

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

Carolina Rossi Gouvêa Silva

**ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE DA
AZATIOPRINA E DA LOSARTANA POTÁSSICA ATRAVÉS DE ANÁLISE
TÉRMICA**

Belo Horizonte 2017

UFMG/ICEx/DQ. 1222^a

D. 671^a

CAROLINA ROSSI GOUVÊA SILVA

**ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE DA
AZATIOPRINA E DA LOSARTANA POTÁSSICA ATRAVÉS DE ANÁLISE
TÉRMICA**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Química - Química Analítica.

Belo Horizonte

2017

S586e Silva, Carolina Rossi Gouvêa
2017 Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente da
D azatioprina e da losartana potássica através de
análise térmica [manuscrito] / Carolina Rossi Gouvêa
Silva. 2017.
55 f. : il.

Orientadora: Maria Irene Yoshida.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

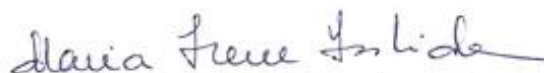
1. Química analítica - Teses 2. Análise térmica -
Teses 3. Fármacos - Teses 4. Excipientes - Teses 5.
Agentes hipotensores - Teses 6. Imunossupressão -
Teses 7. Raios X - Difração - Teses I. Yoshida, Maria
Irene, Orientadora II. Título.

CDU 043

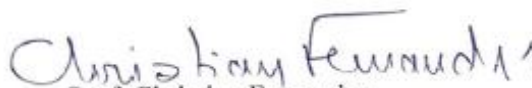
**"Estudos de Compatibilidade Fármaco-Excipiente da Azatioprina e da
Losartana Potássica Através de Análise Térmica"**

Carolina Rossi Gouvêa Silva

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:



Profa. Maria Irene Yoshida - Orientadora
UFMG



Prof. Christian Fernandes
UFMG



Dra. Maria Betânia de Freitas Marques
UFMG

Belo Horizonte, 12 de julho de 2017.

“Se Deus, nos seus desígnios, vos fez nascer num meio onde pudestes desenvolver a vossa inteligência, foi por querer que a usásseis em benefício de todos.”

(Allan Kardec)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Renato e Tânia, que amo incondicionalmente. Sem a dedicação, o incentivo, a compreensão e o carinho de vocês eu não teria entusiasmo para encarar os desafios enviados a mim e não enxergaria a educação como o melhor caminho. Os meus sinceros agradecimentos a todas as oportunidades de crescimento que vocês me proporcionaram. Devo, de alguma forma, minhas conquistas aos meus familiares que são os meus alicerces.

A pós-graduação é conhecida por ser um processo denso e árduo. Ao ingressar no programa, inúmeras inseguranças inundam os discentes. Agradeço, desde o meu ingresso no mestrado, à professora Dra. Maria Irene Yoshida por ter aceitado me orientar. A minha experiência durante o curso foi prazerosa principalmente por causa da senhora. Tive sorte em tê-la como orientadora e ter contato com o mundo de possibilidades e aplicações da Análise Térmica. Paralelo ao seu apoio, agradeço ao professor Dr. Wagner da Nova Mussel por estar sempre pronto e disposto a me orientar. Os meus caminhos com certeza não seriam os mesmos sem os senhores.

Aos professores que tive desde a graduação que contribuíram em minha formação acadêmica. À professora Maria Helena Araújo pelos bons momentos de discussão. Ao professor Ricardo José Alves por disponibilizar seu laboratório e equipamentos para nosso trabalho.

À Fundação Ezequiel Dias, pelo fornecimento dos materiais estudados neste trabalho e pela parceria com o grupo de pesquisa. Agradeço em especial à Jamile Barbosa e Patricia Boasquivis, pelas discussões que enriqueceram este trabalho.

Aos colegas funcionários do CTPM que tanto me apoiaram nesses dois anos de curso. Especialmente à Priscila Freitas pelas longas discussões e por me fortalecer nos momentos que precisei. À Cláudia Kloss e Cláudia Baldoni pela compreensão e incentivo. Às minhas supervisoras Simone, Marta, Renata e Lauriana pelo apoio e suporte.

Agradeço a Thiago por todo o apoio técnico e emocional. Sua ajuda foi indispensável para a realização desse trabalho. Aos amigos Isabela e Saulo pela amizade que sobrevive à distância há anos. Aos amigos que a UFMG e o CEFET me presentearam, Brait, Daniela, Daniele, Bárbara, Camila e Júlio. Aos amigos do projeto Picadeirró, a amizade de vocês me confortou em momentos difíceis e me proporcionou momentos maravilhosos. Aos meus alunos agitam minhas manhãs e me fazem acreditar cada dia mais na escolha da minha profissão.

Agradeço a Universidade Federal de Minas Gerais por me oferecer todo o suporte necessário, desde a graduação, e os órgãos de fomento CAPES, CNPq e FAPEMIG pelo apoio financeiro.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1	Técnicas analíticas	3
2.2	Sobre os fármacos	3
3	OBJETIVOS	9
3.1	Objetivos gerais	9
3.2	Objetivos específicos	9
4	PARTE EXPERIMENTAL.....	10
4.1	Material	10
4.2	Métodos	11
4.2.1	Termogravimetria/ Termogravimetria Derivada (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	11
4.2.2	Difração de Raios X (DRX).....	12
4.2.3	Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	12
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
5.1	Caracterização da Azatioprina	13
5.1.1	Termogravimetria/ Termogravimetria Derivada (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	13
5.1.2	Espectroscopia na Região do Infravermelho	14
5.1.3	Difração de Raios X.....	15
5.2	Caracterização da Losartana Potássica.....	16
5.2.1	Termogravimetria/ Termogravimetria Derivada (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	16
5.2.2	Espectroscopia na Região do Infravermelho	18
5.2.3	DRX	18
5.3	Estudo de compatibilidade entre Azatioprina e excipientes	20

5.3.1	Azatioprina e Ácido Esteárico Micropulverizado	23
5.3.2	Azatioprina e Amido Parcialmente Pré-gelatinizado	25
5.3.3	Azatioprina e Dióxido de Silício Coloidal	26
5.3.4	Azatioprina e Estearato de Magnésio	28
5.3.5	Azatioprina e Manitol	29
5.3.6	Azatioprina e Talco	31
5.4	Estudo de compatibilidade entre Losartana Potássica e excipientes 33	
5.4.1	Losartana Potássica e Celulose Microcristalina.....	36
5.4.2	Losartana Potássica e Dióxido de Silício Coloidal	38
5.4.3	Losartana Potássica e Estearato de Magnésio	39
5.4.4	Losartana Potássica e Glicolato Amido Sódico	40
5.4.5	Losartana Potássica e Lactose Monohidratada	41
5.5	Análise após oito meses de contato fármaco-excipiente.....	43
6	Conclusão	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural da azatioprina.....	3
Figura 2. Fórmula estrutural da losartana potássica.	4
Figura 3. Curvas TG (vermelho), DTG (preto) e DTA (verde) da azatioprina.	13
Figura 4. Curva DSC da azatioprina.....	14
Figura 5. Espectro na região do infravermelho da azatioprina.	15
Figura 6. Difratoograma da azatioprina. Célula unitária da azatioprina (átomos de carbono em cinza, átomos de hidrogênio em branco, átomos de nitrogênio em azul, átomos de enxofre em amarelo, átomos de oxigênio em vermelho).	16
Figura 7. Curvas TG (vermelho), DTG (preto) e DTA (verde) da losartana potássica.....	17
Figura 8. Curva DSC da losartana potássica.	17
Figura 9. Espectro na região do infravermelho da losartana potássica.	18
Figura 10. Difratoograma da losartana potássica.....	19
Figura 11. Curvas DSC obtidas para a azatioprina e suas respectivas misturas binárias com os excipientes estudados.	20
Figura 12. Difratoogramas de Raios X da azatioprina, excipientes e das misturas binárias azatioprina-excipientes.	22
Figura 13. Espectros na região do infravermelho da azatioprina e suas misturas binárias fármaco-excipiente.....	23
Figura 14. Curvas DSC de A) azatioprina; B) ácido esteárico micropulverizado; C) mistura física 1:1 azatioprina - ácido esteárico micropulverizado.....	24
Figura 15. Curvas DSC de A) azatioprina; B) amido; C) mistura física 1:1 azatioprina - amido.	25
Figura 16. Curvas DSC de A) azatioprina; B) dióxido de silício coloidal; C) mistura física 1:1 azatioprina - dióxido de silício coloidal.....	27
Figura 17. Curvas DSC de A) azatioprina; B) estearato de magnésio; C) mistura física 1:1 azatioprina - estearato de magnésio.....	29

Figura 18. Curvas DSC de A) azatioprina; B) manitol; C) mistura física 1:1 azatioprina - manitol.....	30
Figura 19. Curvas DSC de A) azatioprina; B) talco; C) mistura física 1:1 azatioprina - talco.....	31
Figura 20. Curvas DSC obtidas para a losartana potássica e suas respectivas misturas binárias com os excipientes estudados.	33
Figura 21. Difratoformas da losartana potássica e das misturas binárias losartana potássica-excipientes.	35
Figura 22. Espectros na região do infravermelho da losartana potássica e suas misturas binárias fármaco-excipiente.	36
Figura 23. Curvas DSC de A) losartana potássica; B) celulose microcristalina; C) mistura física 1:1 losartana potássica - celulose microcristalina.	37
Figura 24. Curvas DSC de A) losartana potássica; B) dióxido de silício coloidal; C) mistura física 1:1 losartana potássica - dióxido de silício coloidal.....	38
Figura 25. Curvas DSC de A) losartana potássica; B) estearato de magnésio; C) mistura física 1:1 losartana potássica - estearato de magnésio.	39
Figura 26. Curvas DSC de A) losartana potássica; B) glicolato amido sódico; C) mistura física 1:1 losartana potássica - glicolato amido sódico.	40
Figura 27. Curvas DSC de A) losartana potássica; B) lactose monohidratada; C) mistura física 1:1 losartana potássica - lactose monohidratada.	42
Figura 28. Curvas DSC obtidas após oito meses de contato entre azatioprina e excipientes. A) AZA; B) AZA-ácido esteárico; C) AZA-amido; D) AZA-dióxido de silício coloidal; E) AZA-estearato de magnésio; F) AZA-manitol; G) AZA-talco.....	43
Figura 29. Difratoformas normalizados e sobrepostos da azatioprina e suas respectivas misturas binárias. Em vermelho estão os difratoformas obtidos em 2016 (T1), em azul os resultados obtidos em 2017 (T2).	45
Figura 30. Curvas DSC obtidas após oito meses de contato entre losartana potássica e excipientes. H) LOP; I) LOP- celulose microcristalina; J) LOP – dióxido de silício coloidal; K) LOP – estearato de magnésio; L) LOP – glicolato amido sódico; M) LOP – lactose monohidratada.	46

Figura 31. Difratoogramas normalizados e sobrepostos do losartana potássica e suas respectivas misturas binárias. Em vermelho estão os difratoogramas obtidos em 2016 (T1), em azul os resultados obtidos em 2017 (T2).	48
Figura 32. Espectroscopia na região do infravermelho médio dos excipientes estudados.	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Lotes e fabricantes dos excipientes utilizados.....	10
Tabela 2. Principais bandas de absorção na região do infravermelho médio da azatioprina.....	14
Tabela 3. Principais bandas de absorção na região do infravermelho médio da losartana potássica.	18
Tabela 4. Valores de temperaturas onset de fusão (°C), entalpias de fusão (J/g) e temperatura do pico de decomposição (°C) da azatioprina e suas misturas binárias.....	21
Tabela 5. Comparação entre os valores de temperatura onset de fusão, entalpia e temperatura onset de transição cristalina da losartana potássica da forma I para a forma II e suas misturas binárias com seus excipientes.	34

SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AZA – Azatioprina

DRX – Difração de Raios X

DSC – Differential Scanning Calorimetry (Calorimetria Exploratória Diferencial)

DTG – Derivative Thermogravimetry (Termogravimetria Derivada)

FUNED – Fundação Ezequiel Dias

LOP – Losartana Potássica

m/m – Proporção de massa/massa

T_{endset} – Temperatura de término do evento (*endset*)

TG - Termogravimetria

T_{onset} – Temperatura de início do evento (*onset*)

T_{pico} – Temperatura de intensidade máxima do evento

ΔH – Variação de entalpia

FTIR – Fourier Transform Infrared Spectrometer (Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier)

TOA – Thermo Optical Analysis (Análise Termo-óptica)

SES - Secretaria de Estado de Minas Gerais

IV – Espectroscopia na região do infravermelho

RESUMO

Com o objetivo de avaliar possíveis interações entre os fármacos azatioprina (AZA), losartana potássica (LOP) e uma série de excipientes empregados nas formulações comerciais, as misturas binárias fármaco-excipiente foram avaliadas por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Difração de Raios X (DRX) e Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR). Nas análises DSC, observaram-se interações em altas temperaturas nas misturas binárias constituídas por AZA-dióxido de silício coloidal, AZA-estearato de magnésio, LOP-lactose monohidratada, LOP-estearato de magnésio, LOP-celulose microcristalina e LOP-glicolato amido sódico. Os estudos de compatibilidade empregando DRX e FTIR não evidenciaram indícios de interação. Após oito meses de contato direto entre os fármacos e os excipientes, as misturas binárias foram submetidas novamente às análises DSC e DRX. Depois de um longo período de exposição, o comportamento térmico das misturas binárias se manteve, mas verificaram-se interações, através do experimento de DRX, entre AZA-dióxido de silício coloidal, AZA-manitol, AZA-estearato de magnésio, LOP e todos os excipientes estudados. A concentração dos excipientes na formulação final deve ser levada em consideração, uma vez que a proporção 1:1 das misturas binárias fármaco-excipiente, utilizada nesse estudo, tem como objetivo intensificar possíveis interações.

Palavras-chave: Análise Térmica, Interação fármaco-excipiente, Excipientes, Azatioprina, Losartana Potássica.

ABSTRACT

Aiming to evaluate possible interactions between the drugs azathioprine (AZA), potassium losartan (LOP) and a series of excipients used in commercial formulas, the binary mixtures drug-excipient were evaluated by Differential Scanning Calorimetry (DSC), X-Ray Diffraction (XRD) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). From DSC analysis, interactions were observed in elevated temperatures for the binary mixtures formed by AZA-colloidal silicon dioxide, AZA-magnesium stearate, LOP-monohydrated lactose, LOP-magnesium stearate, LOP-monocrystalline cellulose and LOP-sodic starch glycolate. The compatibility study using DRX and FTIR did not evidenced clues of interaction. After eight months of direct contact between drugs and excipients, the binary mixtures were submitted again to DSC and DRX analysis. After an extended period of exposition, the thermal behaviour of the binary mixtures was maintained, but interactions were verified through XRD experiments between AZA-colloidal silicon dioxide, AZA-mannitol, AZA-magnesium stearate, LOP and all the studied excipients. The concentration of excipients in the final formula must be taken into account, once the 1:1 proportion of the drug-excipient binary mixtures used in this study has a goal of intensifying possible interactions.

Keywords: Thermal Analysis, Drug-excipient Interaction, Excipients, Azathioprine, Potassium Losartan

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem constatado que alguns medicamentos não apresentam eficácia no tratamento de doenças e vem intensificando a fiscalização nas indústrias farmacêuticas. O estudo de fatores que podem alterar a eficácia de um medicamento, a composição da formulação farmacêutica e a possibilidade da existência de polimorfos, torna-se imprescindível para que a qualidade do medicamento seja assegurada.

A indústria farmacêutica deve se comprometer com o cuidado rigoroso com a qualidade e segurança dos seus produtos e processos (OLIVEIRA, 2010; GOMES, 2015), além de garantir que o medicamento contenha a concentração mínima do fármaco, exigida por lei, até o final do prazo de validade. Os parâmetros de qualidade e segurança, assim como a fiscalização, de um medicamento são de responsabilidade do setor público e de preocupação econômico-social.

