DOX ($T_{pico} = 168,03^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 165,5$) e a mistura. Porém, em relação à CMNa as variações dos eventos endotérmicos foram mais significativas. Observou-se que a temperatura de desidratação da CMNa, presente na mistura física, apresentou uma antecipação do referido evento termodinâmico ($T_{pico} = 53,78^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -40,04 \text{ J.g}^{-1}$). No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos observar uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 54 - Curvas DSC da DOX, CMNa e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento $20^{\circ}\text{C.min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de N_2 com fluxo de 50 mL.min^{-1} ($n=1$)



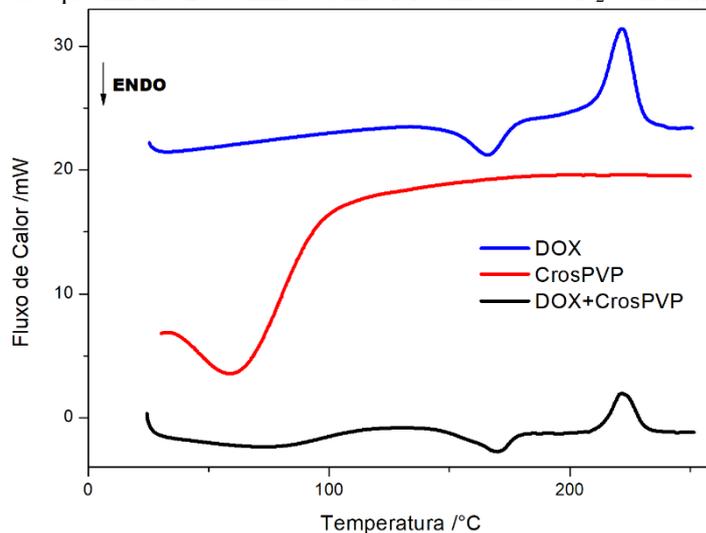
Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.2.8 Sistema: DOX+CrosPVP

A curva DSC da mistura DOX:CrosPVP (Fig. 55) evidenciou um evento endotérmico na faixa de temperatura entre 27 e 110°C ($T_{pico} = 73,3$; $\Delta H = -178,4 \text{ J.g}^{-1}$), referente a desidratação do CrosPVP. O segundo evento, iniciou apenas em $153,7^{\circ}\text{C}$ e pode ser relacionado com a fusão da DOX ($T_{pico} = 170,0$; $\Delta H = -65,97 \text{ J.g}^{-1}$). Temos ainda o terceiro evento térmico,

exotérmico, característico da decomposição da DOX ($T_{\text{pico}} = 221,7$; $\Delta H = 86,6 \text{ J.g}^{-1}$). Assim, podemos inferir que não há interação entre os componentes da mistura.

Figura 55 - Curvas DSC da DOX+CrosPVP e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento $20^\circ\text{C.min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de N_2 com fluxo de 50 mL.min^{-1} ($n=1$)

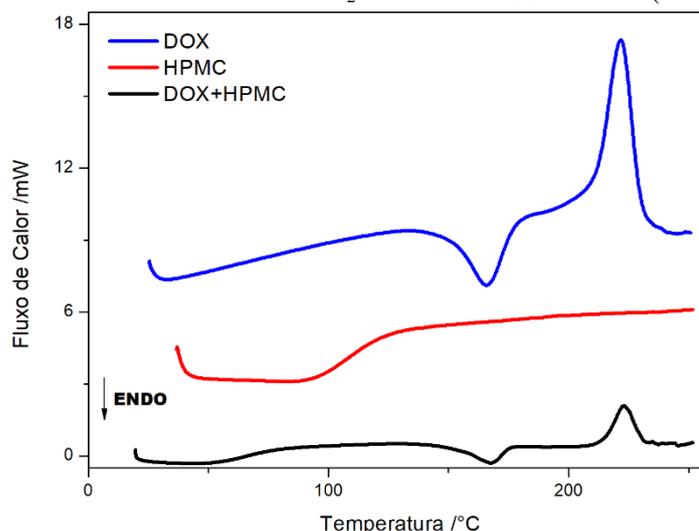


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.2.9 Sistema: DOX+HPMC

A curva DSC da mistura DOX:HPMC, (Fig. 56) mostrou três eventos endotérmicos. O primeiro evento ocorreu entre 35 e 73°C ($T_{\text{pico}} = 43,8$; $\Delta H = -12,5 \text{ J.g}^{-1}$), referente a perda de água superficial do HPMC. A segunda endoterma foi atribuída ao processo de fusão da DOX ($T_{\text{pico}} = 168,1$; $\Delta H = -25,7 \text{ J.g}^{-1}$). Um evento exotérmico ocorreu na faixa de temperatura entre 215-230°C ($T_{\text{pico}} = 223,1$; $\Delta H = 36,89 \text{ J.g}^{-1}$). Dessa forma podemos sugerir que não houve incompatibilidade entre o IFA e o adjuvante tecnológico da mistura analisada.

Figura 56 - Curvas DSC da DOX, HPMC e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

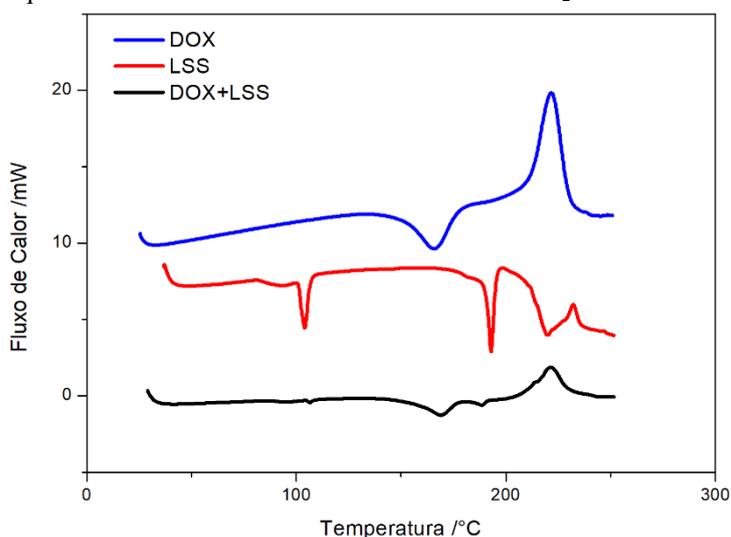


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.2.10 Sistema: DOX+ LSS

A curva DSC da mistura DOX: LSS (Fig. 57) mostrou cinco eventos térmicos. Os dois primeiros eventos são referentes ao LSS e correspondem as etapas de perda de água superficial e fusão do excipiente farmacêutico ($T_{\text{pico}} = 94,0$; $\Delta H = -1,7 \text{ J.g}^{-1}$; $T_{\text{pico}} = 106,4$; $\Delta H = -0,9 \text{ J.g}^{-1}$), respectivamente. O terceiro evento ocorre entre 156-176°C, e, está relacionado com a fusão da DOX ($T_{\text{pico}} = 169,0$; $\Delta H = -30,8 \text{ J.g}^{-1}$). Os dois últimos eventos referem-se aos processos de decomposição, sendo o quarto, um endotérmico, do LSS ($T_{\text{pico}} = 188,6$; $\Delta H = -3,0 \text{ J.g}^{-1}$) e o quinto, um exotérmico, da DOX ($T_{\text{pico}} = 221,3$; $\Delta H = 73,2 \text{ J.g}^{-1}$). Dessa forma sugere-se que não houve incompatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 57 - Curvas DSC da DOX, LSS e da mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

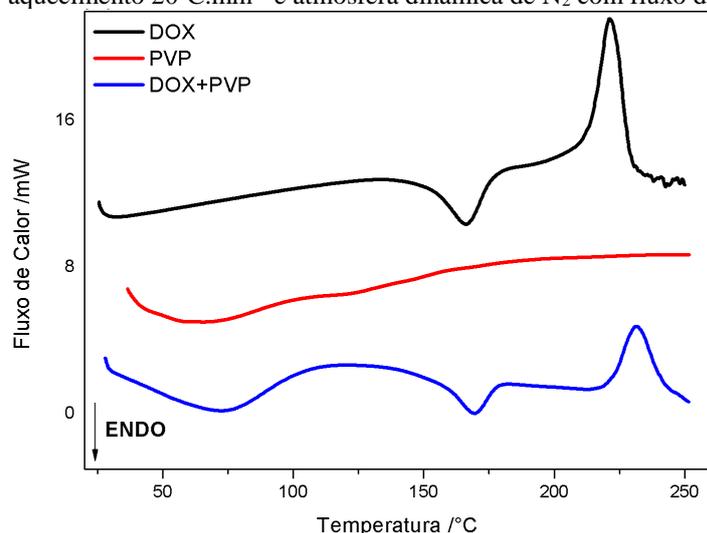


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.2.11 Sistema: DOX+PVP

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da DOX+PVP (Fig.58) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco apresentaram características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 10). Observou-se um deslocamento da endoterma de fusão da DOX ($T_{pico} = 169,51^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 165,5$) e a mistura. Em relação ao polímero PVP a curva DSC não apresentou variações dos eventos endotérmicos. No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos observar uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 58 - Curvas DSC da DOX, PVP e mistura binária na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento $20^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de N_2 com fluxo de $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ($n=1$)

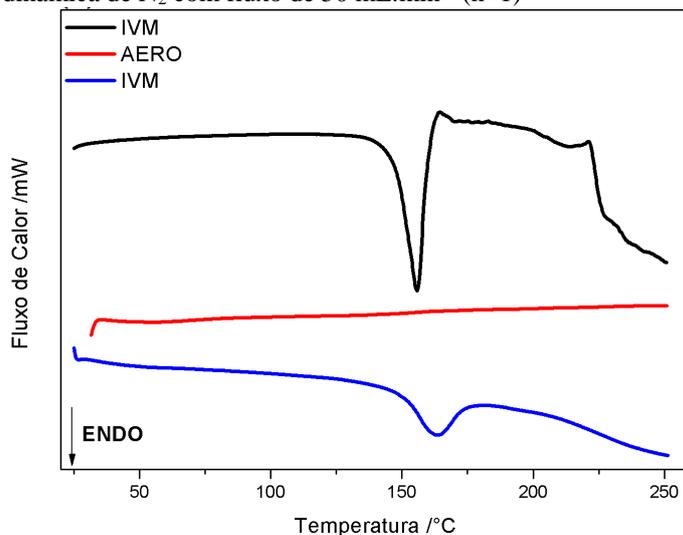


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.2.12 Sistema: DOX+AERO

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da DOX+AERO (Fig.59a) observou-se que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco mostraram características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 10). Foi observado um deslocamento da endoterma de fusão da DOX ($T_{pico} = 168,7^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 165,5$) e a mistura. Em relação ao Aero não foram detectadas variações significativas nos eventos endotérmicos. No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos observar uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 59 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

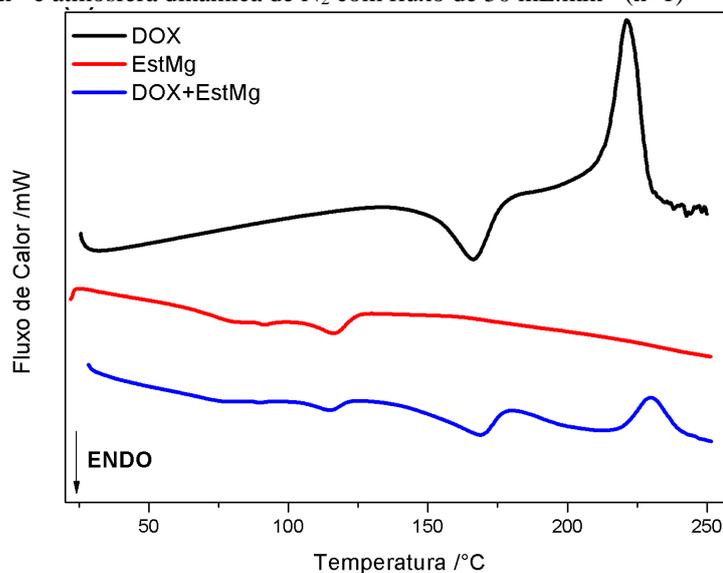


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.2.13 Sistema: DOX+EstMg

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da DOX+EstMg (Fig.60) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco apresentaram características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 14). Observou-se um deslocamento da endoterma de fusão da DOX ($T_{pico} = 168,87^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 165,5$) e a mistura física. Em relação ao EstMg não foram detectadas variações significativas nos eventos endotérmicos. No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos observar uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 60 - Curvas DSC da DOX, EstMg e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

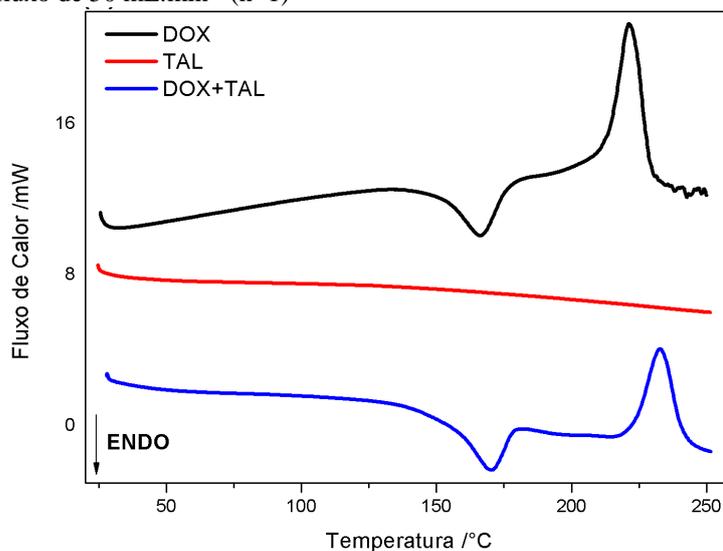


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.2.14 Sistema:DOX+TAL

a curva DSC correspondente à mistura física binária da DOX+TAL (Fig.51) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco mostraram características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 10). Observou-se deslocamento da endoterma de fusão da DOX ($T_{pico} = 170,3^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 165,5$) e a mistura. Em relação ao TAL não foram detectadas variações significativas nos eventos endotérmicos. No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos observar uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 61 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.3 Estudo de compatibilidade por análise térmica: albendazol e excipientes

Os dados das curvas DSC das misturas binárias entre o ABZ e os excipientes farmacêuticos selecionados (LAC, AMD, CMC, AmPG, AmGS, CCS, EstMg, Aero, CMNa, CMNa, CrosPVP, HPMC, LSS, TAL, PVP) estão representados na tabela 15.

4.4.3.1 Sistema: ABZ+LAC

Inicialmente na curva DSC correspondente à mistura física binária da ABZ+LAC (Fig.62a) foi evidenciado que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco apresentaram características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 15). Observou-se um deslocamento da endoterma de fusão. Do ABZ ($T_{pico} = 209,5^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise deste composto de forma isolada ($T_{pico} = 208,5$), e a mistura. Porém, em relação à lactose as variações dos eventos endotérmicos foram mais significativas. Observou-se um deslocamento para temperatura mais baixa dos picos de fusão da lactose ($T_{picoLAC\ isolado} = 218,5^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -140,40\text{ J.g}^{-1}$; $T_{picoLAC\ Mistura\ Fisica} = 208,5^{\circ}\text{C}$). Dessa forma, observamos uma sobreposição dos eventos de fusão do IFA com a degradação do excipiente farmacêutico dificultando assim a interpretação correta dos eventos termodinâmicos do sistema supracitado.

Tabela 15 - Dados Termoanalíticos das misturas binárias farmaco:excipientes entre o ABZ e excipientes selecionados

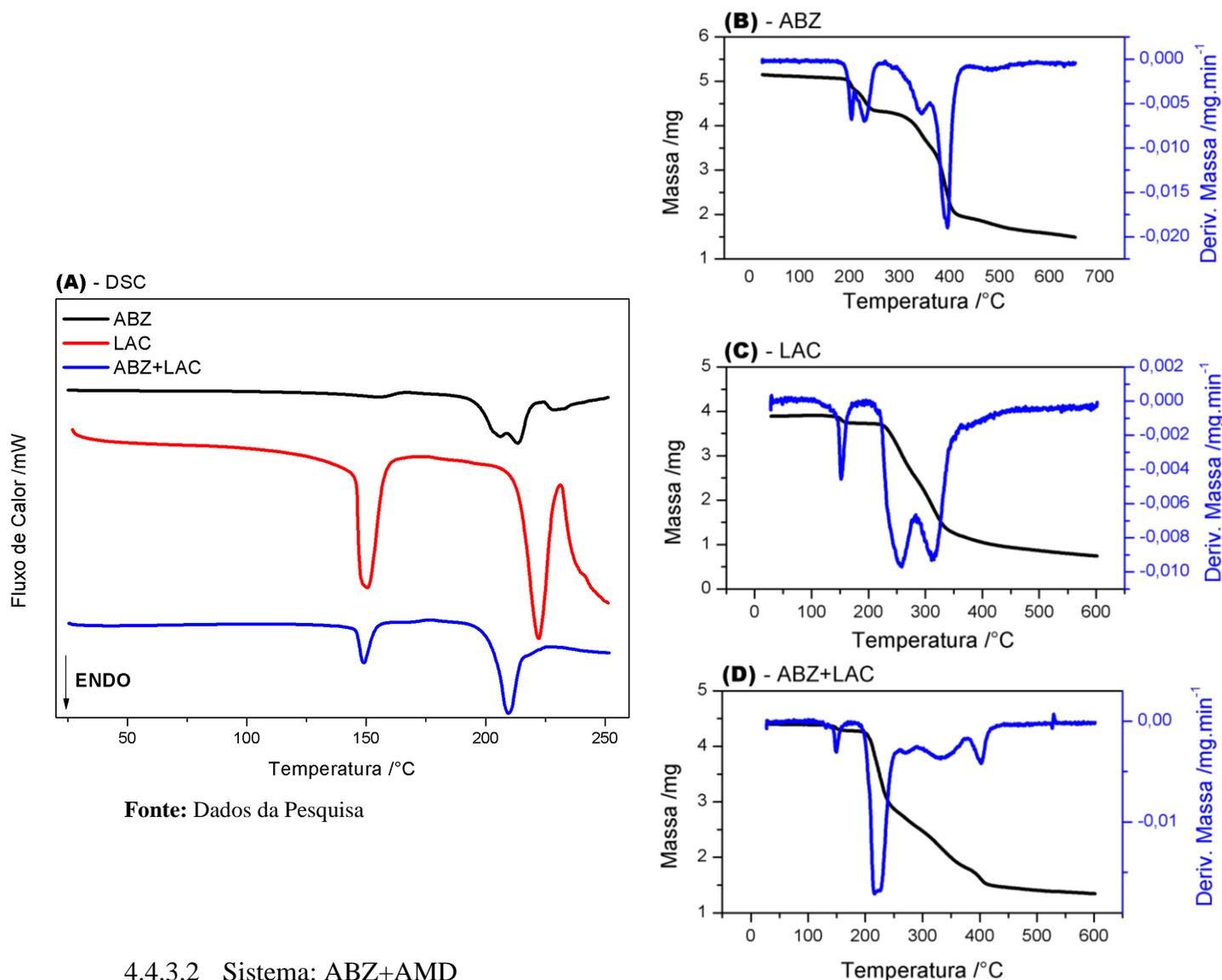
Amostras	Curvas DSC					
	T _{onset} /°C	T _{pico} /°C	T _{endset} /°C	ΔH /J.g ⁻¹	ΔT _{decomposição} /°C	ΔH _{decomposição} /J.g ⁻¹
<i>Fármaco</i>						
ABZ	182,2	208,45	213,4	-17,66	212-222	-12,44
<i>Fármaco-Excipiente</i>						
ABZ:LAC	202,94	209,5	214,85	-103,11	-	-
ABZ:AMD	179,9	207,2	212,5	-4,11	212-221	-2,65
ABZ:CMC	196,6	209,08	220,2	-112,9	-	-
ABZ:AmPG	196,4	209,18	218,2	-133,7	-	-
ABZ:AmGS	196,76	207,05	213,14	-9,80	212-221	-6,07
ABZ:CCS	196,61	208,05	217,6	-91,1	-	-
ABZ:EstMG	196,25	203,5	178,41	-29,82	-	-
ABZ:Aero	176,	192,12	197,7	-22,53	202-220	2,20
ABZ:CMNa	196,95	207,2	212,6	-7,10	209-220	7,59
ABZ:CrosPVP	198,5	208,4	211,1	-14,14	-	-
ABZ:HPMC	199,4	208,9	214,2	-120,55	-	-
ABZ:LSS	199,6	209,1	216,2	-59,26	-	-
ABZ:TAL	199,3	211,1	215,4	-5,68	216-225	-6,69
ABZ:PVP	155,23	163,74	169,1	-2,3	226-246	-7,32

Fonte: Dados da Pesquisa

As curvas TG/DTG (Fig. 62b-d), mostraram que o sistema é termicamente estável até aproximadamente 145°C. A partir dessa temperatura, a mistura física perdeu massa em cinco etapas. O primeiro evento aconteceu entre 144 e 157°C (T_{picoDTG}= 148°C; Δ_{m%} = 2,1), referente ao primeiro evento da lactose relacionado com a perda de água por desidratação da lactose. O segundo evento se processou entre 209 e 235°C (T_{picoDTG}= 221°C; Δ_{m%} = 30,3), onde representa o principal evento de perda de massa da mistura física (T_{picoDTG}= 148°C; Δ_{m%} = 2,1), relacionado com o primeiro evento de perda de massa da do ABZ. O terceiro evento está relacionado com a decomposição da lactose (T_{picoDTG}= 263°C; Δ_{m%} = 5,8). No quarto evento observamos que o mesmo ocorreu entre 309 a 358°C (T_{picoDTG}= 333°C; Δ_{m%} = 16,6) representou a degradação do ABZ. O quinto evento iniciou entre 381 a 420°C (T_{picoDTG}= 3397°C; Δ_{m%} = 7,7) . Assim, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que

não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a incompatibilidade química.

Figura 62 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ (DSC: 50 mL.min⁻¹; TG/DTG: 100 mL.min⁻¹)

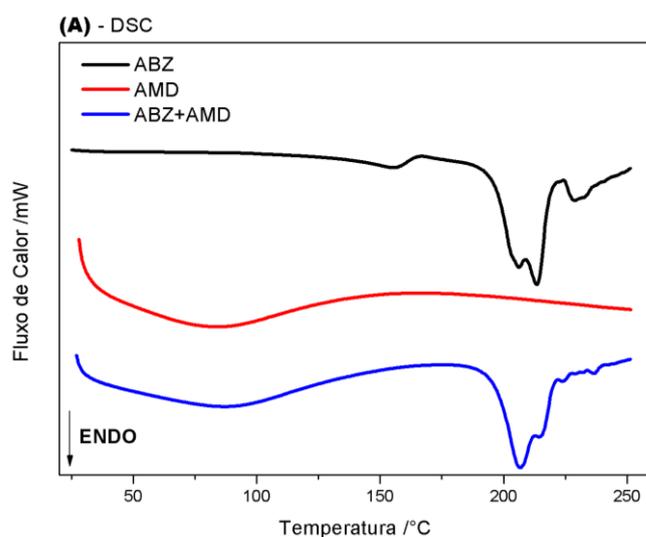


4.4.3.2 Sistema: ABZ+AMD

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da ABZ+AMD, (Fig.63a) foi observado que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco possuem características próximas ao da curva da referida substância, quando analisada isoladamente (Tabela 15). Observou-se um deslocamento da endoterma de fusão do ABZ ($T_{pico} = 207,5^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais baixa, quando comparados a análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 208,5$), e a mistura. Entretanto em relação ao amido foi possível observar uma

pequena variação no principal evento endotérmico do excipiente. Observou-se um deslocamento para temperatura mais baixa do evento referente a gelatinização do amido ($T_{pico} = 70,23^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -141,27 \text{ J.g}^{-1}$), porém não foi observado modificações no perfil da DOX.. Dessa forma com base nos dados apresentados pelas curvas termoanalíticas podemos supor a compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 63 – Curvas DSC do ABZ, AMD e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento $20^{\circ}\text{C.min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de N_2 com fluxo de 50 mL.min^{-1} ($n=1$)

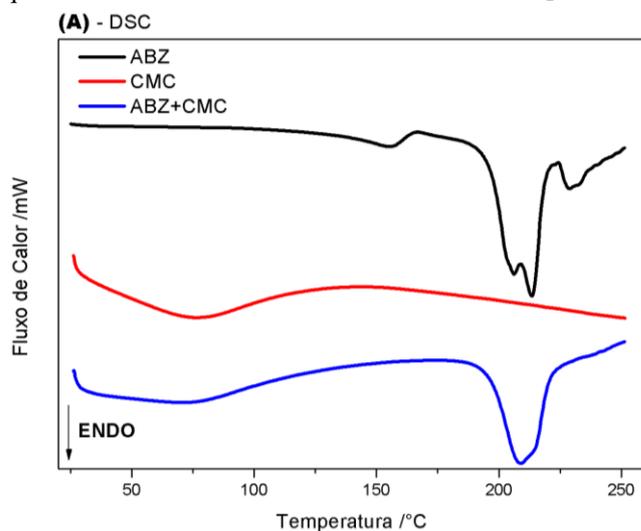


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.3.3 Sistema: ABZ+CMC

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da ABZ+CMC, (Fig.64a) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema, relacionados ao fármaco apresentaram características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 15). Observou-se um deslocamento da endoterma, de fusão da ABZ ($T_{pico} = 209,08^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 208,5$), e a mistura. Em relação à CMC, as variações dos eventos endotérmicos não foram significativas. Observou-se que a temperatura de desidratação da CMC por perda de água, presente na mistura física apresentou um comportamento semelhante quando a mesma foi avaliada de forma isolada ($T_{pico} = 75,09^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -132,669 \text{ J.g}^{-1}$). No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos supor uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 64 - Curvas DSC do ABZ, CMC e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

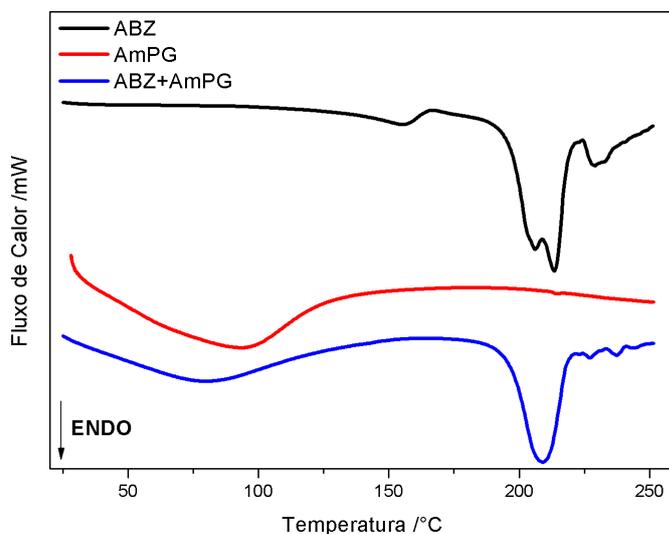


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.3.4 Sistema: ABZ+AmPG

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da ABZ+AmPG, (Fig.65a) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema, relacionados ao fármaco possuem características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 15). Observou-se um deslocamento da endoterma de fusão da ABZ ($T_{pico} = 209,15^{\circ}\text{C}$), para uma temperatura mais alta, quando comparados a análise desde composto de forma isolada ($T_{pico} = 208,5$) e a mistura. Em relação ao AmPG as variações dos eventos endotérmicos não foram significativas. Observou-se que a temperatura de gelatinização do AmPG presente na mistura física apresentou um comportamento semelhante quando a mesma foi avaliada de forma isolada ($T_{pico} = 78,19^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -63,28 \text{ J.g}^{-1}$). No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos observar uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 65 - Curvas DSC do ABZ, AmPG e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

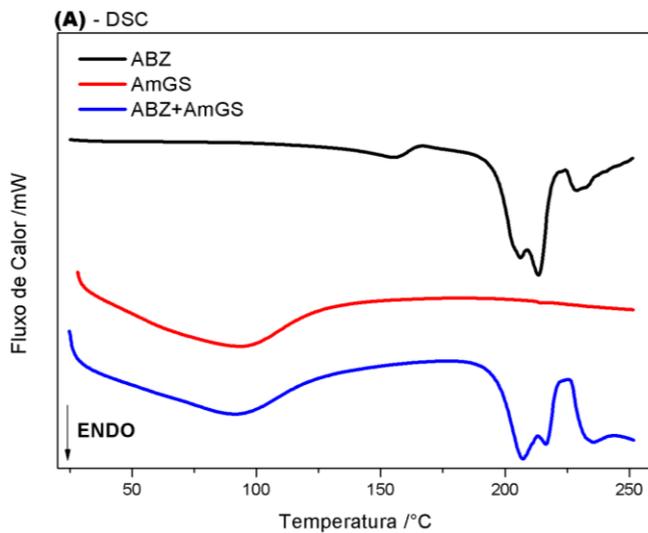


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.3.5 Sistema: ABZ+AmGS

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da ABZ+AmGS (Fig.66a) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco possuem características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 15). Observou-se que as endotermas referente ao processo de fusão do ABZ presente na mistura física ($T_{pico} = 208,5$) ou isolados ($T_{pico} = 208,15^{\circ}\text{C}$) são praticamente sobreponíveis. Em relação ao AmGS as variações dos eventos endotérmicos não foram significativas. Observou-se que a temperatura de gelatinização do AmGS presente na mistura física apresentou um comportamento semelhante quando a mesma foi avaliada de forma isolada ($T_{pico} = 93,5^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -202,6 \text{ J.g}^{-1}$). No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos observar uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 66 – Curvas DSC do ABZ, AmGS e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

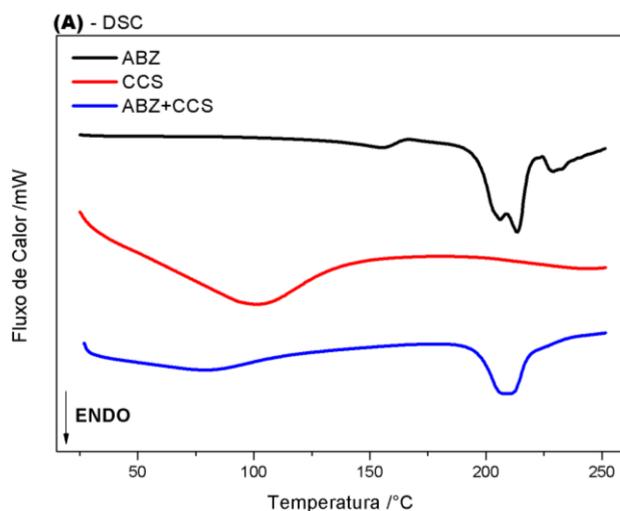


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.3.6 Sistema: ABZ+CCS

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da ABZ+CCS (Fig.67a) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco possuem características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente. (Tabela 15). Observou-se que as endotermas referente ao processo de fusão do ABZ presente na mistura física ($T_{pico} = 208,5$) ou isolados ($T_{pico} = 208,6^{\circ}\text{C}$) são praticamente sobreponíveis. No tocante ao perfil da CCS não foi observado quaisquer variações nos eventos endotérmicos. Observou-se que a temperatura de desidratação da CCS por perda de água, presente na mistura física, apresentou-se de forma semelhante na curva deste excipiente de forma isolada. ($T_{pico} = 99,77^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -462,7 \text{ J.g}^{-1}$). No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos observar uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 67 - Curvas DSC do ABZ, CCS e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



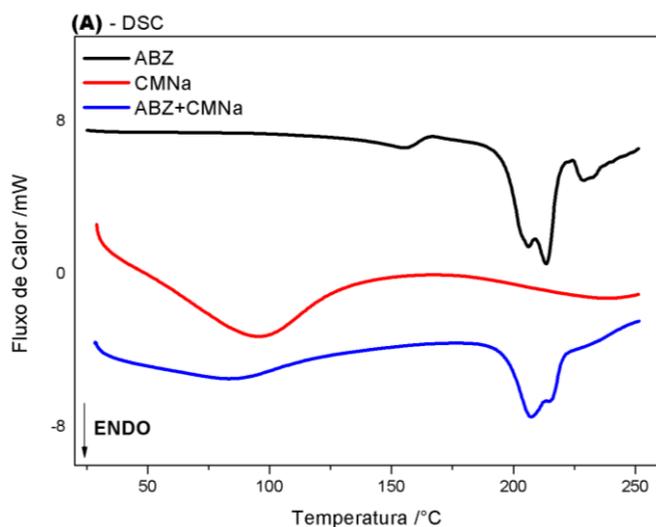
Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.3.7 Sistema: ABZ+CMNa

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da ABZ+CMNa (Fig.68a) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco possuem características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 15). Observou-se que as endotermas referente ao processo de fusão do ABZ presente na mistura física ($T_{pico} = 208,4$) ou isolados ($T_{pico} = 208,6^{\circ}\text{C}$) são praticamente sobreponíveis.