As formulações farmacêuticas contêm os compostos farmacologicamente ativos e excipientes que são adicionados para integrar a dosagem que será administrada aos pacientes. As propriedades do medicamento final, por exemplo, biodisponibilidade e estabilidade, dependem diretamente da escolha dos excipientes utilizados na formulação, suas concentrações e suas interações com os compostos ativos (ROWE *et al.*, 2009). O excipiente ideal deve ser toxicologicamente inativo, química e fisicamente inerte frente ao fármaco, porém pesquisas vêm mostrando que estes podem interagir com os fármacos e alterar suas propriedades físico-químicas e terapêuticas (CHADA *et al.*, 2014).

De acordo com Kaur e colaboradores (2016), incompatibilidades farmacêuticas podem ocorrer entre fármaco e excipiente, entre fármacos, no caso de formulações combinadas, entre excipientes ou até mesmo serem causadas por impurezas presentes nos excipientes. Partindo destes pressupostos, tornam-se necessários e indispensáveis estudos de pré-

formulação farmacêutica com objetivo de identificar possíveis interações entre os componentes presentes em um medicamento.

As interações entre os componentes de um medicamento podem ser classificadas como interações físicas ou químicas (KAUR *et al.*, 2016). As interações físicas podem alterar parâmetros como solubilidade, dissolução e biodisponibilidade. Tais interações podem causar mudanças na cor, gosto, odor ou forma polimórfica do fármaco na presença de um excipiente incompatível. Wu e colaboradores (2011) definem como incompatibilidades químicas aquelas em que ocorrem reações diretas entre o princípio ativo e o excipiente. Essas podem causar efeitos indesejáveis como formação de produtos de degradação tóxicos ou comprometimento da eficácia do medicamento.

Alguns fármacos apresentam a particularidade de sofrerem facilmente o polimorfismo, ou seja, a mudança de sua estrutura cristalina, o que nem sempre é desejável, pois alguns polimorfos podem não ser ativos nos tratamentos de doenças ou apresentarem toxicidade diferente. O polimorfismo do fármaco pode ser resultado de armazenamento, transporte, temperatura, pressão, granulometria, impactos causados no momento de trituração, dentre outros fatores. Atualmente, devido à concorrência no mercado nacional de fármacos, matérias-primas oriundas de fornecedores como a China e a Índia, chegam ao Brasil já em outro estado cristalino, o que tem causado problemas nos tratamentos dos pacientes.

Os autores expõem e discutem os resultados obtidos em um estudo de compatibilidade dos fármacos azatioprina (AZA) e losartana potássica (LOP) com uma série de excipientes. Além disso, apresentam a investigação de formas polimórficas dos fármacos. A pesquisa foi realizada em parceria com a Fundação Ezequiel Dias (FUNED), laboratório público nacional, no qual as formulações se encontram em estudo de pré-formulação.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Sobre os fármacos

Ambos os fármacos estudados no presente trabalho, a azatioprina e a losartana potássica, são amplamente utilizados na prática clínica Brasil e disponibilizados pelo Programa Farmácia Popular do Governo Federal, criado para ampliar o acesso aos medicamentos para as doenças mais comuns entre os cidadãos.

A azatioprina é bem descrita na literatura da área médica (PACHECO *et al.*, 2008; PACHECO, 2010); no entanto, poucos relatos foram feitos em relação às propriedades físico-químicas desse fármaco. A azatioprina apresenta fórmula molecular $C_9H_7N_7O_2S$, é apresentada na forma de pó amarelo pálido e possui uma forma polimórfica conhecida. É praticamente insolúvel em água, etanol e clorofórmio. É solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos e é pouco solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais (ANVISA, 2010). Os métodos de identificação definidos pela farmacopeia brasileira são: espectroscopia de absorção no infravermelho, espectroscopia de absorção no ultravioleta, volumetria de precipitação e métodos cromatográficos.

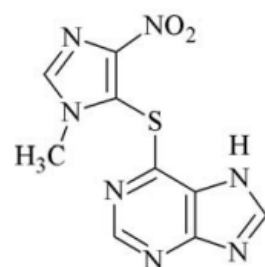


Figura 1. Fórmula estrutural da azatioprina.

A azatioprina é um imunossupressor, da classe dos antiproliferativos, útil como complemento na prevenção da rejeição de transplantes. De acordo com a portaria N^o100/2013 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2013), o fármaco em questão também tem atividade no tratamento de artrite reumatoide, pode ser usado como anti-inflamatório no tratamento de lúpus

eritematoso sistêmico e doença de Crohn, porém, em razão de sua elevada toxicidade seu uso é reservado para pacientes com doenças graves (BRASIL, 2010). Doses elevadas de azatioprina levam a problemas no fígado e também à morte celular dose-dependente, assim como causam efeitos tóxicos a pacientes que não respondem ao medicamento (COLLI *et al.*, 2008; BRESSAN *et al.*, 2010).

O fármaco losartana potássica apresenta fórmula molecular $K^+[C_{22}H_{22}ClN_6O]^-$. Foi originalmente sintetizado como um composto anti-hipertensivo, mas também é usado em tratamentos de problemas cardiovasculares e diabetes (WU *et al.*, 1993; RAGHAVAN *et al.*, 1993).

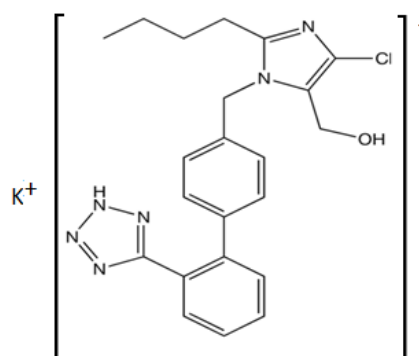


Figura 2. Fórmula estrutural da losartana potássica.

A losartana potássica é um anti-hipertensivo que foi inserido pela Secretaria de Estado de Minas Gerais (SES) na lista de medicamentos com dificuldade de aquisição. Este fato contribuiu para o interesse da FUNED em incorporá-lo, de forma a colaborar para o abastecimento e distribuição contínua deste medicamento.

A losartana potássica é descrita na literatura com várias formas cristalográficas diferentes. As primeiras a serem descritas receberam identificação de forma I e forma II (RAGHAVAN *et al.*, 1993; CAMPBELL, 1997). Boccignone e colaboradores (2004) patentearam processos de preparação de outras três formas polimórficas do fármaco identificadas como forma hidratada cristalina, forma amorfa e forma cristalina III. A caracterização dos polimorfos foi feita utilizando, entre outras, técnicas de DSC, DRX e IV.

2.2 Técnicas analíticas

Os testes de compatibilidade entre fármaco e excipiente são comumente realizados com misturas físicas na proporção de 1:1 em massa para maximizar a identificação de possíveis interações. As misturas físicas são submetidas a algumas técnicas analíticas que podem evidenciar as incompatibilidades, tais como: termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC), difração de raios X (DRX), espectroscopia na região do infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de sólido (RMN) (CHADA *et al.*, 2014).

A DSC é um inquestionável valioso método para avaliar este tipo de incompatibilidade. Na DSC se mede a diferença de energia fornecida a uma substância e um material referência, em função da temperatura enquanto a substância e o material referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura (IONASHIRO, 2005). Através dessa técnica, é possível acompanhar os efeitos de calor associados com alterações físicas ou químicas da amostra, sendo possível observar eventos como mudanças de estado físico, estabilidade térmica, oxidação, degradação endotérmica ou exotérmica, por exemplo.

Para a indústria farmacêutica, um grande benefício da DSC está relacionado à rapidez dos resultados. As curvas devem ser cuidadosamente analisadas, potenciais evidências de incompatibilidades podem se apresentar como aparecimento, mudanças ou desaparecimento de picos, variações nos valores de entalpias de transição. Bharate e colaboradores (2010), ressalta que neste método as amostras são submetidas a altas temperaturas, 300 °C ou mais, realidade esta que não é experimentada pelo medicamento desde sua produção, até sua administração nos pacientes. Por causa disso, a análise térmica como técnica isolada pode fornecer resultados enganosos ou inconclusivos.

Adicional à técnica DSC neste tipo de estudo, informações obtidas através da difração de raios X podem ser fundamentais. A DRX é uma medida direta

da forma cristalina de um material. O difratograma é um gráfico de intensidade versus o ângulo de difração (2θ). Um material cristalino exhibe um conjunto único de picos de difração (NEWMAN *et al.*, 2003).

De acordo com Newman (*et al.*, 2003), a DRX é um técnica não destrutiva, pode ser usada quantitativa ou qualitativamente e detecta incompatibilidades através de aparecimento ou desaparecimento de picos, assim como variações em suas intensidades. Como informação suplementar, a DRX analisa a amostra in natura, sem variação de temperatura e umidade, por exemplo. Possibilita a identificação de interações que causam modificação na estrutura cristalina ou amorfa das substâncias envolvidas e formas polimórficas dos princípios ativos.

A espectroscopia na região do infravermelho é baseada na interação entre a radiação infravermelha e grupos funcionais das moléculas. A radiação infravermelha promove alterações nos modos rotacionais e vibracionais das moléculas. Por meio desta técnica podem ser observadas as oscilações do eixo (estiramentos) e do ângulo (deformações) das ligações entre os átomos de um grupamento funcional.

Relatos na literatura abordam que alterações nos modos vibracionais de uma amostra indicam potenciais interações intermoleculares entre os componentes. As interações farmacêuticas que resultam em dessalinização, formação de hidrato, desidratação, alterações polimórficas ou transformação de formas cristalinas em formas amorfas e vice-versa durante o processamento podem ser facilmente detectadas com o auxílio desta técnica espectroscópica (BLANCO *et al.*, 2006). As alterações nos modos vibracionais podem ser vistas como deslocamento de bandas ou mudanças nas intensidades das mesmas.

A RMN de estado sólido mostra-se como uma técnica analítica qualitativa e quantitativa de grande importância para produtos farmacêuticos (TISHMACK *et al.*, 2003). Ela revela informações sobre a ligação química e composição dos medicamentos, é altamente seletiva e tem uma vantagem única para a detecção de compatibilidade em componentes cristalinos, bem como

amorfo em uma mistura. Esta técnica prova a existência de interações fármaco-excipientes no estado sólido através de variações no deslocamento químico, uma vez que os átomos de carbono em interação sofrem alterações na densidade de elétrons. Apesar de possuir numerosos benefícios sobre outras técnicas espectroscópicas, a aquisição de dados é demorada e pode ser complicada em muitos casos.

Gomes (2015) pesquisou incompatibilidades entre os fármacos efavirenz, lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila com o objetivo de desenvolver uma combinação em dose fixa, utilizando as técnicas DSC, FTIR, RMN no estado sólido, e análise termo-óptica (TOA). Gomes (2015) concluiu que os fármacos efavirenz e fumarato de tenofovir desoproxila são incompatíveis devido a um deslocamento significativo das temperaturas de fusão dos fármacos nas misturas, utilizando DSC. Este resultado foi confirmado por RMN, no qual o deslocamento dos sinais dos núcleos de carbono poderiam indicar possíveis ligações de hidrogênio entre os fármacos.

Pires (2016) avaliou possíveis interações fármaco-excipientes entre ciprofibrato, fenofibrato e citalopram com alguns excipientes comerciais. A pesquisa revelou que o ciprofibrato é incompatível com hidroxipropilmetilcelulose e o fenofibrato com o estearato de magnésio, resultado obtido através das interpretações das curvas DSC. A possível interação entre fenofibrato com o estearato de magnésio foi confirmada por modificações nos espectros FTIR.

A compatibilidade entre o diazepam e uma série de excipientes foi estudada por Matos e colaboradores (2017). De acordo com os autores, as curvas DSC da mistura entre o diazepam e dióxido de silício coloidal indica uma possível interação devido a entalpia de fusão do fármaco se apresentar com um valor inferior ao esperado. Matos e colaboradores chegam à conclusão de que a técnica não é suficiente para confirmar uma incompatibilidade entre as substâncias, uma vez que os resultados de IV e TG não evidenciaram nenhuma interação. Sendo assim, sugerem que deve ocorrer alguma interação fármaco-exciciente, mas não necessariamente são incompatíveis.

Kaur e colaboradores (2016) pesquisaram a compatibilidade entre diflunisal e uma série de excipientes usando as técnicas: DSC, FTIR, DRX, microscopia óptica e teste de estresse isotérmico. Os autores obtiveram variações no ponto de fusão do fármaco em algumas misturas binárias, o que sugeria alguma interação. Como as demais técnicas não confirmaram incompatibilidades, os autores concluíram que os excipientes estudados poderiam ser utilizados em formulações farmacêuticas.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Avaliar as características térmicas e físico-químicas dos fármacos azatioprina e losartana potássica. Estudar a compatibilidade das formulações farmacêuticas comumente usadas da azatioprina e da losartana potássica com alguns excipientes. Determinar a existência de formas polimorfas/pseudopolimorfas dos fármacos.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar os fármacos empregando as técnicas TG, DTG, DSC, DRX e IV.
- Estudar a estabilidade dos fármacos e fármacos-excipientes após imediata mistura empregando DSC, DRX e IV.
- Estudar a estabilidade dos fármacos e fármacos-excipientes após um período extenso de contato direto nas misturas binárias empregando DSC e DRX.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Material

As amostras de fármacos e excipientes foram adquiridas por meio de doação da Fundação Ezequiel Dias. Foram realizados testes de compatibilidade entre a azatioprina (Microbiológica Química e Farmacêutica, lote: AP.006.2015) e seis excipientes; e entre losartana potássica (Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., lote: C5455-13-201) e cinco excipientes. Os fabricantes e lotes dos excipientes estudados estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Lotes e fabricantes dos excipientes utilizados.

Excipiente	Lote	Fabricante
Ácido Esteárico Micropulverizado (lubrificante)	12081001	Stearinerie Dubois Fils
Amido Parcialmente Pré- Gelatinizado (diluyente, aglutinante)	IN524827	Colorcon do Brasil Ltda.
Celulose Microcristalina MC 102 (diluyente, aglutinante)	135011007	Blanver Farmoquimica Ltda.
Dióxido de Silício Coloidal (deslizante)	3352341	Cabot –Creating What Matters
Estearato de Magnésio (lubrificante)	C41827	Peter Greven
Glicolato Amido Sódico (desintegrante)	ASGP/07/060713	Amishi Drugs & Chemicals Ltd.
Lactose Monohidratada (diluyente)	10645029	Dmv-Fonterra Excipients
Manitol M100** (diluyente)	M754494	Merck
Talco (deslizante)	N-123691-0	Magnesita

4.2 Métodos

A azatioprina e a losartana potássica foram caracterizadas utilizando as técnicas TG, DSC, DRX e FTIR. Os excipientes foram caracterizados utilizando as técnicas DSC, DRX e FTIR. Foram feitas misturas físicas na proporção 1:1 em massa dos fármacos com seus respectivos excipientes, as misturas foram homogeneizadas em Agitador vórtex MA162 (Marconi) por três minutos e submetidas às análises DSC, DRX e FTIR após aproximadamente 48 horas.

Após oito meses de contato direto, as análises DSC e DRX foram refeitas para as misturas físicas 1:1 fármacos-excipientes.

4.2.1 Termogravimetria/ Termogravimetria Derivada (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As análises TG foram realizadas no equipamento Shimadzu modelo DTG-60 do Laboratório de Análise Térmica do Departamento de Química da UFMG. A calibração foi feita com índio e alumínio. A análise foi realizada numa faixa de temperatura entre 25 e 700 °C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ultra puro (50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, utilizando cadinhos de alumina abertos, contendo aproximadamente 3 mg de amostra.

As análises DSC foram obtidas no equipamento Shimadzu DSC-60 do Laboratório de Análise Térmica do Departamento de Química da UFMG. A massa utilizada foi aproximadamente 1 mg de amostra, utilizando cadinhos de alumínio, sob atmosfera de nitrogênio a 50 mL/min, razão de aquecimento 10 °C/min, em um intervalo de aquecimento entre 25 e 300 °C. O equipamento foi previamente calibrado com índio.

4.2.2 Difração de Raios X (DRX)

As análises de difração de raios X foram realizadas em um equipamento Shimadzu XDR-7000, alocado no Laboratório de Raios X do Departamento de Química da UFMG, com fonte $K_{\alpha 1\text{Cu}} = 1,54056 \text{ \AA}$, de 5 a 55 $^{\circ}2\theta$ utilizando uma voltagem de 40 KV, corrente de 30 mA, velocidade de varredura de 0,02 $^{\circ}2\theta.\text{min}^{-1}$ e fenda de 0,3 mm. O porta amostras foi submetido a rotação de 60 rpm para prevenir orientação preferencial.

4.2.3 Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

As análises de espectroscopia na região do infravermelho com Transformada de Fourier foram realizadas em um equipamento Perkin Elmer, modelo Spectrum One, alocado na Faculdade de Farmácia da UFMG. Os espectros foram obtidos à temperatura ambiente, utilizando um acessório de ATR (Reflexão Total Atenuada), com cristal de seleneto de zinco, resolução de 4 cm^{-1} , no intervalo de 4000 a 650 cm^{-1} .

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização da Azatioprina

5.1.1 Termogravimetria/ Termogravimetria Derivada (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A Figura 3 apresenta os resultados obtidos de TG/DTG e DTA para a azatioprina. O fármaco é termicamente estável até 250 °C e inicia sua primeira perda de massa de 18,3% com $T_{onset} = 254,8$ °C. O segundo patamar de perda de massa ocorre no intervalo entre 290,0 °C e 369,0 °C, com uma perda de 10,6%.

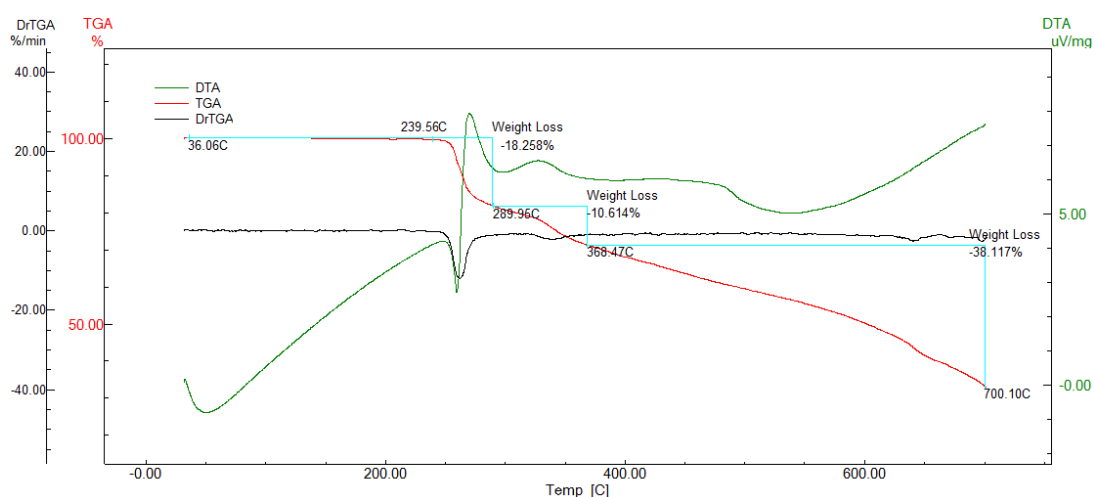


Figura 3. Curvas TG (vermelho), DTG (preto) e DTA (verde) da azatioprina.

A curva DSC da azatioprina, apresentada na Figura 4, mostra dois eventos térmicos seguidos. O evento endotérmico com $T_{onset} = 254,6$ °C é associado à fusão da azatioprina, seguido de um evento exotérmico com $T_{pico} = 261,3$ °C. A Farmacopeia Britânica indica que o intervalo de fusão do fármaco ocorre entre 251 e 253 °C, Singh e Kim (2007) verificam a presença dos mesmos eventos térmicos, que são associados à fusão seguida de imediata decomposição exotérmica do fármaco.

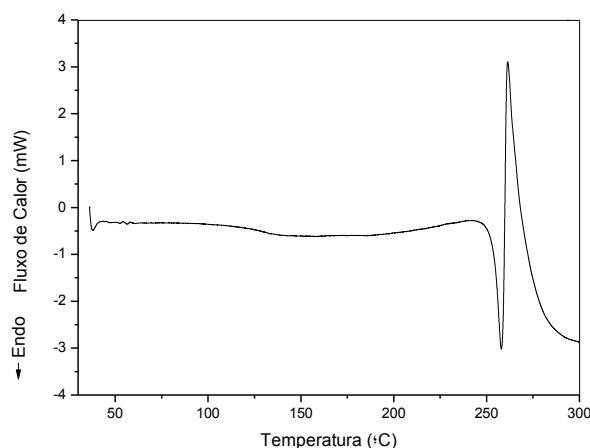


Figura 4. Curva DSC da azatioprina.

5.1.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho

O espectro na região do infravermelho médio da azatioprina foi registrado de 4000 a 600 cm^{-1} (Figura 5). As bandas vibracionais da azatioprina foram calculadas e medidas experimentalmente por Makhyoun e colaboradores (2013). Na Tabela 2 estão atribuídas as principais bandas de absorção do fármaco.

Tabela 2. Principais bandas de absorção na região do infravermelho médio da azatioprina.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuição
3194, 3122, 3108	estiramento CH aromático
2971, 2806	estiramento CH (CH_3)
1573	estiramento assimétrico NO
1529	deformação NH no plano
1497	estiramento C=N
1481	estiramento C=C
1439, 1390	deformação CH_3
1422, 1373, 1255, 1232	deformação no plano CH aromático
1357, 1332	estiramento C-N
1300	estiramento simétrico NO
950, 856, 762	deformação fora do plano CH aromático
830	deformação NO

O espectro da amostra de azatioprina está de acordo com o descrito na literatura (SINGH *et al*, 2007; MAKHYOUN *et al*, 2013). Esperava-se observar em 3436 cm^{-1} uma banda de estiramento NH de amina secundária que não apareceu no espectro obtido, mas em contrapartida a banda característica de deformação NH em 1529 cm^{-1} está presente na análise.

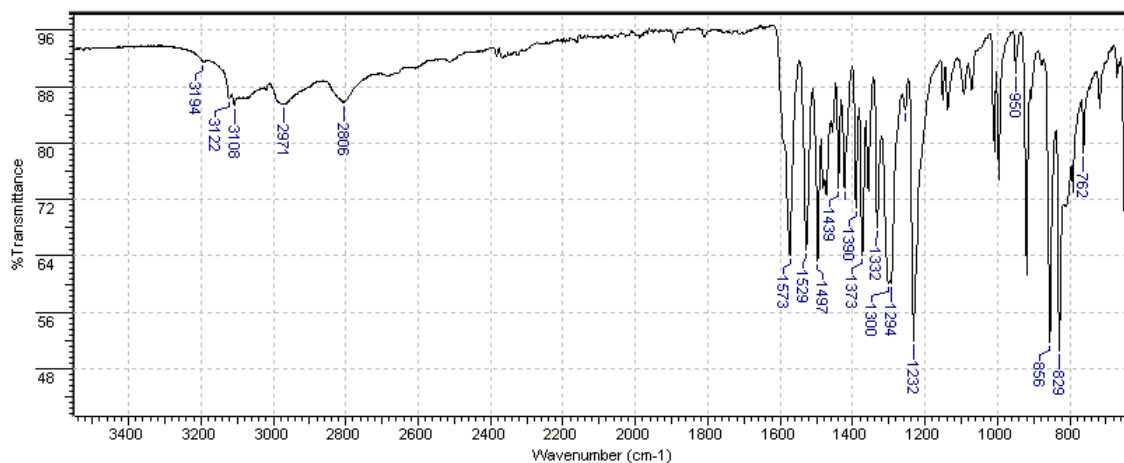


Figura 5. Espectro na região do infravermelho da azatioprina.

5.1.3 Difração de Raios X

A azatioprina apresenta-se como um fármaco puro e cristaliza-se segundo o grupo espacial $P2_1C/1$. Os parâmetros de rede são: $a=4.2030 \pm 0.0009$, $b=30.834 \pm 0.007$, $c=7.552 \pm 0.002$, $\alpha=\gamma= 90,00$, $\beta= 106.31 \pm 0.01$. Na Figura 6 encontram-se o hábito e o difratograma da azatioprina.

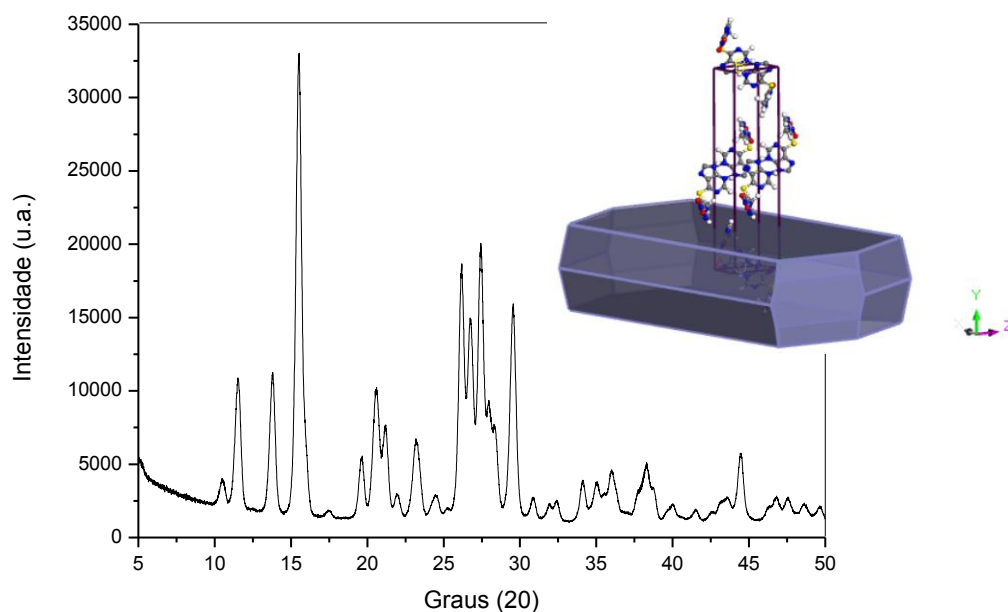


Figura 6. Difratoograma da azatioprina. Célula unitária da azatioprina (átomos de carbono em cinza, átomos de hidrogênio em branco, átomos de nitrogênio em azul, átomos de enxofre em amarelo, átomos de oxigênio em vermelho).

5.2 Caracterização da Losartana Potássica

5.2.1 Termogravimetria/ Termogravimetria Derivada (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A análise da curva TG mostra que o fármaco mantém-se termicamente estável até 290 °C, após essa temperatura inicia-se um processo exotérmico de decomposição com $T_{onset} = 307,1$ °C. A primeira etapa de perda de 41,6% de massa ocorre no intervalo de 307,1 a 404,5 °C. A segunda etapa de perda de 31,8% de massa foi medida até a temperatura de 700 °C. A Figura 7 apresenta os resultados obtidos de TG, DTG e DTA para o fármaco losartana potássica.

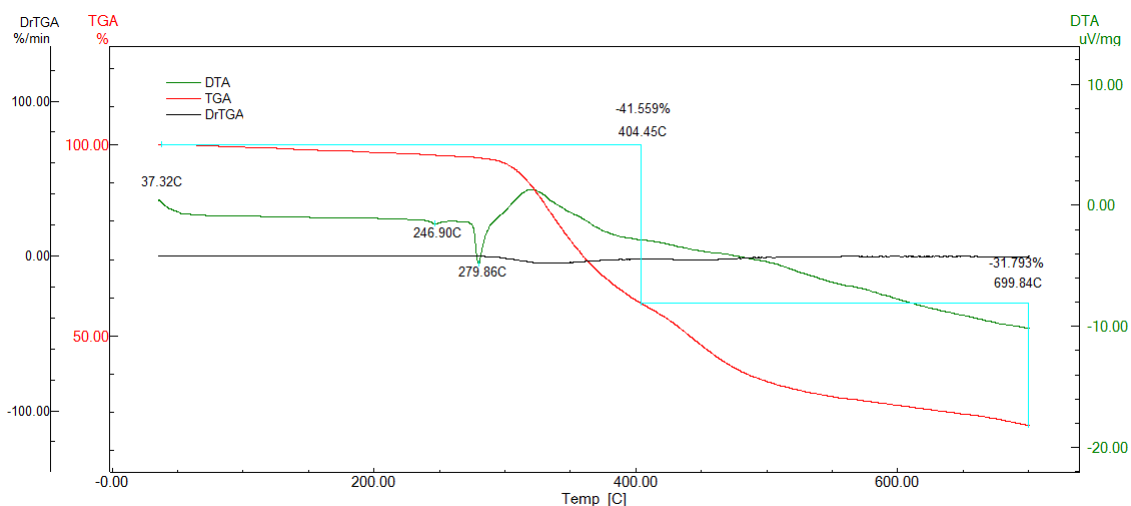


Figura 7. Curvas TG (vermelho), DTG (preto) e DTA (verde) da losartana potássica.

Na curva DSC, Figura 8, observa-se um primeiro evento endotérmico com $T_{onset} = 236,8 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{endset} = 245,4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ e entalpia $8,7 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$, seguido de um segundo evento endotérmico com $T_{onset} = 272,6 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{endset} = 277,4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ e entalpia (ΔH) de $88,7 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$. Pode-se observar que ambos os eventos ocorrem sem perda de massa, sendo assim associou-se o primeiro evento à transição cristalina da forma I para a forma II do fármaco, o segundo evento corresponde à fusão da forma II do fármaco com pico fino e bem definido (RAGHAVAN *et al*, 1993). O terceiro evento térmico exotérmico já é referente à decomposição do fármaco.

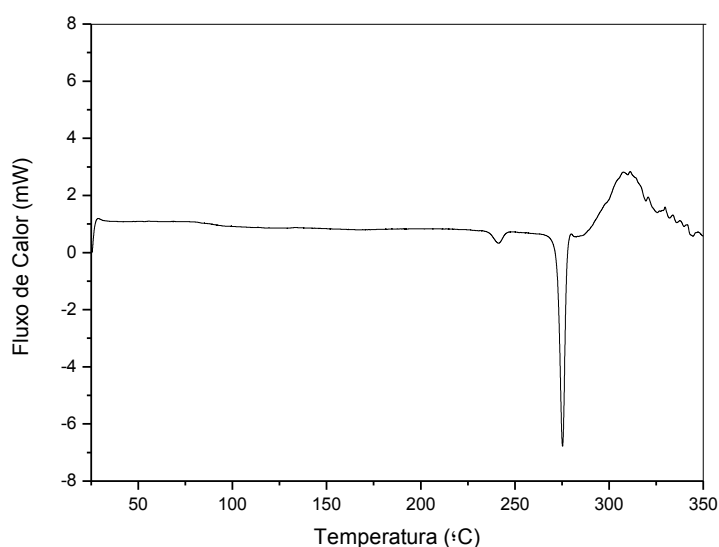


Figura 8. Curva DSC da losartana potássica.

5.2.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho

O espectro na região do infravermelho médio da losartana potássica foi registrado de 4000 a 600 cm^{-1} (Figura 9).

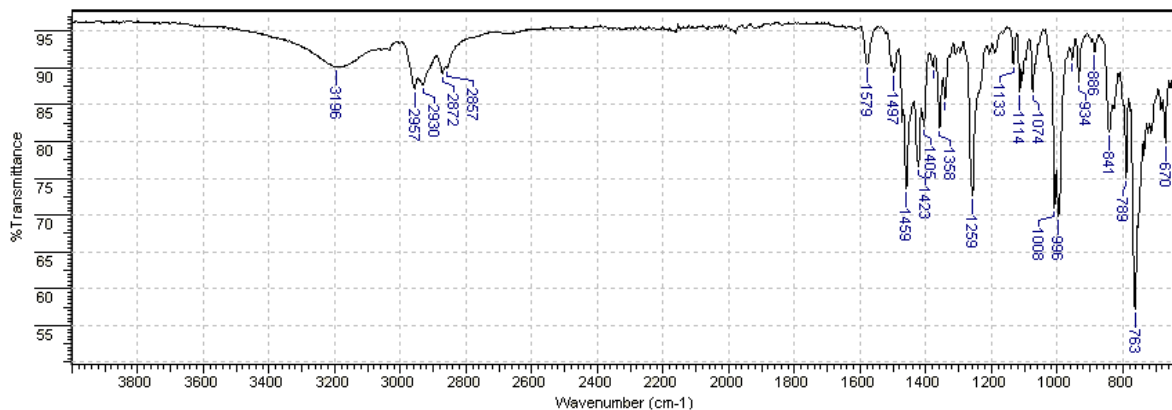


Figura 9. Espectro na região do infravermelho da losartana potássica.