Porém, em relação à CMNa as variações dos eventos endotérmicos foram mais significativas. Observou-se que a temperatura de desidratação da CMNa, presente na mistura física, apresentou uma antecipação do referido evento termodinâmico ($T_{pico} = 83,81^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -71,34 \text{ J.g}^{-1}$). No tocante ao evento de degradação deste IFA observadas variações significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos observar uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 68 - Curvas DSC do ABZ, CMNa e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

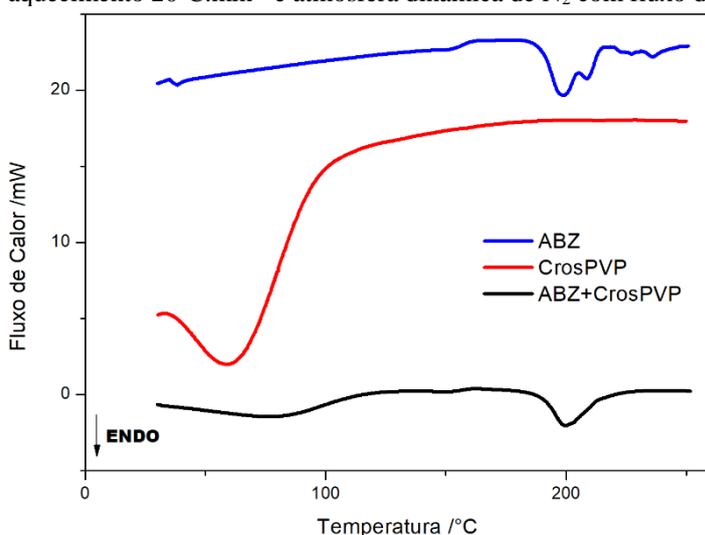


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.3.8 Sistema: ABZ+CrosPVP

A curva DSC da mistura ABZ:CrosPVP (Fig. 37) evidenciou um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura entre 30 e 118°C ($T_{\text{pico}} = 76,5$; $\Delta H = -162,9 \text{ J.g}^{-1}$), referente a desidratação do CrosPVP. O segundo evento, iniciou apenas em 198,5°C está relacionado com a fusão do ABZ ($T_{\text{pico}} = 208,4$; $\Delta H = -14,14 \text{ J.g}^{-1}$). Assim, podemos inferir que não houve incompatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 69 - Curvas DSC do ABZ, CrosPVP e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

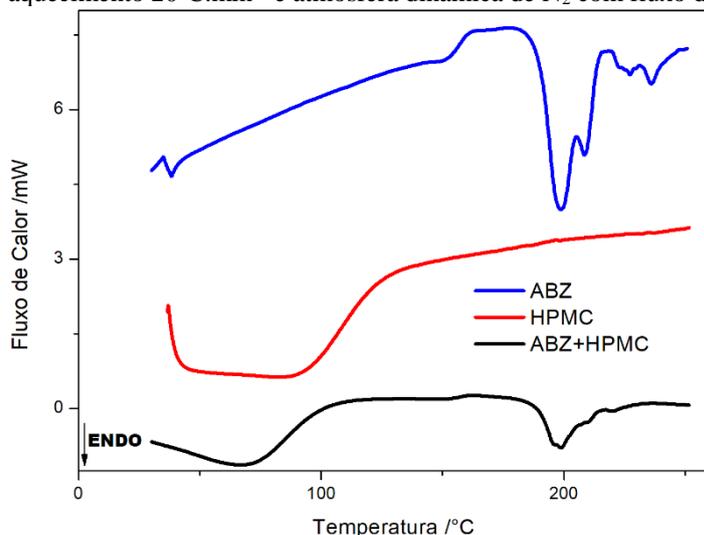


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.3.9 Sistema: ABZ+HPMC

A curva DSC da mistura ABZ:HPMC (Fig. 70) mostrou dois eventos endotérmicos. O primeiro evento ocorreu entre 38 e 98°C ($T_{\text{pico}} = 66,6$; $\Delta H = -159,19 \text{ J.g}^{-1}$), referente a perda de água superficial do HPMC. A segunda endoterma está relacionada ao processo de fusão do ABZ ($T_{\text{pico}} = 199,4$; $\Delta H = -120,5 \text{ J.g}^{-1}$). Dessa forma podemos sugerir que não houve incompatibilidade entre o IFA e o adjuvante tecnológico da mistura analisada.

Figura 70 - Curvas DSC do ABZ, HPMC e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento $20^\circ\text{C.min}^{-1}$ e atmosfera dinâmica de N_2 com fluxo de 50 mL.min^{-1} (n=1)

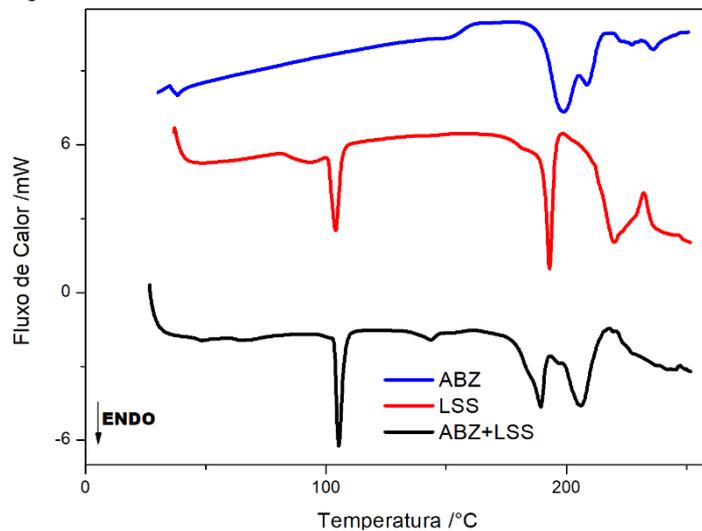


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.3.10 Sistema: ABZ+ LSS

A curva DSC da mistura DOX: LSS (Fig.71) mostrou quatro eventos térmicos. Os três primeiros eventos são referentes ao LSS e correspondem as etapas de perda de água superficial, fusão e decomposição do excipiente farmacêutico ($T_{\text{pico}} = 105,4$ $\Delta H = -36,6 \text{ J.g}^{-1}$; $T_{\text{pico}} = 143,6$; $\Delta H = -5,7 \text{ J.g}^{-1}$; $T_{\text{pico}} = 189,4,0$; $\Delta H = -43,9 \text{ J.g}^{-1}$), respectivamente. O quarto evento ocorre entre 199-216°C, e, está relacionado com a fusão do ABZ ($T_{\text{pico}} = 209,1$; $\Delta H = -59,3 \text{ J.g}^{-1}$). Dessa forma sugere-se que não há interação entre os componentes da mistura.

Figura 71 - Curvas DSC do ABZ, LSS e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



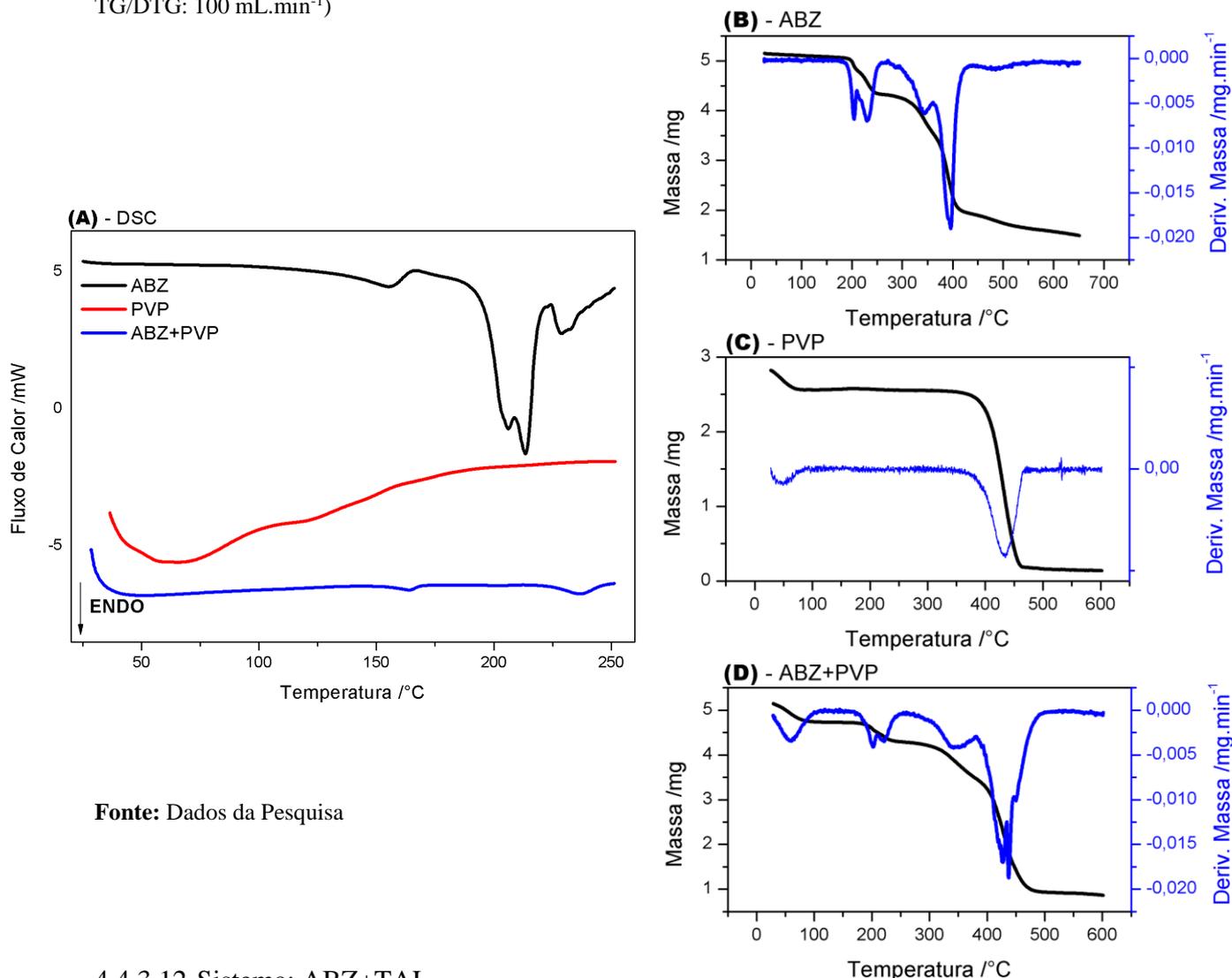
Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.3.11 Sistema: ABZ+PVP

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da ABZ+PVP, (Fig.72a) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema, relacionados ao fármaco não foram visualizados quando comparados com o termograma da referida substância quando analisada isoladamente.

Entretanto quando avaliamos as curvas TG/DTG, foi possível visualizar que os eventos de perda de massa do ABZ são praticamente sobreponíveis quando se comparam as respectivas curvas do fármaco isolado e presente na mistura física. Assim, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG (Fig. 72b-d) podemos concluir que não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a incompatibilidade química.

Figura 72 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ (DSC: 50 mL.min⁻¹; TG/DTG: 100 mL.min⁻¹)



Fonte: Dados da Pesquisa

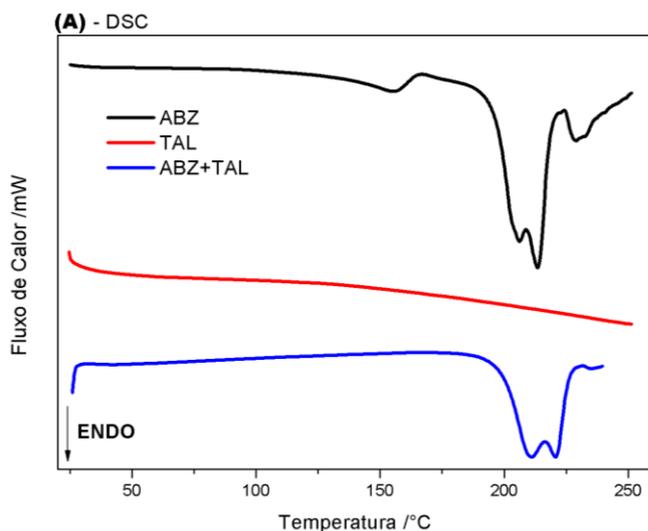
4.4.3.12 Sistema: ABZ+TAL

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da ABZ+TAL, (Fig.73a) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco possuem características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 15). Observou-se que as endotermas referente ao processo de fusão do ABZ presente na mistura física ($T_{pico} = 208,9$) ou isolados ($T_{pico} = 208,6^{\circ}\text{C}$) são praticamente sobreponíveis.

Porém, em relação à CMNa as variações dos eventos endotérmicos foram mais significativas. Observou-se que a temperatura de desidratação da CMNa, presente na mistura física, apresentou uma antecipação do referido evento termodinâmico ($T_{pico} = 83,81^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -71,34 \text{ J.g}^{-1}$). Em relação ao TAL não foram detectadas variações significativas nos eventos endotérmicos. No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações

significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos observar uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 73 – Curvas DSC do ABZ, TAL e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

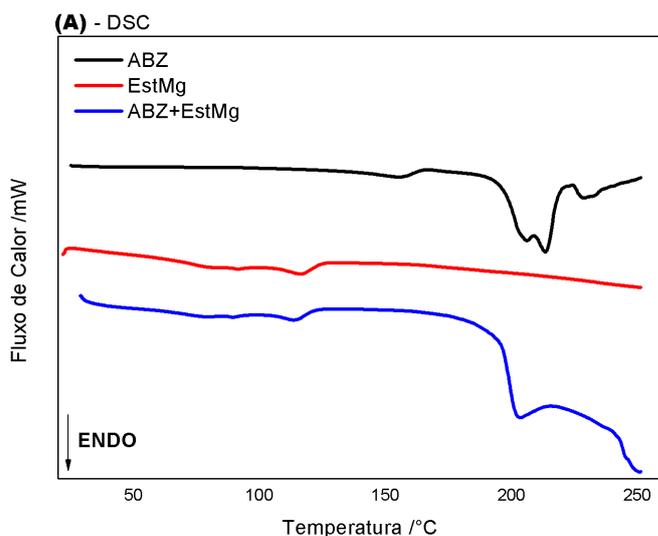


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.3.13 Sistema: ABZ+EstMg

Na curva DSC correspondente à mistura física binária da ABZ+EstMg, (Fig.74) pode-se observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados ao fármaco possuem características próximas ao da curva da referida substância quando analisada isoladamente (Tabela 15). Observou-se que as endotermas referente ao processo de fusão do ABZ presente na mistura física ($T_{pico} = 208,4$) ou isolados ($T_{pico} = 208,6^{\circ}\text{C}$) são praticamente sobreponíveis. Em relação ao EstMg não foram detectadas variações significativas nos eventos endotérmicos. No tocante ao evento de degradação deste IFA não foram observadas variações significativas. Com base nos dados apresentados acima podemos observar uma compatibilidade entre os componentes da mistura.

Figura 74 - Curvas DSC do ABZ, EstMg e mistura física na faixa de temperatura de 30°C a 250°C na razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



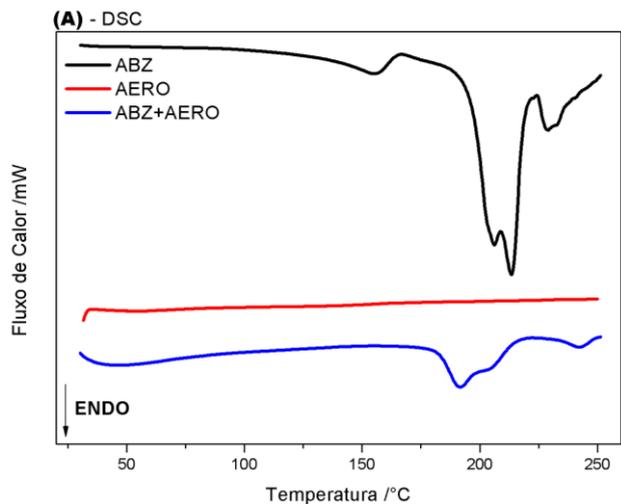
Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.3.14 Sistema:ABZ+AERO

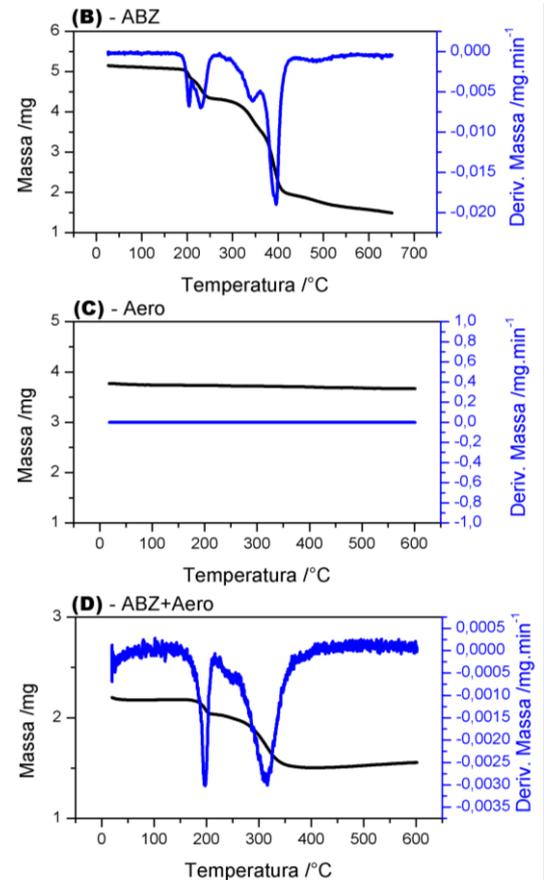
Na curva DSC correspondente à mistura física binária da ABZ+AERO (Fig.75a) pode-se observar que o evento endotérmico referente a fusão do fármaco presente no sistema apresentou uma antecipação ($T_{pico} = 191,4$) quando observamos a curva da referida substância analisada isoladamente ($T_{pico} = 208,6^{\circ}\text{C}$) (Tabela 15). Em relação ao Aero não foram detectadas variações significativas nos eventos endotérmicos. No tocante ao evento de degradação deste IFA foi observado um deslocamento para uma temperatura maior ($T_{onset} = 224,0^{\circ}\text{C}$). Dessa forma podemos observar uma possível interação entre os mesmos.

As curvas TG/DTG (Fig. 75b-d), mostraram que o sistema é termicamente estável até aproximadamente 189°C. A partir dessa temperatura, a mistura física perdeu massa em duas etapas. O primeiro evento aconteceu entre 189 e 205°C ($T_{picoDTG} = 198^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{m\%} = 4,4$), referente ao primeiro evento de degradação do ABZ. O segundo evento se processou entre 280 e 333°C ($T_{picoDTG} = 311^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{m\%} = 17,9$), onde representa o principal evento de perda de massa da mistura física ($T_{picoDTG} = 148^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{m\%} = 2,1$). Podemos observar que os demais eventos de perda de massa presente na curva do ABZ de forma isolada não foram detectados na curva da mistura física. Assim, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que houve uma interação entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de avaliar de forma definitiva a incompatibilidade química.

Figura 75 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de N₂ (DSC: 50 mL.min⁻¹; TG/DTG: 100 mL.min⁻¹)



Fonte: Dados da Pesquisa



4.4.4 Estudo de compatibilidade por análise térmica: misturas quaternárias

Os dados das curvas DSC das misturas quaternárias entre IFAs e os excipientes farmacêuticos selecionados (LAC, AMD, CMC, AmPG, AmGS, CCS, EstMg, Aero, CMNa, CrosPVP, HPMC, LSS, TAL, PVP) estão representados na tabela 16.

Tabela 16 - Dados Termoanalíticos das misturas binárias e ternárias fármaco:fármaco entre ABZ, IVM e DOX (p/p).

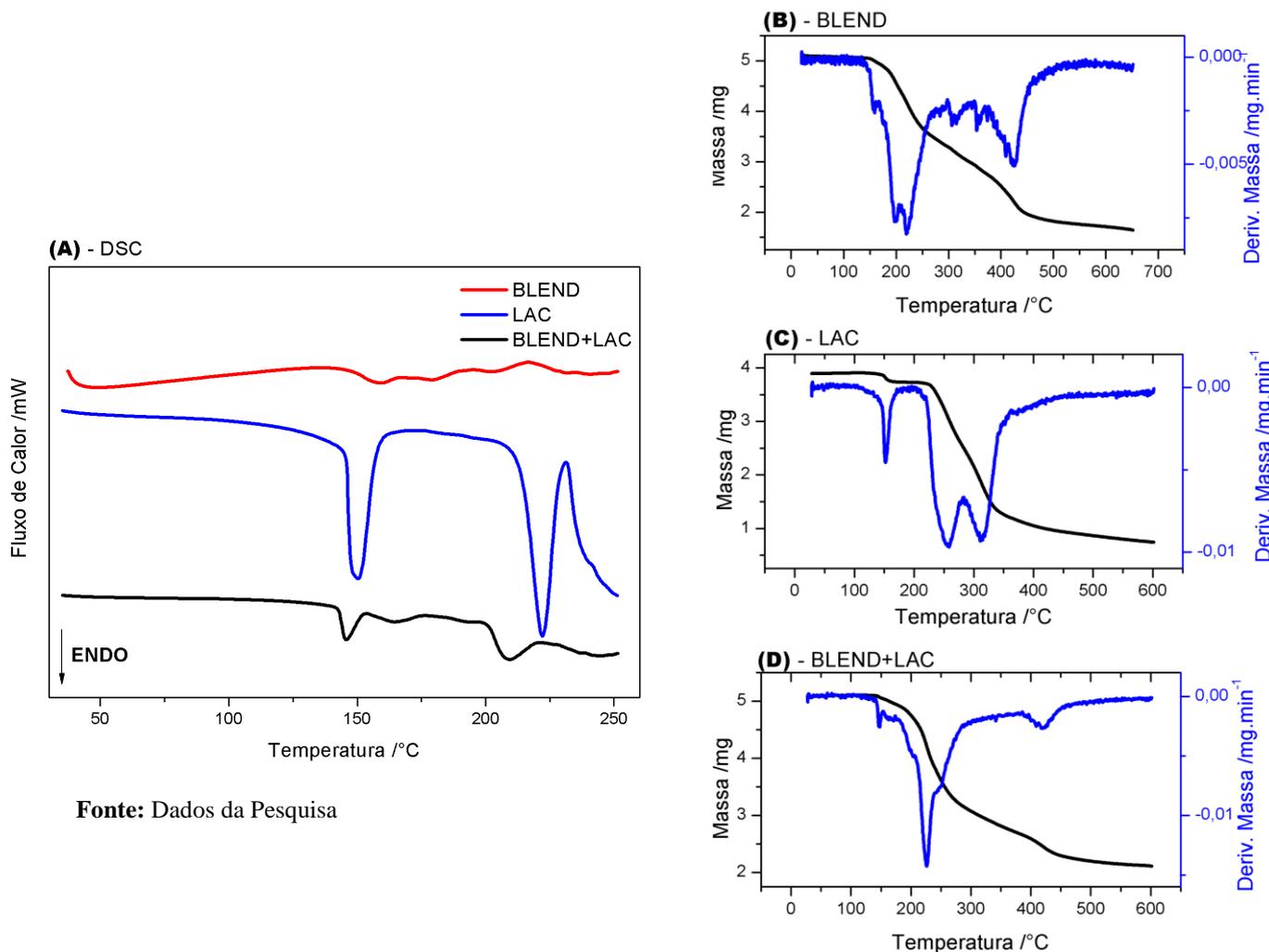
Parâmetros Termodinâmicos	Insumos Farmacêuticos Ativos					
	IVM		DOX		ABZ	
$T_{onset} / ^\circ\text{C}$	134,0		150,0		189,0	
$T_{pico} / ^\circ\text{C}$	155,2		165,5		208,1	
$T_{endset} / ^\circ\text{C}$	165,0		184,0		212,0	
$\Delta H / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	-77,50		-80,9		-31,5	
$\Delta T_{decomposição} / ^\circ\text{C}$	178-225		218-243		213-225	
$\Delta H_{decomposição} / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	-17,80		133,45		-114,26	
Misturas Binárias						
	IVM+DOX		IVM+ABZ		DOX+ABZ	
$T_{onset} / ^\circ\text{C}$	140,0	168,0	134,0	171,0	139,0	*E.S.
$T_{pico} / ^\circ\text{C}$	157,9	173,3	160,7	192,2	173,8	*E.S.
$T_{endset} / ^\circ\text{C}$	168,0	183,0	170,0	198,0	182,0	*E.S.
$\Delta H / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	-36,63	-4,52	-18,37	-17,5	-45,66	*E.S.
$\Delta T_{decomposição} / ^\circ\text{C}$	184-204	213-236	173-206	213-215	182-219	*E.S.
$\Delta H_{decomposição} / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	-10,84	144,10	-10,36	-8,51	-131,85	*E.S.
Mistura Ternária						
	IVM+DOX+ABZ					
$T_{onset} / ^\circ\text{C}$	138,0		*E.S.		*E.S.	
$T_{pico} / ^\circ\text{C}$	158,4		*E.S.		*E.S.	
$T_{endset} / ^\circ\text{C}$	166,0		*E.S.		*E.S.	
$\Delta H / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	-17,9		*E.S.		*E.S.	
$\Delta T_{decomposição} / ^\circ\text{C}$	*E.S.		*E.S.		*E.S.	
$\Delta H_{decomposição} / \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$	*E.S.		*E.S.		*E.S.	

Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.4.1 Sistema: BLEND+LAC

Na curva DSC correspondente à mistura física quaternária, composta por uma mistura dos IFAs (ADF) com a lactose, (Fig.76a) foi possível observar que os eventos térmicos neste sistema relacionados aos fármacos não puderam ser visualizados devido a uma sobreposição pelos eventos da lactose. Em relação à lactose, foi possível observar uma modificação no padrão do pico relacionado com o evento de desidratação ($T_{pico} = 145,67^\circ\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -31,6 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$) e uma antecipação do referente a fusão deste excipiente ($T_{pico} = 209,4^\circ\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -55,9 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$). Podemos observar um evento que iniciou na faixa de 153 e 174°C ($T_{pico} = 163,01^\circ\text{C}$; $\Delta H_{fus} = -3,39 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$), que pode estar relacionado a IVM ou a DOX.

Figura 76 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



Fonte: Dados da Pesquisa

As curvas TG/DTG (Fig. 76b-d), mostraram que esta mistura física perdeu massa em seis etapas. O primeiro evento aconteceu entre 145 e 157°C ($T_{\text{picoDTG}} = 148^\circ\text{C}$; $\Delta m\% = 1,6$), e pode ter ocorrido uma sobreposição de eventos referentes tanto ao primeiro evento da lactose relacionado com a perda de água por desidratação da lactose quando a decomposição da IVM. O segundo evento se processou entre 162 e 195°C e pode estar relacionado com o primeiro evento de perda de massa da DOX ($T_{\text{picoDTG}} = 173^\circ\text{C}$; $\Delta m\% = 4,4$). O terceiro, quarto e quinto eventos aconteceram entre 190-295°C. Observa-se que os mesmos estão sobrepostos resultantes de reações de decomposição simultâneas e/ou sucessivas onde pode ter está relacionado com ao evento exotérmico de decomposição da DOX; a fusão da lactose ($T_{\text{picoDTG}} = 216^\circ\text{C}$; $\Delta m\% = 3,3$) e a decomposição do ABZ. No sexto evento observamos que o mesmo representou o último evento de perda de massa e está correlacionado com a degradação da ABZ ($T_{\text{picoDTG}} = 434^\circ\text{C}$;

$\Delta_{m\%} = 20,7$). Assim, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que apesar da sobreposição dos eventos térmicos, não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a incompatibilidade química.

4.4.4.2 Sistema: BLEND+AMD

Na curva de aquecimento obtida por DSC da mistura física dos IFAs e AMD (Fig. 77a) foi visualizado quatro endotermas referente aos componentes da mistura. A primeira com $T_{picoAMD} = 81,3^{\circ}C$ $\Delta H_{fusAMD} = -65,6 J.g^{-1}$ e as referentes aos IFAs: a segunda com $T_{picoIVM} = 163,3^{\circ}C$, $\Delta H_{fusIVM} = -15,6 J.g^{-1}$; a terceira com $T_{picoDOX} = 188,7^{\circ}C$, $\Delta H_{fusDOX} = -6,9 J.g^{-1}$ e a quarta com $T_{picoABZ} = 203,20^{\circ}C$, $\Delta H_{fusABZ} = -4,3 J.g^{-1}$.

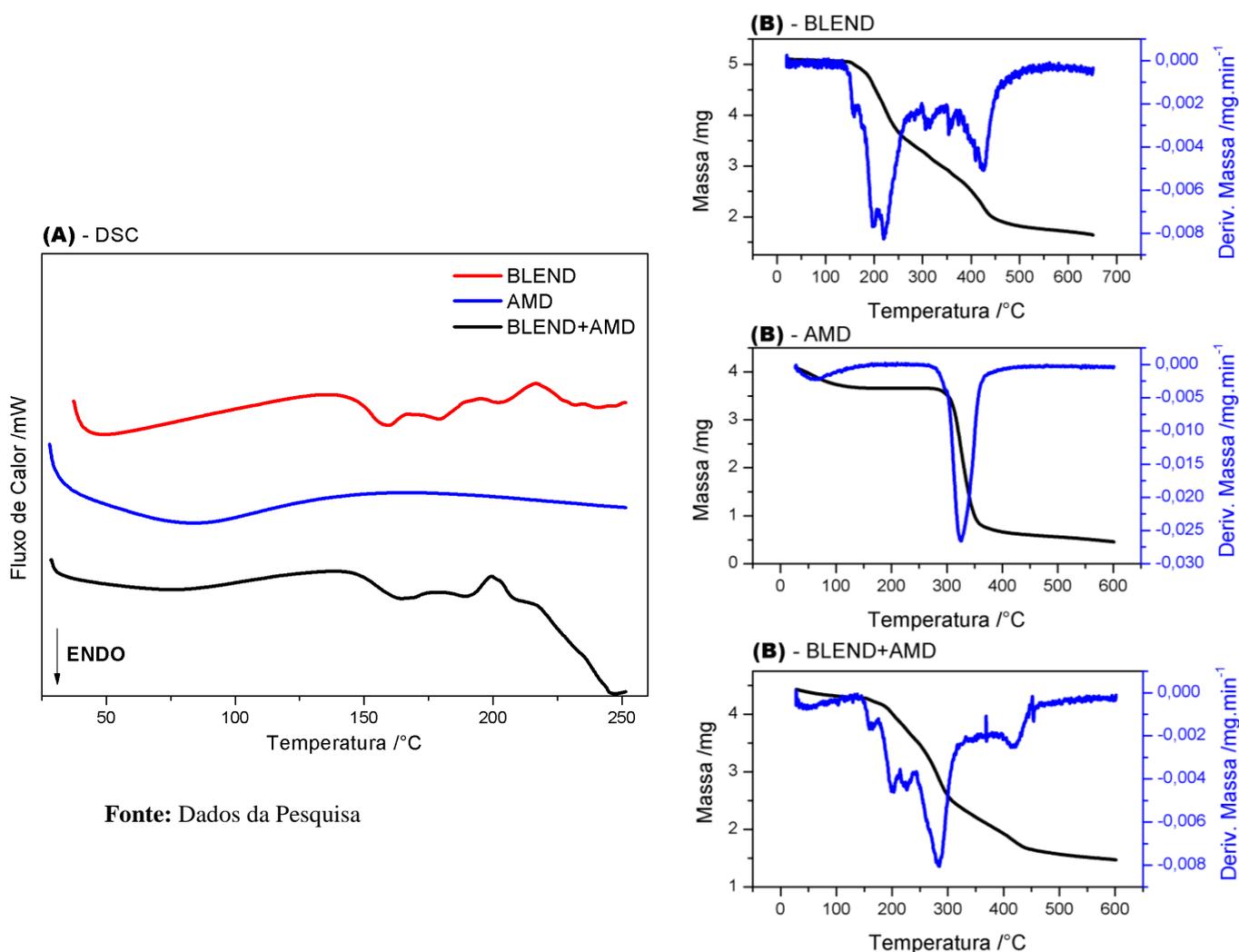
Quando se compara com os parâmetros obtidos dos componentes do sistema isolados (Tabelas 14-16) percebe-se que, os eventos térmicos condizentes ao ponto de fusão dos IFAs foram deslocados para uma temperatura mais alta, exceto ao ABZ onde observamos uma antecipação do ponto de fusão, quando comparados a análise desde composto de forma isoladas. No tocante aos eventos do amido, observou-se que o evento referente à gelatinização não sofreu modificação (Tabela 16).

As curvas TG/DTG (Fig. 77b-d), mostraram que esta mistura física perdeu massa em cinco etapas. O primeiro evento aconteceu entre 145 e 170°C ($T_{picoDTG} = 161^{\circ}C$; $\Delta_{m\%} = 1,7$), e pode ter ocorrido uma sobreposição de eventos referentes tanto ao primeiro evento de perda de massa da IVM e da DOX. O segundo e o terceiro evento se processaram entre 188 e 242°C e podem estar relacionados com o primeiro evento de degradação do ABZ ($T_{picoDTG} = 200^{\circ}C$; $\Delta_{m\%} = 6,1$) e da DOX ($T_{picoDTG} = 220^{\circ}C$; $\Delta_{m\%} = 7,4$) respectivamente. O quarto evento é a principal etapa referente a degradação do sistema que ocorreu entre 263-299°C ($T_{picoDTG} = 284^{\circ}C$; $\Delta_{m\%} = 27,8$) e pode estar relacionado com a sobreposição das degradações da IVM, DOX e do AMD. Observa-se que os mesmos estão sobrepostos resultantes de reações de decomposição simultâneas e/ou sucessivas onde pode ter está relacionado com ao evento exotérmico de decomposição da DOX; a fusão da lactose ($T_{picoDTG} = 216^{\circ}C$; $\Delta_{m\%} = 3,3$) e a decomposição do ABZ. No sexto evento observamos que o mesmo representou o último evento de perda de massa e está correlacionado com a degradação da ABZ ($T_{picoDTG} = 434^{\circ}C$; $\Delta_{m\%} = 20,7$). Assim, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que apesar da sobreposição dos eventos térmicos, não houve incompatibilidade entre os integrantes da

mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a incompatibilidade química

Assim, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que apesar da sobreposição dos eventos térmicos, não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a incompatibilidade química.

Figura 77 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.4.3 Sistema: BLEND+CMC

Na curva DSC (Fig. 78a) da mistura física dos IFAs e CMC, observou-se cinco endotermas. a primeira que ocorreu entre 35 e 107°C ($T_{\text{pico}}=161,7^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-35,1 \text{ J.g}^{-1}$) referente ao processo de perda de água por desidratação da CMC. A segunda condiz com o evento de

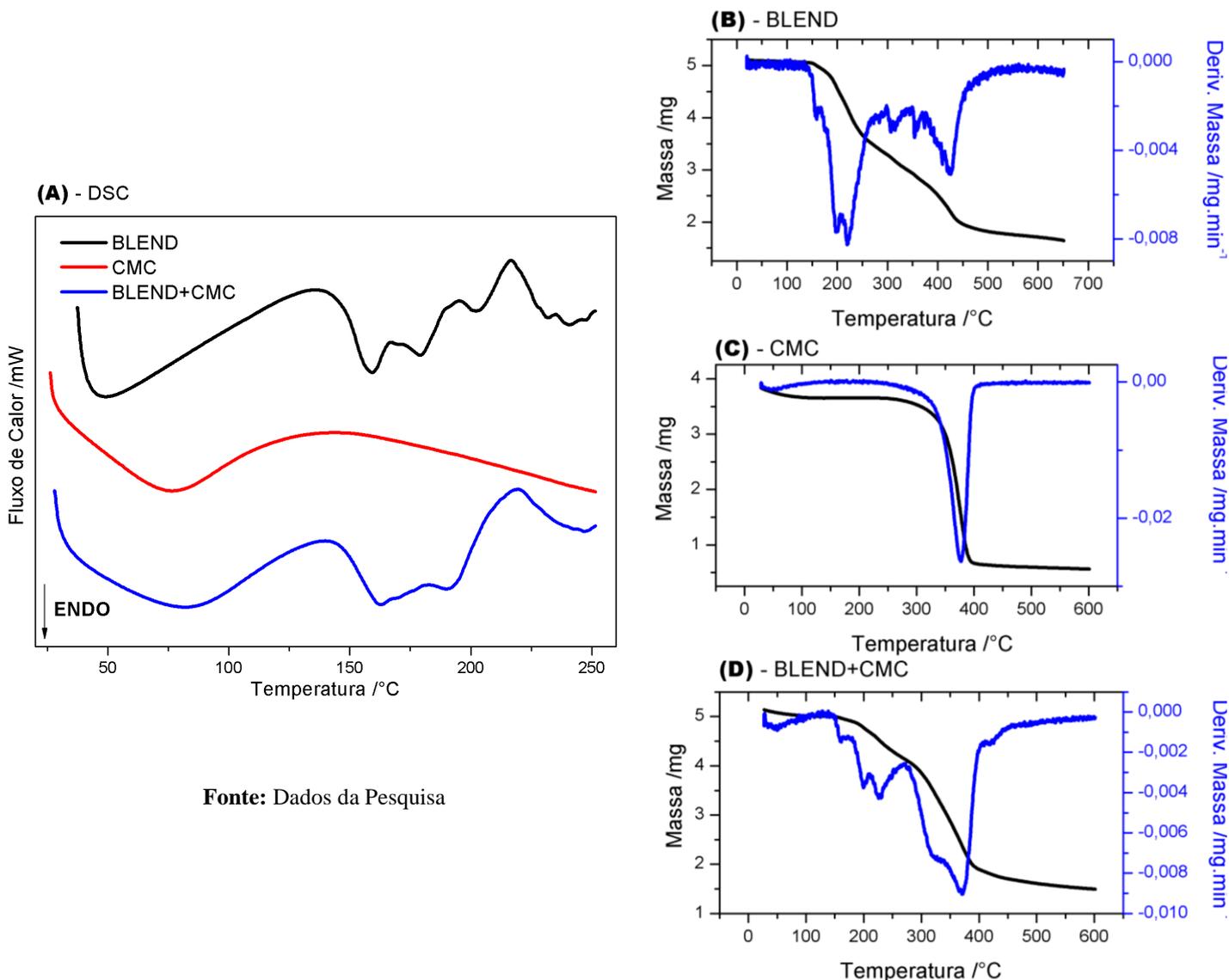
fusão da IVM ($T_{\text{pico}}=162,7^{\circ}\text{C}$); a terceira e a quarta com os eventos de fusão da DOX ($T_{\text{pico}}=185,7^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-10,5 \text{ J.g}^{-1}$) e do ABZ ($T_{\text{pico}}=208,8^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-5,1 \text{ J.g}^{-1}$) e o último evento relaciona com o início da etapa de decomposição do sistema. Quando se compara aos parâmetros obtidos pelo CMC (Fig 78a) de forma isolada, observa-se que os eventos térmicos na curva praticamente correspondem ao somatório dos eventos térmicos que ocorrem com as substâncias analisadas isoladamente.

As curvas TG/DTG (Fig. 78b-d), mostraram que esta mistura física perdeu massa em seis etapas. O primeiro evento aconteceu entre 35 e 111°C ($T_{\text{picoDTG}}= 50,1^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 2,1$), e possivelmente está relacionado com o primeiro evento da CMC relacionado por a perda de água por desidratação. O segundo, terceiro e quarto eventos térmicos surgem de forma sucessiva e praticamente sobrepostos e estão relacionados com a degradação da IVM ($T_{\text{picoDTG}}= 165^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 2,1$), ABZ ($T_{\text{picoDTG}}= 202^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 2,1$) e DOX ($T_{\text{picoDTG}}= 230^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 3,1$). O quinto e sexto evento compreendem a principal etapa de decomposição onde apresentam-se de forma sobreposta e sucessiva ($T_{\text{picoDTG}}= 369^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 11,2$) e estão relacionadas com a degradação dos IFAs e do excipiente farmacêutico empregados no sistema. O sétimo e último evento está relacionado com a degradação da ABZ ($T_{\text{picoDTG}}= 434^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 20,7$).

O segundo e o terceiro evento se processaram entre 188 e 242°C e podem estar relacionados com o primeiro evento de degradação do ABZ ($T_{\text{picoDTG}}= 200^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 6,1$) e da DOX ($T_{\text{picoDTG}}= 220^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 7,4$) respectivamente. O quarto evento é a principal etapa referente a degradação do sistema que ocorreu entre 263-299°C ($T_{\text{picoDTG}}= 284^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 27,8$) e podem estar relacionado com a sobreposição das degradações da IVM, DOX e do AMD. Observa-se que os mesmos estão sobrepostos resultantes de reações de decomposição simultâneas e/ou sucessivas onde pode estar relacionado com ao evento exotérmico de decomposição da DOX; a fusão da lactose ($T_{\text{picoDTG}}= 216^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 3,3$) e a decomposição do ABZ.

No sexto evento observamos que o mesmo representou o último evento de perda de massa e está correlacionado com a degradação da ABZ ($T_{\text{picoDTG}}= 434^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 20,7$). Devemos salientar que a sobreposição de eventos térmicos pode dificultar a visualização de cada transição termodinâmica, todavia, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que, não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a incompatibilidade química.

Figura 78 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



Fonte: Dados da Pesquisa

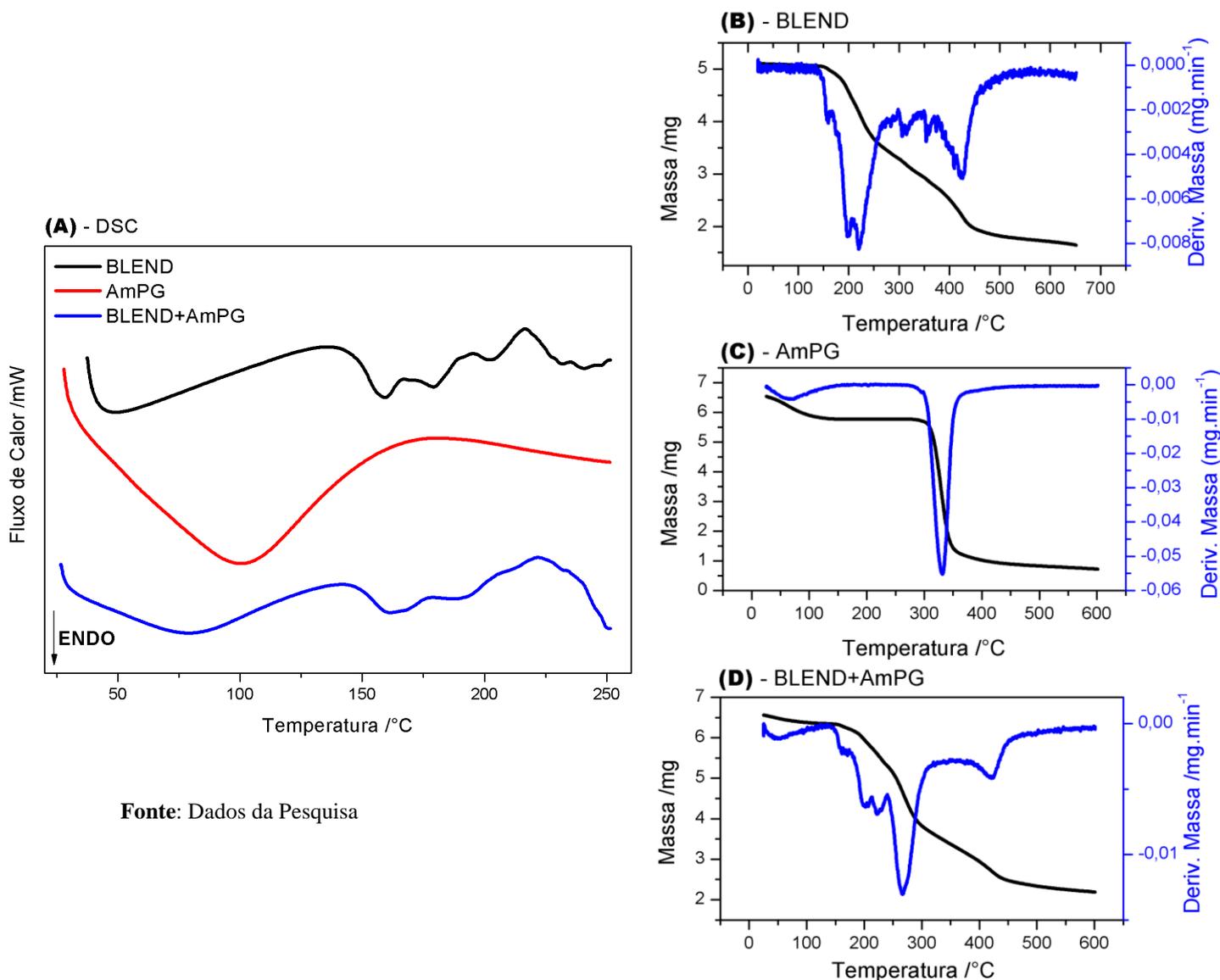
4.4.4.4 Sistema: BLEND+AmPG

Na curva DSC (Fig. 79a) da mistura física dos IFAs e AmPG, observou-se cinco eventos endotérmicos. A primeira que ocorreu entre 31 e 119°C ($T_{\text{pico}}=79,1^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-110,0 \text{ J.g}^{-1}$) referente ao processo de gelatinização do AmPG. O segundo e terceiro estão sobrepostos o que dificulta a análise de forma individualizada. O quarto evento está relacionado com a fusão do ABZ ($T_{\text{pico}}=191,0^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-5,1 \text{ J.g}^{-1}$). Observamos um quinto evento termodinâmico exotérmico bem característico que pode ser associado com a decomposição da DOX ($T_{\text{pico}}=221,7^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=51,5 \text{ J.g}^{-1}$). Quando se compara aos parâmetros obtidos pela BLEND (Fig. 79a) de forma isolada, observa-se que os eventos térmicos na curva da mistura estão sobrepostos

possivelmente causados por uma diluição devido a transição de fase do AmPG causado pelo tratamento térmico da técnica analítica o que dificultou a avaliação.

As curvas TG/DTG (Fig. 79b-d), mostraram que esta mistura física perdeu massa em seis etapas. O primeiro evento aconteceu entre 31 e 113°C ($T_{\text{picoDTG}} = 52,6^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 2,7$), e possivelmente está relacionado com o primeiro evento da AmGS relacionado com a perda de água por desidratação. O segundo, terceiro e quarto eventos térmicos surgem de forma sucessiva e praticamente sobrepostos e estão relacionados com a degradação da IVM ($T_{\text{picoDTG}} = 166^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 2,2$), ABZ ($T_{\text{picoDTG}} = 200^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 2,1$) e DOX ($T_{\text{picoDTG}} = 225^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 3,1$). O quinto compreendeu a principal etapa de decomposição onde apresentam-se de forma sucessiva ($T_{\text{picoDTG}} = 270^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 25,1$) e estão relacionadas com a degradação dos IFAs e do excipiente farmacêutico empregados no sistema. A sexta e último evento está relacionado com a degradação da ABZ ($T_{\text{picoDTG}} = 420^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 11,8$). Devemos salientar que a sobreposição de eventos térmicos pode dificultar a visualização de cada transição termodinâmica, todavia, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que, não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a incompatibilidade química.

Figura 79 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



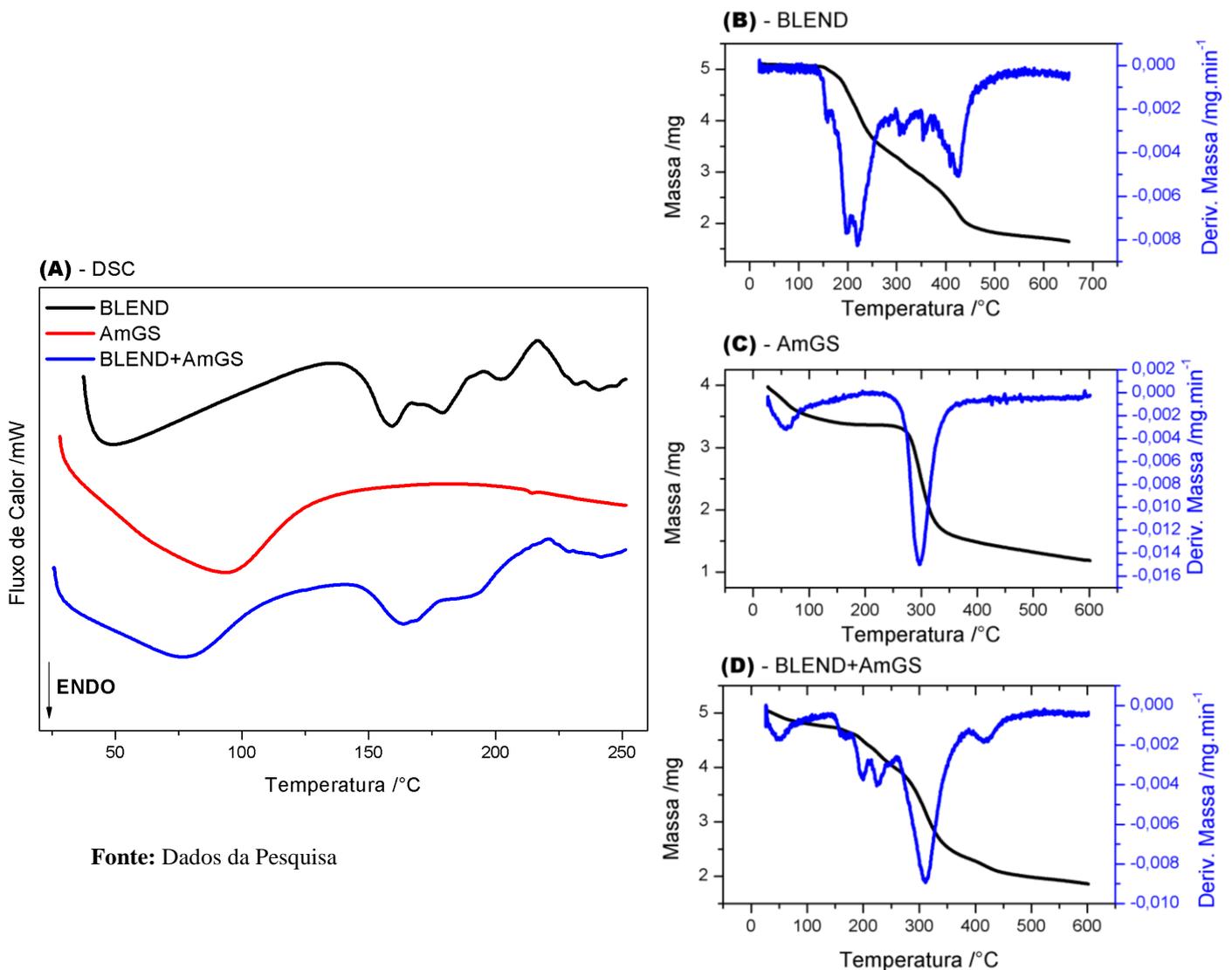
Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.4.5 Sistema: BLEND+AmGS

Na curva DSC (Fig. 80a) da mistura física dos IFAs e AmGS, observou-se seis eventos endotérmicos. A primeira que ocorreu entre 35 e 119°C ($T_{\text{pico}}=79,1^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-110,0 \text{ J.g}^{-1}$) referente ao processo de gelatinização do AmPG. O segundo e terceiro estão sobrepostos o que dificulta a análise de forma individualizada. O quarto evento está relacionado com a fusão do ABZ ($T_{\text{pico}}=191,0^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-7,1 \text{ J.g}^{-1}$). Observamos um quinto evento termodinâmico exotérmico bem característico que pode ser associado com a decomposição da DOX ($T_{\text{pico}}=221,7^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=56,5 \text{ J.g}^{-1}$). Quando se compara aos parâmetros obtidos pela BLEND de forma isolada,

observa-se que os eventos térmicos na curva da mistura estão sobrepostos possivelmente causados por uma diluição devido a transição de fase do AmGS causado pelo tratamento térmico da técnica analítica o que dificultou a avaliação.

Figura 80 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



Fonte: Dados da Pesquisa

As curvas TG/DTG (Fig. 80b-d), mostraram que esta mistura física perdeu massa em seis etapas. O primeiro evento aconteceu entre 36 e 70°C ($T_{\text{picoDTG}} = 47,6^\circ\text{C}$; $\Delta m\% = 4,7$), e possivelmente está relacionado com o primeiro evento da AmGS relacionado com a perda de água por desidratação. O segundo, terceiro e quarto eventos térmicos surgem de forma sucessiva e praticamente sobrepostos e estão relacionados com a degradação da IVM ($T_{\text{picoDTG}} = 165^\circ\text{C}$; $\Delta m\% = 2,3$), ABZ ($T_{\text{picoDTG}} = 200^\circ\text{C}$; $\Delta m\% = 4,6$) e DOX ($T_{\text{picoDTG}} = 226^\circ\text{C}$; $\Delta m\% = 8,1$).

O quinto compreende a principal etapa de decomposição onde apresentam-se de forma sucessiva ($T_{\text{picoDTG}} = 308^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 32,1$) e estão relacionadas com a degradação dos IFAs e do excipiente farmacêutico empregados no sistema. O sexto e último evento está relacionado com a degradação da ABZ ($T_{\text{picoDTG}} = 420^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 5,1$). Devemos salientar que a sobreposição de eventos térmicos pode dificultar a visualização de cada transição termodinâmica, todavia, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que, não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a incompatibilidade química.

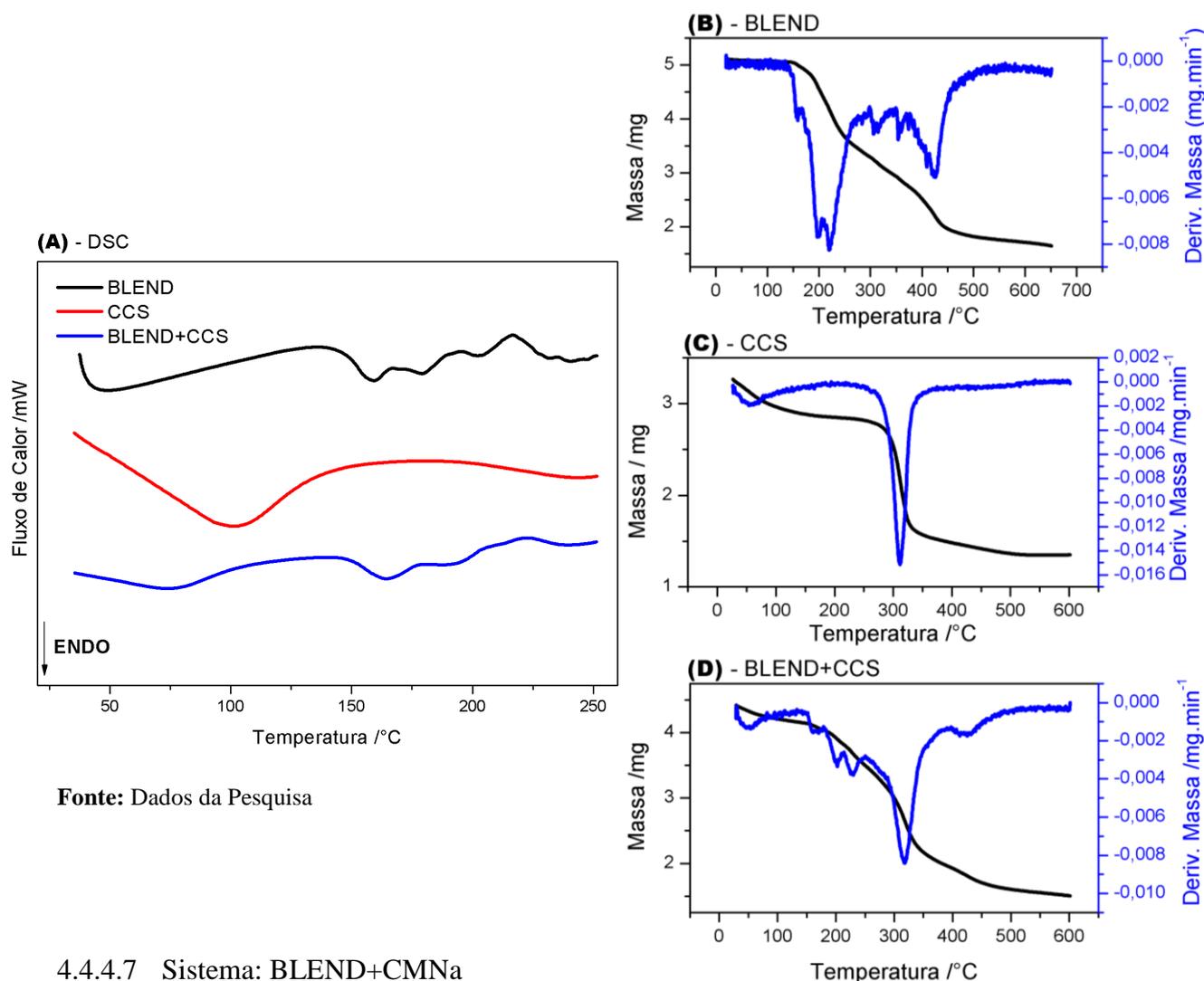
4.4.4.6 Sistema: BLEND+CCS

Na curva DSC (Fig. 81a) da mistura física dos IFAs e CCS, observaram-se quatro eventos endotérmicos. O primeiro que ocorreu entre 32 e 95°C ($T_{\text{pico}} = 74,1^{\circ}\text{C}$; $\Delta H = -89,0 \text{ J.g}^{-1}$) referente ao processo de desidratação da amostra. O segundo e terceiro estão sobrepostos o que dificulta a análise de forma individualizada. O quarto evento está relacionado com a fusão do ABZ ($T_{\text{pico}} = 190,0^{\circ}\text{C}$; $\Delta H = -9,4 \text{ J.g}^{-1}$). Observamos um quinto evento termodinâmico exotérmico bem característico que pode ser associado com a decomposição da DOX ($T_{\text{pico}} = 221,7^{\circ}\text{C}$; $\Delta H = 21,5 \text{ J.g}^{-1}$). Quando se compara aos parâmetros obtidos pela BLEND de forma isolada, observa-se que os eventos térmicos na curva da mistura estão sobrepostos possivelmente causados por uma diluição devido a transição de fase do CCS causado pelo tratamento térmico da técnica analítica o que dificultou a avaliação.

As curvas TG/DTG (Fig. 81b-d), mostraram que esta mistura física perdeu massa em seis etapas. O primeiro evento aconteceu entre 36 e 70°C ($T_{\text{picoDTG}} = 47,6^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 4,7$), e possivelmente está relacionado com o primeiro evento da CCS relacionado com a perda de água por desidratação. O segundo, terceiro e quarto eventos térmicos surgem de forma sucessiva e praticamente sobrepostos e estão relacionados com a degradação da IVM ($T_{\text{picoDTG}} = 163^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 2,3$), ABZ ($T_{\text{picoDTG}} = 200^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 4,6$) e DOX ($T_{\text{picoDTG}} = 220^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 8,1$). O quinto compreende a principal etapa de decomposição onde apresentam-se de forma sucessiva ($T_{\text{picoDTG}} = 314^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 22,1$) e estão relacionadas com a degradação dos IFAs e do excipiente farmacêutico empregados no sistema. O sexto e último evento está relacionado com a degradação da ABZ ($T_{\text{picoDTG}} = 425^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 7,1$). Devemos salientar que a sobreposição de eventos térmicos pode dificultar a visualização de cada transição termodinâmica, todavia, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que, não houve

incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a incompatibilidade química.

Figura 81 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

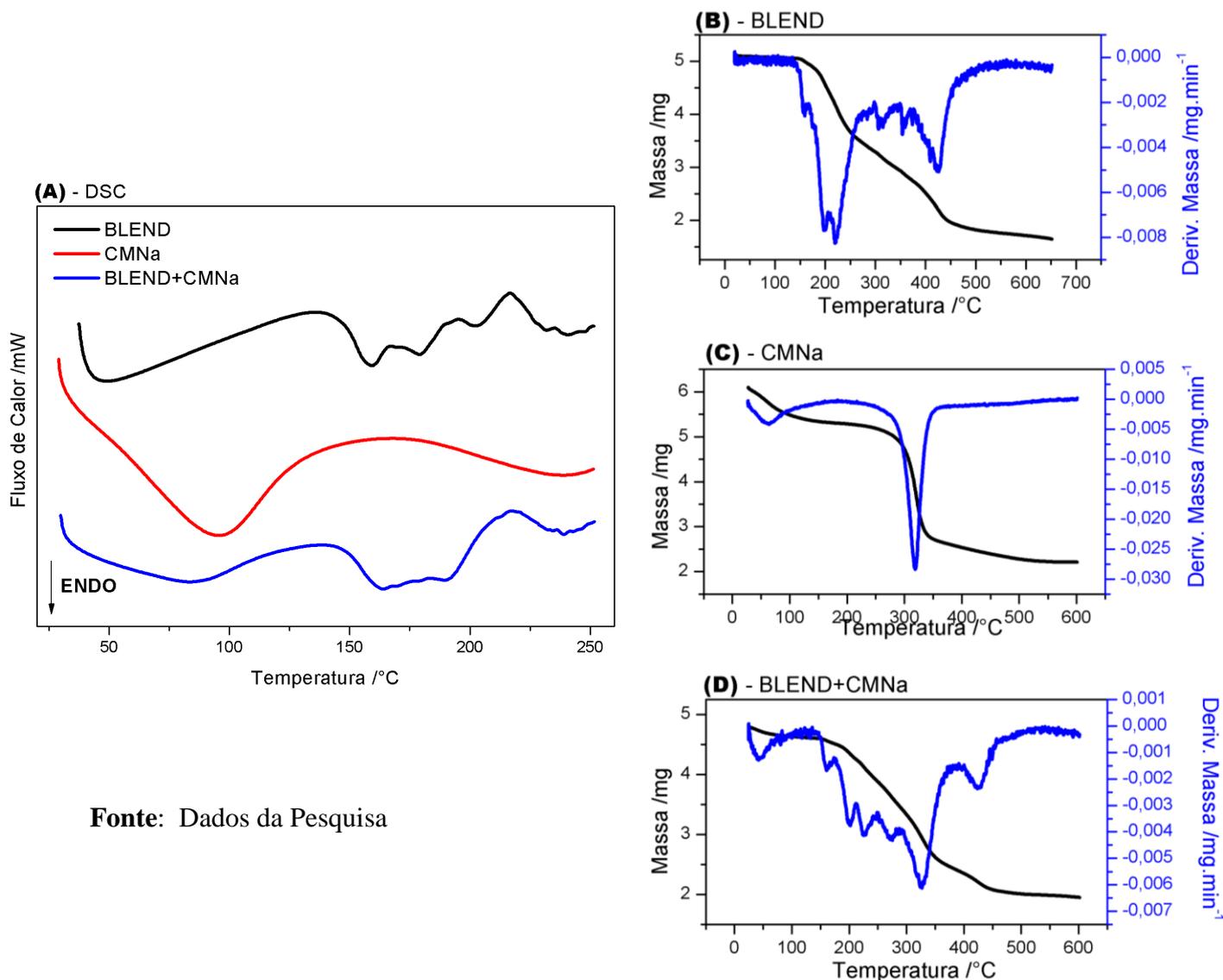


4.4.4.7 Sistema: BLEND+CMNa

Na curva DSC (Fig. 82a) da mistura física dos IFAs e CMNa, observou-se cinco eventos endotérmicos. O primeiro que ocorreu entre 34 e 105°C ($T_{\text{pico}}=81,1^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-89,6 \text{ J.g}^{-1}$) referente ao processo de desidratação da amostra. O segundo, terceiro e quarto estão sobrepostos o que dificulta a análise de forma individualizada. Observamos um quinto evento termodinâmico exotérmico bem característico que pode ser associado com a decomposição da DOX ($T_{\text{pico}}=217,7^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=24,5 \text{ J.g}^{-1}$). Quando se compara aos parâmetros obtidos pela BLEND de forma isolada, observa-se que os eventos térmicos na curva da mistura estão sobrepostos

possivelmente causados por uma diluição devido a transição de fase do CMNa causado pelo tratamento térmico da técnica analítica o que dificultou a avaliação.

Figura 82 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



Fonte: Dados da Pesquisa

As curvas TG/DTG (Fig. 82b-d), mostraram que esta mistura física perdeu massa em sete etapas. O primeiro evento aconteceu entre 33 e 65°C ($T_{\text{picoDTG}} = 42,6^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 2,9$), e possivelmente está relacionado com o primeiro evento da CMNa relacionado com a perda de água por desidratação. O segundo, terceiro, quarto e quinto eventos térmicos surgem de forma sucessiva e praticamente sobrepostos e estão relacionados com a degradação da IVM ($T_{\text{picoDTG}} = 163^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 2,1$), ABZ ($T_{\text{picoDTG}} = 200^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 4,5$) e DOX ($T_{\text{picoDTG}} = 220^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 8,1$). O quinto compreendeu a principal etapa de decomposição onde apresentam-se de forma

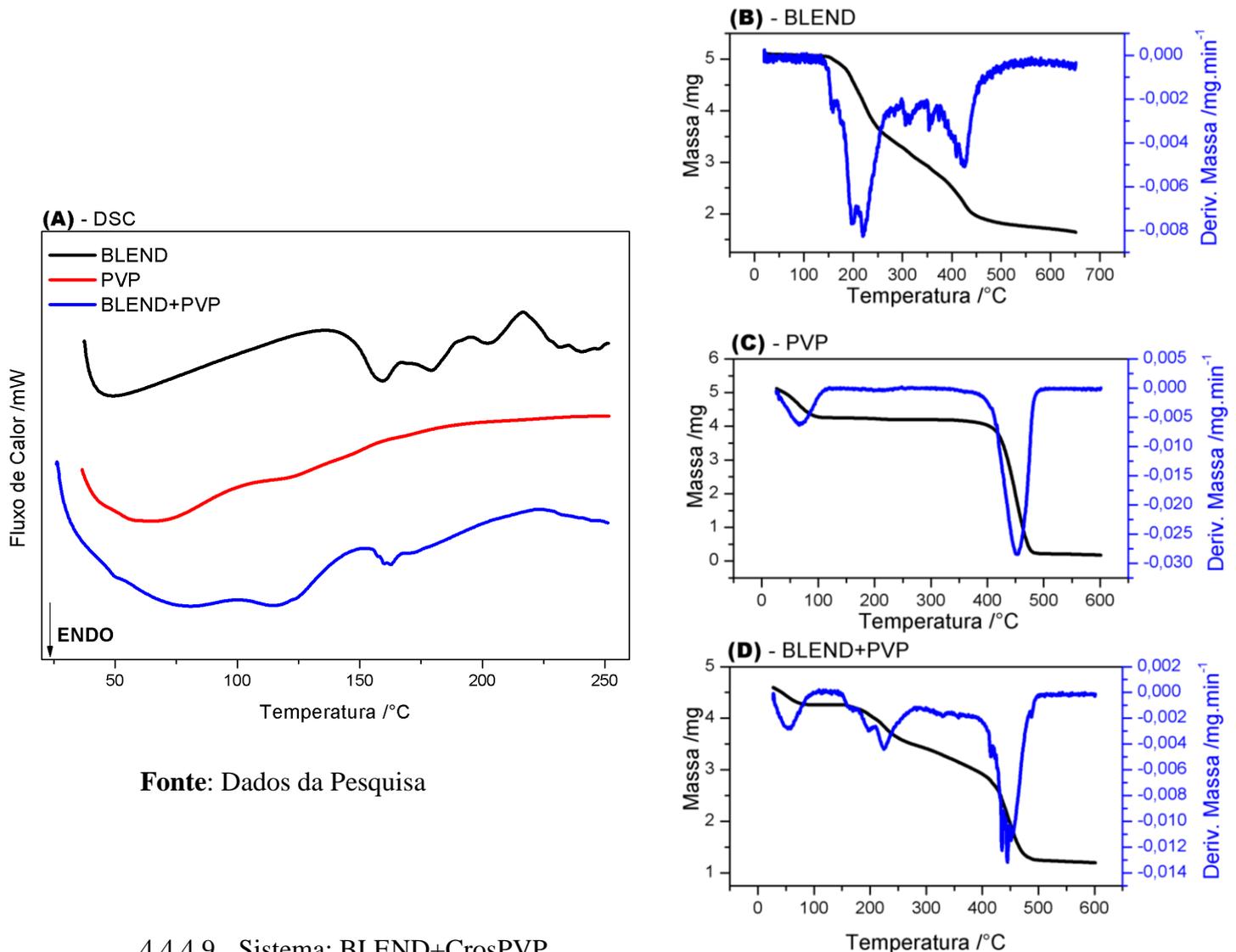
sucessiva ($T_{\text{picoDTG}} = 314^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 22,1$) e estão relacionadas com a degradação dos IFAs e do excipiente farmacêutico empregados no sistema. O sétimo e último evento está relacionado com a degradação da ABZ ($T_{\text{picoDTG}} = 422^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 5,9$). Devemos salientar que a sobreposição de eventos térmicos pode dificultar a visualização de cada transição termodinâmica, todavia, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que, não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a incompatibilidade química.