Na Tabela 3 estão atribuídas as principais bandas de absorção da losartana potássica, que também foram obtidas por Raghavan *et al* (1993) e Pires (2012).

Tabela 3. Principais bandas de absorção na região do infravermelho médio da losartana potássica.

Número de onda (cm^{-1})	Atribuição
2957, 2930	estiramento CH aromático
3196	estiramento NH
1579	estiramento e deformação C-C
1459, 1423	deformação CH (grupo CH_3)
1259	estiramento C-N
841	estiramento C-H aromático
763	estiramento C-Cl

5.2.3 DRX

O difratograma de Raios X obtido é condizente com a forma I da losartana potássica de acordo a literatura (CAMPBELL *et al.*, 1997). No experimento de

difração de raios X foram observadas reflexões intensas nas posições 7,2°, 11,0°, 14,1°, 15,8°, 18,4°, 18,9°, 26,5°, 27,3° e 29,7° (2 θ).

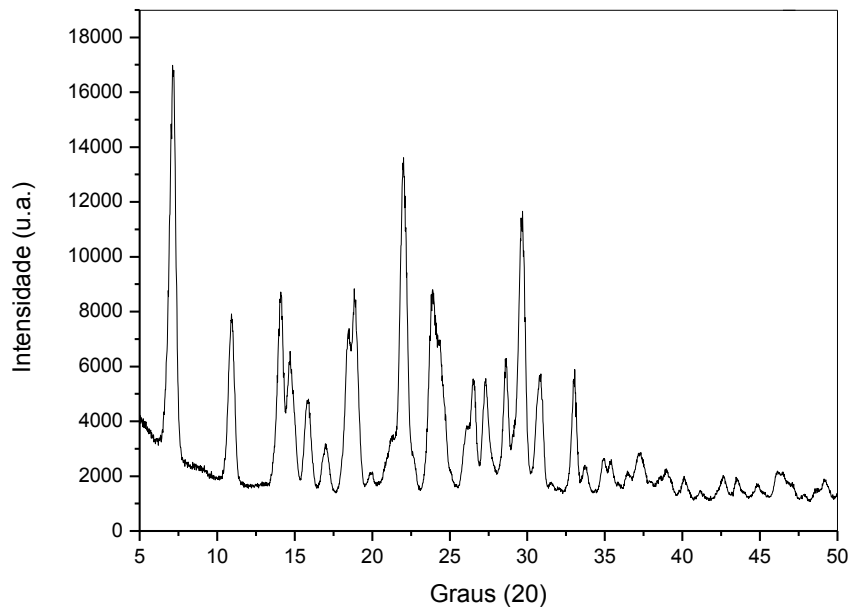


Figura 10. Difratograma da losartana potássica.

5.3 Estudo de compatibilidade entre Azatioprina e excipientes

A Figura 11 apresenta as curvas DSC obtidas para a azatioprina e suas respectivas misturas binárias. A área com destaque é a região onde ocorrem os eventos térmicos do fármaco.

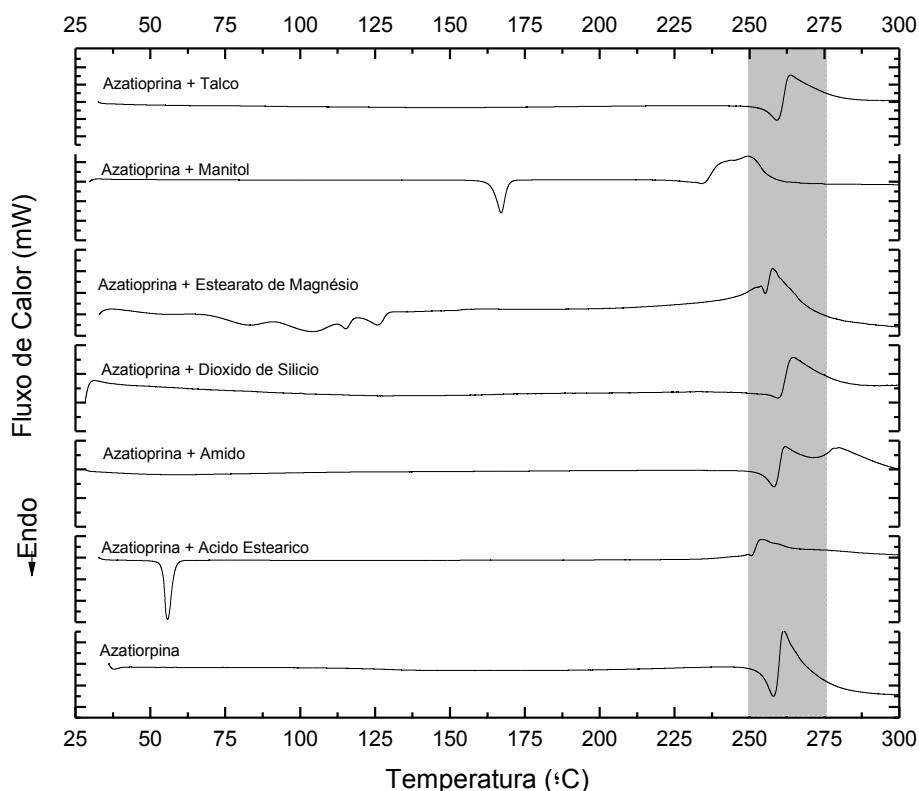


Figura 11. Curvas DSC obtidas para a azatioprina e suas respectivas misturas binárias com os excipientes estudados.

A Tabela 4 apresenta os valores de temperaturas *onset* e entalpias de fusão da azatioprina e suas misturas binárias; assim como as temperaturas máximas do pico exotérmico de decomposição no fármaco puro e nas misturas binárias.

Nas misturas binárias o valor esperado da entalpia de fusão seria aproximadamente $35,5 \text{ J.g}^{-1}$, uma vez que a massa do fármaco está reduzida pela metade. O mesmo pode ser esperado para os excipientes, os eventos térmicos devem apresentar um valor de entalpia nas misturas reduzido pela metade.

Tabela 4. Valores de temperaturas onset de fusão (°C), entalpias de fusão (J/g) e temperatura do pico de decomposição (°C) da azatioprina e suas misturas binárias.

Fármaco/Misturas binárias	T_{onset} de fusão (°C)	Entalpia de fusão (J.g⁻¹)	T_{pico} de decomposição (°C)
Azatioprina (AZA)	254,6	71,0	261,3
AZA + Ácido Esteárico	249,7	1,8	254,2
AZA + Amido	254,1	38,9	261,9
AZA + Dióxido de Silício	257,4	11,4	264,7
AZA + Estearato de Magnésio	254,1	1,6	257,8
AZA + Manitol	234,1	5,1	249,5
AZA + Talco	254,7	35,2	263,7

Na figura 12 estão apresentados os padrões de difração de raios X para a azatioprina, excipientes e suas misturas binárias. Os difratogramas das misturas binárias devem ser a sobreposição dos difratogramas do fármaco e do excipiente isolados. Nos casos em que os picos sofrem deslocamento ou variação na intensidade relativa, assim como aparecimento ou desaparecimento de picos, significa que existem indícios de interação fármaco-excipiente. Não se observaram variações nos difratogramas que pudessem evidenciar incompatibilidades. Em alguns difratogramas os picos do porta amostras de alumínio aparecem em 38,4 e 44,6° 2θ.

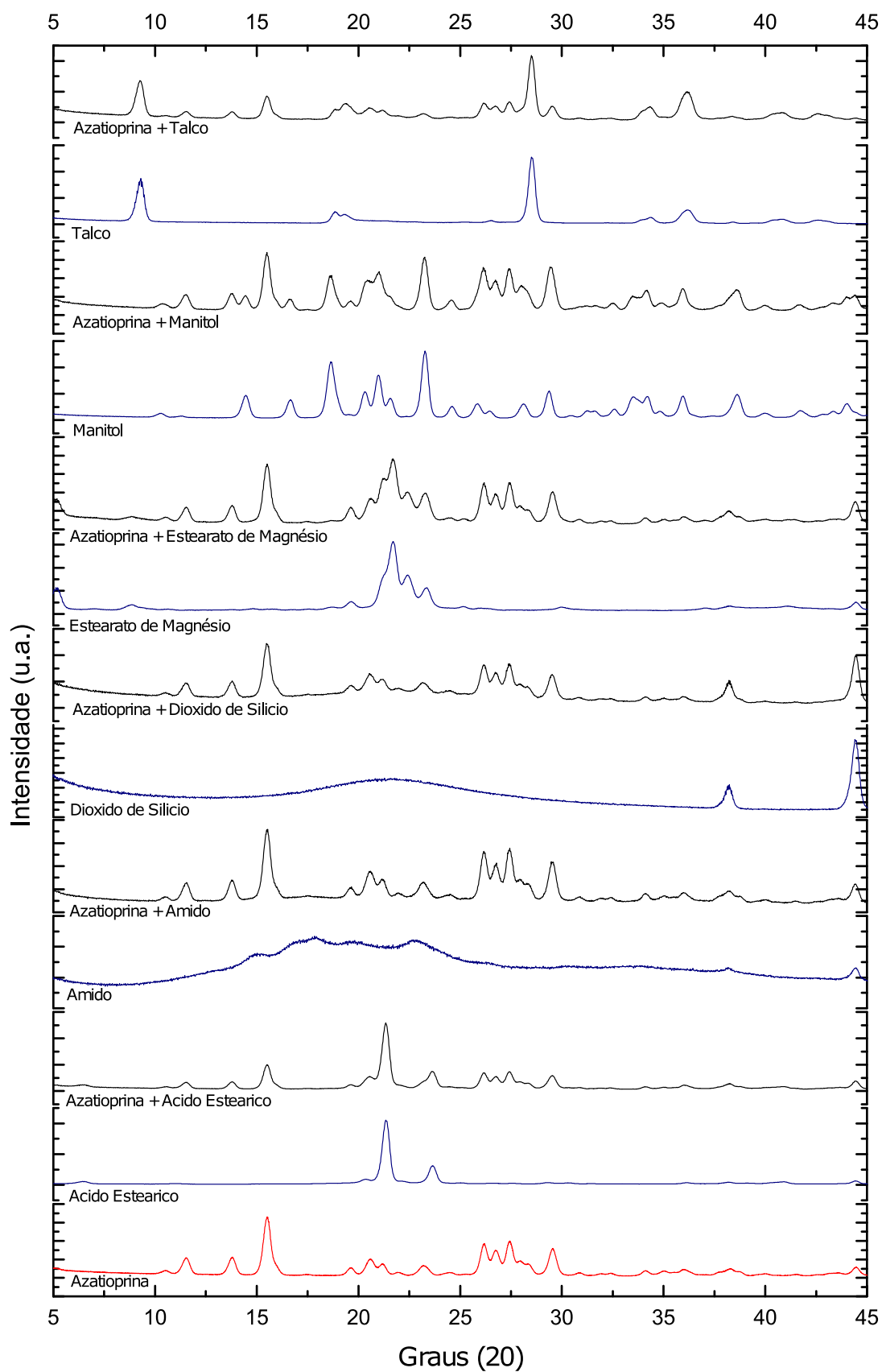


Figura 12. Difratoigramas de Raios X da azatioprina, excipientes e das misturas binárias azatioprina-excipientes.

Espectros na região do infravermelho foram registrados no intervalo de 4000 a 650 cm^{-1} e estão apresentados na Figura 13.

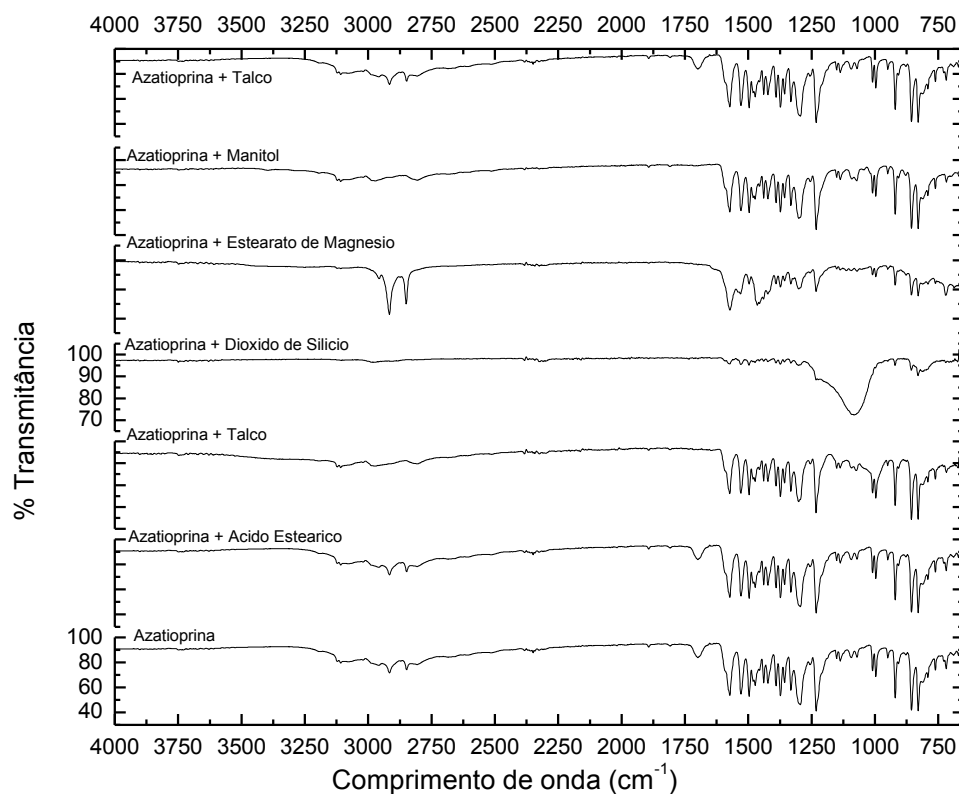


Figura 13. Espectros na região do infravermelho da azatioprina e suas misturas binárias fármaco-excipiente.

5.3.1 Azatioprina e Ácido Esteárico Micropulverizado

A Figura 14 apresenta as curvas DSC da azatioprina, do ácido esteárico e da mistura binária entre eles. O ácido esteárico está na categoria funcional de agente emulsificante, solubilizante e lubrificante. Existem relatos na literatura sobre sua incompatibilidade com hidróxidos alcalinos e bases (ROWE *et. al*, 2009).

O primeiro evento térmico do ácido esteárico é referente à fusão, no qual a entalpia envolvida foi $242,3 \text{ J.g}^{-1}$ com $T_{onset} = 54,1 \text{ }^\circ\text{C}$. A curva DSC do ácido

esteárico foi reportada por Kaur *et al.* (2016), na qual observa-se o evento de fusão do excipiente com $T_{onset} = 54,0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Na mistura binária fármaco-excipiente a entalpia de fusão do ácido esteárico foi $120,9\text{ J.g}^{-1}$ sem variações na temperatura *onset*. Foi possível observar o evento correspondente à fusão da azatioprina com $T_{onset}=249,7\text{ }^{\circ}\text{C}$, entalpia de fusão $1,84\text{ J.g}^{-1}$ e o evento exotérmico de decomposição com $T_{pico} = 254,2\text{ }^{\circ}\text{C}$, valores não condizentes com os resultados obtidos para o fármaco puro.