4.4.4.8 Sistema: BLEND+PVP

Na curva DSC (Fig. 83a) da mistura física dos IFAs e PVP, observou-se quatro eventos endotérmicos sobrepostos. Os dois primeiros que ocorreram entre 34 e 147°C ($T_{\text{pico}} = 79,1^{\circ}\text{C}$; $\Delta H = -255,6 \text{ J.g}^{-1}$) entretanto estão sobrepostos de modo a não permitir a identificação e/ou avaliação dos eventos termodinâmicos. O terceiro ocorre entre 153 e 167°C ($T_{\text{pico}} = 162,0^{\circ}\text{C}$; $\Delta H = -5,6 \text{ J.g}^{-1}$) e pode estar associado a IVM. Observamos um quarto evento termodinâmico exotérmico bem característico que pode ser associado com a decomposição da DOX ($T_{\text{pico}} = 221,7^{\circ}\text{C}$; $\Delta H = 27,5 \text{ J.g}^{-1}$). Quando se compara aos parâmetros obtidos pela BLEND (Fig. 83a) de forma isolada, observa-se que os eventos térmicos na curva da mistura estão sobrepostos possivelmente causados por uma diluição devido a transição de fase do PVP causado pelo tratamento térmico da técnica analítica o que dificultou a avaliação.

As curvas TG/DTG (Fig. 83b-d), mostraram que esta mistura física perdeu massa em cinco etapas. O primeiro evento aconteceu entre 33 e 65°C ($T_{\text{picoDTG}} = 52,4^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 6,5$), e possivelmente está relacionado com o primeiro evento da PVP relacionado com a perda de água por desidratação. O segundo, terceiro, quarto e quinto eventos térmicos surgem de forma sucessiva e praticamente sobrepostos e estão relacionados com a degradação da IVM ($T_{\text{picoDTG}} = 157^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 1,3$), ABZ ($T_{\text{picoDTG}} = 194^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 4,1$) e DOX ($T_{\text{picoDTG}} = 229^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 10,1$). As etapas restantes compreendem a principal etapa de decomposição onde apresentam-se de forma sucessiva ($T_{\text{picoDTG}} = 446^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 36,1$) e estão relacionadas com a degradação dos IFAs e do excipiente farmacêutico empregados no sistema. Devemos salientar que a sobreposição de eventos térmicos pode dificultar a visualização de cada transição termodinâmica, todavia, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que, houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a presença da incompatibilidade química.

Figura 83 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



Fonte: Dados da Pesquisa

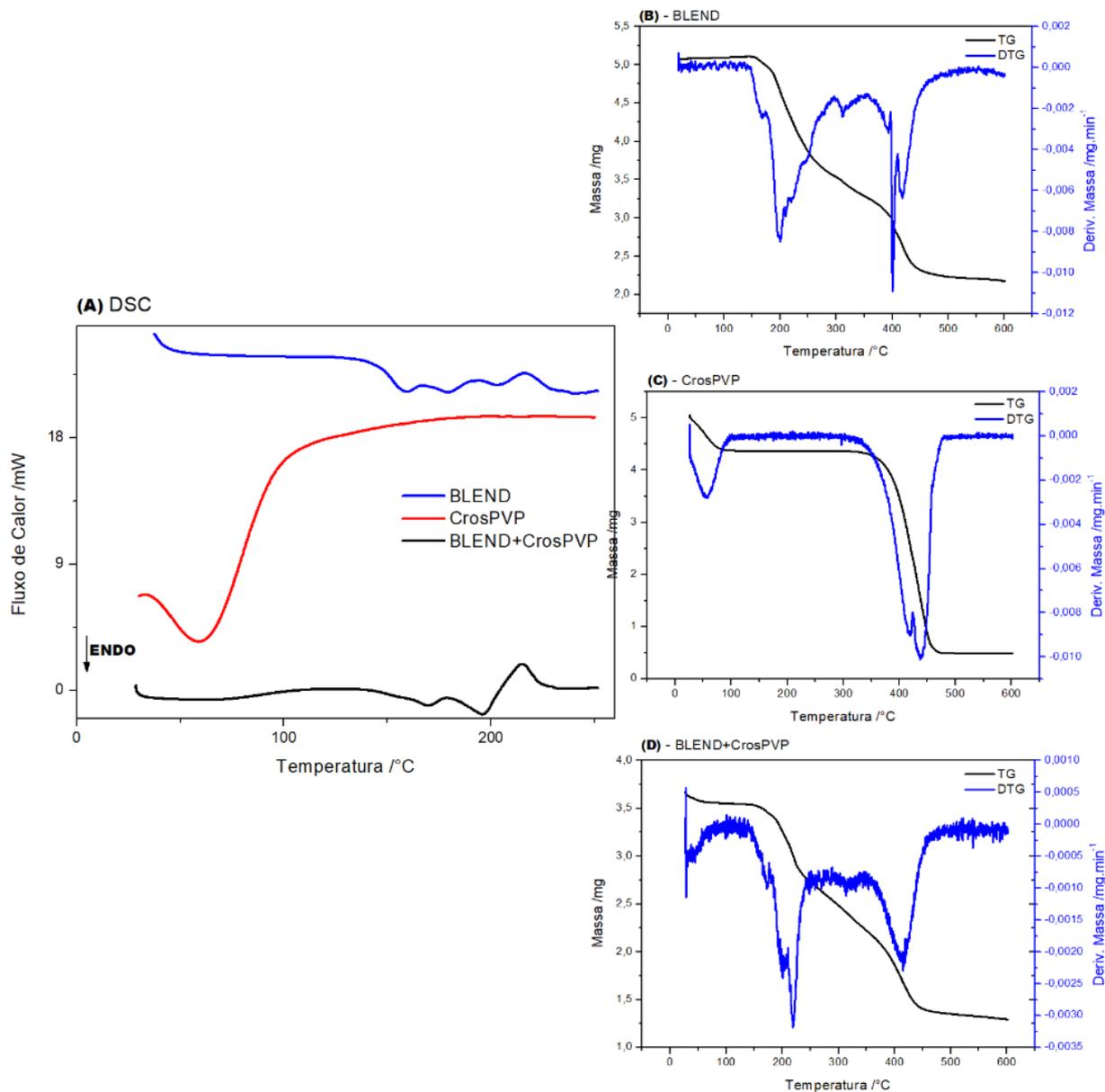
4.4.4.9 Sistema: BLEND+CrosPVP

Na curva DSC (Fig. 84a) da mistura física do BLEND+CrosPVP, observou-se apenas três eventos endotérmicos sobrepostos, e um exotérmico. O primeiro evento ocorreu entre 28 e 91°C ($T_{\text{pico}}=60,93^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-61,1 \text{ J.g}^{-1}$). Em seguida ocorre um evento endotérmico onde possivelmente ocorre uma sobreposição dos eventos de fusão da DOX e IVM de modo a não permitir a identificação e/ou avaliação dos eventos termodinâmicos. Observamos um quarto evento termodinâmico exotérmico bem característico que pode ser associado com a decomposição da DOX ($T_{\text{pico}}=215,0^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=51,5 \text{ J.g}^{-1}$). Quando se compara aos parâmetros obtidos pela BLEND (Fig. 84a) de forma isolada, observa-se que os eventos térmicos na curva da mistura estão sobrepostos possivelmente causados por uma diluição devido a transição de

fase do excipiente causado pelo tratamento térmico da técnica analítica o que dificultou a avaliação.

As curvas TG/DTG (Fig. 84b-d), mostraram que esta mistura física perdeu massa em seis etapas. O primeiro evento aconteceu entre 27 e 73°C ($T_{\text{picoDTG}} = 33,4^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 2,8$), e possivelmente está relacionado com o primeiro evento da CrosPVP relacionado com a perda de água por desidratação. O segundo, terceiro, quarto e quinto eventos térmicos surgem de forma sucessiva e praticamente sobrepostos e estão relacionados com a degradação da IVM ($T_{\text{picoDTG}} = 167^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 2,28$), ABZ ($T_{\text{picoDTG}} = 210^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 4,1$) e DOX ($T_{\text{picoDTG}} = 229^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 9,5$). As etapas restantes compreendem a principal etapa de decomposição onde apresentam-se de forma sucessiva ($T_{\text{picoDTG}} = 405^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 22,3$) e podem estar relacionadas com a degradação final dos IFAs e do excipiente farmacêutico empregados no sistema. Devemos salientar que a sobreposição de eventos térmicos pode dificultar a visualização de cada transição termodinâmica, todavia, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, porém uma possível interação química, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a presença da incompatibilidade química.

Figura 84 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



Fonte: Dados da Pesquisa

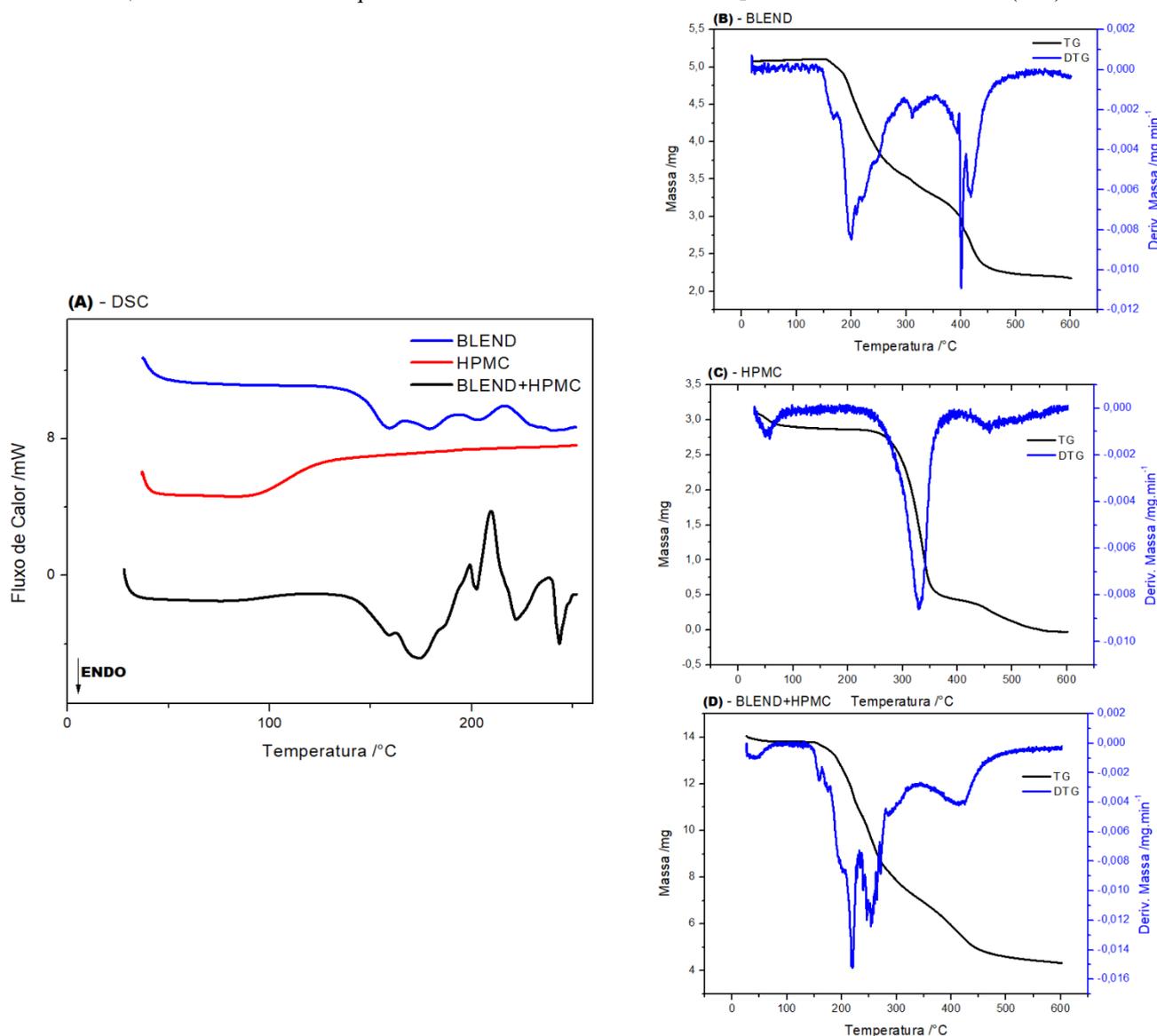
4.4.4.10 Sistema: BLEND+HPMC

Na curva DSC (Fig. 85a) da mistura física do BLEND+HPMC, observou-se uma série de eventos endotérmicos sobrepostos, e um exotérmico. Os eventos sobrepostos iniciam em 130°C e prosseguem até o início do evento exotérmico em 215°C. Em decorrência da sobreposição dos eventos de fusão da DOX, IVM e ABZ não é possível a identificação e/ou avaliação dos eventos termodinâmicos de forma objetiva. Observamos um quarto evento termodinâmico exotérmico bem característico que pode ser associado com a decomposição da

DOX ($T_{\text{pico}}=225,0^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=105,5 \text{ J.g}^{-1}$). Quando se compara aos parâmetros obtidos pela BLEND (Fig. 64a) de forma isolada, observa-se que os eventos térmicos na curva da mistura estão sobrepostos possivelmente causados por uma diluição devido a transição de fase do excipiente polimérico causado pelo tratamento térmico da técnica analítica o que dificultou a avaliação.

As curvas TG/DTG (Fig. 85b-d), mostraram que esta mistura física perdeu massa em quatro etapas. O primeiro evento aconteceu entre 30 e 57°C ($T_{\text{picoDTG}}= 38,1^{\circ}\text{C}$; $\Delta m\% = 1,4$), e possivelmente está relacionado com o primeiro evento da HPMC relacionado com a perda de água por desidratação. O segundo e terceiro eventos térmicos surgem de forma sucessiva e praticamente sobrepostos e estão relacionados com a degradação dos insumos farmacêuticos a IVM ($T_{\text{picoDTG}}= 169^{\circ}\text{C}$; $\Delta m\% = 3,4$), ABZ ($T_{\text{picoDTG}}= 205^{\circ}\text{C}$; $\Delta m\% = 4,2$) e DOX ($T_{\text{picoDTG}}= 222^{\circ}\text{C}$; $\Delta m\% = 9,5$). As etapas restantes compreendem a principal etapa de decomposição onde apresentam-se de forma sucessiva ($T_{\text{picoDTG}}= 404^{\circ}\text{C}$; $\Delta m\% = 25,4$) e podem estar relacionadas com a degradação final dos IFAs e do excipiente farmacêutico empregados no sistema. Devemos salientar que a sobreposição de eventos térmicos pode dificultar a visualização de cada transição termodinâmica, todavia, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, porém uma possível interação química, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a presença da incompatibilidade química.

Figura 85 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



Fonte: Dados da Pesquisa

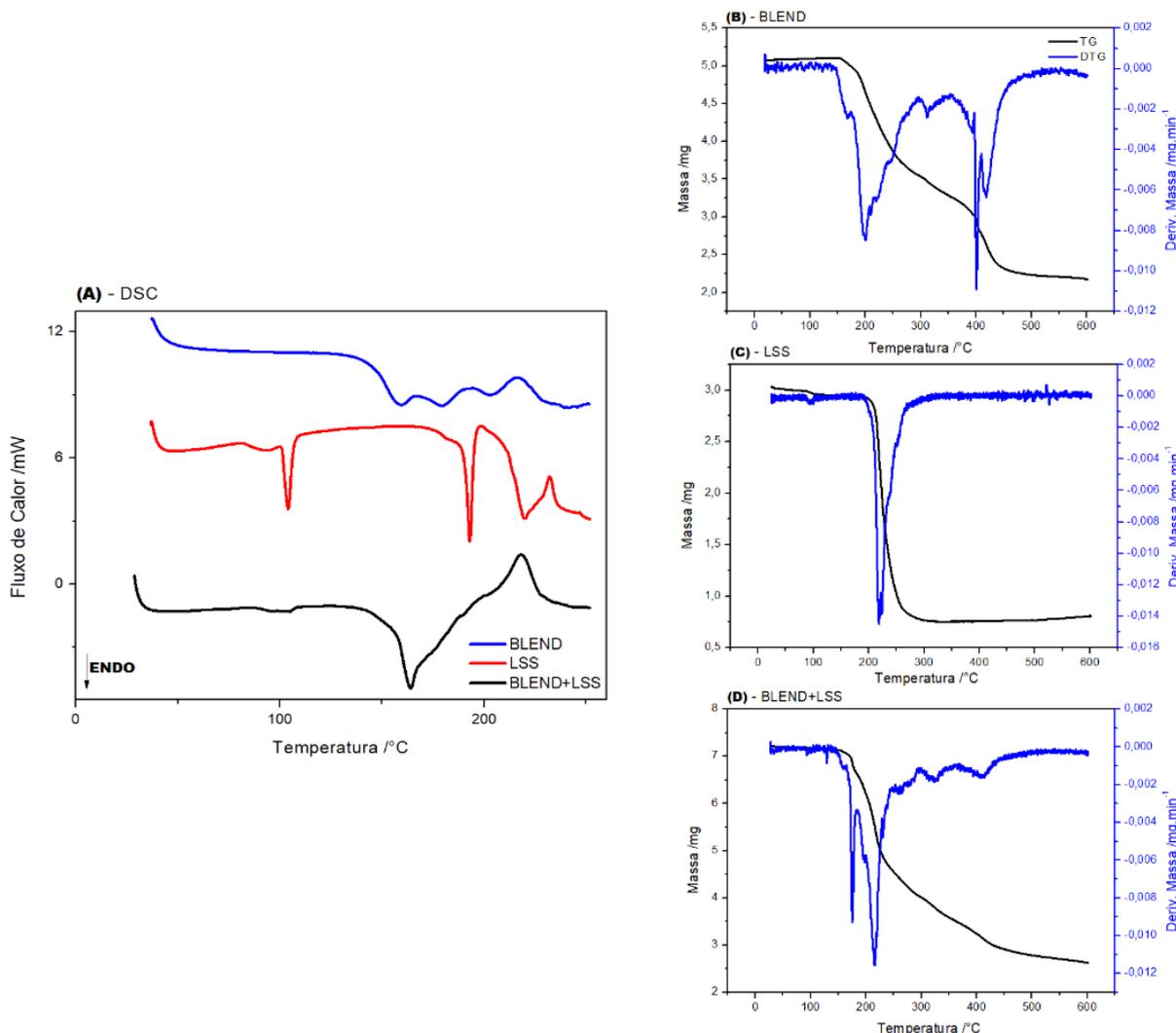
4.4.4.11 Sistema: BLEND+LSS

Na curva DSC (Fig. 86a) da mistura física do BLEND+LSS, observou-se um evento endotérmico seguido de uma série sucessiva de sobreposição. O primeiro evento é referente aos ao LSS e corresponde a etapa de fusão do excipiente farmacêutico ($T_{\text{pico}} = 104,4$; $\Delta H = -5,22 \text{ J.g}^{-1}$). Após o primeiro, os eventos sobrepostos subsequentes iniciaram em 125°C e prosseguem até o evento exotérmico com pico máximo em 217°C. Em decorrência da sobreposição dos eventos de fusão da DOX, IVM e ABZ não é possível a identificação e/ou avaliação dos eventos termodinâmicos de forma objetiva. Observamos um quarto evento termodinâmico exotérmico

bem característico que pode ser associado com a decomposição da DOX ($T_{\text{pico}}=217,0^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=65,5 \text{ J.g}^{-1}$). Quando se compara aos parâmetros obtidos pela BLEND (Fig. 64a) de forma isolada, observa-se que os eventos térmicos na curva da mistura estão sobrepostos possivelmente causados por uma diluição devido a transição de fase do excipiente causado pelo tratamento térmico da técnica analítica o que dificultou a avaliação.

As curvas TG/DTG (Fig. 86b-d), mostraram que esta mistura física perdeu massa em quatro etapas. O primeiro e segundo terceiro eventos térmicos surgem de forma sucessiva e praticamente sobrepostos e estão relacionados com a degradação dos insumos farmacêuticos a IVM ($T_{\text{picoDTG}}= 165^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 2,4$), ABZ ($T_{\text{picoDTG}}= 215^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 3,2$) e DOX ($T_{\text{picoDTG}}= 225^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 4,5$). As etapas restantes compreendem as etapa de decomposição onde apresentam-se de forma sucessiva, porem bem definidas ($T_{\text{picoDTG}}= 264$; $\Delta_{\text{m}\%} 7,6$; $T_{\text{picoDTG}}= 316$; $\Delta_{\text{m}\%} 7,7$; $T_{\text{picoDTG}}= 398$; $\Delta_{\text{m}\%} 7,1$) e podem está relacionadas com a degradação final dos IFAs e do excipiente farmacêutico empregados no sistema. Devemos salientar que a sobreposição de eventos térmicos pode dificultar a visualização de cada transição termodinâmica, todavia, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, porém uma possível interação química, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a presença da incompatibilidade química.

Figura 86 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



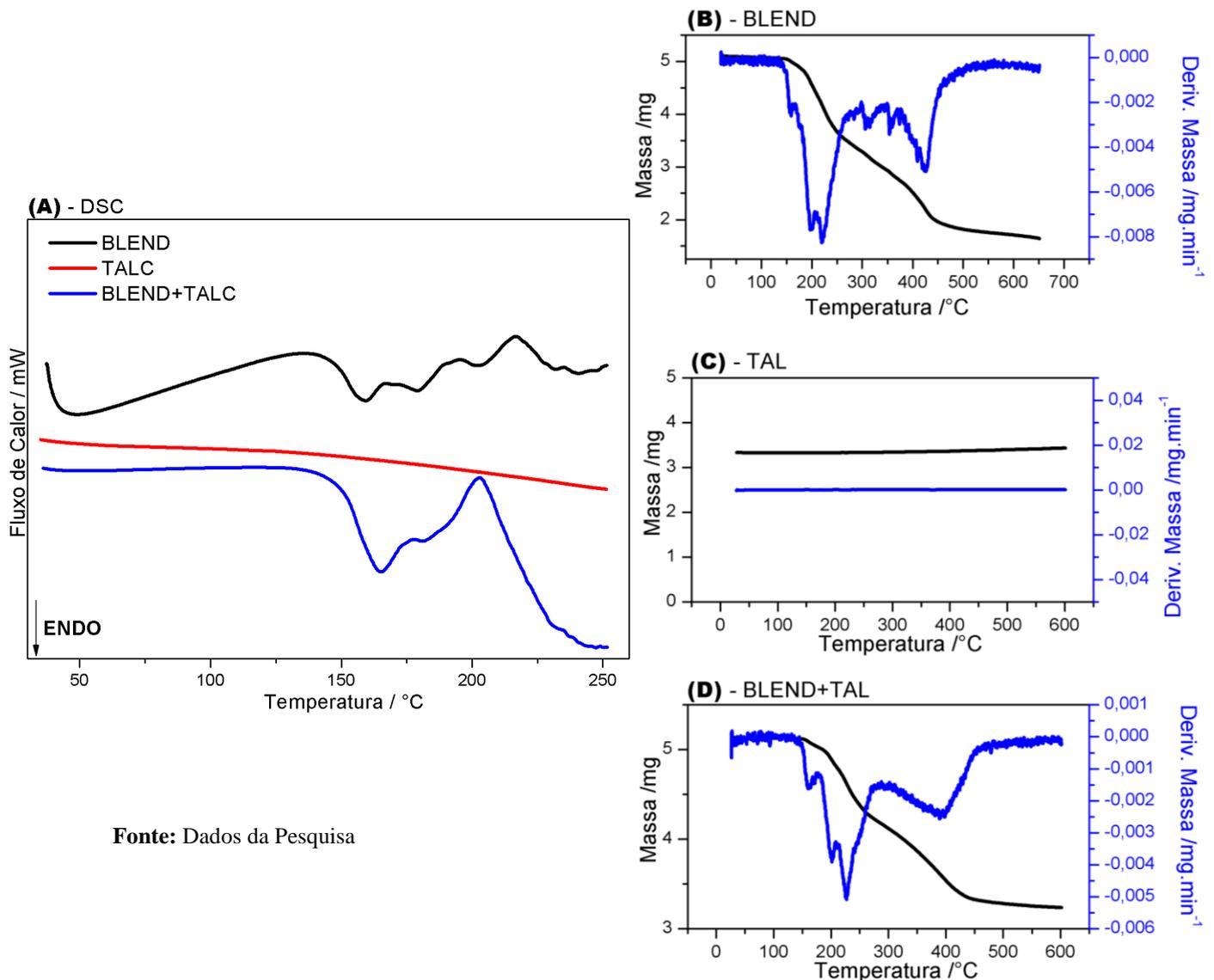
Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.4.12 Sistema: BLEND+TAL

Na curva DSC (Fig.87a) da mistura física dos IFAs e TAL, observou-se apenas dois eventos endotérmicos. Os dois primeiros, sobrepostos que ocorreram entre 132 e 201°C ($T_{\text{pico}}=164,9^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-51,46 \text{ J.g}^{-1}$; $T_{\text{pico}}=181,3^{\circ}\text{C}$;) entretanto estão sobrepostos de modo a não permitir a identificação e/ou avaliação dos eventos termodinâmicos. Observamos o terceiro evento termodinâmico, exotérmico, bem característico que pode ser associado com a decomposição da DOX ($T_{\text{pico}}=221,7^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=47,5 \text{ J.g}^{-1}$). Quando se compara aos parâmetros obtidos pela BLEND de forma isolada, observa-se que os eventos térmicos na curva da mistura

estão sobrepostos possivelmente causada pelo tratamento térmico da técnica analítica o que dificultou a avaliação.

Figura 87 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



Fonte: Dados da Pesquisa

As curvas TG/DTG (Fig. 87b-d), mostraram que esta mistura física perdeu massa em quatro etapas. O primeiro, segundo e terceiro eventos térmicos surgem de forma sucessiva e praticamente sobrepostos e estão relacionados com a degradação da IVM ($T_{\text{picoDTG}} = 157^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 1,3$), ABZ ($T_{\text{picoDTG}} = 207^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 4,8$) e DOX ($T_{\text{picoDTG}} = 230^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 11,2$). As etapas restantes compreendem a principal etapa de decomposição onde apresentam-se de forma sucessiva ($T_{\text{picoDTG}} = 420^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 16,2$) e estão relacionadas com a degradação dos IFAs e do

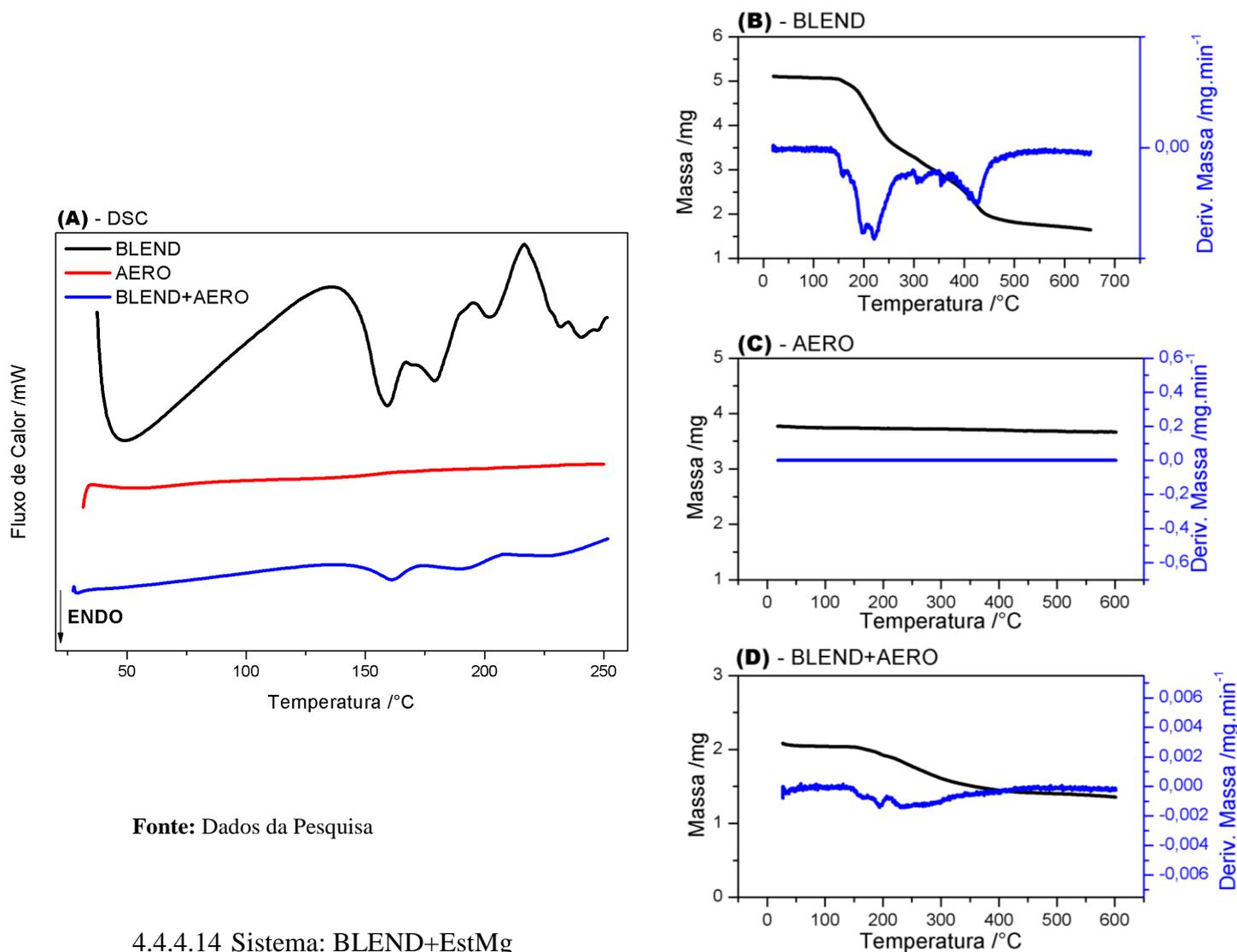
excipiente farmacêutico empregados no sistema. Devemos salientar que a sobreposição de eventos térmicos pode dificultar a visualização de cada transição termodinâmica, todavia, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a presença da incompatibilidade química.

4.4.4.13 Sistema: BLEND+AERO

Na curva DSC (Fig. 88a) da mistura física dos IFAs e AERO, observou-se apenas três eventos endotérmicos. O primeiro ocorreu entre 132 e 164°C ($T_{\text{pico}}=156,9^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-2,4 \text{ J.g}^{-1}$) e pode estar associado com a relacionado com a fusão da IVM. O segundo pode ser observado na faixa entre 166 e 188°C ($T_{\text{pico}}=165,8^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-3,3 \text{ J.g}^{-1}$) relacionado com a fusão da DOX. O terceiro ocorreu entre 201 e 216°C ($T_{\text{pico}}=208,5^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-1,3 \text{ J.g}^{-1}$). Quando se compara aos parâmetros obtidos pela BLEND (Fig. 66a) de forma isolada, observa-se que os eventos térmicos na curva da mistura estão com uma intensidade bem menor. Uma justificativa para esse fato pode estar associado a baixa densidade do Aero onde reduz drasticamente o quantitativo de massa devido ao volume do porta amostra.

As curvas TG/DTG (Fig. 88b-d), mostraram que esta mistura física perdeu massa em três etapas. O primeiro, segundo e terceiro eventos térmicos surgem de forma sucessiva e praticamente sobrepostos e estão relacionados com a degradação da IVM ($T_{\text{picoDTG}}= 165^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 1,6$), ABZ ($T_{\text{picoDTG}}= 200^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 4,4$) e DOX ($T_{\text{picoDTG}}= 231^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 17,2$). Devemos salientar que a sobreposição de eventos térmicos pode dificultar a visualização de cada transição termodinâmica, todavia, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a presença da incompatibilidade química.

Figura 88 – Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)

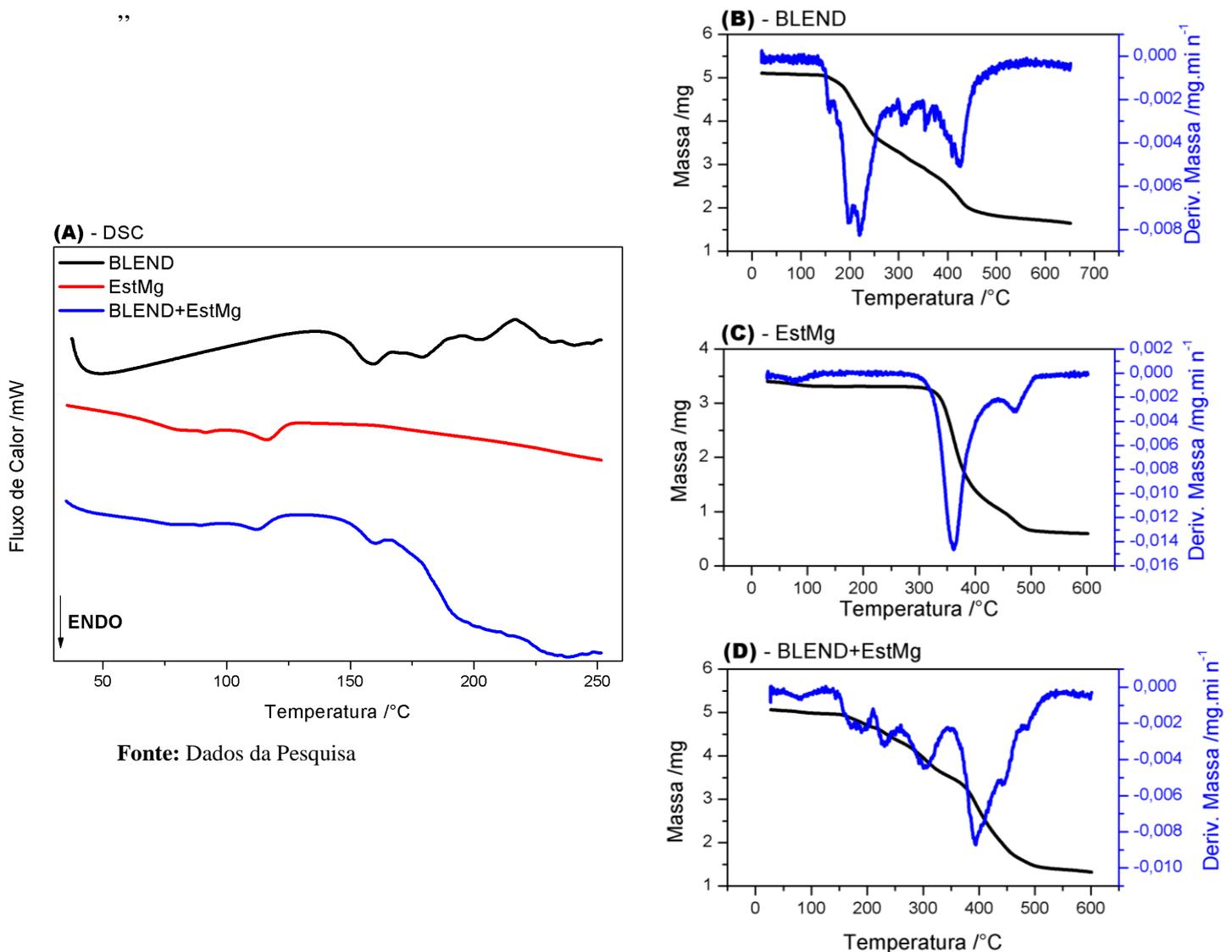


Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.4.14 Sistema: BLEND+EstMg

Na curva DSC (Fig. 89a) da mistura física dos IFAs e EstMg, observou-se cinco eventos endotérmicos sobrepostos. Os dois primeiros que ocorreram entre 74 e 131°C ($T_{\text{pico}}=88,1^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-5,6 \text{ J.g}^{-1}$; $T_{\text{pico}}=108,2^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-6,7 \text{ J.g}^{-1}$) estão relacionados com o EstMg. O terceiro ocorre entre 141 e 162°C ($T_{\text{pico}}=155,6^{\circ}\text{C}$; $\Delta H=-2,4 \text{ J.g}^{-1}$) e pode estar associado a IVM. Observamos que o quarto e quinto evento surgem de forma sucessiva e praticamente sobrepostos e estão relacionados com a fusão da DOX e ABZ. Quando se compara aos parâmetros obtidos pela BLEND de forma isolada, observa-se que os eventos térmicos na curva da mistura estão sobrepostos possivelmente causados por uma diluição devido a transição de fase do PVP causado pelo tratamento térmico da técnica analítica o que dificultou a avaliação.

Figura 89 - Curvas DSC na faixa de temperatura de 30°C a 250°C; Curvas TG/DTG na faixa de temperatura de 30°C a 600°C; ambos com razão de aquecimento 20°C.min⁻¹ e atmosfera de N₂ com fluxo de 50 mL.min⁻¹ (n=1)



As curvas TG/DTG (Fig. 89b-d), mostraram que esta mistura física perdeu massa em seis etapas. O primeiro evento aconteceu entre 35 e 96°C ($T_{\text{picoDTG}} = 70,5^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 2,9$), e possivelmente está relacionado com o primeiro evento da EstMg relacionado com a perda de água por desidratação. O segundo e terceiro e quarto eventos térmicos surgem de forma sucessiva e praticamente sobrepostos e estão relacionados com a degradação da IVM ($T_{\text{picoDTG}} = 165^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 1,1$), ABZ ($T_{\text{picoDTG}} = 203^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 3,4$) e DOX ($T_{\text{picoDTG}} = 229^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 6,7$). As etapas restantes ocorrem na faixa entre 349 e 533°C compreendem a principal etapa de decomposição onde apresentam-se de forma sucessiva ($T_{\text{picoDTG}} = 397^{\circ}\text{C}$; $\Delta_{\text{m}\%} = 38,5$) e estão relacionadas com a degradação dos IFAs e do excipiente farmacêutico empregados no sistema.

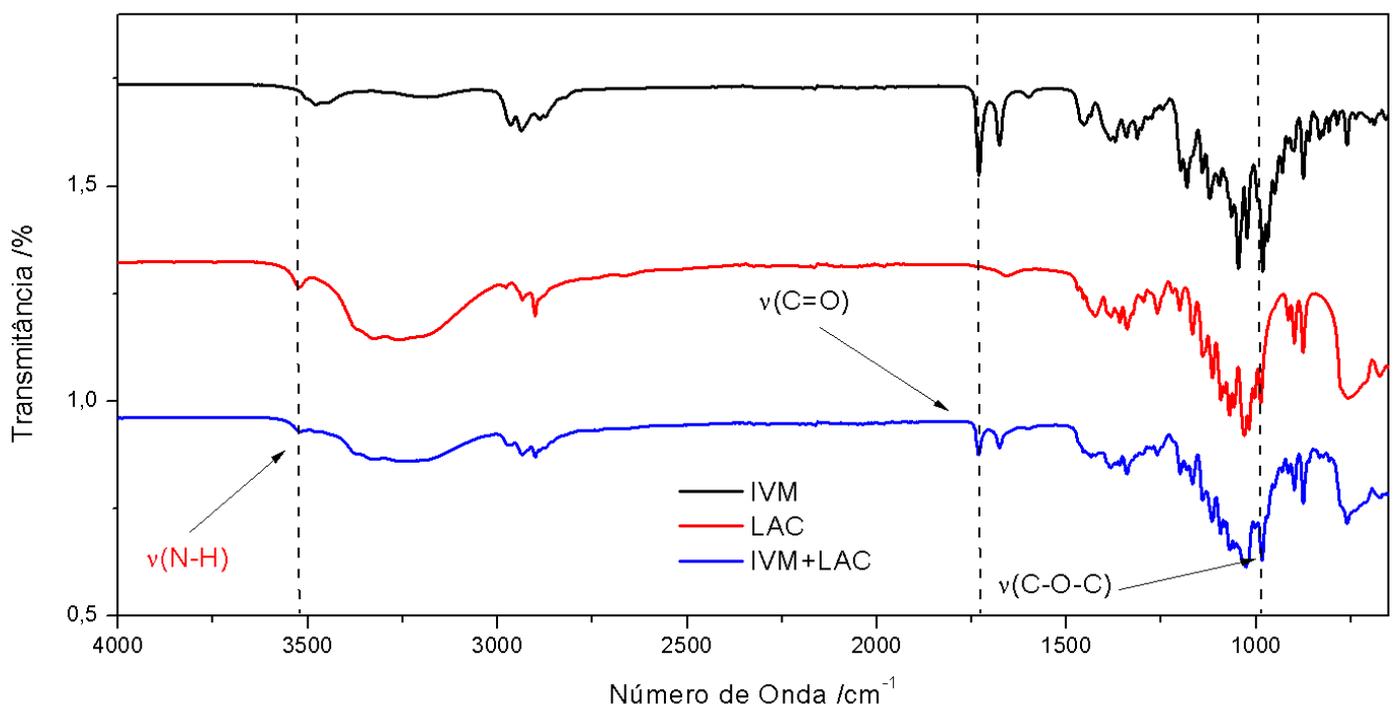
Devemos salientar que a sobreposição de eventos térmicos pode dificultar a visualização de cada transição termodinâmica, todavia, com base nos dados obtidos das curvas DSC e TG/DTG podemos concluir que não houve incompatibilidade entre os integrantes da mistura, entretanto, iremos avaliar a mistura física por FTIR afim de destacar de forma definitiva a presença da incompatibilidade química.

4.4.5 Estudo de compatibilidade por espectroscopia na região do infravermelho: ivermectina e excipientes

4.4.5.1 Sistema: IVM+LAC

O espectro da IVM e LAC e a mistura física binária IVM+LAC são representados na Figura 90. Podemos observar que as bandas características do IFA que compõem a mistura IVM+LAC não sofreram modificações do tipo supressão ou foi evidenciado o surgimento de novas bandas. Vale salientar que as bandas relacionadas ao adjuvante tecnológico como o grupo funcional do tipo aminas não sofreram alterações e/ou desapareceram. Dessa forma podemos concluir que os constituintes da mistura IVM+LAC são compatíveis.

Figura 90 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a IVM, LAC e a MF:IVM+LAC



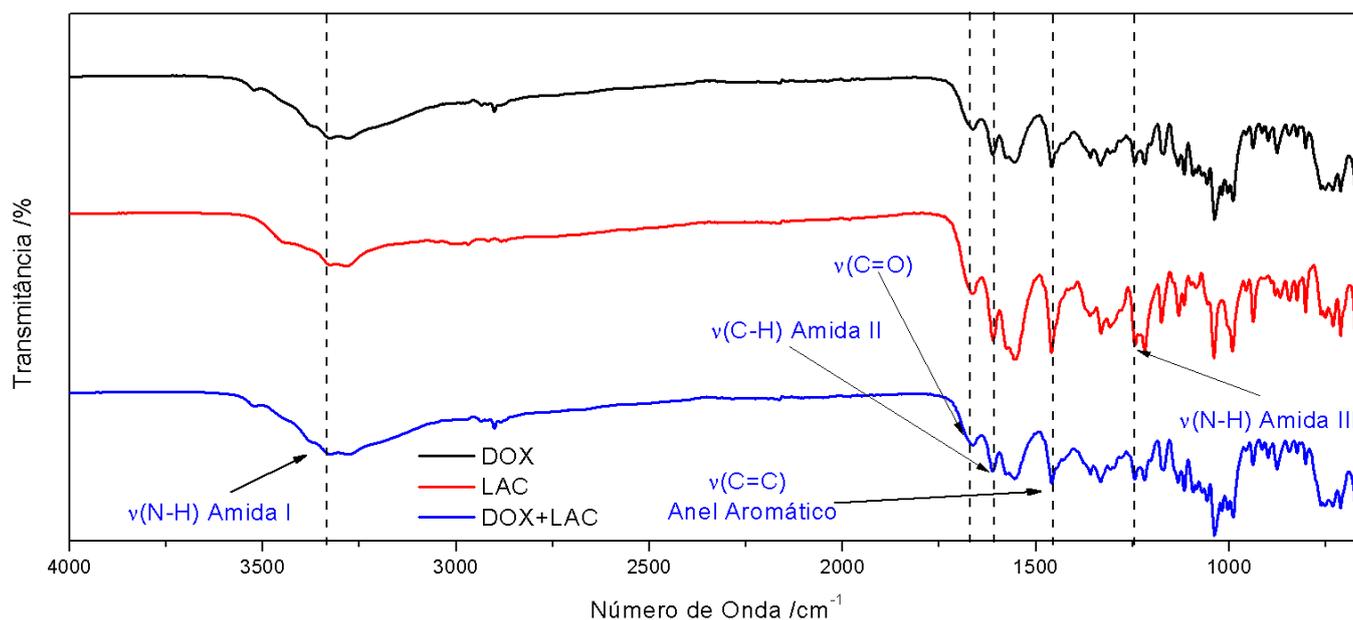
Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.6 Estudo de compatibilidade por espectroscopia na região do infravermelho: doxiciclina e excipientes

4.4.6.1 Sistema: DOX+LAC

O espectro da DOX e LAC e a mistura física binária DOX+LAC são representados na Figura 91. Podemos observar que as bandas características do IFA que compõem a mistura DOX+LAC não sofreram modificações do tipo supressão ou foi evidenciado o surgimento de novas bandas. As que aparecem em torno de 1730 cm^{-1} (estiramento C=O), 3330 cm^{-1} (estiramento N-H) são as principais bandas do DOX que apresentou uma modificação do ponto de fusão nas curvas de DSC, entretanto através dos espectros de FTIR, não foi constatado como uma interação entre os componentes. Vale salientar que as bandas relacionadas ao adjuvante tecnológico como o grupo funcional do tipo aminas não sofreram alterações e/ou desapareceram. Dessa forma podemos concluir que os constituintes da mistura DOX+LAC são compatíveis.

Figura 91 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a DOX, LAC e a MF:DOX+LAC



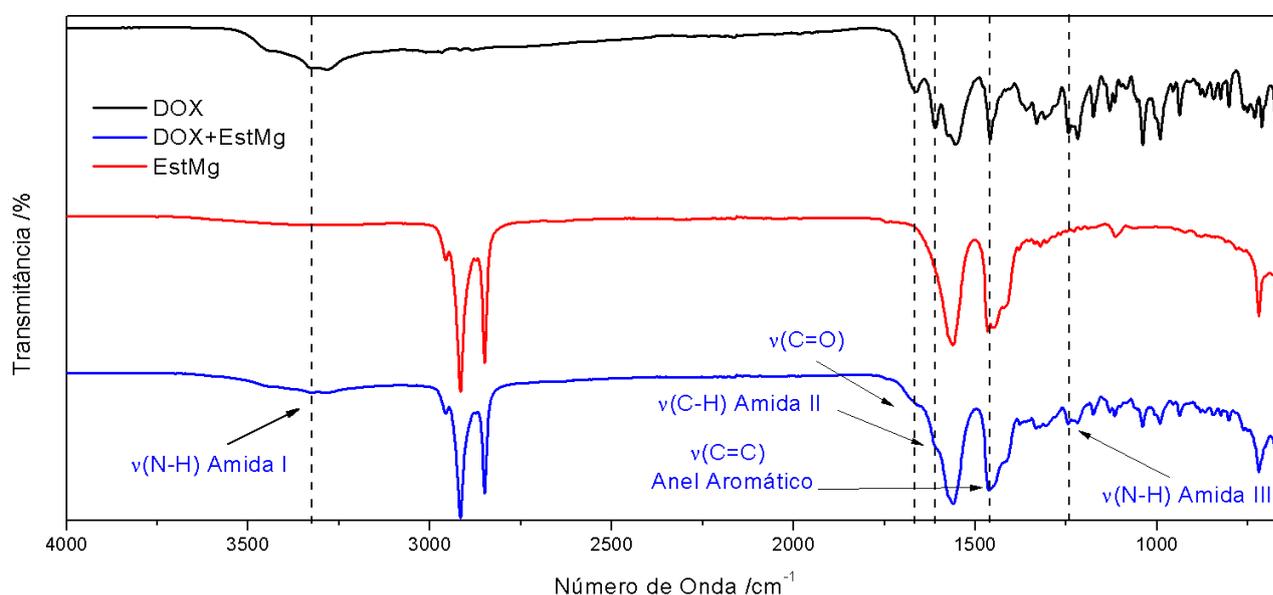
Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.6.2 Sistema: DOX+EstMg

O espectro da DOX e EstMg e a mistura física binária DOX+ EstMg são representados na Figura 92. Podemos observar que as bandas características do IFA que compõem a mistura DOX+EstMg não sofreram modificações do tipo supressão ou foi evidenciado o surgimento de

novas bandas. As que aparecem em torno entre 1730 e 1590 cm^{-1} são as principais bandas do DOX porém na mistura as mesmas estão sobrepostas pelas bandas do EstMg, haja vista, que as do excipiente apresentam com uma intensidade bem maior que as do IFA. Dessa forma, através dos espectros de FTIR, não foi constatado como uma interação entre os componentes. Vale salientar que as principais bandas relacionadas ao adjuvante tecnológico não sofreram alterações e/ou desapareceram. Dessa forma podemos concluir que os constituintes da mistura DOX+EstMg são compatíveis.

Figura 92 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a DOX, EstMg e a MF:EstMg+LAC



Fonte: Dados da Pesquisa

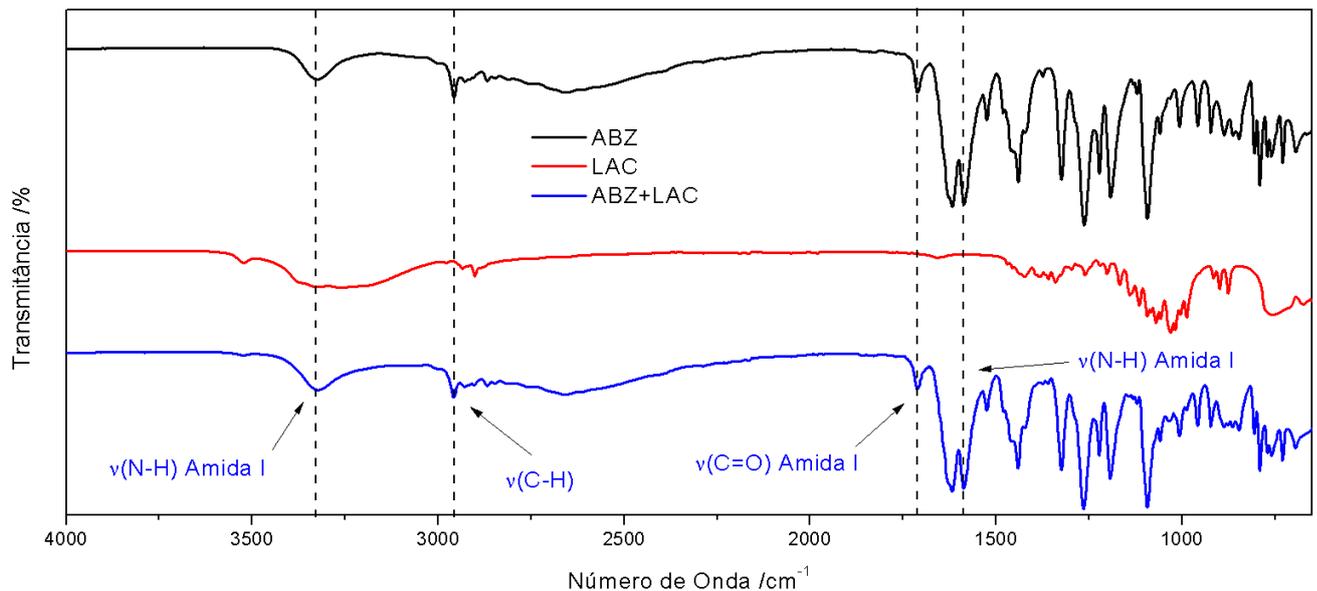
4.4.7 Estudo de compatibilidade por espectroscopia na região do infravermelho: albendazol e excipientes

4.4.7.1 Sistema: ABZ+LAC

Os espectros do ABZ, LAC e a mistura física binária ABZ+ LAC são representados na Figura 77. Podemos observar que as bandas características do IFA presente na mistura ABZ+ LAC não sofreram modificações do tipo supressão ou foi evidenciado o surgimento de novas bandas. Todas as bandas referentes as amidas e as aminas não sofreram alterações e/ou desapareceram. Vale salientar que algumas bandas referentes ao excipiente estão sobrepostas pelas bandas do ABZ, haja vista, que as do excipiente apresentam com uma intensidade bem maior que as do IFA. Dessa forma, através dos espectros de FTIR, não foi constatado como

uma interação entre os componentes. Vale salientar que as principais bandas relacionadas ao adjuvante tecnológico não sofreram alterações e/ou desapareceram. Dessa forma podemos concluir que os constituintes da mistura ABZ+LAC são compatíveis.

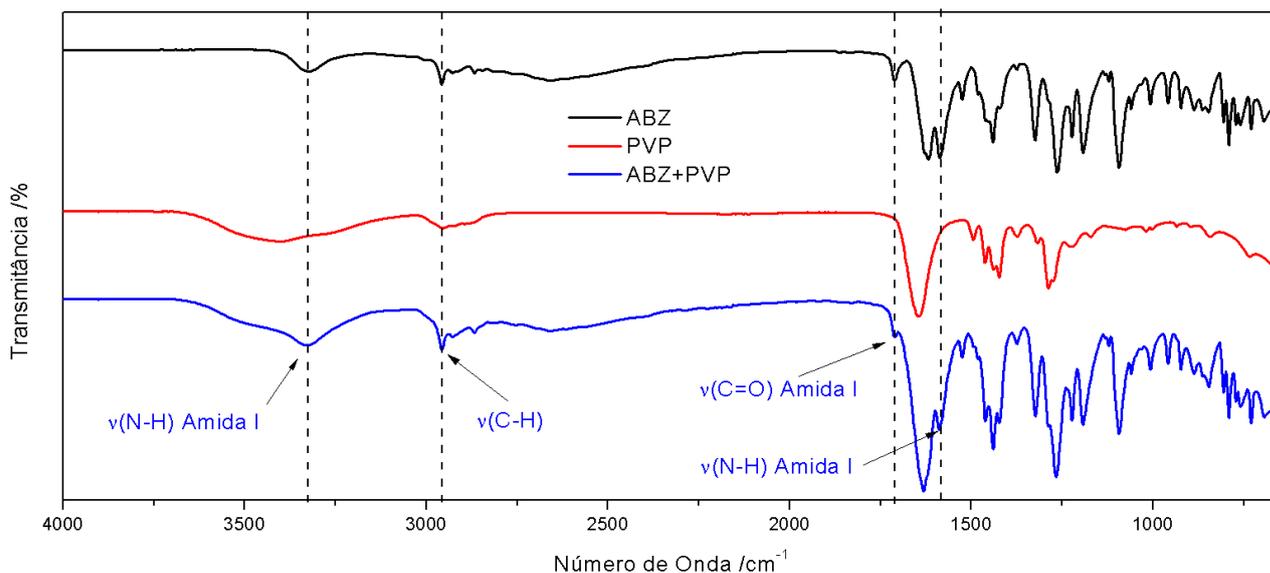
Figura 93 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a ABZ, LAC e a MF:ABZ+LAC



Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.7.2 Sistema: ABZ+PVP

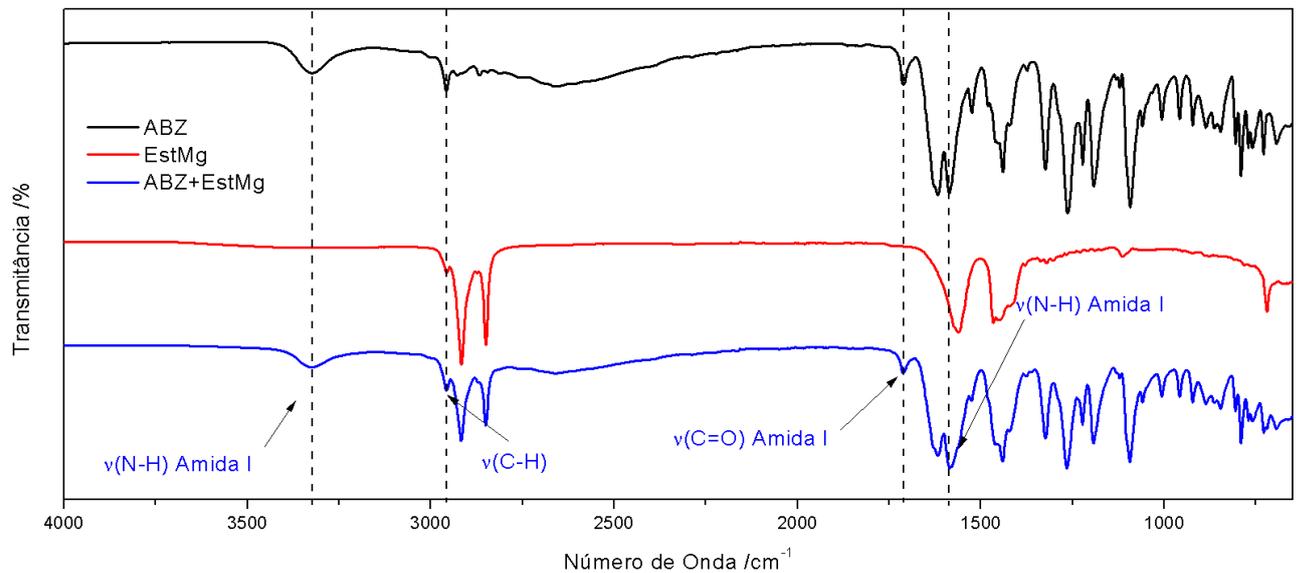
Os espectros do ABZ, PVP e a mistura física binária ABZ+ PVP são representados na Figura 94. Podemos observar que as bandas características do IFA presente na mistura ABZ+PVP não sofreram modificações do tipo supressão ou foi evidenciado o surgimento de novas bandas. Todas as bandas referentes as amidas e as amins não sofreram alterações e/ou desapareceram. Vale salientar que algumas bandas referentes ao excipiente estão sobrepostas pelas bandas do ABZ, haja vista, que as do excipiente apresentam com uma intensidade bem maior que as do IFA. Dessa forma, através dos espectros de FTIR, não foi constatado como uma interação entre os componentes. Vale salientar que embora as curvas DSC e TG/DTG tenham evidenciado indícios de interação química entre os componentes do sistema, as principais bandas relacionadas tanto ao fármaco quanto ao adjuvante tecnológico não sofreram alterações e/ou desapareceram. Dessa forma podemos concluir que os constituintes da mistura ABZ+PVP são compatíveis.

Figura 94 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a ABZ,PVP e a MF:ABZ+PVP

Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.7.3 Sistema: ABZ+EstMg

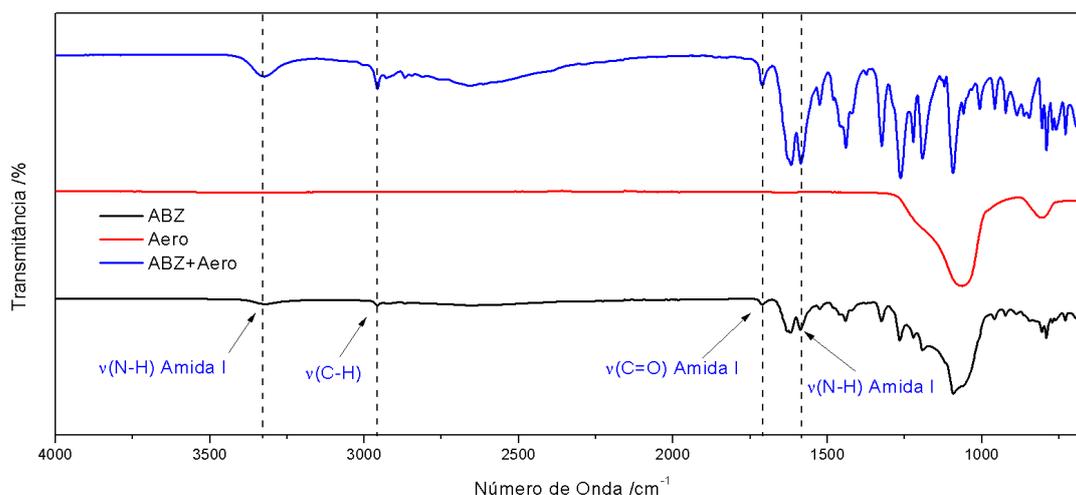
Os espectros do ABZ, EstMg e a mistura física binária ABZ+ EstMg são representados na Figura 95. Podemos observar que as bandas características do IFA presente na mistura ABZ+ EstMg não sofreram modificações do tipo supressão ou foi evidenciado o surgimento de novas bandas. Todas as bandas referentes as amidas e as aminas não sofreram alterações e/ou desapareceram. Vale salientar que algumas bandas referentes ao excipiente estão sobrepostas pelas bandas do ABZ, haja vista, que as do excipiente apresentam com uma intensidade bem maior que as do IFA. Dessa forma, através dos espectros de FTIR, não foi constatado como uma interação entre os componentes. Vale salientar que embora as curvas DSC e TG/DTG tenham evidenciado indícios de interação química entre os componentes do sistema, as principais bandas relacionadas tanto ao fármaco quanto ao adjuvante tecnológico não sofreram alterações e/ou desapareceram. Dessa forma podemos concluir que os constituintes da mistura ABZ+ EstMg são compatíveis.

Figura 95 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a ABZ, EstMg e a MF:ABZ+PVP

Fonte: Dados da Pesquisa

4.4.7.4 Sistema: ABZ+AERO

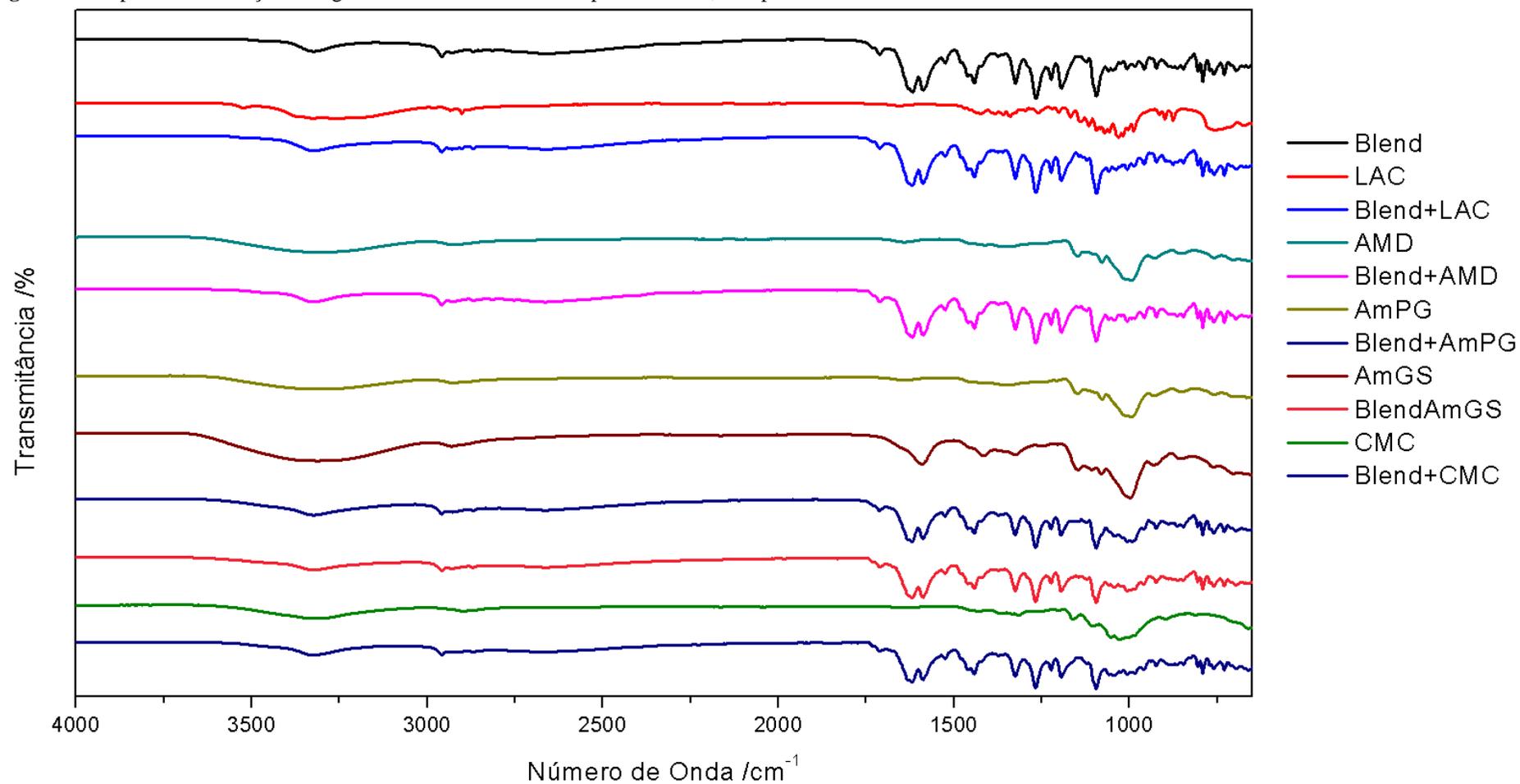
Os espectros do ABZ, Aero e a mistura física binária ABZ+ Aero são representados na Figura 96. Podemos observar que as bandas características do IFA presente na mistura ABZ+ Aero não sofreram modificações do tipo supressão ou foi evidenciado o surgimento de novas bandas. Todas as bandas referentes as amidas e as aminas não sofreram alterações e/ou desapareceram. Vale salientar que algumas bandas referentes ao excipiente estão sobrepostas pelas bandas do ABZ, haja vista, que as do excipiente apresentam com uma intensidade bem maior que as do IFA. Dessa forma, através dos espectros de FTIR, não foi constatado como uma interação entre os componentes. Vale salientar que embora as curvas DSC e TG/DTG tenham evidenciado indícios de interação química entre os componentes do sistema, as principais bandas relacionadas tanto ao fármaco quanto ao adjuvante tecnológico não sofreram alterações e/ou desapareceram. Dessa forma podemos concluir que os constituintes da mistura ABZ+ Aero são compatíveis.