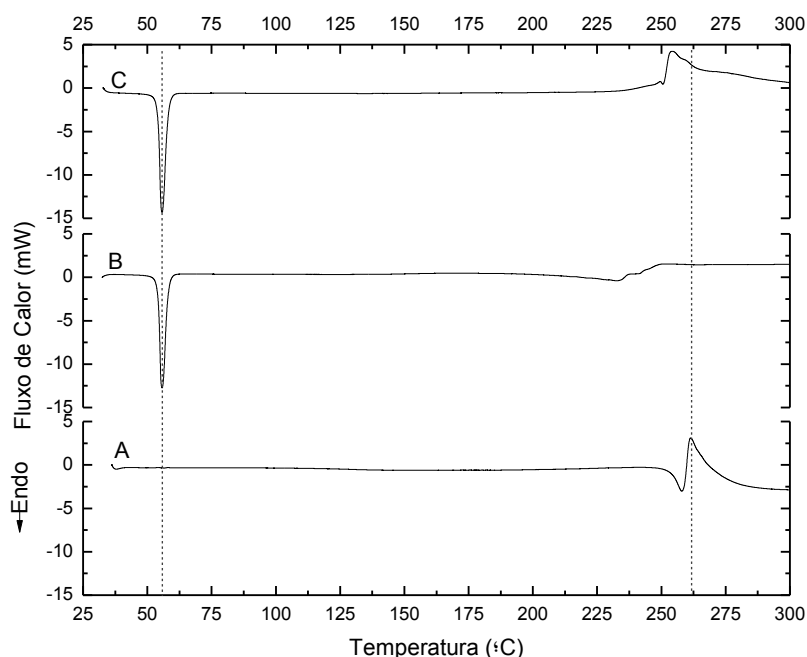


Figura 14. Curvas DSC de A) azatioprina; B) ácido esteárico micropulverizado; C) mistura física 1:1 azatioprina - ácido esteárico micropulverizado.

A discrepância entre os valores obtidos e os valores esperados indica uma possível interação fármaco-excipiente influenciada pelo aumento da temperatura. A variação de calor deixou quase inexistente o pico de fusão da azatioprina. De acordo com Kaur *et al.* (2016), evidências de interações observadas em altas temperaturas podem não ser relevantes, considerando que o medicamento é armazenado e consumido em temperatura ambiente. Bharate *et. al* (2010) reportaram incompatibilidade do ácido esteárico com doxilamina (anti-histamínico).

Uma hipótese é que após a fusão do ácido esteárico, pode ter ocorrido solubilização parcial da azatioprina, o que justificaria a diminuição da entalpia

de fusão do fármaco. Na análise de DRX não se identificam variações nos difratogramas que evidenciem uma possível interação, assim como o espectro na região do infravermelho não exhibe alterações nas bandas de vibração.

A partir desses resultados é plausível afirmar que ocorre interação entre azatioprina e o ácido esteárico em temperaturas elevadas, mas não existem indícios de incompatibilidade fármaco-excipiente.

5.3.2 Azatioprina e Amido Parcialmente Pré-gelatinizado

O amido parcialmente pré-gelatinizado é um amido quimicamente ou mecanicamente processado para romper os grânulos, é usado como diluente ou desintegrante, com concentração variando de 5 a 10% em massa (ROWE *et al.*, 2009).

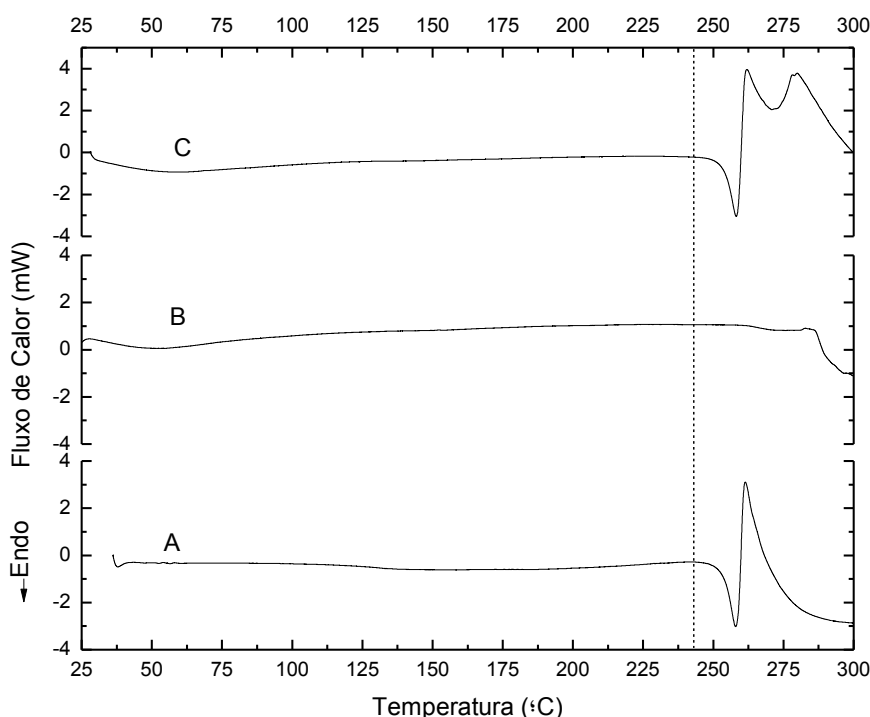


Figura 15. Curvas DSC de A) azatioprina; B) amido; C) mistura física 1:1 azatioprina - amido.

O primeiro evento térmico do amido, entre 27 e 110 °C, é característico da desidratação da amostra como discutido por Cordoba *et. al.*, (2016). De acordo

com Cordoba e colaboradores (2016), após a desidratação, o amido permanece termicamente estável até 250,5 °C e em seguida inicia-se sua decomposição com eventos endotérmico e exotérmico consecutivamente.

Na curva DSC da mistura binária é possível ver os dois eventos térmicos do fármaco, sendo o endotérmico com $T_{onset} = 254,1$ °C e $\Delta H_{fusão} = 38,9$ J.g⁻¹, seguido do evento exotérmico de decomposição da azatioprina com $T_{pico} = 261,9$ °C. O segundo evento exotérmico da mistura é referente à decomposição do amido (Cordoba *et. al*, 2016), sendo que na mistura apresenta $T_{pico} = 280,0$ °C e no amido puro $T_{pico} = 282,8$ °C.

Na análise das curvas DSC, não existem indícios de interação entre a azatioprina e o amido parcialmente pré-gelatinizado. Tal interpretação pode ser confirmada a partir dos difratogramas apresentados na Figura 12, no qual não se observam desvios, aparecimento ou desaparecimento de picos. Os espectros na região do infravermelho não exibem alterações nas bandas vibracionais.

5.3.3 Azatioprina e Dióxido de Silício Coloidal

Na Figura 16 estão apresentados os resultados obtidos na análise DSC da azatioprina, do dióxido de silício coloidal e da mistura física de ambos. Tal excipiente está classificado por Rowe *et al.* (2009) com as funções: deslizante, adsorvente, antiaglutinante e estabilizador térmico. A curva DSC do dióxido de silício coloidal demonstra não haver eventos térmicos significativos.

Na mistura binária todos os eventos térmicos do fármaco aparecem, a fusão com $T_{onset} = 257,4$ °C e $\Delta H_{fusão} = 11,4$ J.g⁻¹, o pico exotérmico com $T_{pico} = 264,7$ °C. Apesar das temperaturas dos eventos não sofrerem grandes alterações, a entalpia de fusão do fármaco foi muito abaixo da esperada, o que indica uma possível interação.

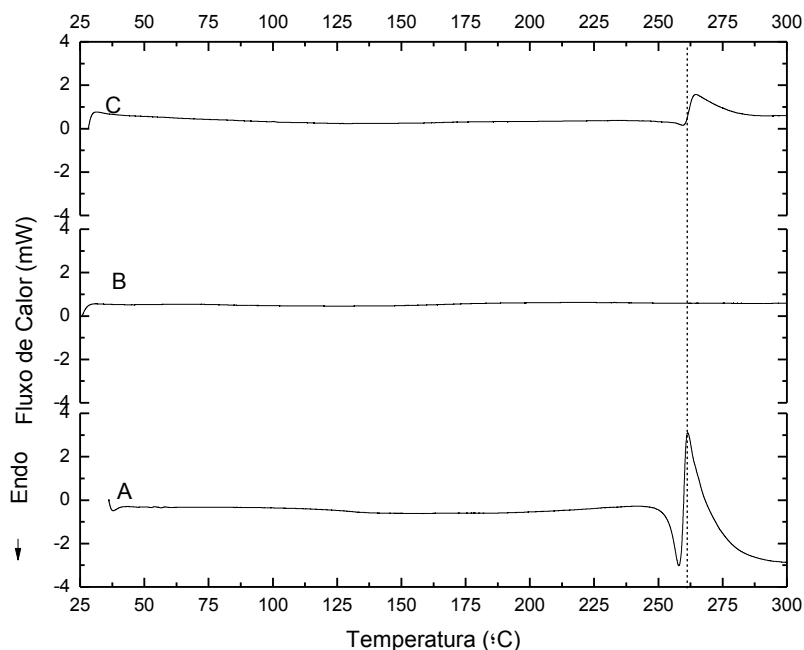


Figura 16. Curvas DSC de A) azatioprina; B) dióxido de silício coloidal; C) mistura física 1:1 azatioprina - dióxido de silício coloidal.

Matos e colaboradores (2017) estudaram a compatibilidade entre o fármaco diazepam e o dióxido de silício coloidal e obtiveram resultados parecidos com os do presente estudo. A temperatura de fusão do diazepam na mistura binária não sofreu alteração, mas a entalpia envolvida foi 30% abaixo do esperado. Ao variar a proporção para 1:0,1 m/m fármaco-excipientes, observaram que a diferença entre o valor esperado e o valor obtido abaixou para 16%. Bharate *et al*, (2010) reportam a incompatibilidade do excipiente com enalapril, anti hipertensivo, no qual a curva DSC apresentou um decréscimo de 20 °C na temperatura onset de degradação do fármaco.

Em contrapartida, a análise de DRX não apresentou evidências de interação entre a azatioprina e o dióxido de silício. A análise na região do infravermelho não exibe resultados conclusivos. A banda de deformação da ligação Si-O em 1106 cm^{-1} é intensa o suficiente para dificultar a visualização das bandas referentes ao fármaco. Sendo assim, pode-se afirmar que as substâncias interagem em altas temperaturas, mas não necessariamente são incompatíveis.

5.3.4 Azatioprina e Estearato de Magnésio

O estearato de magnésio é usado em formulações farmacêuticas como lubrificante com concentração variando entre 0,25 e 5% m/m (ROWE *et al.*, 2009). A Figura 17 traz os resultados obtidos nas análises DSC da azatioprina, estearato de magnésio e da mistura entre eles. Entre 65 e 131 °C o estearato de magnésio sofre consecutivos eventos endotérmicos que podem ser atribuídos à desidratação e fusão da amostra.

De acordo com Robusti (2001) o estearato de magnésio exibe eventos endotérmicos em 81 e 110 °C, atribuídos à desidratação do material, se mantém estável entre 130 e 300 °C, e sofre decomposição endotérmica entre 300 e 465 °C. Miller e York (1985) sugerem picos endotérmicos entre 90 e 132 °C, referentes à fusão do estearato de magnésio.

Na mistura binária a fusão da azatioprina ocorre $T_{onset} = 254,1$ °C e $\Delta H_{fusão} = 1,6$ J.g⁻¹, o pico exotérmico com $T_{pico} = 257,8$ °C. Os resultados obtidos sugerem uma possível interação, uma vez que a entalpia de fusão do fármaco na mistura física equivale a 4,47% do valor esperado, além de que a temperatura do pico de decomposição diminui.

Bharate e colaboradores (2010) reportam uma numerosa série de incompatibilidades entre o estearato de magnésio e substâncias farmacêuticas ativas. Uma das propostas de mecanismos de interação defendida por Jaminet (1968; apud BHARATE, 2010) diz respeito à presença de óxido de magnésio como impureza, que pode catalisar reações de degradação por criar um meio alcalino ao entrar em contato com umidade. Outras são direcionadas a interações com o grupo carboxilato do excipiente e verificadas utilizando a técnica FTIR (CHENG, 2008; STULZER, 2008; apud BHARATE, 2010).

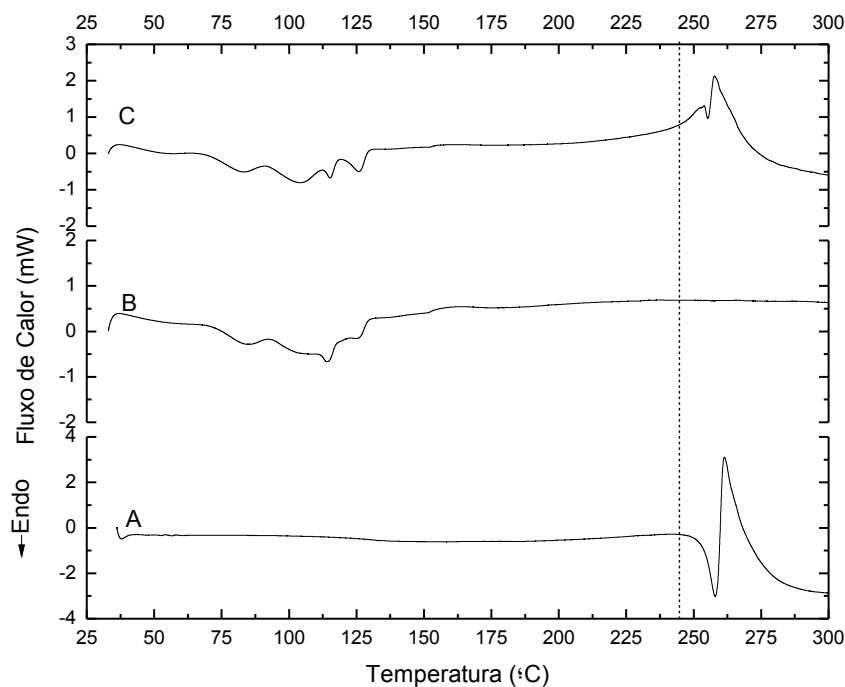


Figura 17. Curvas DSC de A) azatioprina; B) estearato de magnésio; C) mistura física 1:1 azatioprina - estearato de magnésio.

O experimento de DRX não apresentou indícios de interação. Espectros na região do infravermelho também foram registrados para a mistura AZA-estearato de magnésio, mas não foi possível observar deslocamentos de banda. Os resultados obtidos sugerem que existe interação entre azatioprina e estearato de magnésio, porém para confirmar incompatibilidade outras análises devem ser realizadas.

5.3.5 Azatioprina e Manitol

De acordo com o Handbook de excipientes farmacêuticos (ROWE *et al.*, 2009) o manitol é usado em formulações farmacêuticas como diluente na concentração de 10 a 90% m/m.

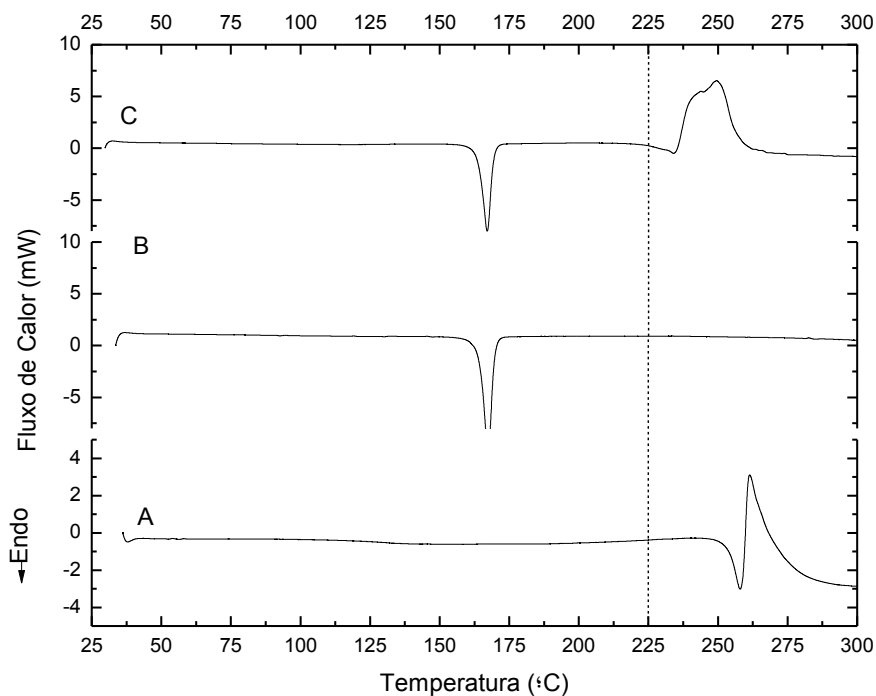


Figura 18. Curvas DSC de A) azatioprina; B) manitol; C) mistura física 1:1 azatioprina - manitol.