Figura 96 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a ABZ Aero e a MF:ABZ+Aero

Fonte: Dados da Pesquisa

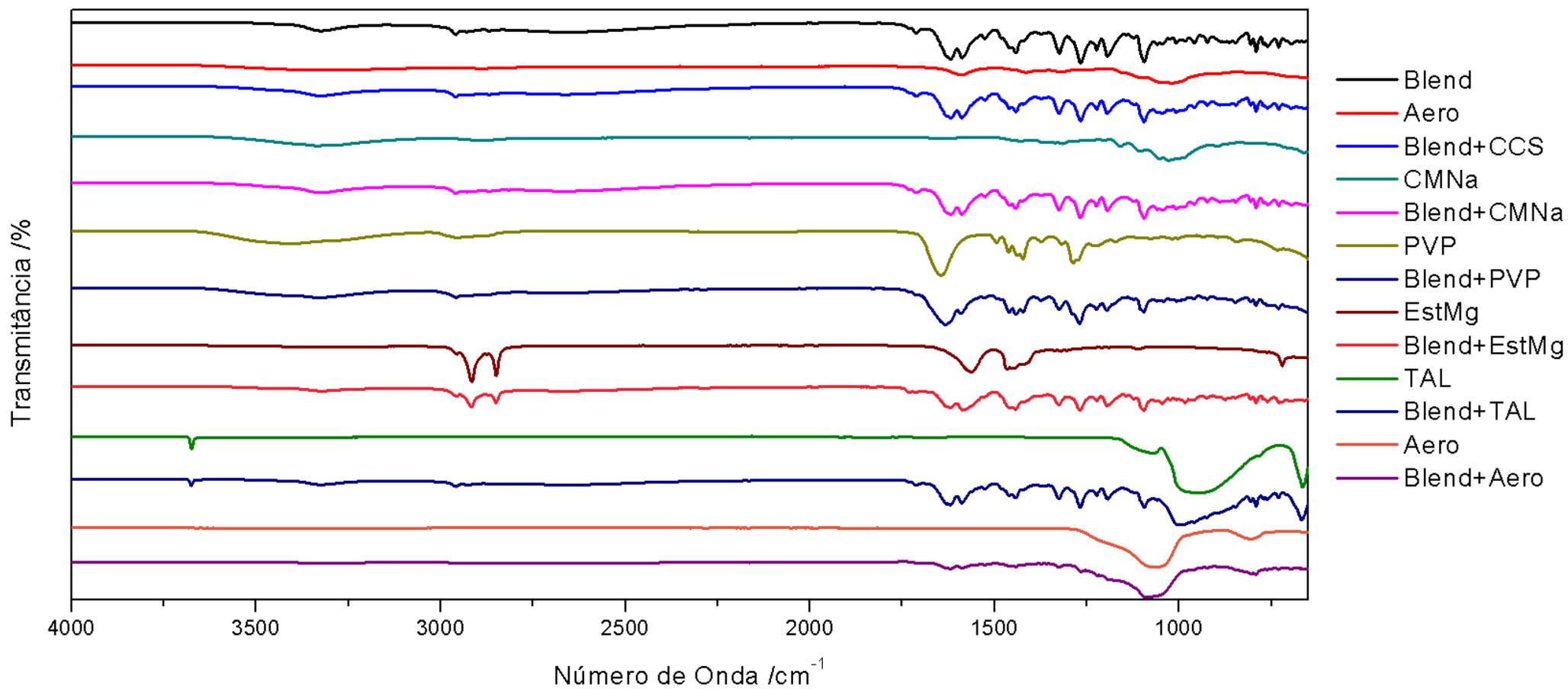
4.4.8 Estudo de compatibilidade por espectroscopia na região do infravermelho: blends + excipientes

Os espectros da mistura física quaternária contendo os IFAs e os excipientes são representados nas Figuras 97 e 98. Ao analisar todas as figuras podemos observar que as bandas características dos IFAs presentes nas misturas das Blends com cada excipiente e não sofreram modificações do tipo supressão ou foi evidenciado o surgimento de novas bandas. Os resultados dessas análises confirmam os resultados visualizados nas avaliações de cada IFA com os adjuvantes tecnológicos selecionados. Dessa forma podemos concluir que os constituintes da das misturas são compatíveis.

Figura 97 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a Blends, Excipientes e misturas binárias

Fonte: Dados da Pesquisa

Figura 98 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a Blends, Excipientes e misturas binárias



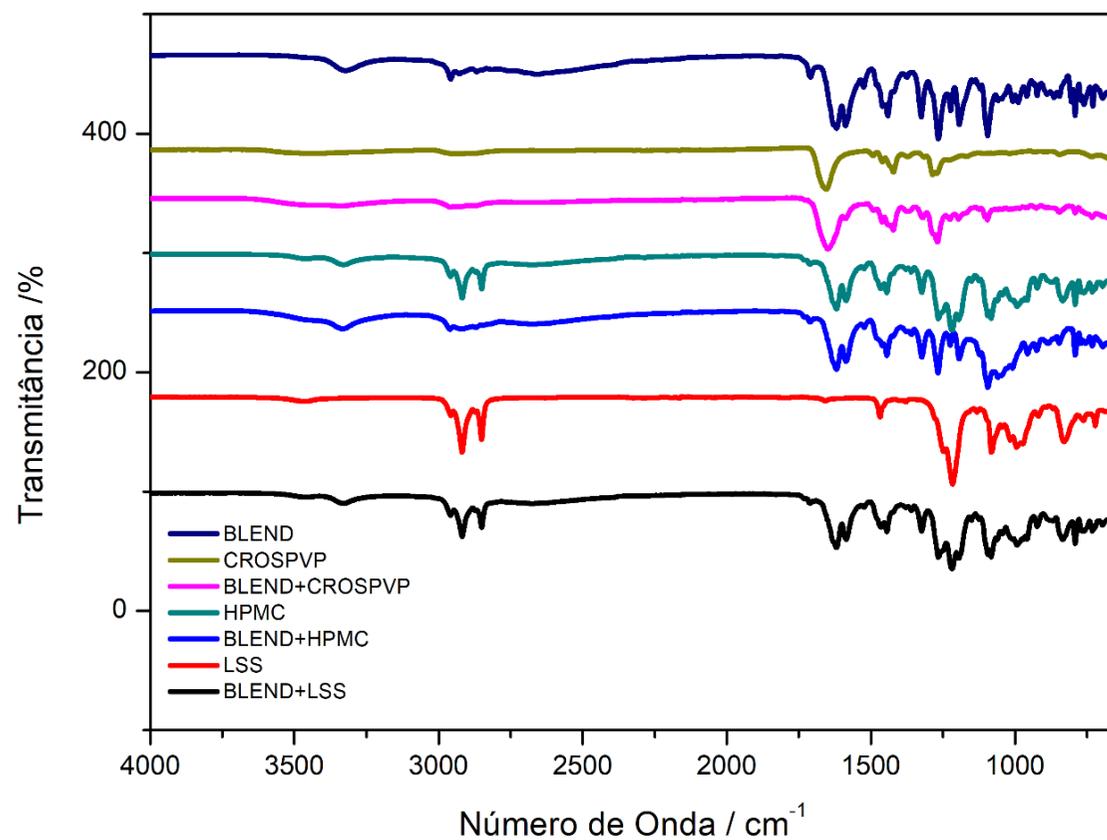


Figura 98 - Espectro de absorção na região do infravermelho médio para a Blends, Excipientes e misturas binárias (Continuação)

Fonte: Dados da Pesquisa

4.5 DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA DOSEAMENTO SIMULTÂNEO DE DOXICICLINA, ALBENDAZOL E IVERMECTINA

A cromatografia líquida de alta eficiência é um método físico-químico de separação. Trata-se de uma técnica que faz uso de duas propriedades físico-químicas da amostra: solubilidade e interação química. Os componentes de uma amostra são distribuídos entre duas fases na coluna cromatográfica, as quais denominadas como fase móvel (composta por solventes de diferentes polaridades) e fase estacionária sólida (GUMUSTAS *et al.*, 2013; BHARVADA; SHAH; MISRA, 2015; OSHITA; JARDIM, 2015).

Diversos trabalhos disponíveis na literatura foram desenvolvidos para a quantificação dos IFAs (KULIK *et al.*, 2011; DARWISH *et al.*, 2013; KOGAWA; SALGADO, 2013; LU *et al.*, 2017) . No presente trabalho diferentes sistemas cromatográficos foram testados com objetivo de encontrar condições favoráveis, e novas condições foram propostas para quantificação dos IFAs por CLAE.

4.5.1 Desenvolvimento do método de quantificação

A partir de testes preliminares, identificaram -se as condições iniciais mais relevantes para a determinação dos IFAs. A escolha das melhores condições cromatográficas, fase estacionária, tipo de eluição, composição de fase móvel, vazão da fase móvel, foram levados em consideração os seguintes parâmetros cromatográficos:

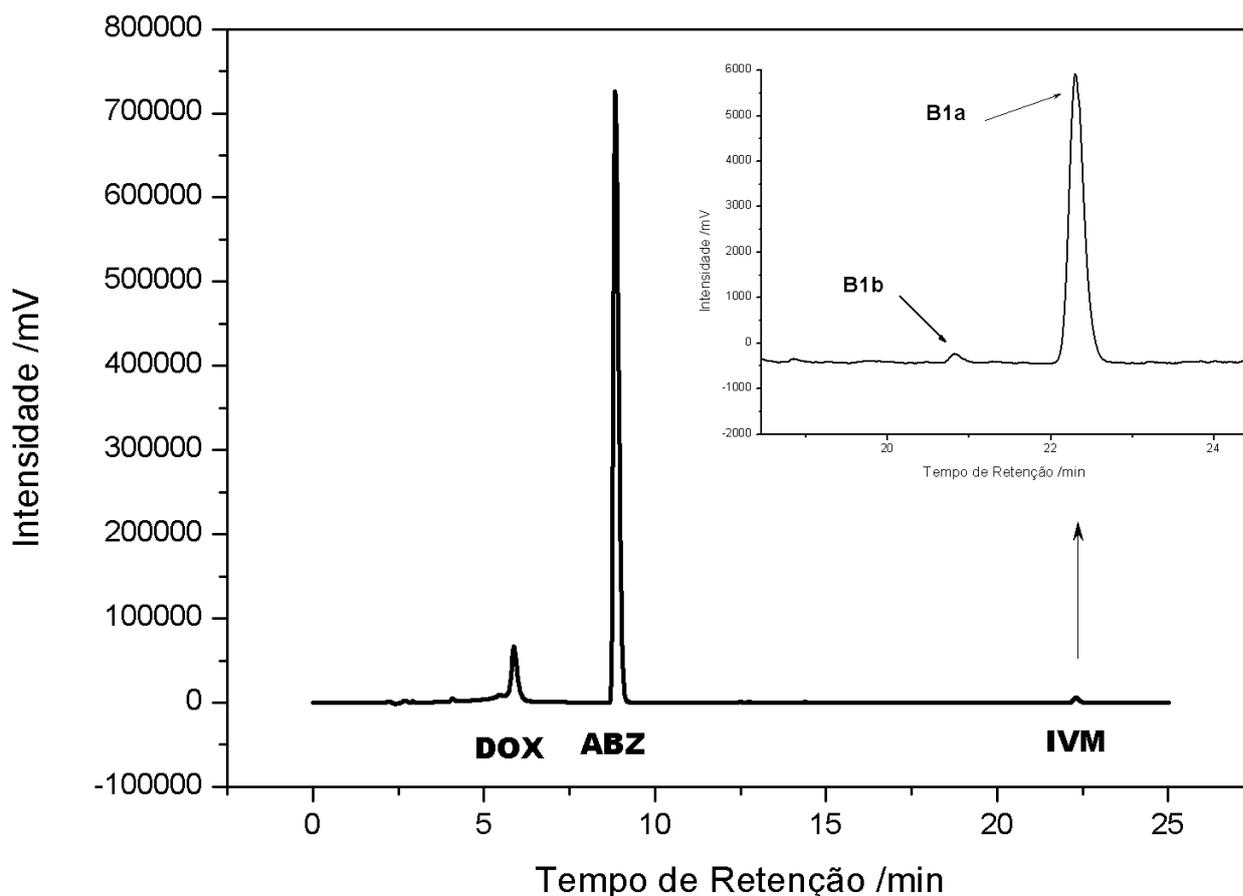
- ✓ Resolução (R_s);
- ✓ Números de Pratos teóricos (N)

A resolução (R_s) fornece informações a respeito da separação entre dois picos adjacentes. Uma boa resolução ocorre quando o pico de interesse e o interferente mais próximo apresente uma resolução igual ou superior a 1,5. O número de pratos teóricos avalia o grau de alargamento do pico. Dessa forma, a eficiência da interação do analito com a fase estacionária pode ser determinada por este parâmetro. De maneira geral ,o valor deve ser superior a 2000 para cromatografia líquida de alta eficiência (RIBANI *et al.*, 2004).

No presente trabalho foram avaliadas diversas colunas cromatográficas, com fases estacionárias C18. As condições cromatográficas foram definidas para a coluna cromatográfica

selecionada da marca *Agilent Technologies*, modelo: XDB-C18 (250mm x 4,6mm, 5 μ m); com fase móvel composta por ACN:H₂O:MeOH (60:30:10; v/v) acidificada com TFA a 0,1%; vazão da fase móvel de 1,0 mL.min⁻¹, temperatura da coluna mantida a 40°C, comprimento de onda de detecção em 251 nm e volume de injeção de 10 μ L (Fig. 99).

Figura 99 – Cromatograma obtido para a separação de DOX, ABZ e IVM.



Fonte: Dados da Pesquisa

Os parâmetros de conformidade do sistema cromatográfico para a coluna utilizada no trabalho estão apresentados na Tabela 17, onde estão apresentados os parâmetros de resolução entre os compostos, fator de assimetria e número de pratos teóricos para os IFAS. Podemos Observar que a coluna selecionada apresenta os parâmetros de conformidade para o sistema cromatográfico dentro dos limites estabelecidos pela ANVISA (BRASIL, 2017)

Tabela 17 – Parâmetros de conformidade do sistema cromatográfico para a coluna cromatográfica selecionada.

IFAS	N	Rs	Pureza de Pico
DOX	8.619	1,5	1,0000
ABZ	53.938	2,5	0,9999
IVM	19.588	1,9	1,0000

Fonte: Dados da Pesquisa; N = Números de pratos teóricos; Rs = Resolução de pico

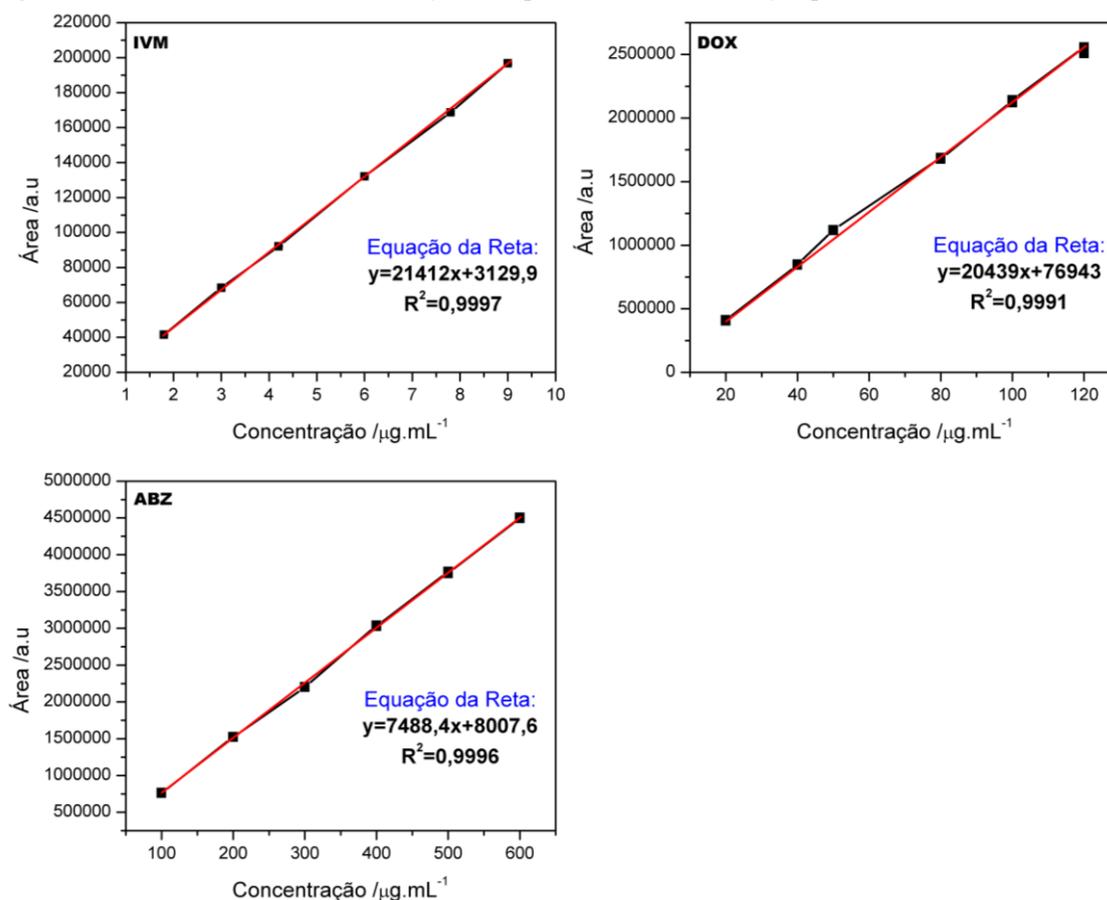
4.5.2 Validação do método de quantificação

4.5.2.1 Seletividade

A seletividade do método foi avaliada mediante a análise da pureza de pico de cada IFA, verificando a presença de algum interferente como produtos de degradação e/ou impurezas que surgissem no mesmo tempo de retenção dos fármacos. Dessa forma não foi verificada a co-eluição de qualquer outro composto ($PUREZA_{DOX}=1,0000$; $PUREZA_{ABZ}=0,99999$; $PUREZA_{IVM}=1,0000$), visto que durante toda extensão dos picos apresentaram um espectro puro (SIMON; CABRAL; DE SOUSA, 2012; KAEFER *et al.*, 2015).

4.5.2.2 Linearidade

De acordo com a resolução 166/2017 da ANVISA a curva de calibração deve ser feita com no mínimo cinco pontos (em triplicatas) em um total de três curvas de calibração. Assim, foram elaboradas três curvas padrão pelo método de padronização externa com 6 níveis de concentração (Tabela 19), dentro do intervalo de 80 a 120% da concentração teórica do teste para cada IFA (DOX: $200 \mu\text{g. mL}^{-1}$; ABZ: $400 \mu\text{g. mL}^{-1}$; IVM: $6,0 \mu\text{g. mL}^{-1}$). Assim, com base nas curvas obtidas podemos constatar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração dos IFAs nas amostras, dentro de cada intervalo especificado. A análise da regressão linear demonstrou um coeficiente de determinação (R^2) muito próximo da unidade ($R^2_{IVM}=0,9997$; $R^2_{DOX}=0,9991$; $R^2_{ABZ}=0,9996$) o que sugere a linearidade do método, tendo em vista que ANVISA recomenda um coeficiente de correlação igual a 0,99 e o INMETRO um valor acima de 0,90 conforme podemos observar na figura 100 e os dados na tabela 18 (INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, 2010; BRASIL, 2017).

Figura 100 – Curvas analítica de calibração com padrão externo da solução padrão de cada IFA's

Fonte: Dados da Pesquisa

Tabela 18 – Características analíticas obtidas pelo método proposto

Parâmetros Estatísticos	DOX	ABZ	IVM
Intervalo de Concentração*	180,0 – 220,0	100,0 – 600,0	1,8-9,0
Equação da Reta	$y=20439x+76943$	$y=7488,4x+807,6$	$y=21412x+3123,9$
Coefficiente de correlação	0,9991	0,9996	0,9997
Limite de detecção	5,35	18,30	0,23
Limite de Quantificação	7,96	27,09	0,34

Fonte: Dados da Pesquisa; $n=5$

Através da curva de calibração, foram estimados o limite de detecção, a menor concentração detectável de analito pelo método e o limite de quantificação, a menor concentração quantificável do mesmo. De acordo com os resultados obtidos podemos observar a sensibilidade do método, comprovando que o mesmo é adequado aos objetivos propostos.

Tabela 19 - Valores médios das áreas obtidos na construção da curva analítica dos IFAs

DOX						
Concentração /µg.mL⁻¹	170,0	180,0	190,0	200,0	210,0	220,0
Área	486760,1	873323,9	1117748,0	1688409,8	2137397,4	2558210,6
	507311,0	870998,0	1115993,7	1681073,6	2121889,4	2508165,4
	506380,4	869653,5	1120822,9	1677194,2	2141756,6	2542077,9
Média	500150,5	871325,1	1118188,2	1682225,9	2133681,1	2536151,3
DPR (%)	2,32	0,21	0,22	0,34	0,49	1,01
ABZ						
Concentração /µg.mL⁻¹	100,0	200,0	300,0	400,0	500,0	600,0
Área	766743,8	1526647,4	2198348,3	3042362,3	3771450,1	4495826,1
	758997,5	1526752,2	2204696,3	3026596,3	3746141,6	4507420,4
	757610,3	1520538,1	2200851,5	3030240,2	3748459,5	4491436,9
Média	761117,2	1524645,91	2201298,7	3033066,7	3755350,4	4498227,8
DPR (%)	0,65	0,23	0,15	0,27	0,37	0,18
IVM						
Concentração /µg.mL⁻¹	1,8	3,0	4,2	6,0	7,8	9,0
Área	41242,7	68630,7	92250,5	131937,2	169225,5	196392,2
	41776,6	67954,0	91995,3	131769,4	168933,9	197625,8
	41552,70	68454,2	91963,7	132551,2000	168194,0000	196510,7
Média	41523,9	68346,3	92069,8	132085,9	168784,5	196842,9
DPR (%)	0,65	0,51	0,17	0,31	0,32	0,35

Fonte: Dados da Pesquisa

Na tabela 18, está descrito a equação da reta, obtida a partir da média das três curvas analíticas para cada IFA, determinada pelo método dos mínimos quadrados. Este modelo matemático é utilizado para determinar os parâmetros de uma relação entre duas ou mais grandezas de um fenômeno ou o valor mais provável de uma grandeza medida várias vezes.

Com base na RDC 166/2017, o coeficiente de correlação apresentou-se dentro do especificado $R^2 = 0,99$, ou seja, há correlação linear entre as concentrações e as absorvâncias na faixa de concentração estabelecida. O cálculo de ANOVA para os dados da curva analítica de cada IFA é mostrado na tabela 20. Assim podemos avaliar que a regressão foi significativa não demonstrando desvio da linearidade na faixa de trabalho avaliada para cada IFA.

Tabela 20 – Análise de variância para o ajuste do modelo $y = \beta_0 + \beta_1x + \varepsilon$ aos dados da tabela 19

	Fontes de Variação	GL	SQ	QM	F		Valor de <i>p</i>
					Calculado	Tabelado	
DOX	Entre as Concentrações	5	9,1347x10 ¹³	1,83x10 ¹³	11685,3	3,10	0,001
	Regressão Linear	0,999	1,87614x10 ⁹	1,56345x10 ⁸			
	Resíduo Total	12					
	TOTAL	17					
ABZ	Entre as Concentrações	5	2,94524x10 ¹³	5,89048x10 ¹²	93209,4	3,10	0,001
	Regressão Linear	0,999	7,58354x10 ⁸	6,31961x10 ⁷			
	Resíduo Total	12					
	TOTAL	17					
IVM	Entre as Concentrações	5	5,39055x10 ¹⁰	1,07811x10 ¹⁰	56983,9	3,10	0,001
	Regressão Linear	0,999	2,27034x10 ⁶	189195,37			
	Resíduo Total	12					
	TOTAL	17					

Fonte: Dados da Pesquisa

4.5.2.3 Exatidão

A avaliação da exatidão de uma metodologia analítica permite comprovar a proximidades dos resultados obtidos pelo método, em relação ao resultado tido como verdadeiro. Desta forma, determinou-se a exatidão dos resultados em três concentrações diferentes, definidas como baixa (DOX= 170,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; ABZ =100,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; IVM = 1,8 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), média (DOX= 200,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; ABZ =400,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; IVM = 6,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) e alta (DOX= 240,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; ABZ =600,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; IVM = 9,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) para cada insumo farmacêutico ativo. Assim, obtiveram-se exatidões que variaram no máximo 4,4% (DOX no seu nível baixo = 170 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) em concordância ao valor verdadeiro conforme podemos visualizar na Tabela 21. O intervalo aceitável é até 5% (BRASIL, 2017).

Tabela 21 - Valores da exatidão em três níveis de concentração dos IFAs

DOX		
Concentração Teórica / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	Concentração Real / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	Exatidão (%) \pm DPR
170,0	19,11	$-4,44 \pm 0,33$
200,0	198,43	$-1,96 \pm -1,96$
240,0	239,13	$-0,72 \pm 0,18$

ABZ		
Concentração Teórica / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	Concentração Real / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	Exatidão (%) \pm DPR
100,0	98,39	$-1,61 \pm 1,76$
400,0	403,97	$0,99 \pm 0,32$
600,0	612,39	$1,96 \pm 0,49$

IVM		
Concentração Teórica / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	Concentração Real / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	Exatidão (%) \pm DPR
1,8	1,83	$1,46 \pm 1,77$
6,0	5,89	$-1,83 \pm 1,31$
9,0	8,93	$-0,75 \pm 1,86$

Fonte: Dados da Pesquisa; $n=3$

4.5.2.4 Precisão

. As precisões foram avaliadas em termos de exatidão. Os valores das concentrações obtidas e dos desvios padrões estão dispostos na Tabela 22 e 23 para precisão intra-dia e inter-dia. Desta forma, determinou-se a precisão do método na concentração média (DOX= 200,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; ABZ =400,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; IVM = 6,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), para cada insumo farmacêutico ativo.

Tabela 22 – Valores obtidos no ensaio de precisão intradia em soluções de 6 µg.mL⁻¹ de IVM, 80 µg.mL⁻¹ de DOX e 400 µg.mL⁻¹ de ABZ.

IVM				
	Manhã		Tarde	
	Concentração Predita / µg.mL⁻¹	Exatidão / %	Concentração Predita / µg.mL⁻¹	Exatidão / %
	Precisão Intradia	5,98	-0,37	5,83
	5,83	-2,81	5,80	-3,41
	5,86	-2,30	5,82	-3,06
	5,96	-0,66	5,77	-3,77
	5,97	-0,48	5,78	-3,61
	5,93	-1,14	5,76	-4,07
	5,94	-0,99	5,76	-4,03
<i>Média</i>	5,92		5,79	
<i>DP</i>	0,06		0,03	
<i>DPR%</i>	0,95		0,48	
DOX				
	Manhã		Tarde	
	Concentração Predita / µg.mL⁻¹	Exatidão / %	Concentração Predita / µg.mL⁻¹	Exatidão / %
	79,13	-1,09	79,69	-0,39
Precisão Intradia	78,11	-2,37	79,39	-0,76
	78,06	-2,42	79,83	-0,21
	78,43	-1,96	79,76	-0,30
	79,26	-0,92	79,34	-0,83
	78,86	-1,42	79,30	-0,88
	79,33	-0,84	79,22	-0,97
<i>Média</i>	78,74		79,50	
<i>DP</i>	0,54		0,25	
<i>DPR%</i>	0,68		0,31	

Continua...

(Tabela 22 – Continuação) Valores obtidos no ensaio de precisão intradia em soluções de 6 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ de IVM, 80 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ de DOX e 400 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ de ABZ.

- ABZ				
	Manhã		Tarde	
	Concentração	Exatidão	Concentração	Exatidão
	Preditada / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	/ %	Preditada / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	/ %
Precisão Intradia	405,21	1,30	405,82	1,46
	402,62	0,65	406,02	1,51
	404,08	1,02	406,16	1,54
	405,21	1,30	405,39	1,35
	402,62	0,65	404,17	1,04
	404,08	1,02	407,16	1,79
	405,78	1,45	407,37	1,84
Média	404,23		406,01	
DP	1,26		1,08	
DPR%	0,31		0,27	

Fonte: Dados da Pesquisa; DP = Desvio Padrão; DPR% = Desvio Padrão Relativo.

De acordo com a RDC 166/2017 para produtos farmacêuticos admite-se um desvio padrão relativo inferior a 5%, por meio deste critério constata-se que o método é preciso e não sofre influência do período em que é realizado e da mudança de analista (RIBANI et al., 2004; BRASIL, 2017).

Tabela 23 - Valores obtidos no ensaio de precisão interdia em soluções de 6 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ de IVM, 80 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ de DOX e 400 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ de ABZ.

IVM				
	Dia 01		Dia 02	
	Concentração Predita / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	Exatidão / %	Concentração Predita / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	Exatidão / %
	Precisão Interdia	5,98	-0,37	5,89
	5,83	-2,81	5,98	-0,33
	5,86	-2,30	5,94	-1,00
	5,96	-0,66	5,81	-3,17
	5,97	-0,48	5,87	-2,17
	5,93	-1,14	5,98	-0,33
	5,94	-0,99	5,92	-1,33
<i>Média</i>	5,92		5,91	
<i>DP</i>	0,06		0,06	
<i>DPR%</i>	0,95		1,04	
DOX				
	Dia 01		Dia 02	
	Concentração Predita / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	Exatidão / %	Concentração Predita / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	Exatidão / %
Precisão Interdia	199,13	-1,09	199,45	-0,68
	198,11	-2,37	200,01	0,01
	198,06	-2,42	199,56	-0,55
	198,43	-1,96	199,78	-0,27
	199,26	-0,92	199,87	-0,16
	198,86	-1,42	199,36	-0,80
	199,33	-0,84	199,41	-0,73
<i>Média</i>	78,74		79,63	
<i>DP</i>	0,54		0,25	
<i>DPR%</i>	0,68		0,32	

(Tabela 23 - Continuação) - Valores obtidos no ensaio de precisão interdia em soluções de 6 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ de IVM, 200 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ de DOX e 400 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ de ABZ.

ABZ					
		Dia 01		Dia 02	
	Precisão Interdia	Concentração	Exatidão	Concentração	Exatidão
		Predita / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	/ %	Predita / $\mu\text{g.mL}^{-1}$	/ %
		405,21	1,30	402,36	0,59
		402,62	0,65	403,69	0,92
		404,08	1,02	404,98	1,24
		405,21	1,30	404,01	1,00
		402,62	0,65	401,21	0,30
		404,08	1,02	406,63	1,65
		405,78	1,45	403,25	0,81
	Média	404,23		403,73	
	DP	1,26		1,76	
	DPR%	0,31		0,44	

Fonte: Dados da Pesquisa; DP = Desvio Padrão; DPR% = Desvio Padrão Relativo.

4.5.2.5 Robustez

A robustez do método foi avaliada utilizando uma adaptação do teste de Younden e Steiner (CÉSAR; PIANETTI, 2009)

A robustez é a medida da capacidade do método de resistir a pequenas variações dos parâmetros analíticos, indicando confiança durante a sua aplicação. Com base nos fatores que podem causar variações nas respostas analíticas, tais como: vazão da fase móvel, temperatura da coluna, proporção de metanol na fase móvel, proporção do TFA na fase móvel, tempo do gradiente, variação no comprimento de onda de detecção e uso do banho de ultrassom no preparo das soluções padrões, foram realizadas pequenas modificações conforme descrito no Quadro 4 a fim de ponderar seus efeitos no método desenvolvido.

A avaliação do efeito foi realizada mediante a realização aleatória de oito experimentos e para cada parâmetro foi avaliado os efeitos dos parâmetros selecionados, conforme podemos observar na tabela 24.

Tabela 24 – Valores dos efeitos calculados para cada um dos parâmetros investigados no teste de Youden, na avaliação da robustez do método cromatográfico para a análise dos IFAs

<i>Parâmetro</i>	IVM	DOX	ABZ
	<i>Efeito /%</i>		
<i>Vazão da Fase Móvel</i>	0,05	0,57	-3,56
<i>Temperatura da Coluna</i>	-0,02	0,07	1,05
<i>Tempo do Gradiente</i>	0,23	-0,71	2,49
<i>Proporção do Metanol</i>	0,25	-1,70	-0,89
<i>Proporção do TFA</i>	-0,04	2,52	0,54
<i>Uso do banho de ultrassom</i>	0,00	0,02	4,06
<i>Comprimento de Onda</i>	0,00	-0,22	2,11
<i>DP * $\sqrt{2}$</i>	0,17	1,83	3,52

Fonte: Dados da Pesquisa; $DP * \sqrt{2}$ = Desvio padrão entre os resultados das 8 combinações experimentais multiplicado pela raiz quadrada de 2;

Observamos que o método é robusto para seis dos sete parâmetros avaliados, sendo específicos para cada IFA. Em relação a DOX pequenas alterações na proporção de TFA apresentam uma maior influência na qualidade dos resultados obtidos, sendo então necessário controlar mais rigorosamente tal parâmetro (CÉSAR; PIANETTI, 2009; MELENDEZ-PEREZ; FOSTIER, 2013).

A partir da avaliação dos efeitos em cada parâmetro, foi observado que o método apresenta variações significativas em algum parametro para cada IFA, por exemplo, destacamos o parâmetro de solubilização através do banho de ultrassom para o ABZ. Esse resultado pode ser justificado devido à solubilidade relativa do ABZ. Portanto as amostras devem sempre ser solubilizadas com auxílio do banho de ultrassom para a realização das análises. Em relação aos demais parâmetros o método apresentou boa robustez (PEDROSO; SALGADO, 2014).