Na Figura 18 estão as curvas DSC obtidas da azatioprina, do manitol e da mistura física entre eles. O excipiente em questão é um poliálcool derivado de açúcares com temperatura de fusão próxima a 170 °C (KUSTRIN, 2008). A fusão da amostra de manitol ocorreu com $T_{onset} = 167,3$ °C e $\Delta H_{fusão} = 288,6$ Jg⁻¹, sendo este o único evento térmico observado até a temperatura de 300 °C.

Na mistura física, curva C, a fusão do manitol acontece na $T_{onset} = 167,1$ °C e $\Delta H_{fusão} = 125,5$ J.g⁻¹. A fusão do fármaco ocorre em uma temperatura 20 °C abaixo da esperada e com entalpia inferior. O evento exotérmico sofre variação em sua temperatura máxima para $T_{pico} = 249,5$ °C. Os dados obtidos sugerem uma interação entre a azatioprina e o excipiente manitol em altas temperaturas.

A proposta é que ocorre uma solubilização parcial da azatioprina no excipiente fundido, antes que se inicie a degradação da amostra. De acordo com Bharate (*et. al*, 2010) as interações fármaco-excipiente do manitol vêm sendo atribuídas à cristalinização contínua deste excipiente em um sistema que inicialmente é parcialmente cristalino.

Não foi possível ver nenhuma alteração nos difratogramas. Espectros na região do infravermelho também foram registrados para a mistura AZA-manitol, mas não foi possível observar nenhum deslocamento de banda.

5.3.6 Azatioprina e Talco

O excipiente talco não possui nenhum evento térmico significativo no intervalo de temperatura estudado. De acordo com o Handbook de excipientes farmacêuticos, o talco está na categoria funcional de agente antienvelhecimento, deslizante, diluente e lubrificante, com concentrações variando entre 1 e 30% em massa.

Na mistura binária, a fusão da azatioprina ocorre com $T_{onset} = 254,7 \text{ }^\circ\text{C}$ e $\Delta H_{fusão} = 35,2 \text{ J.g}^{-1}$, o pico exotérmico de decomposição com $T_{pico} = 263,7 \text{ }^\circ\text{C}$. Valores muito próximos ao calculado, não mostrando, assim, indícios de interação ou incompatibilidade entre o fármaco e o excipiente.

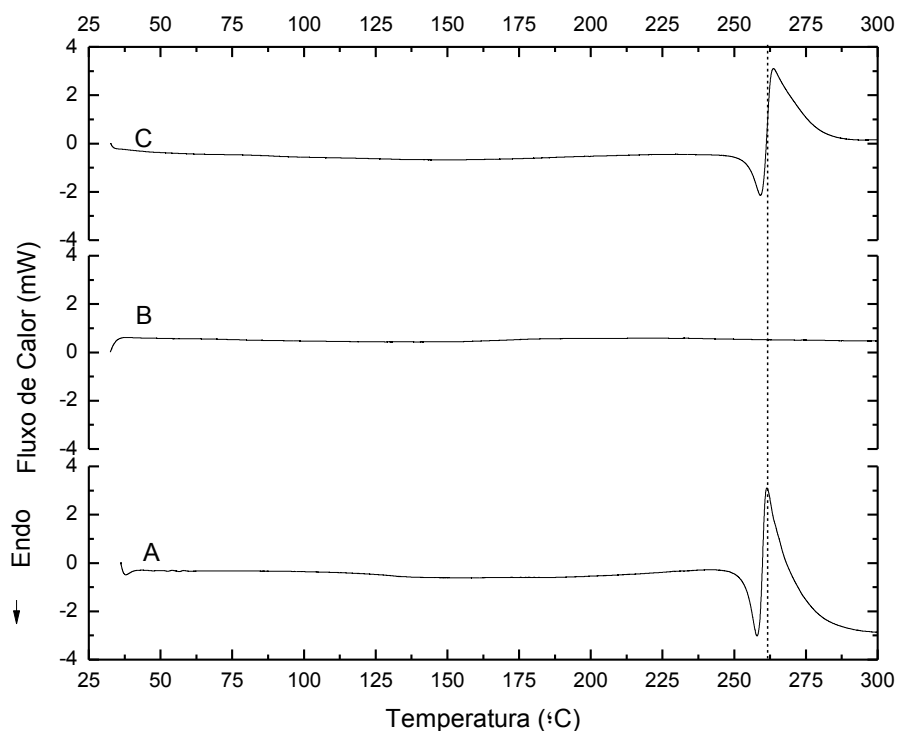


Figura 19. Curvas DSC de A) azatioprina; B) talco; C) mistura física 1:1 azatioprina - talco.

A interpretação de compatibilidade pode ser confirmada por DRX, na qual o padrão de difração do fármaco permanece inalterado quando misturado ao talco, e pelo espectro na região do infravermelho, no qual não se observam alterações nas bandas de absorção do fármaco.

5.4 Estudo de compatibilidade entre Losartana Potássica e excipientes

A Figura 20 demonstra as curvas DSC obtidas para a losartana potássica e suas respectivas misturas binárias.

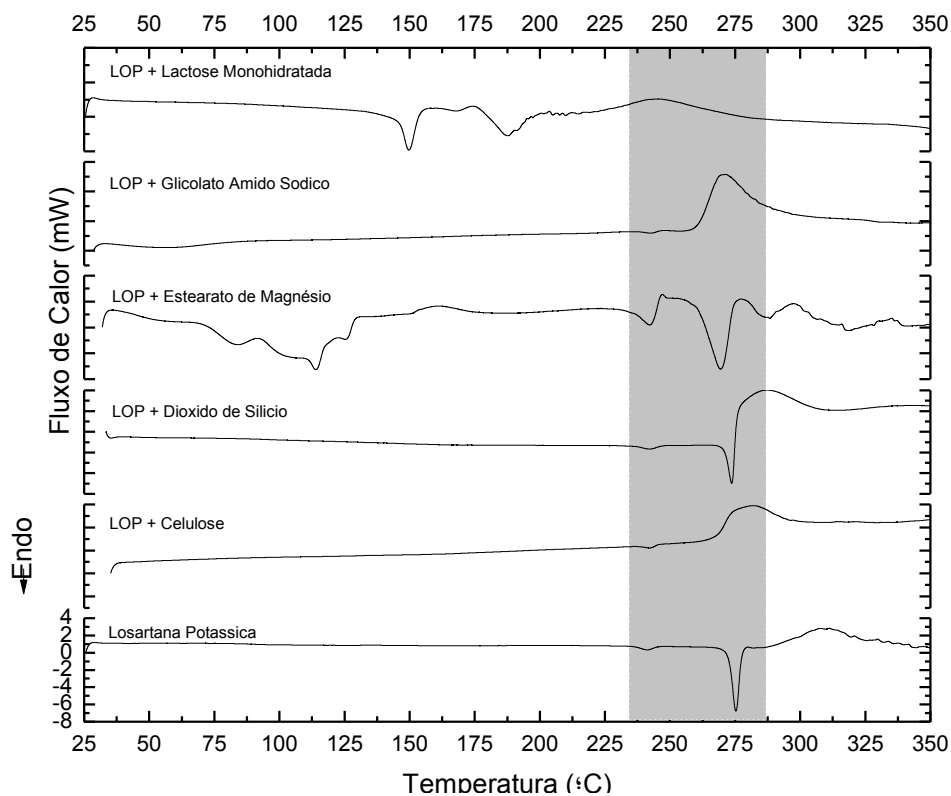


Figura 20. Curvas DSC obtidas para a losartana potássica e suas respectivas misturas binárias com os excipientes estudados.

A área com destaque é a região onde ocorrem os eventos térmicos do fármaco e das misturas binárias com os excipientes.

A Tabela 5 mostra os valores de entalpia e temperatura *onset* para o evento térmico da transição cristalina da losartana potássica da forma I para a forma II e das misturas binárias entre esse fármaco e excipientes, assim como as temperaturas *onset* de fusão do fármaco em todos os sistemas.

Nas misturas binárias o valor esperado da entalpia de transição seria de aproximadamente $4,3 \text{ J.g}^{-1}$, visto que a massa do fármaco está reduzida pela metade.

Tabela 5. Comparação entre os valores de temperatura onset de fusão, entalpia e temperatura onset de transição cristalina da losartana potássica da forma I para a forma II e suas misturas binárias com seus excipientes.

Amostra	T_{onset} transição (°C)	Entalpia de transição (J.g⁻¹)	T_{onset} fusão (°C)
Losartana Potássica	236,8	8,7	272,6
LOP + Celulose microcristalina	239,2	4,4	-
LOP + Dióxido de silício coloidal	238,0	4,4	271,1
LOP + Estearato de magnésio	236,5	6,2	262,9
LOP + Glicolato amido sódico	239,5	2,7	-
LOP + Lactose monohidratada	-	-	-

Na Figura 21 estão apresentados os padrões de difração de raios X para a losartana potássica e suas misturas binárias. Espectros na região do infravermelho foram registrados no intervalo de 4000 a 650 cm⁻¹ e estão apresentados na Figura 22. As análises de DRX e FTIR não evidenciaram incompatibilidades.

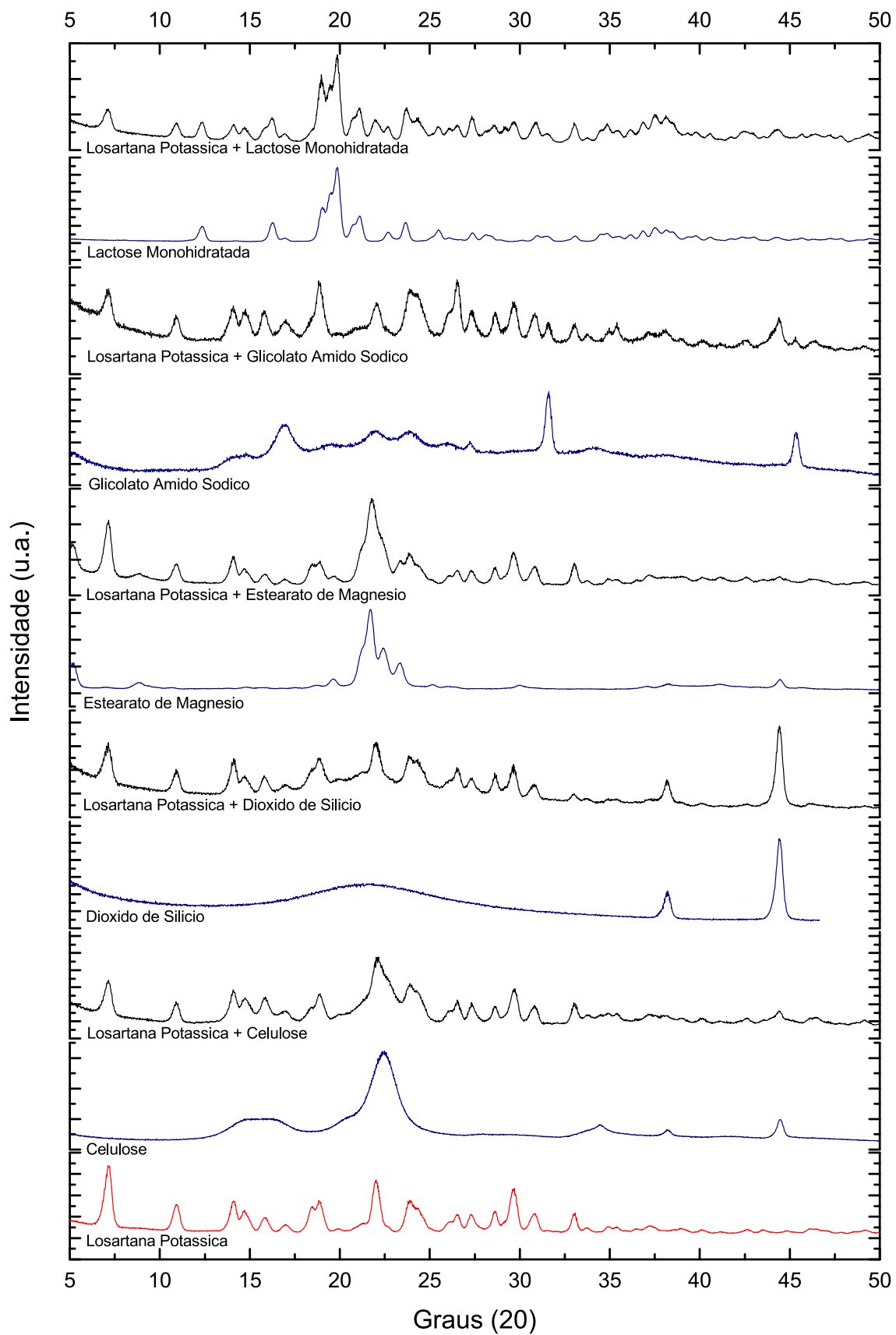


Figura 21. Difrátogramas da losartana potássica e das misturas binárias losartana potássica-excipientes.

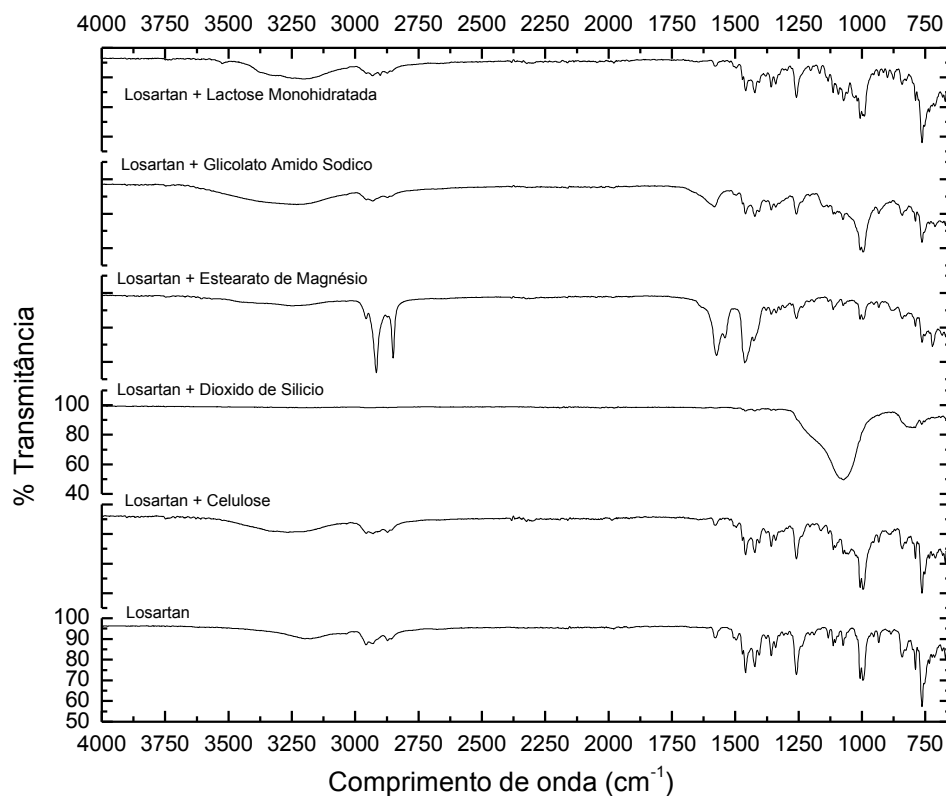


Figura 22. Espectros na região do infravermelho da losartana potássica e suas misturas binárias fármaco-excipiente.

5.4.1 Losartana Potássica e Celulose Microcristalina

A celulose microcristalina mostra um evento endotérmico entre 38 e 110 °C referente à eliminação de água superficial. De acordo com Pires (2012), a celulose apresenta um evento endotérmico em 342 °C característico de fusão e eventos exotérmicos em 359 e 382 °C, referentes à decomposição térmica da substância.

A celulose microcristalina é classificada como adsorvente, agente de suspensão, diluente e desintegrante. É uma celulose purificada, parcialmente despolimerizada, que se apresenta como um pó cristalino branco, inodoro, insípido, composto por partículas porosas. Pode ser usada com concentrações variando entre 5 e 90% m/m, dependendo de sua função (ROWE *et al.*, 2009).

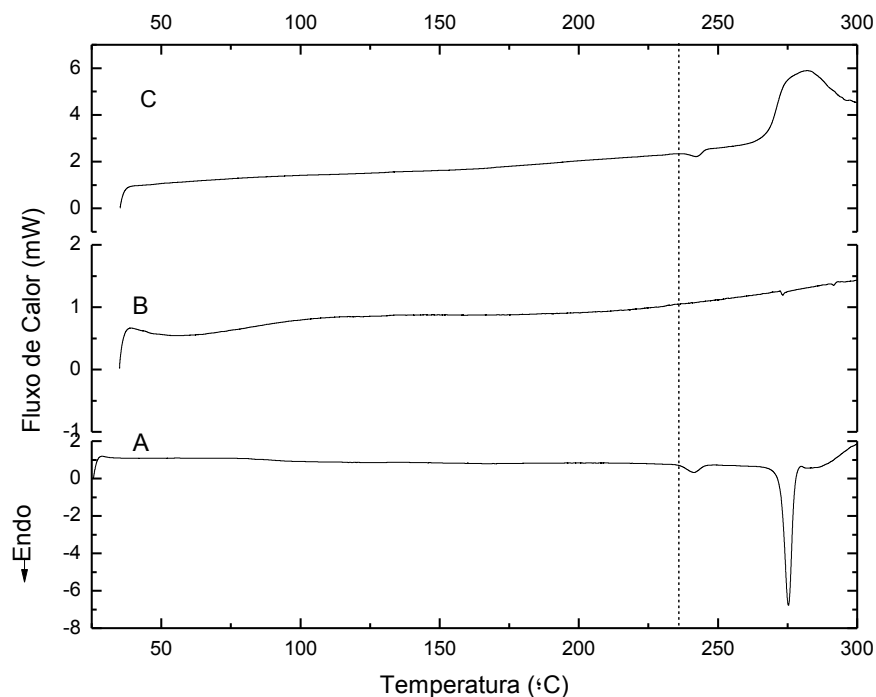


Figura 23. Curvas DSC de A) losartana potássica; B) celulose microcristalina; C) mistura física 1:1 losartana potássica - celulose microcristalina.

A entalpia de transição cristalina do fármaco na mistura binária foi de $4,4 \text{ J.g}^{-1}$ com $T_{onset} = 239,2 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Apesar dos dados obtidos estarem próximos ao esperado para esse evento térmico, não foi possível observar o evento de fusão do fármaco na mistura. Uma hipótese é que o evento exotérmico observado em 268°C seja a decomposição do excipiente que se sobrepôs ao evento de fusão do fármaco.

Pires (2012) estudou a interação fármaco excipiente da losartana potássica com uma série de excipientes, incluindo celulose microcristalina, e obtém resultados diferentes dos apresentados nesse trabalho. Na DSC da mistura binária obtida por Pires (2012) observa-se o evento exotérmico, identificado como decomposição do excipiente, após o evento de fusão do fármaco. Bharate *et al.* (2010) reportaram incompatibilidade da celulose microcristalina com enalapril (anti-hipertensivo), mononitrato de isossorbido (antiangina) e clenbuterol (bronco-dilatador).

Os experimentos de DRX e espectroscopia na região do infravermelho não mostram evidências de incompatibilidade entre LOS e celulose microcristalina. Nesse caso, pode-se afirmar que ocorre interação fármaco-excipiente em

elevadas temperaturas, o que pode não necessariamente indicar incompatibilidade.

5.4.2 Losartana Potássica e Dióxido de Silício Coloidal

Na curva DSC da mistura binária da losartana potássica e dióxido de silício coloidal é possível visualizar os dois eventos endotérmicos relativos à transição cristalina e fusão do fármaco. A transição cristalina na mistura ocorre em uma $T_{onset} = 238,0 \text{ }^\circ\text{C}$, satisfatoriamente próxima da temperatura do fármaco puro, e com entalpia $4,4 \text{ J.g}^{-1}$, na qual a esperada estaria em torno de $4,3 \text{ J.g}^{-1}$. O evento exotérmico referente à decomposição do fármaco apresenta seu pico em $287,2 \text{ }^\circ\text{C}$, enquanto o fármaco puro a temperatura é $311,2 \text{ }^\circ\text{C}$.

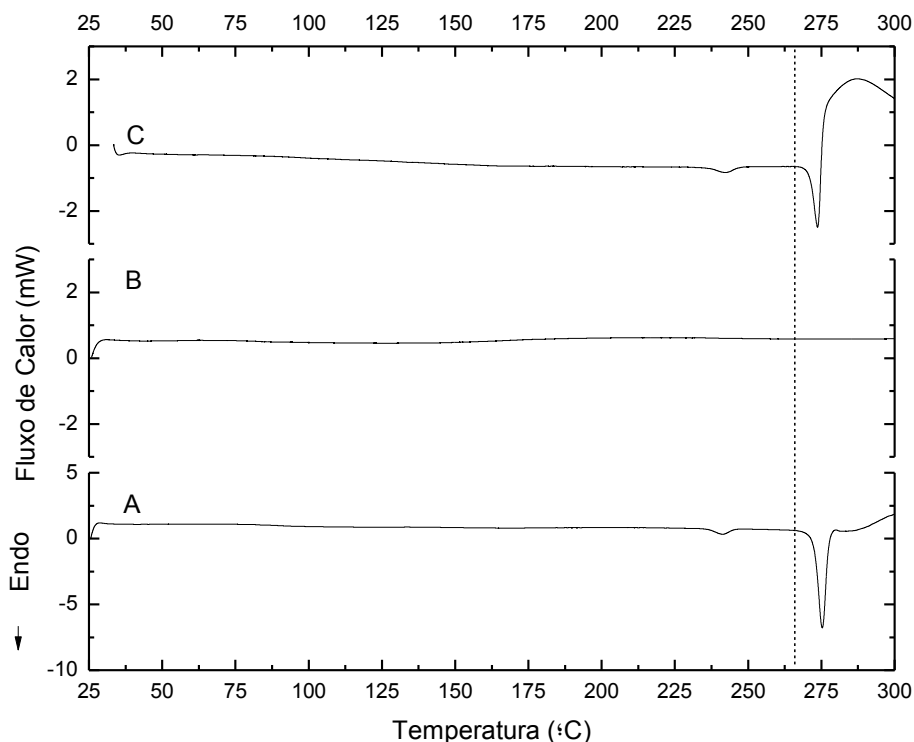


Figura 24. Curvas DSC de A) losartana potássica; B) dióxido de silício coloidal; C) mistura física 1:1 losartana potássica - dióxido de silício coloidal.

Não existem evidências de incompatibilidade fármaco-excipientes através da análise DSC, resultados que podem ser confirmados pela técnica DRX. A

análise na região do infravermelho não exhibe resultados conclusivos. A banda de deformação da ligação Si-O em 1106 cm^{-1} é intensa o suficiente para dificultar a visualização das bandas referentes ao fármaco.

5.4.3 Losartana Potássica e Estearato de Magnésio

A Figura 25 apresenta as curvas DSC da losartana potássica, do estearato de magnésio e da mistura binária entre os dois. A transição cristalina do fármaco na mistura binária ocorre com $T_{onset}=236,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ e entalpia $6,2\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$, acima do valor esperado. A fusão do fármaco na mistura ocorre com $T_{onset}=262,9\text{ }^{\circ}\text{C}$, $11\text{ }^{\circ}\text{C}$ abaixo do valor obtido para o fármaco puro. A antecipação da fusão da losartana potássica quando em mistura com estearato de magnésio também foi observada por Pires (2012) e é um indicativo de interação.

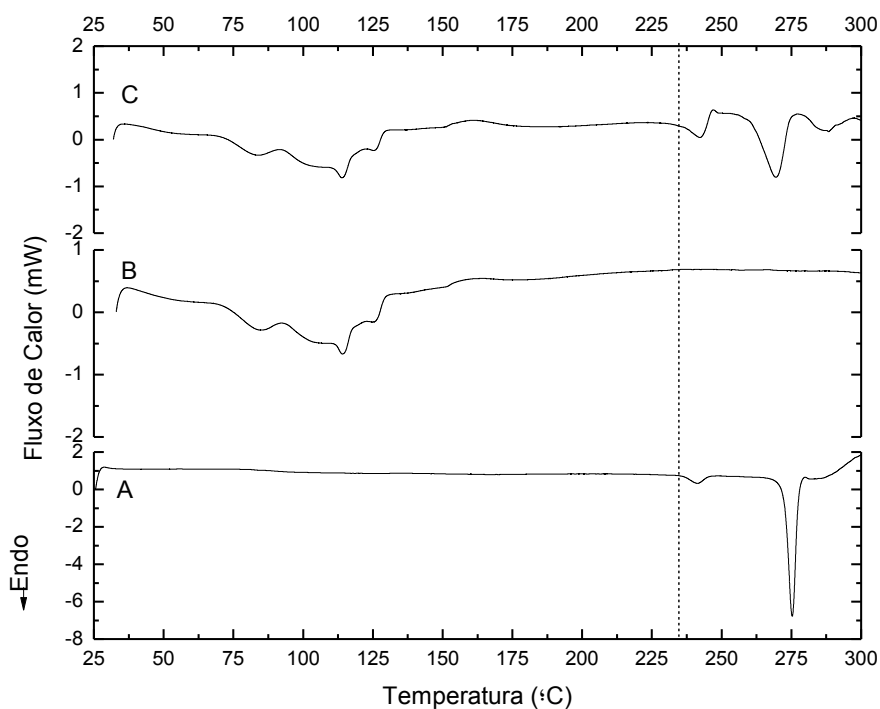


Figura 25. Curvas DSC de A) losartana potássica; B) estearato de magnésio; C) mistura física 1:1 losartana potássica - estearato de magnésio.

Os experimentos de DRX e espectroscopia na região do infravermelho não mostram evidências de incompatibilidade. A partir dos resultados obtidos, é plausível concluir que ocorre interação entre LOP e estearato de magnésio sob influência de elevadas temperaturas.

5.4.4 Losartana Potássica e Glicolato Amido Sódico

A Figura 26 apresenta as curvas DSC da losartana potássica, do glicolato amido sódico e da mistura binária entre os dois.

A curva DSC do glicolato evidencia um evento endotérmico no intervalo de temperatura de 40 a 90°C, relativo à eliminação de água superficial. Após este evento pode ser observado um patamar indicando que a amostra é estável termicamente até 254 °C, após essa temperatura observa-se eventos exotérmicos referentes à decomposição térmica do excipiente. Os mesmos eventos foram observados por Lima (2014).

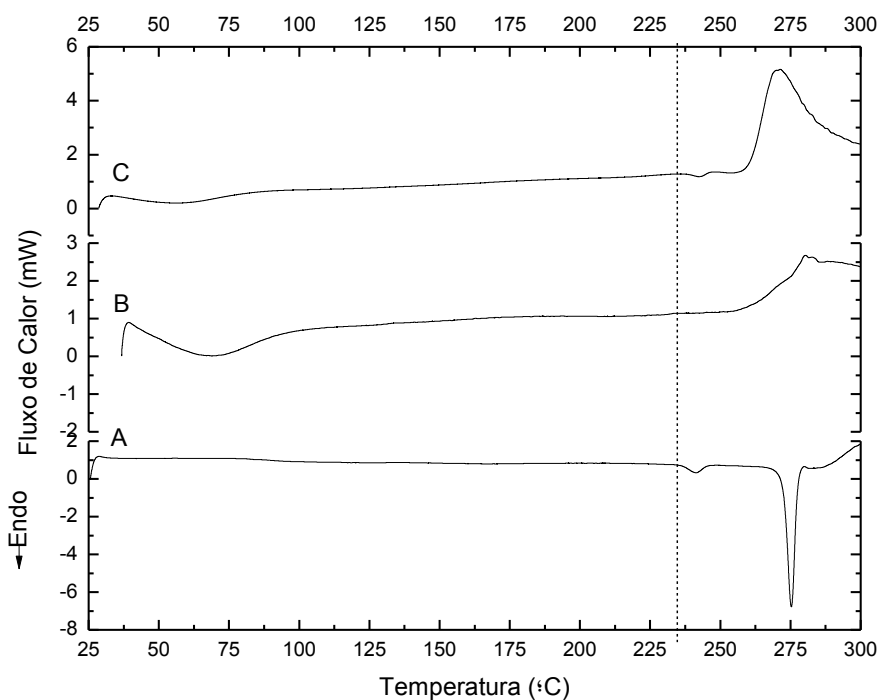


Figura 26. Curvas DSC de A) losartana potássica; B) glicolato amido sódico; C) mistura física 1:1 losartana potássica - glicolato amido sódico.

Na curva DSC da mistura binária a transição cristalina ocorreu a $T_{onset}=239,5$ °C com entalpia igual a $2,7 \text{ J.g}^{-1}$, inferior à esperada. A fusão do fármaco não pôde ser observada na mistura, uma hipótese é que o evento exotérmico de decomposição do excipiente se antecipe e sobreponha ao evento endotérmico relativo à fusão do fármaco.

As informações obtidas através do experimento de DRX não indicam interação, assim como os espectros na região do infravermelho. Sendo assim, afirma-se que as substâncias não interagem em altas temperaturas.

5.4.5 Losartana Potássica e Lactose Monohidratada

A Figura 27 mostra as curvas DSC obtidas da lactose monohidratada, da losartana potássica e da mistura 1:1 em massa de ambos. A lactose é um dissacarídeo, utilizado como diluente, que geralmente é composta por 80-90% de α -lactose monohidratada e 10-20% de fase amorfa (ROWE *et. al*, 2009).

O primeiro evento endotérmico da lactose ocorre com temperatura *onset* 143,1 °C é identificado como desidratação. A desidratação é seguida de um evento exotérmico ($T_{onset}=173,6$ °C) referente à transição cristalina da forma α para a forma β , em sequência observa-se a fusão da β -lactose com $T_{onset}=210,9$ °C, por fim ocorre a decomposição da amostra caracterizada por eventos endotérmicos. Chen e colaboradores (2015) observam os mesmos resultados ao estudar os comportamentos térmicos dos polimorfos da lactose, Pires (2016) confirma tais resultados ao estudar compatibilidade farmacêutica da lactose monohidratada com fenofribato e ciprofibrato.

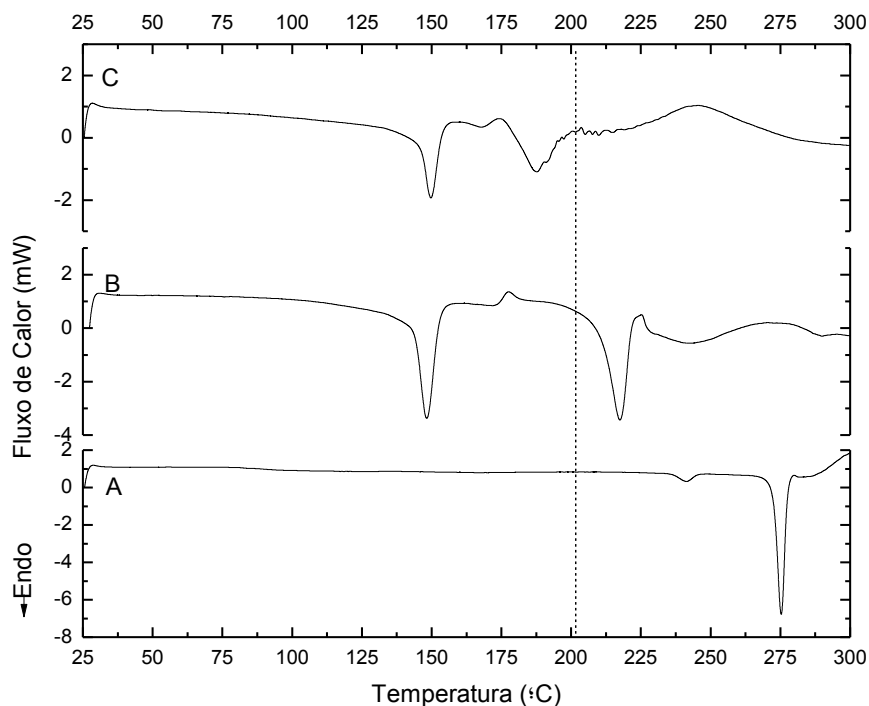


Figura 27. Curvas DSC de A) losartana potássica; B) lactose monohidratada; C) mistura física 1:1 losartana potássica - lactose monohidratada.