4.6 DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA DE ALBENDAZOL, DOXICICLINA E IVERMECTINA UTILIZANDO A METODOLOGIA DO PLANEJAMENTO FATORIAL

Os comprimidos de ADF foram produzidos seguindo-se planejamento fatorial 3^2 , conforme descrito no item 3.3.1. Do total, foram obtidas nove formulações a partir de granulação por via úmida. Os resultados obtidos na análise físico-química dos nove lotes produzidos estão descritos na tabela 25. A produção dos comprimidos de cada formulação iniciou após ajustes da máquina de compressão, a partir de cinco ciclos de compressão, seguindo as especificações da Farmacopeia Brasileira V Edição, quanto à faixa de aceitação da variação de peso médio para comprimidos com mais de 250 mg. A faixa de dureza aceitável para o estudo foi estipulada acima de 3 kgf/cm². Realizou-se o controle em processos destes parâmetros após a produção de 40 comprimidos por lote.

4.6.1 Caracterização e avaliação dos comprimidos ADF

A avaliação física e físico-química dos lotes de comprimidos obtidos estão descritos na tabela 25. Os comprimidos apresentaram uma forma arredondada, superfície lisa e biconvexa, com bordas retas e sem gravação além de um aspecto brilhante (Fig. 101). Não foi observado a presença de rugosidades ou imperfeições a olho nu. Os comprimidos não demonstraram uma tendência a ocorrência do fenômeno *capping*, nem tão pouco a formação de rachaduras e laminação.

Tabela 25 - Análise físico-química dos comprimidos ADF

Amostra (Aspecto)	Peso Médio (g)	Diâmetro (mm)	Espessura (mm)	Dureza (kgf/cm ³)	Friabilidade (% perda)	Desintegração (min)
F1	0,856	14,1	7,0	7,04	0,334	2'25''
F2	0,852	14,1	7,0	9,78	0,310	11'28''
F3	0,856	14,0	6,8	9,81	0,310	>30'
F4	0,848	14,1	7,1	6,39	0,461	24'45''
F5	0,854	14,0	6,9	10,09	0,291	>30'
F6	0,859	14,1	7,0	10,71	0,299	>30'
F7	0,852	14,1	7,0	5,79	0,867	>30'
F8	0,854	14,0	6,9	6,73	1,186*	>30'
F9	0,854	14,1	6,9	5,54	0,941	>30'
MEDIA	0,854	14,067	6,956	7,986	0,555	-
DP	0,003	0,05	0,088	2,068	0,346	-

Fonte: Dados da Pesquisa; * um comprimido do lote descalotou.

4.6.1.1 Aparência e aspecto físico dos comprimidos

Os comprimidos obtidos apresentaram um diâmetro médio de 14,067 mm e espessura média de 6,976 mm não sendo observado diferenças bruscas nas medidas dos comprimidos entre os diferentes lotes obtidos. Embora as ferramentas de compressão tais como o tipo ou ainda a posição das punções terem sido mantidas até o final do processo de obtenção dos comprimidos, uma justificativa para as diferenças nas medidas pode ter sido ocasionada pelo comportamento compressional dos excipientes. Os adjuvantes tecnológicos que possuem físico-químicas como deformação elástica e porosidade apresentam uma tendência a recuperar a sua forma original após uma aplicação de força de compressão, o que pode contribuir para o surgimento de comprimidos com um percentual, mesmo que baixo, na variabilidade em seus volumes (RAJANI; KUMAR; JAYA, 2017; MANLEY et al., 2019)

Figura 101 – Dimensões e aparência dos comprimidos obtidos



Fonte: Dados da Pesquisa

4.6.1.2 Peso Médio

A Farmacopeia Brasileira preconiza, que para comprimidos com peso maior que 250mg, os limites para variação do peso médio não devem exceder a variação de $\pm 5\%$ de massa. No presente estudo o peso teórico médio dos comprimidos foi de 854,0 mg, aceitando como valores máximos e mínimos 807,5mg e 892,5 mg respectivamente, mostrando, que mesmo com a

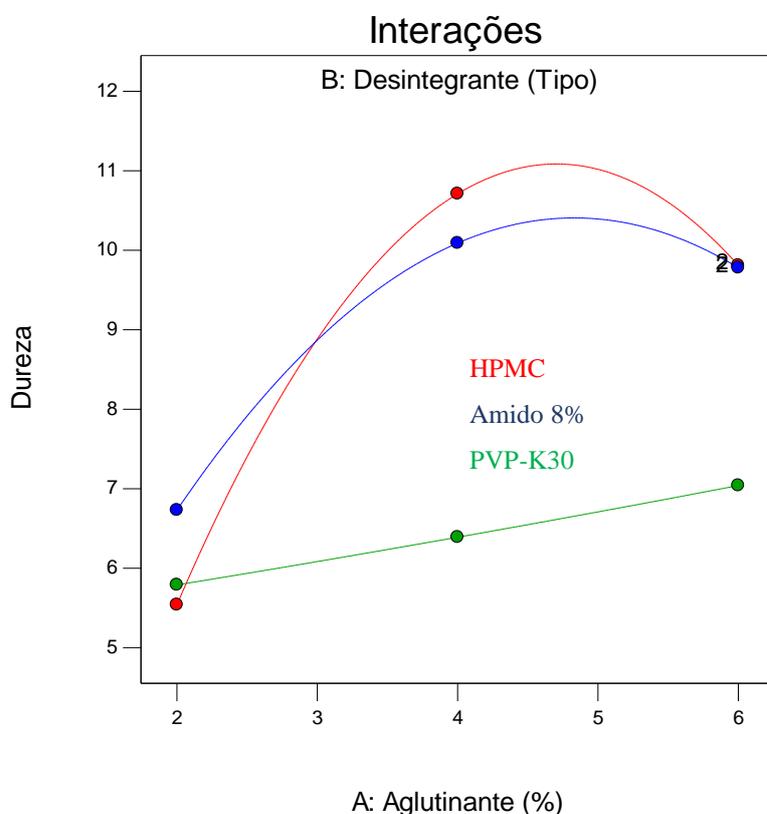
variação nos percentuais dos excipientes entre os lotes não foram ocasionados mudanças no peso médio nos diferentes lotes obtidos (BRASIL, 2010a).

4.6.1.3 Dureza

O teste de dureza demonstra a resistência mecânica dos comprimidos ao esmagamento. Os resultados do teste evidenciaram uma diferença neste parâmetro entre os lotes analisados. Entretanto, podemos observar que, à medida que se modificava o percentual nas formulações do agente desintegrante, o tempo de desintegração das formulações foi modificado (Tabela 25). Contudo, deve-se ter cautela com os resultados obtidos por esse ensaio, uma vez que a alta dureza pode influenciar de forma negativa no ensaio de desintegração. Entretanto, pode resultar em um comprimido menos friável e com resistência suficiente para ser submetido a um processo de revestimento (ADELEYE; FEMI-OYEWO; ODENIYI, 2015).

A análise da variância (Tabela 26) da alteração da dureza dos comprimidos em decorrência de diferentes tipos de aglutinantes ou percentuais de desintegrante não foi estatisticamente significante, todavia ao avaliar o gráfico de interações (Figura 102), observamos que a pasta de amido a 8% apresenta um incremento maior que o PVP-K30. A determinação da dureza é uma medida indireta do grau de consolidação dos comprimidos. Trata-se de um indicativo da capacidade de permanecerem intactos quando são submetidos às condições de produção ou distribuição e uso (SIIRIÄ et al., 2011; PATEL; KAUSHAL; BANSAL, 2012).

Figura 102 – Avaliação da interação entre o percentual de agente desintegrante e o tipo de aglutinante no parâmetro dureza



Fonte: Dados da Pesquisa

Tabela 26 – Análise de Variância dos resultados da dureza dos comprimidos

<i>Fonte da variação</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>
A – Aglutinantes	12,24	1	12,24	5,72	0,0622
B - Desintegrantes	11,28	2	5,64	2,64	0,1652
Resíduos	10,69	5	2,14	2,64	
Total	34,22	8			

Fonte: Dados da Pesquisa; SQ = Soma dos Quadrados; gl = grau de liberdade; MQ = média dos quadrados; F = Teste F;

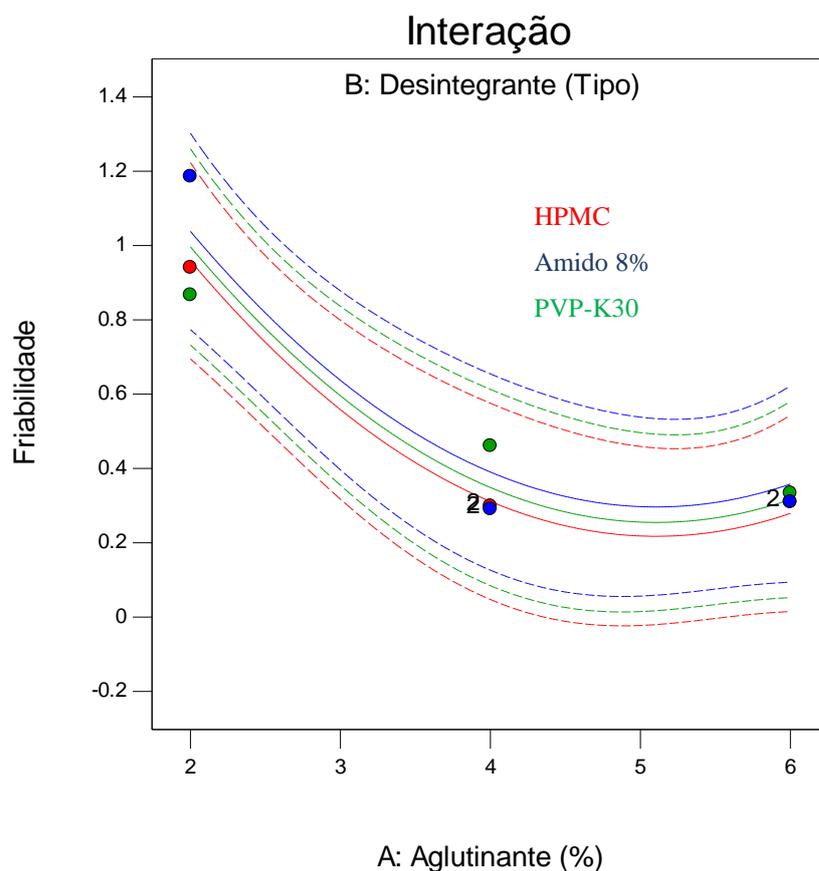
4.6.1.4 Friabilidade

Para o parâmetro friabilidade, o fator tipo de aglutinante apresentou um efeito positivo, influenciando na resistência mecânica das formulações, quando comparados com o percentual de desintegrante empregado.

Tabela 27 – Análise de variância dos resultados da friabilidade dos comprimidos

<i>Fonte da variação</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>
A – Aglutinantes	0.69	1	0.69	13,63	0.0141
B - Desintegrantes	0,000937	2	0,000468	0.092	0.39136
Resíduos	0.25	5	0.051		
Total	0,96	8			

Fonte: **Dados da Pesquisa**; SQ = Soma dos Quadrados; gl = grau de liberdade; MQ = média dos quadrados; F = Teste F;

Figura 103 - Avaliação da interação entre o percentual de desintegrante e o tipo de aglutinante no parâmetro friabilidade

Fonte: Dados da Pesquisa;

Ao avaliar o gráfico de interações observou-se que as interações da concentração do tipo de aglutinante com a variação no percentual de desintegrante afetaram de forma positiva e na

mesma magnitude os resultados de friabilidade. A análise de variância mostrou que o tipo de aglutinante pode interferir de forma significativa no resultado de friabilidade e deve ser um parâmetro analisado no planejamento de formulações farmacêuticas (MOHAN, 2012; PATEL; KAUSHAL; BANSAL, 2012).

4.6.1.5 Desintegração

No parâmetro tempo de desintegração, os resultados dos lotes F3, F5, F6, F7, F8 e F9, foram prejudicados, uma vez que a Farmacopeia Brasileira limita o tempo de desintegração de comprimidos não revestidos em 30 minutos. Dessa forma a medida que chegava nesse interstício temporal o ensaio era interrompido. Diversos fatores podem ter contribuídos para que a maioria dos lotes desenvolvidos fossem reprovados. Dentre eles, destacamos o processo de obtenção dos grânulos. Devido à baixa solubilidade de dois insumos farmacêuticos (o albendazol e a ivermectina), foi inserido, uma etapa de granulação por via úmida no processo produtivo, de modo que viesse a permitir uma boa compressibilidade dos pós. Dessa forma, podemos sugerir que o processo de obtenção pode ter inativado grande parte dos desintegrantes presentes na formulação dos lotes.

Zhao e Augsburgers avaliaram a influência da via de granulação na eficácia de superdesintegrantes e mostraram que a granulação apresentou resultados superiores quando comparados com a via úmida (ZHAO; AUGSBURGER, 2006).

Em trabalho realizado por Roy e colaboradores, foi estudado o efeito da adição de desintegrante na fase intragranular ou extragranular no tempo de desintegração e demonstraram uma redução dessa propriedade de excipientes, a exemplo da crospovidona (ROY; HASAN; KUMAR, 2011).

4.6.1.6 Doseamento

Como apenas três lotes foram aprovados nos ensaios de controle de qualidade preliminares, o ensaio de doseamento só foi realizado com os lotes F1, F2 e F4.

O teste de doseamento indica a quantidade do princípio ativo em uma forma farmacêutica. O ensaio de doseamento dos IFAs nos comprimidos foi realizado utilizando a técnica descrita no item 3.2.7. A tabela 28 apresenta os resultados referente à concentração de albendazol, doxiciclina e ivermectina nos comprimidos.

Tabela 28 – Resultados do doseamento dos lotes F1, F2 e F4 avaliados por CLAE

	LOTE F1			LOTE F2			LOTE F4		
	ABZ	DOX	IVM	ABZ	DOX	IVM	ABZ	DOX	IVM
Teor (%)	97,70	101,01	96,80	96,75	99,84	93,41	98,75	100,08	97,96
Média (mg)	390,80	202,0	5,80	386,00	199,70	5,40	395,00	200,20	5,90

Fonte: Dados da Pesquisa

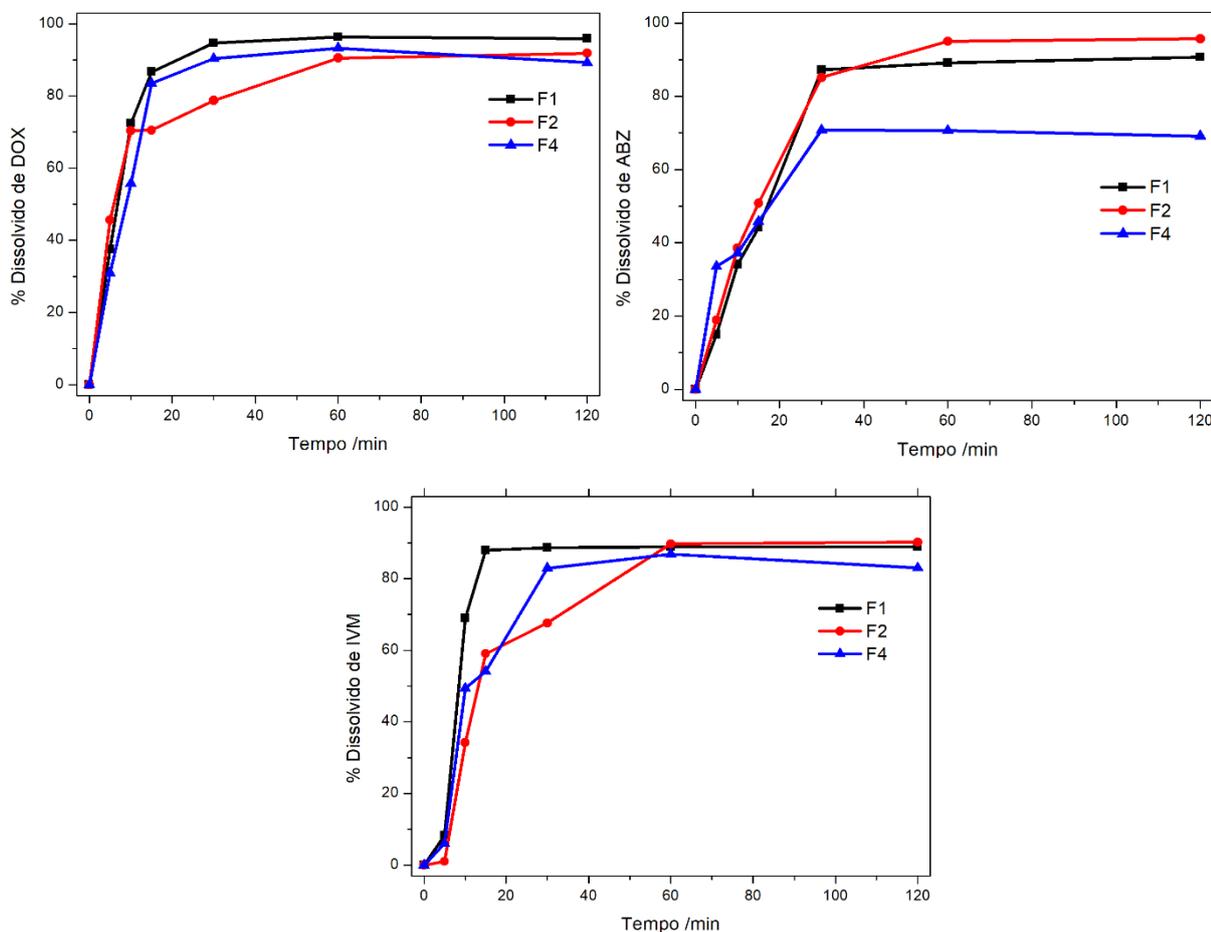
De acordo com os resultados apresentados e com os limites estabelecidos pelas monografias dos fármacos presentes na Farmacopeia Brasileira 5ª Edição e na *United States Pharmacopeia*, as variações do teor no ensaio de doseamento apresentaram valores dentro do permitido (BRASIL, 2010a; UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2016)

Antes de efetuar esse ensaio, a especificidade do método foi realizada com o objetivo de avaliar a influência dos demais adjuvantes constituintes dos comprimidos. Sendo constatado nenhuma eluição de outro componente que viesse a interferir no teste.

4.6.2 Avaliação do perfil de dissolução

O ensaio de dissolução é um tipo de análise físico-química empregada no controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas que fornece informações acerca da liberação do fármaco e ainda predizer o comportamento *in vivo* deste processo. Os perfis de liberação do ABZ, DOX e IVM a partir dos comprimidos estão demonstrados na figura 104.

Figura 104 – Perfil de dissolução da DOX, ABZ e IVM.



Fonte: Dados da Pesquisa

A farmacopeia Brasileira 5^a ed. especifica que a tolerância de dissolução do ABZ não deve ser menor que 80% em 30 minutos, esse valor só obtido para os lotes F1 e F2. A USP 42–NF 37 estipula o limite de 80% em 45 minutos para a IVM, entretanto, esse valor já tinha sido alcançando no tempo de 30 minutos para os lotes F1 e F4. O mesmo compêndio define que a DOX apresenta uma tolerância de 85% no tempo de 30 minutos, todavia esse limiar só foi atingido pelos lotes F1 e F4 (BRASIL, 2010a; UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2016).

O perfil de dissolução demonstra um certo grau de variação nos resultados obtidos entre os lotes analisados, contudo a análise de variância não apresentou uma significância estatística entre eles (Tabela 29). A comparação de perfis é útil para se conhecer o comportamento de

medicamentos antes de submetê-los ao estudo de bioequivalência e é obrigatório para solicitação de registro de produtos (STORPITIS et al., 2008).

Tabela 29 – Análise de variância do perfil de dissolução dos lotes F1, F2 e F4

	Fontes de Variação	GL	SQ	QM	F		Valor de <i>p</i>
					Calculado	Tabelado	
ABZ	Entre os Lotes	2	234,695	117,3475	0,098365	3,554557	0,098
	Dentro dos Lotes	18					
	TOTAL	20					
DOX	Entre os Lotes	2	141,301	70,6507	0,05198	3,554557	0,944
	Dentro dos Lotes	18					
	TOTAL	20					
IVM	Entre os Lotes	2	141,30	70,65	0,05198	3,554557	0,906
	Dentro dos Lotes	18	2223345	1235,19			
	TOTAL	20					

Fonte: Dados da Pesquisa;

A liberação do fármaco de um comprimido depende de dois processos principais: desintegração e dissolução. Já que a desintegração do comprimido não é uma garantia de que o fármaco seja liberado, a dissolução é decisiva na biodisponibilidade do mesmo. A taxa e a extensão de dissolução do fármaco são influenciadas por várias características da formulação e/ou da forma farmacêutica, entre elas: tamanho e forma das partículas, quantidade e características dos agentes agregantes, desintegrantes e lubrificantes, tempos de mistura, uniformidade e umidade dos pós e grânulos (ROY; HASAN; KUMAR, 2011; CHOWDARY; SHANKAR; SUCHITRA, 2014).

A incorporação de superdesintegrantes em formulações farmacêuticas aumenta a dissolução de comprimidos. Todos os lotes apresentaram esses excipientes em sua composição, todavia com proporções diferentes, e, conseqüentemente, o lote F1 apresentou uma rápida dissolução. Demonstrando assim que o Lote F1 se sobressaiu frente aos demais.

A partir dos perfis de dissolução obtidos, que relacionam porcentagem dissolvida versus tempo, determinaram-se a cinética de dissolução desses lotes (Tabela 30). Podemos observar que o modelo matemático que melhor se ajusta ao processo de dissolução é o de Korsmeyer-Peppas. Quando a velocidade de dissolução não é de ordem zero, o processo é tipo como não-linear, haja vista que não existe uma relação linear entre a quantidade de fármaco que está

dissolvendo no meio e a área sob a curva da concentração em função do tempo (ESIM et al., 2018).

O modelo de Korsmeyer-Peppas é um modelo semi-empírico que correlaciona a liberação do fármaco em função do tempo por uma equação exponencial simples e tem sido usado para avaliar a liberação de fármacos de formas farmacêuticas que possuam agentes poliméricos em sua composição, especialmente quando o mecanismo de liberação do fármaco não é conhecido ou quando existe mais que um mecanismo envolvido (TRADIT et al., 2011; SHAH; KHAN, 2012; BABU et al., 2017).

Tabela 30 – Cinética de dissolução dos lotes F1, F2 e F4

LOTES		Ordem Zero	Primeira Ordem	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
		/R ²	/R ²	/R ²	/R ²
F1	ABZ	0,906	0,988	0,967	0,995
	DOX	0,238	0,198	0,205	0,939
	IVM	0,339	0,148	0,192	0,993
F2	ABZ	0,620	0,513	0,718	0,865
	DOX	0,434	0,135	0,302	0,992
	IVM	0,624	0,184	0,394	0,990
F4	ABZ	0,523	0,519	0,795	0,836
	DOX	0,331	0,190	0,240	0,994
	IVM	0,492	0,157	0,354	0,995

Fonte: Dados da Pesquisa

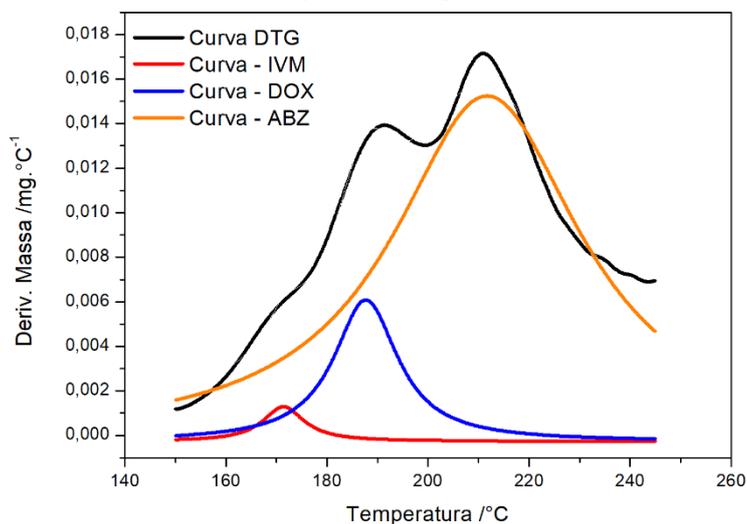
Vale ressaltar ainda que a avaliação da cinética permite conclusões a respeito do processo de dissolução de determinada formulação, uma vez que possibilita conhecer a velocidade do processo e os pontos nos quais podem ocorrer mudanças significativas da dissolução. E, com base nas informações expostas podemos reconhecer os pontos críticos e otimizar o processo produtivo na produção de formas farmacêuticas., em especial comprimidos.

4.7 ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR: MÉTODOS TÉRMICOS

Com base nos parâmetros biofarmacotécnicos (tempo de desintegração, dureza) o lote F1 foi escolhido para a realização do estudo preliminar de estabilidade térmica. Entretanto devido à complexidade da mistura de componentes presente na formulação, as etapas de decomposição referentes a IVM, DOX e ABZ foram separadas por deconvolução dos picos das

curvas DTG com auxílio do software Origin 8.5, tomando-se uma função e distribuição lorentziana como formatos dos picos máximos da decomposição térmica de cada fármaco (Figura 105).

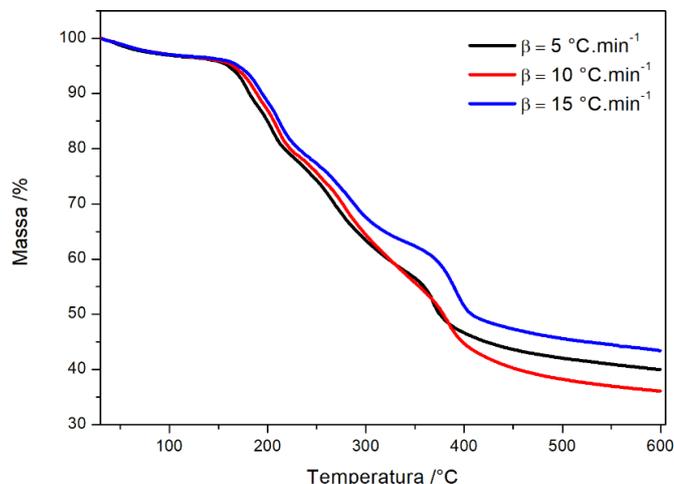
Figura 105 – Curvas de deconvolução da DTG para uma amostra do lote F1



Fonte: Dados da Pesquisa

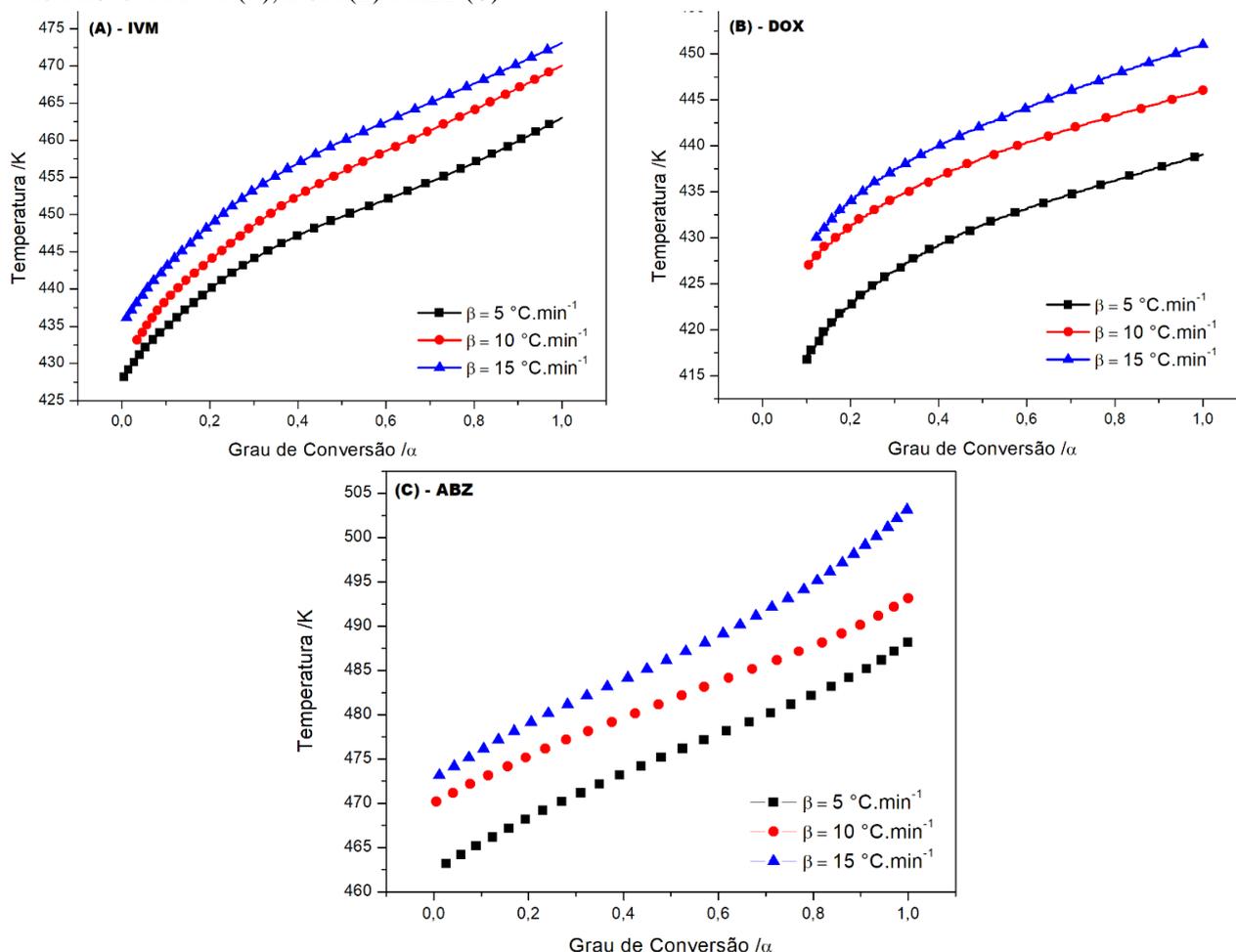
A partir deste ponto, para todos os modelos cinéticos foram utilizadas a primeira etapa de decomposição atribuída na TG para o processo de degradação dos insumos farmacêuticos ativos. O estudo cinético foi realizado com a primeira etapa de decomposição, utilizando grau de conversão entre 0,1 e 0,9. Os dados das curvas TG foram obtidos em três razões de aquecimento diferentes ($\beta = 5, 10$ e 15 Cmin^{-1}) (Figura 106, 107 e 108).

Figura 106 - Termogramas TG da F1 obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (TG: 100 mL.min⁻¹) com as razões de aquecimento de 5; 10 e 15 °Cmin⁻¹ na faixa de temperatura característica para cada técnica (TG: 30-600°C).



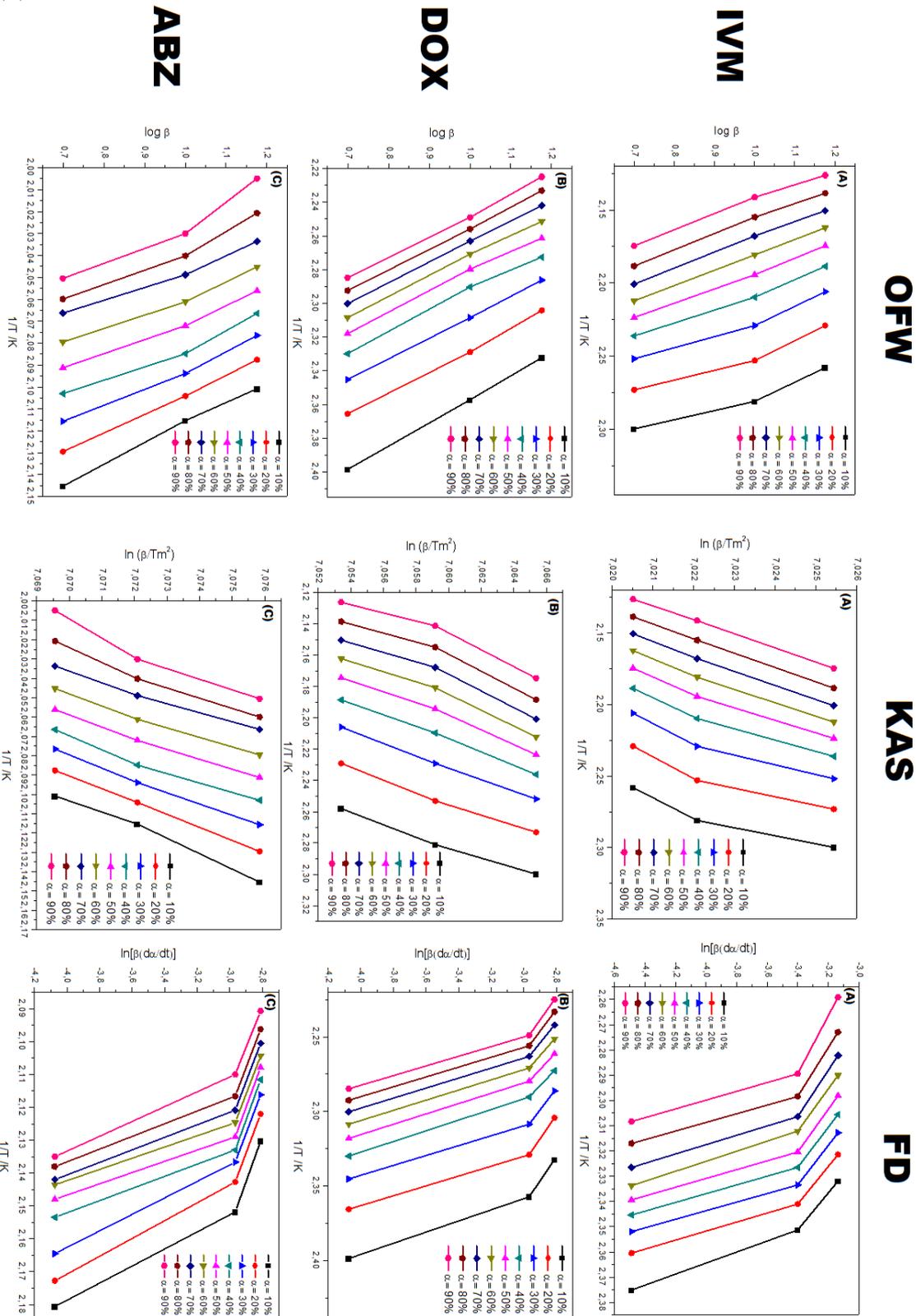
Fonte: Dados da Pesquisa

Figura 107 - Curvas do grau de conversão (α) em função da Temperatura em Kelvin nas razões de aquecimento de 5, 10 e 15 e 20°C da IVM (A); DOX (B) e ABZ (C)



Fonte: Dados da Pesquisa

Figura 108 - Curvas dos ajustes obtidos a partir dos modelos de OFW, KAS e FD da IVM (A); DOX (B) e ABZ (C)



Fonte: Dados da Pesquisa

Os valores de energia de ativação obtidos estão listados na tabela 31. Nota-se que os valores da energia de ativação dos insumos na formulação apresentam valores superiores quando avaliados de forma isolada (Tabela 31)

Tabela 31 – Valores da Energia de Ativação (Ea) obtido pelos modelos de Friedman (FR), Ozawa-Flynn-Wall (OFW) e Kissinger-Akahira-Sunose (KAS)

IVM	Grau de Conversão / α									Ea kJ mol ⁻¹
	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	M \pm SD
FR	234,8	233,7	234,8	233,3	234,6	236,8	237,6	235,6	234,8	235,11 \pm 1,2
OFW	217,2	207,0	200,4	194,6	188,4	184,2	182,1	182,7	187,7	193,8 \pm 12,45
KAS	213,5	213,2	212,62	212,5	212,73	212,8	212,7	211,7	211,9	212,6 \pm 0,5
DOX	Grau de Conversão / α									Ea kJ mol ⁻¹
	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	M \pm SD
FR	139,10	146,19	149,47	145,87	148,38	149,58	153,39	152,85	148,81	135,5 \pm 4,5
OFW	129,17	136,48	140,08	136,59	139,65	140,96	144,78	143,47	139,44	138,9 \pm 3,7
KAS	129,50	129,07	129,72	129,17	128,96	128,85	128,63	128,96	129,39	129,1 \pm 0,2
ABZ	Grau de Conversão / α									Ea kJ mol ⁻¹
	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	M \pm SD
FR	205,6	208,5	206,7	206,9	207,9	209,6	208,9	208,9	209,6	208,7 \pm 1,3
OFW	191,9	198,4	208,4	234,1	239,0	241,9	227,9	222,3	2079,9	219,1 \pm 14,7
KAS	193,8	193,5	193,8	194,1	193,5	194,1	194,9	194,4	194,1	194,0 \pm 0,4

Fonte: Dados da Pesquisa

Observa-se na Tabela 32, que a reação de decomposição térmica do ABZ e demais IFAs mantiveram a mesma ordem de reação quando incorporado na formulação. O tempo de meia-vida ou prazo de validade consiste no tempo necessário, que o fármaco requer para atingir os níveis limítrofes de degradantes. Para o cálculo do tempo de meia-vida, foi aplicada a equação proposta por Dobkowski e Rudnik (DOBKOWSKI; RUDNIK, 2002):

$$T_{90\%} = \left(\frac{1}{A}\right) \exp Ea/RT \quad (15)$$

Tabela 32 - Parâmetros termodinâmicos dos insumos farmacêuticos

IFA	Ea (kJ.mol ⁻¹)	Arrhenius factor Log A (s ⁻¹)	T _{90%}	Ordem de Reação		
				Ordem Zero	Primeira Ordem	Segunda Ordem
IVM	212,6	18,41	303,95	0,916	0,980	0,989
DOX	129,1	11,18	290,1	0,958	0,991	0,999
ABZ	194,0	16,53	2921,2	0,934	0,985	0,976

Fonte: Dados da Pesquisa; Ea = Energia de Ativação; T_{90%} = Shelf-life em dias;

A definição de *Shelf life* proposta por Oriqui e Colaboradores para um produto farmacêutico trata-se do tempo que um medicamento, sob condições específicas de armazenamento, mantém as especificações estabelecidas em termos de qualidade e pureza. Vale ressaltar que, no cálculo, foi efetuado para a DOX na temperatura de 25°C o prazo de validade foi de 290 dias, quando incorporado na forma farmacêutica desenvolvida (ORIQUI et al., 2011).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos torna-se um processo desafiador, à medida que lidamos com moléculas com propriedades físico-químicas pouco atraentes para a formulação de medicamentos seguros, eficazes de baixo custo e que propicie uma melhor qualidade de vida ao usuário. A atividade farmacológica de interesse terapêutico da associação dos insumos farmacêuticos avaliados neste trabalho já foi descrita e detalhada pela literatura científica vigente, porém a ausência de formas farmacêuticas que atendam a demanda da aplicabilidade destes fármacos na terapêutica das doenças negligenciadas sempre foi uma questão instigante. Ficou constatado o grau de dificuldade para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica a partir dos IFAs selecionados. Seja por parâmetros como dificuldades na caracterização e baixa solubilidade. Entretanto com a aplicação adequada de métodos analíticos foi possível avaliar quais adjuvantes tecnológicos podem ser selecionados para compor uma formulação sólida, com excipientes que não interferissem nas propriedades físico-químicas dos fármacos em questão. Dessa forma, constatamos a importância de estudos de compatibilidade fármaco-excipiente, tendo em vista a base por eles proposta para o planejamento de um desenvolvimento racional a partir da caracterização das propriedades físico-químicas e estabilidade.

O método analítico para quantificação e doseamento dos insumos farmacêuticos foi desenvolvido a fim de se disponibilizar um procedimento analítico para quantificação desta associação de fármacos em comprimidos em associação dose fixa, haja vista a inexistência de métodos oficiais destinados a este doseamento. É um método simples, apresentando confiabilidade e segurança necessárias em procedimentos analíticos. Os parâmetros verificados garantiram que ele é robusto, exato, preciso e específico para a quantificação da forma farmacêutica contendo a associação de ivermectina, doxiciclina e albendazol, apresentando-se, portanto, validado conforme a RDC 166/2017.

Embora os métodos térmicos não sejam oficiais, o estudo de estabilidade proposto neste trabalho serve de base para a realização de um estudo de estabilidade acelerada e de longa duração de modo que possibilite a proposição específica dos limites do prazo de validade do produto desenvolvido.

O lote F1, dentre as várias formulações propostas, foi o que apresentou melhores resultados de dissolução quando associados a outros parâmetros biofarmacotécnicos dos IFAs. Dessa forma, podemos inferir que ao final do estudo foi desenvolvido uma forma farmacêutica

do tipo ADF, inovadora no tratamento de filariose com a incorporação de três agentes terapêuticos através de processos substancialmente aprimorados com intuito de atender melhor às necessidades dos usuários portadores desta patologia em relação ao regime terapêutico.

Diante do exposto, a nossa perspectiva para o futuro que novos estudos sejam encorajados e resultem na otimização da formulação proposta com a continuidade do estudo de estabilidade de modo a propiciar maior funcionalidade e performance garantindo assim a eficácia terapêutica e segurança clínica.

6 PERSPECTIVAS

Dada a natureza do trabalho realizado no âmbito deste doutoramento, as perspectivas para lidar com a continuidade da linha de pesquisa são diversas. Partindo dessa expectativa, outros integrantes do grupo de trabalho continuam ávidos com a ininterrupção da temática em outros projetos paralelos:

- *Incremento de solubilidade:* Há trabalhos em andamento com a aplicação de modelos na área da química computacional no desenvolvimento e caracterização de propriedades estruturais e eletrônicas de novos sistemas de complexos de inclusão com base de ciclodextrinas (naturais e sintéticas);
- *Obtenção de Novos Sistemas.* Inclusão de técnicas inovadoras como obtenção de pellets pelo processo de extrusão/esferonização. Este método é bem vantajoso do ponto de vista tecnológico, pois apresenta uma boa capacidade de incorporação de ativos e padronização de tamanho de partículas.
- *Otimização de processos tecnológicos de obtenção dos sistemas.* Alguns pesquisadores deste estudo exploram o comportamento de técnicas de atomização tanto as do tipo *freeze-dryer* ou *spray-dryer* quando em escala piloto com delineamento experimental. De forma concomitante desenvolvem modelos empíricos para as respostas dos sistemas em função das condições analíticas escolhidas no tocante a atributos desejáveis de qualidade do produto e o desempenho do processo.
- *Otimização da formulação.* Realizar um novo delineamento experimental visando a correção do tempo de desintegração dos comprimidos com a adição ou a remoção dos adjuvantes tecnológicos selecionados no estudo de compatibilidade. Além de avaliar novos métodos de granulação por via úmida. Uma das técnicas mais estudadas no momento consiste na obtenção de empregando o processo de granulação por via úmida por desagregação combinada com a esferonização em prato de granulação e processo de extrusão/esferonização.
- *Estudo de Estabilidade.* Dar continuidade ao estudo de estabilidade a partir de informações disponibilizadas pelo estudo termoanalítico.

REFERÊNCIAS

- ADELEYE, O. A.; FEMI-OYEWO, M. N.; ODENIYI, M. A. Effect of compression pressure on mechanical and release properties of tramadol matrix tablets. **Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences**, v. 28, n. 2, p. 120–125, 2015.
- AGUIAR-SANTOS, A. M. et al. Epidemiological assessment of neglected diseases in children: Lymphatic filariasis and soil-transmitted helminthiasis. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 3, p. 250–255, 2013.
- AKMAN, F. Molecular structure, kinetics and mechanism of thermal decomposition, molecular electrostatic potential, thermodynamic parameters and HOMO–LUMO analysis of coumarin-containing graft copolymer. **Polymer Bulletin**, v. 74, n. 8, p. 2975–2993, 2017.
- ALLEN, L. V. Dosage Form Design: Pharmaceutical and Formulation Considerations. **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**, 2010.
- ALMEIDA, E. L. de et al. Preparação e caracterização de poliuretanos contendo diferentes quantidades de óleo de baru. **Polímeros**, v. 26, n. 2, p. 176–184, 2016.
- ALVES, F. A. P. et al. Análise das intervenções e dos fatores socioambientais associados à ocorrência de tracoma em Pernambuco a partir de dois inquéritos em escolares realizados em 2006 e 2012. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 24, n. 4, p. 435–442, 2016.
- AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Aulton's Pharmaceutics - The Design and Manufacture of Medicines, 5th Edition**. [s.l.: s.n.]
- BABU, M. N. et al. A comparative study on effect of polymers on release kinetics glimepiride matrix tablet. **Pharmaceutical and Biological Evaluations**, v. 4, n. 2, p. 103, 2017.
- BADSHAH, A.; SUBHAN, F.; RAUF, K. Controlled Release Matrix Tablets of Olanzapine: Influence of Polymers on the In Vitro Release and Bioavailability. **AAPS PharmSciTech**, 2010.
- BAJAJ, S.; SINGLA, D.; SAKHUJA, N. **Stability testing of pharmaceutical products** *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2012. .

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 chemistry**, v. 1, n. 3, p. 3–26, 2010.

BHARVADA, E.; SHAH, V.; MISRA, M. Exploring mixing uniformity of a pharmaceutical blend in a high shear mixture granulator using enthalpy values obtained from DSC. **Powder Technology**, v. 276, p. 103–111, 2015.

BOTELHO, S. F.; MARTINS, M. A. P.; REIS, A. M. M. Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 1, p. 215–228, 2017.

BRASIL. Resolução - RE Nº 1, de 29 De Julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade. **Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**, 2005.

_____. **Filariose Linfática: Manual de Coleta de Amostras Biológicas para Diagnóstico de Filariose Linfática por Wuchereria bancroft**. [s.l: s.n.]

_____. **Guia de Vigilância Epidemiológica e Eliminação da Filariose Linfática**. [s.l: s.n.]

_____. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. [s.l: s.n.]v. 1

_____. RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, v. 2017, p. 22, 2017.

_____. Resolução Rdc Nº 17, De 16 De Abril De 2010. **Ms**, p. 61, 2010b.

BRITAIN, the D. of H. of G. **British Pharmacopoeia**. [s.l: s.n.]

BROWN, M.; GALLAGHER, P. **handbook of Thermal Analysis and Calorimetry**. [s.l: s.n.]

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.

CABRAL, S. et al. Knowledge, attitudes and perceptions regarding lymphatic filariasis: Study on systematic noncompliance with mass drug administration. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 59, n. May 2016, 2017.

CAMARGO, J. a et al. Ivermectin-loaded microparticles for parenteral sustained release: in vitro characterization and effect of some formulation variables. **Journal of microencapsulation**, v. 27, n. 7, p. 609–617, 2010.

CARACIOLO, M. de F.; MELO, D. da S.; QUININO, L. R. M. de. Avaliação normativa das ações dos enfermeiros da saúde da família no controle da esquistossomose em Pernambuco. **Saúde em Debate**, v. 40, n. 111, p. 153–168, 2016.

CASSIANO, N. M. et al. Validação em métodos cromatográficos para análises de pequenas moléculas em matrizes biológicas. **Quimica Nova**, v. 32, n. 4, p. 1021–1030, 2009.

CAVACA, A. G.; VASCONCELLOS-SILVA, P. R. Doenças midiaticamente negligenciadas: Uma aproximação teórica. **Interface: Communication, Health, Education**, v. 19, n. 52, p. 83–94, 2015.

CÉSAR, I. D. C.; PIANETTI, G. A. Robustness evaluation of the chromatographic method for the quantitation of lumefantrine using Youden's test. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 2, p. 235–240, 2009.

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, 2014a.

CHADHA, R.; BHANDARI, S. Drug-excipient compatibility screening-Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 2014b.

CHOWDARY, K. P. R.; SHANKAR, K. R.; SUCHITRA, B. Recent Research on Orodispersible Tablets – a Review. **International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences (IRJPAS)**, v. 4, n. 1, p. 64–73, 2014.

CIMERMAN, B. **Atlas de parasitologia**. São Paulo: Atheneu, 2004.

COSTA, C. de S. et al. Programa de Controle da Esquistossomose: avaliação da implantação em três municípios da Zona da Mata de Pernambuco, Brasil. **Saúde em Debate**, v. 41, n. spe, p. 229–241, 2017.

COUNCIL OF EUROPE. **The European Pharmacopoeia 8th (Ph.Eur.)**. [s.l: s.n.]v. 1

DANIEL, J. S. P. et al. Risperidone - Solid-state characterization and pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques. **Thermochimica Acta**, v. 568, p. 148–155, 2013.

DARWISH, K. M. et al. RP-HPLC/pre-column derivatization for analysis of omeprazole, tinidazole, doxycycline and clarithromycin. **Journal of Chromatographic Science**, v. 51, n. 6, p. 566–576, 2013.

DAVE, V. S. et al. Excipient variability and its impact on dosage form functionality. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 3, p. 906–915, 2015.

DE BARROS LIMA, Í. P. et al. Compatibility study of tretinoin with several pharmaceutical excipients by thermal and non-thermal techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, n. 1, p. 733–747, 2015.

DI MARTINO, P. et al. Effect of Grinding on the Solid-State Stability and Particle Dissolution of Acyclovir Polymorphs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 10, p. 3084–3094, 2017.

DOBKOWSKI, Z.; RUDNIK, E. Lifetime prediction for polymers via the temperature of initial decomposition Part 2. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 65, n. 1, p. 309–312, 2002.

ESIM, O. et al. Effect of polymer type on characteristics of buccal tablets using factorial design. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 26, n. 1, p. 53–63, 2018.

FAURE, A.; YORK, P.; ROWE, R. C. **Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: A review** **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 2001. .

FERNANDES, F. H. A. et al. Evaluation of compatibility between *Schinopsis brasiliensis* Engler extract and pharmaceutical excipients using analytical techniques associated with chemometric tools. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 123, n. 3, p. 2531–2542, 2016.

FERRARI, V. C. G. M. et al. Estudo da Cinética de Cura de um Pré-impregnado de Resina Epoxídica / Fibra de Carbono pelo Método Isoconversional. **Polímeros**, v. 24, n. 1, p. 123–128, 2014.

FREIRE, F. D. et al. Compatibility study between chlorpropamide and excipients in their physical mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 97, n. 1, p. 355–357, 2009.

FUENMAYOR, E. et al. Comparison of fused-filament fabrication to direct compression and injection molding in the manufacture of oral tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 558, p. 328–340, 2019.

GHADERI, F. et al. DSC kinetic study of the incompatibility of doxepin with dextrose: Application to pharmaceutical preformulation studies. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 123, n. 3, p. 2081–2090, 2016.

GRECH, M. et al. Characterisation of *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) larval habitats at ground level and temporal fluctuations of larval abundance in Córdoba, Argentina. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 6, p. 772–777, 2013.

GUMUSTAS, M. et al. UPLC versus HPLC on drug analysis: Advantageous, applications and their validation parameters. **Chromatographia**, 2013.

HUANG, J. et al. Quality by design case study: An integrated multivariate approach to drug product and process development. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 382, n. 1–2, p. 23–32, 2009.

HUANG, Y. et al. A TGA-MS investigation of the effect of heating rate and mineral matrix on the pyrolysis of kerogen in oil shale. **Oil Shale**, v. 33, n. 2, p. 125–141, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, N. e Q. I. (INIMETRO); **Orientações sobre validação de métodos de ensaios químicos, DOQ-CGCRE-008, 2003**. [s.l: s.n.].

JÚLIO, T. A. et al. Compatibility and stability of valsartan in a solid pharmaceutical formulation. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 4, p. 645–651, 2013.

KAEFER, C. L. et al. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO POR CLAE-DAD E ESTUDO PRELIMINAR DA ESTABILIDADE DA SINEFRINA EM EXTRATO SECO DE *Citrus aurantium* L. **Quimica Nova**, v. 38, n. 5, p. 709–714, 2015.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Basica e Clínica**. 10. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2010.

KAYRAK-TALAY, D. et al. Quality by design for wet granulation in pharmaceutical processing: Assessing models for a priori design and scaling. **Powder Technology**, 2013.

KAZARIAN, S. G.; EWING, A. V. Applications of Fourier transform infrared spectroscopic imaging to tablet dissolution and drug release. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 10, p. 1207–1221, 2013.

KHAWAN, A.; FLANAGAN, R. D. Solid-State kinetic Models: Basic and Mathematical Fundamentals. **J.Phys.Chem.B**, v. 110, n. 35, p. 17315–17328, 2006.

KOGAWA, A. C. et al. Increasing Doxycycline Hyclate Photostability by Complexation with β -Cyclodextrin. **AAPS PharmSciTech**, v. 15, n. 5, p. 1209–17, 2014.

KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Quantification of doxycycline hyclate in tablets by HPLC-UV method. **Journal of Chromatographic Science**, v. 51, n. 10, p. 919–925, 2013.

KULIK, A. et al. Analysis Hplc Method for Identification and Quantification of Benzimidazole Derivatives in Antiparasitic Drugs. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 68, n. 6, p. 823–829, 2011.

LEGENDRE, A. O. et al. Solid state chemistry of the antibiotic doxycycline: structure of the neutral monohydrate and insights into its poor water solubility. **Crystengcomm**, v. 14, n. 7, p. 2532–2540, 2012.

LEITE, D. de O.; PRADO, R. J. Espectroscopia no infravermelho: uma apresentação para o Ensino Médio. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 34, n. 2, p. 2504, 2012.

LI, W. L.; ZHOU, C. R.; ZHANG, L. Investigation on the decomposition kinetics of Ivermectin. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 121, n. 2, p. 797–806, 2015.
LILTORP, K. et al. Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 55, n. 3, p. 424–428, 2011.

LIRA SOARES, L. A. et al. Dry granulation and compression of spray-dried plant extracts. **AAPS PharmSciTech**, 2006.

LIU, J.; XIAO, Y.; ALLEN, C. Polymer-Drug Compatibility: A Guide to the Development of Delivery Systems for the Anticancer Agent, Ellipticine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 1, p. 132–143, 2004.

LU, M. et al. Sustained release ivermectin-loaded solid lipid dispersion for subcutaneous delivery: in vitro and in vivo evaluation. **Drug Delivery**, v. 24, n. 1, p. 622–631, 2017.

MANLEY, L. et al. Tablet Compression Force as a Process Analytical Technology (PAT): 100% Inspection and Control of Tablet Weight Uniformity. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 108, n. 1, p. 485–493, 2019.

MARIA, T. et al. Ensaios de pré-formulação com excipientes utilizados na elaboração de cápsula de sibutramina. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 2, p. 109–112, 2008.

MARINESCU, D. C.; PINCU, E.; MELTZER, V. Thermodynamic study of binary system Propafenone Hydrochloride with Metoprolol Tartrate: Solid-liquid equilibrium and compatibility with ??-lactose monohydrate and corn starch. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 448, n. 2, p. 366–372, 2013.

MATOS, A. P. S. et al. Compatibility study between diazepam and tablet excipients: Infrared spectroscopy and thermal analysis in accelerated stability conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 127, n. 2, p. 1675–1682, 2017.

MATTOS, D.; DREYER, G. Elefantíase em área de filariose bancroftiana: o lado humano da doença. **Rev. patol. trop**, v. 35, n. 2, p. 117–124, 2006.

MELLENDEZ-PEREZ, J. J.; FOSTIER, A. H. Assessment of direct Mercury Analyzer® to quantify mercury in soils and leaf samples. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 11, p. 1880–1886, 2013.

MELO, C. M. et al. A compatibility study of the prototype epiisopiloturine and pharmaceutical excipients aiming at the attainment of solid pharmaceutical forms. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, n. 1, p. 689–697, 2015.

MILTYK, W.; ANTONOWICZ, E.; KOMSTA, Ł. Recognition of tablet content by chemometric processing of differential scanning calorimetry curves - An acetaminophen example. **Thermochimica Acta**, v. 507–508, p. 146–149, 2010.

MISHRA, M. Pharmaceutical preformulation studies in formulation and development of new dosage form : A review Pharmaceutical Preformulation Studies in Formulation and Development of New Dosage Form : A Review. v. 5, n. February, p. 12–20, 2018.

MISTRY, P.; BATCHELOR, H. Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: a review. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, n. 4, p. 361–376, 2017.

MOHAN, S. Compression Physics of Pharmaceutical Powders: A Review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 3, n. 06, p. 1580–1592, 2012.

MOYANO, J. R. et al. Thermal Analysis of Albendazole investigated by HSM , DSC and FTIR. n. 035, p. 1043–1050, 2014.

NAPITUPULU, R. A. M. Influence of heating rate and temperature on austenite grain size during reheating steel. **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**, v. 237, n. 1, 2017.

NARANG, A. S.; DESAI, D.; BADAWY, S. Impact of Excipient Interactions on Solid Dosage Form Stability. **Pharmaceutical Research**, v. 29, n. 10, p. 2660–2683, 2012.

NASCIMENTO, R. C. A. de M. et al. Degradação térmica de fluidos de perfuração argilosos aditivados com polímeros e lubrificante. **Revista Materia**, v. 18, n. 2, p. 1329–1339, 2013.

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.

NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

NOGUEIRA, F. H. A. et al. Development and validation of an HPLC method for mefloquine hydrochloride determination in tablet dosage form. **Journal of AOAC International**, v. 94, n. 4, p. 1089–1093, 2011.

O'NEIL, M. J. **The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals**. [s.l: s.n.]

OLIVEIRA, R. G. de. Sentidos das Doenças Negligenciadas na agenda da Saúde Global: o lugar de populações e territórios. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 7, p. 2291–2302, 2018.

OLIVEIRA, S. R. De et al. Espectroscopia de luz proxima ao infravermelho como ferramenta auxiliar no estudo do desenvolvimento infantil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 2, p. 230–240, 2015.

OLIVEIRA, M. A. et al. Degradation kinetics of atorvastatin under stress conditions and chemical analysis by HPLC. **Molecules**, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE, O. Progress report 2000-2009 and strategic plan 2010-2020 of the global programme to eliminate lymphatic filariasis: halfway towards eliminating lymphatic filariasis. **WHO Press, World Health Organization**, p. 1–93, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE, O. **Monitoramento e avaliação epidemiológica da intervenção com tratamentos coletivos: manual para programas nacionais de eliminação da filariose**. [s.l: s.n.].

ORIQUI, L. R. et al. Definição De Shelf Life Para Produtos Químicos-a Importância De Um Guia De Estabilidade Específico Para O Segmento Definition of Shelf Life for Chemical Product-the Importance of a Specific Stability Guide for the Segment. **Quim. Nova**, v. 34, n. 10, p. 1869–1874, 2011.

OSHITA, D.; JARDIM, I. C. S. F. Comparação de métodos por cromatografia líquida na determinação de multirresíduos de agrotóxicos em morangos. **Química Nova**, v. 38, n. 10, p. 1273–1281, 2015.

OTSUJI, Y. History, epidemiology and control of filariasis. **Tropical medicine and health**, v. 39, n. 1 Suppl 2, p. 3–13, 2011.

PATEL, P. et al. Drug-Excipient compatibility studies : First step for dosage form development. **The Pharma Innovation Journal**, v. 4, n. 5, p. 14–20, 2015.

PATEL, S.; KAUSHAL, A. M.; BANSAL, A. K. Compression Physics in the Formulation Development of Tablets. **Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 23, n. 1, p. 1–66, 2012.

PEDROSO, T. M.; SALGADO, H. R. N. Validation of analytical methodology for quantification of cefazolin sodium pharmaceutical dosage form by high performance liquid chromatography to be applied for quality control in pharmaceutical industry. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 213–223, 2014.

PENG, X. et al. Effect of heating-rate on the thermomechanical behavior of aluminum alloy LY12 and a phenomenological description. **International Journal of Solids and Structures**, v. 43, n. 11–12, p. 3527–3541, 2006.

PEREIRA-MAIA, E. C. et al. Tetraciclina e gliciliclinas: Uma visão geral. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 700–706, 2010.

POLETTI, M.; ZATTERA, A. J.; SANTANA, R. M. C. Thermal decomposition of wood:

Kinetics and degradation mechanisms. **Bioresource Technology**, v. 126, p. 7–12, 2012.

PRANZO, M. B. et al. Enantiotropically related albendazole polymorphs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 9, p. 3731–3742, 2010.

RABAGLIATI, F. M. et al. Preparation and characterization of some polymer/pharmaceutical-based composites. Part. II ivermectin. **Polymer Bulletin**, 2017.

RAJANI, C.; KUMAR, D.; JAYA, D. Effects of granule particle size and lubricant concentration. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, n. 3, p. 1–8, 2017.

RIBANI, M. et al. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 771–780, 2004.

ROCHA, A. et al. Programa de controle e eliminação da Filariose Linfática: uma parceria da Secretaria de Saúde de Olinda-PE, Brasil, com o Serviço de Referência Nacional em Filarioses. **Revista De Patologia Tropical**, v. 39, n. 3, p. 233–249, 2010.

ROCHA, A. et al. Histórico Das Ações De Controle Da Filariose Linfática Em Olinda, Pernambuco, Brasil. **Revista de Patologia Tropical**, v. 45, n. 4, p. 339, 2016.

RODRIGUES, A. D. G.; GALZERANI, J. C. Espectroscopias de infravermelho, Raman e de fotoluminescência: potencialidades e complementaridades. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 34, n. 4, p. 4309–9, 2012.

ROLIM, L. A. **OBTENÇÃO TECNOLÓGICA DE FORMA FARMACÊUTICA ASSOCIAÇÃO EM DOSE FIXA PARA O TRATAMENTO DA FILARIOSE LINFÁTICA E ESTUDO DE ESTABILIDADE FORÇADA DOS FÁRMACOS**. 2012. Universidade Federal de Pernambuco, 2012.

ROLIM, L. A. et al. Preformulation study of ivermectin raw material. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, n. 1, p. 807–816, 2015.

ROTTA, J.; MINATTI, E.; BARRETO, P. L. M. Determination of structural and mechanical properties, diffractometry, and thermal analysis of chitosan and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) films plasticized with sorbitol. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 31, n. 2, p. 450–455, 2011.

ROY, S.; HASAN, S.; KUMAR, M. Effect of Mode of Addition of Disintegrants on Dissolution of Model Drug From Wet Granulation Tablets. **International Journal of Pharma Sciences and Research**, v. 2, n. 2, p. 84–92, 2011.

SALEH, N. et al. Host-guest complexes of cucurbit[7]uril with albendazole in solid state: Thermal and structural properties. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, n.

1, p. 385–392, 2013.

SANTOS, C. S. et al. Social representations of health professionals on neglected diseases. **Escola Anna Nery - Revista de Enfermagem**, v. 21, n. 1, p. 1–9, 2017.

SANTOS, O. M. M. et al. Protonation pattern, tautomerism, conformerism, and physicochemical analysis in new crystal forms of the antibiotic doxycycline. **Crystal Growth and Design**, v. 14, n. 8, p. 3711–3726, 2014.

SAUCHA, C. V. V. et al. Condições de saneamento básico em áreas hiperendêmicas para esquistossomose no estado de Pernambuco em 2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 497–506, 2015.

SHAH, K. U.; KHAN, G. M. Regulating drug release behavior and kinetics from matrix tablets based on fine particle-sized ethyl cellulose ether derivatives: An in vitro and in vivo evaluation. **The Scientific World Journal**, v. 2012, n. di, 2012.

SHARMA, D. K.; JOSHI, S. B. Solubility enhancement strategies for poorly water soluble drugs in solid dispersion: a review. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v. 1, n. 1, p. 9–19, 2007.

SHEKUNOV, B.; MONTGOMERY, E. R. Theoretical Analysis of Drug Dissolution: I. Solubility and Intrinsic Dissolution Rate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2685–2697, 2016.

SIIRIÄ, S. M. et al. 3D Simulation of Internal Tablet Strength During Tableting. **AAPS PharmSciTech**, v. 12, n. 2, p. 593–603, 2011.

SILVA, P. C. D. et al. 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, 2016a.

SILVA, P. C. D. et al. 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, 2 fev. 2016b.

SIMON, A.; CABRAL, L. M.; DE SOUSA, V. P. Desenvolvimento e validação de método analítico por clae para a quantificação simultânea de dipropionato de betametasona e fosfato

sódico de betametasona em suspensão injetável. **Química Nova**, v. 35, n. 3, p. 593–600, 2012.

SKOOG, D.; HOLLER, F.; NIEMAN, T. **Princípios de Análise Instrumental**. 5. ed. São Paulo: Bookman Companhia Editora, 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL. Major Article Survey of Bancroftian filariasis infection in humans and *Culex* mosquitoes in the western Brazilian Amazon region : implications for transmission and control. v. 46, n. February, p. 214–220, 2013.

STARKLOFF, W. J. et al. Design and in vitro characterization of ivermectin nanocrystals liquid formulation based on a top–down approach. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 7450, n. June, p. 1–9, 2016.

STORPITIS, S. et al. **Biofarmacotécnica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
SUÁREZ, D. F. et al. Structural and thermodynamic characterization of doxycycline/??-cyclodextrin supramolecular complex and its bacterial membrane interactions. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 118, n. April, p. 194–201, 2014.

TAYLOR, M. J. et al. Macrophilicidal activity after doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*: A double-blind, randomised placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 365, n. 9477, p. 2116–2121, 2005.

TEŻYK, M. et al. Implementation of quality by design approach in manufacturing process optimization of dry granulated, immediate release, coated tablets—a case study. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 2017.

THOMAS, G. et al. Modeling the mean interaction forces between powder particles. Application to silica gel-magnesium stearate mixtures. **Applied Surface Science**, v. 255, n. 17, p. 7500–7507, 2009.

TITA, B. et al. Compatibility study between indomethacin and excipients in their physical mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2014.

TITA, B. et al. Thermal stability of piroxicam: Part 2. Kinetic study of the active substance under isothermal conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 112, n. 1, p. 367–374, 2013.

TITA, B.; JURCA, T.; TITA, D. Thermal stability of pentoxifylline: Active substance and tablets: Part 1. Kinetic study of the active substance under non-isothermal conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 113, n. 1, p. 291–299, 2013.

TITA, D. et al. Compatibility study of the acetylsalicylic acid with different solid dosage forms excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2013.

TIȚA, D.; FULIAȘ, A.; TIȚA, B. Thermal stability of ketoprofen—active substance and tablets. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 105, n. 2, p. 501–508, 2011.

TRADIT, A. J. et al. Formulation and Characterization of Modified Release Tablets 250. v. 8, p. 250–259, 2011.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 41-NF 36)**. [s.l: s.n.]

VILLA, T. C. S. Estratégias de pesquisa para o controle de doenças negligenciadas: projetos colaborativos de enfermagem em rede. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 437–438, 2009.

WERNECK, G. L.; HASSELMANN, M. H.; GOUVÊA, T. G. An overview of studies on nutrition and neglected diseases in Brazil. **Ciencia & saude coletiva**, v. 16, n. 1, p. 39–62, 2011.

WESOLOWSKI, M.; ROJEK, B. Thermogravimetric detection of incompatibilities between atenolol and excipients using multivariate techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2013.

WHO. **Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products**. [s.l: s.n.]

YOON, Y. J. et al. Avermectin: Biochemical and molecular basis of its biosynthesis and regulation. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 63, n. 6, p. 626–634, 2004.

ZAHEER, K.; LANGGUTH, P. Formulation strategy towards minimizing viscosity mediated negative food effect on disintegration and dissolution of immediate release tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44, n. 3, p. 444–451, 2018.

ZHAO, N.; AUGSBURGER, L. L. The influence of granulation on super disintegrant performance. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 11, n. 1, p. 47–53, 2006.