Na mistura binária observa-se que a fusão da lactose inicia-se em uma temperatura inferior à esperada (177,6 °C), a transição da α -lactose para a β -lactose não é vista, assim como os eventos de transição cristalina e fusão do fármaco não aparecem. Esses resultados são indícios que ocorre interação fármaco-exipiente em temperaturas elevadas.

Existem inúmeros relatos na literatura de incompatibilidade entre lactose e princípios ativos farmacêuticos que contém grupamentos amino (BHARATE, *et al* 2010). A lactose é um dissacarídeo redutor e pode reagir com fármacos pelo mecanismo de Maillard, no qual o grupamento amino do fármaco reage com a hidroxila do excipiente e sucede eliminação de água.

Através dos dados de DRX é possível identificar a amostra de α -lactose monohidratada (KIRK *et al.*, 2007). Os experimentos de DRX e espectroscopia na região do infravermelho não mostram evidências de interação.

5.5 Análise após oito meses de contato fármaco-excipiente

Após um intervalo de aproximadamente oito meses, as análises de DSC e DRX foram repetidas para as misturas binárias. Durante esse intervalo de tempo, as amostras ficaram sob temperatura e umidade ambientes. O objetivo foi obter dados para avaliar se as amostras se comportam de forma diferente após um longo período de exposição. Partindo do pressuposto que o tempo de contato fármaco-excipiente pode influenciar interações e incompatibilidades, após oito meses de exposição, poderia ser possível observar incompatibilidades não vistas inicialmente.

O comportamento térmico das misturas binárias entre a azatioprina e seus excipientes permaneceu praticamente inalterado. A figura abaixo apresenta os resultados obtidos na análise DSC.

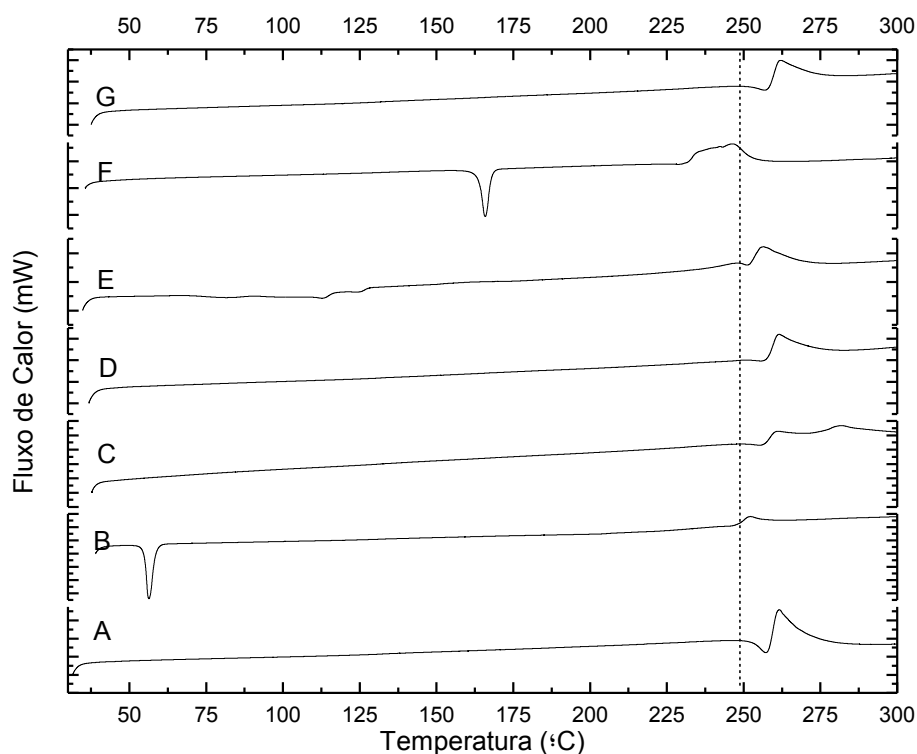


Figura 28. Curvas DSC obtidas após oito meses de contato entre azatioprina e excipientes. A) AZA; B) AZA-ácido esteárico; C) AZA-amido; D) AZA-dióxido de silício coloidal; E) AZA-estearato de magnésio; F) AZA-manitol; G) AZA-talco.

Na mistura binária AZA - ácido esteárico (curva B) a fusão do fármaco desaparece completamente, reafirmando a possibilidade de solubilização do fármaco no excipiente fundido. O evento de decomposição da AZA continuou deslocado para uma temperatura inferior (9,4 °C abaixo do esperado).

As misturas físicas entre AZA – amido e talco (curvas C e G) apresentaram os mesmos eventos, não indicando interação entre as substâncias. Na curva D, mistura azatioprina- dióxido de silício coloidal, foi possível verificar novamente a diminuição da entalpia de fusão do fármaco.

A mistura contendo AZA - estearato de magnésio (curva E) permaneceu com o mesmo comportamento, no qual se observa uma diminuição na entalpia de fusão do fármaco e deslocamento do evento de decomposição para 5 °C abaixo do esperado.

A curva DSC da mistura AZA – manitol (curva F) mostra a fusão do excipiente, mas o evento de fusão do fármaco desaparece completamente. O evento de decomposição da azatioprina se desloca para uma temperatura menor, 15,2 °C abaixo.

Os resultados dos experimentos de DRX foram normalizados e sobrepostos na figura abaixo, sendo que em vermelho temos os difratogramas obtidos no tempo 1 (2016) e em azul os obtidos no tempo 2 após oito meses de contato direto (2017). A normalização das intensidades é necessária para retirar o efeito de massa, caso não ocorra mudança na estrutura cristalina das substâncias os difratogramas devem ser perfeitamente sobrepostos. Faz-se necessário reafirmar que as reflexões em 38,4 e 44,6° 2 θ são do porta amostras de alumínio.

Observando a Figura 29, nota-se que a azatioprina pura sofre alteração cristalina, uma vez que as reflexões em: 20; 20,5; 21,2; 22,4; 23,7; 25,2; 25,7; 26,4 e 28,3° 2 θ no tempo 2 aparecem com intensidade maior. Isso pode ocorrer devido à modificação da posição de algum átomo em um determinado plano da estrutura cristalina, ou mudança de cristalinidade, decomposição e ainda alteração na simetria do material por processos consecutivos de recristalização.

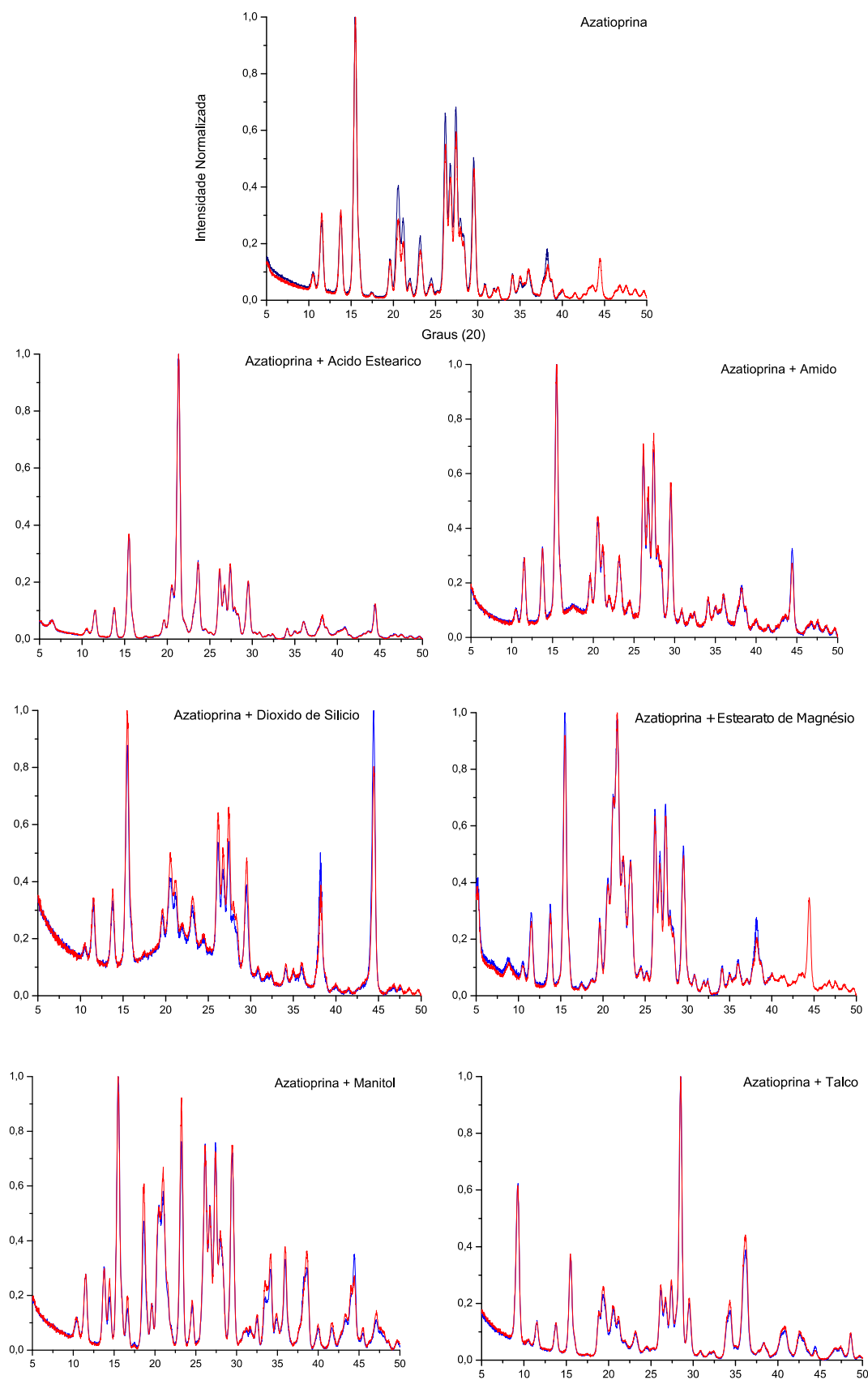


Figura 29. Difratogramas normalizados e sobrepostos da azatioprina e suas respectivas misturas binárias. Em vermelho estão os difratogramas obtidos em 2016 (T1), em azul os resultados obtidos em 2017 (T2).

As misturas binárias com ácido esteárico, amido e talco não apresentaram alterações na DRX, os difratogramas nos tempos 1 e 2 ficaram perfeitamente sobrepostos. A mistura com estearato de magnésio aparece com intensidade mais alta no tempo 2 em vários ângulos de reflexão, inclusive em alguns ângulos que são específicos do excipiente.

Nas análises da AZA com manitol e dióxido de silício coloidal, as intensidades no tempo 2 diminuem em vários ângulos. Indicando que ocorre interação entre as substâncias após o longo período de exposição.

A Figura 30 exibe as curvas DSC da losartana potássica e seus excipientes após oito meses de contato direto.

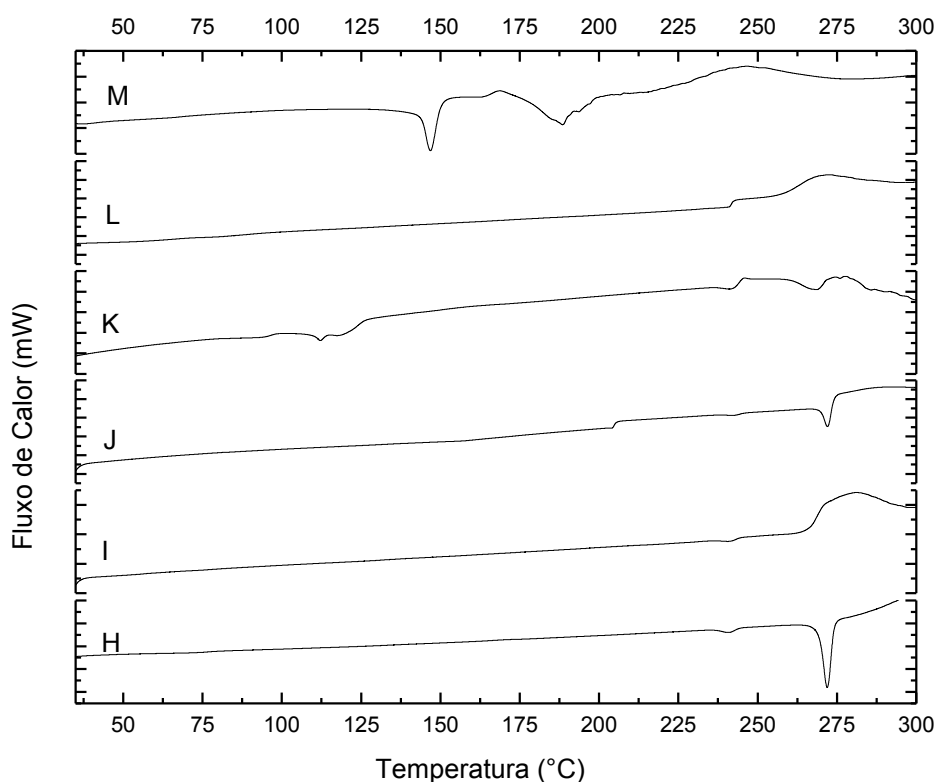


Figura 30. Curvas DSC obtidas após oito meses de contato entre losartana potássica e excipientes. H) LOP; I) LOP- celulose microcristalina; J) LOP – dióxido de silício coloidal; K) LOP – estearato de magnésio; L) LOP – glicolato amido sódico; M) LOP – lactose monohidratada.

A curva DSC da losartana potássica continuou apresentando o mesmo comportamento, sendo a transição cristalina da forma I para a II com $T_{onset}=237,3$ °C, e fusão com $T_{onset}=269,6$ °C. A mistura LOP-celulose

microcristalina (curva I) manteve o padrão anterior, sendo possível observar a transição cristalina sem alteração na temperatura onset, mas o evento de fusão de LOP desaparece dando lugar a um evento exotérmico.

A análise DSC da combinação LOP-dióxido de silício coloidal (J) permaneceu sem indícios de interação. Entre 65 e 131 °C o estearato de magnésio sofre consecutivos eventos endotérmicos que foram atribuídos à desidratação e fusão da amostra, a mistura binária no tempo 2 (curva K) apresentou um padrão diferente para esses eventos, indicando que ocorre interação após um longo período de exposição.

As misturas LOP-glicolato amido sódico (curva L) e LOP-lactose monohidratada não tiveram alterações no comportamento térmico.

Os difratogramas normalizados para as misturas LOP e excipientes estão dispostos na Figura 31. O fármaco puro apresentou alterações em sua estrutura cristalina, tendo as reflexões em: 10,8; 14,0; 18,5; 23,8; 26,4; 27,3; 28,6 ($^{\circ}2\theta$) observadas com maior intensidade no tempo 2.

Todas as misturas físicas estudadas apresentaram alterações em suas estruturas cristalinas, indicando que ocorre interação fármaco-excipiente. Ressaltando que o pico observado em 29,0 $^{\circ}2\theta$ desaparece na mistura LOP-lactose monohidratada.

A resolução RE01/2005 ANVISA determina parâmetros de realização dos testes de estabilidade de produtos, a fim de prever, acompanhar ou determinar o prazo de validade. A indústria farmacêutica deve garantir que o medicamento contenha a concentração mínima do fármaco, exigida por lei, até o final do prazo de validade. Sendo assim, as misturas binárias que apresentaram indícios de interação devem ser submetidas ao estudo de compatibilidade de longa duração, considerando as concentrações reais dos fármacos e dos excipientes, para garantir a estabilidade da formulação final.

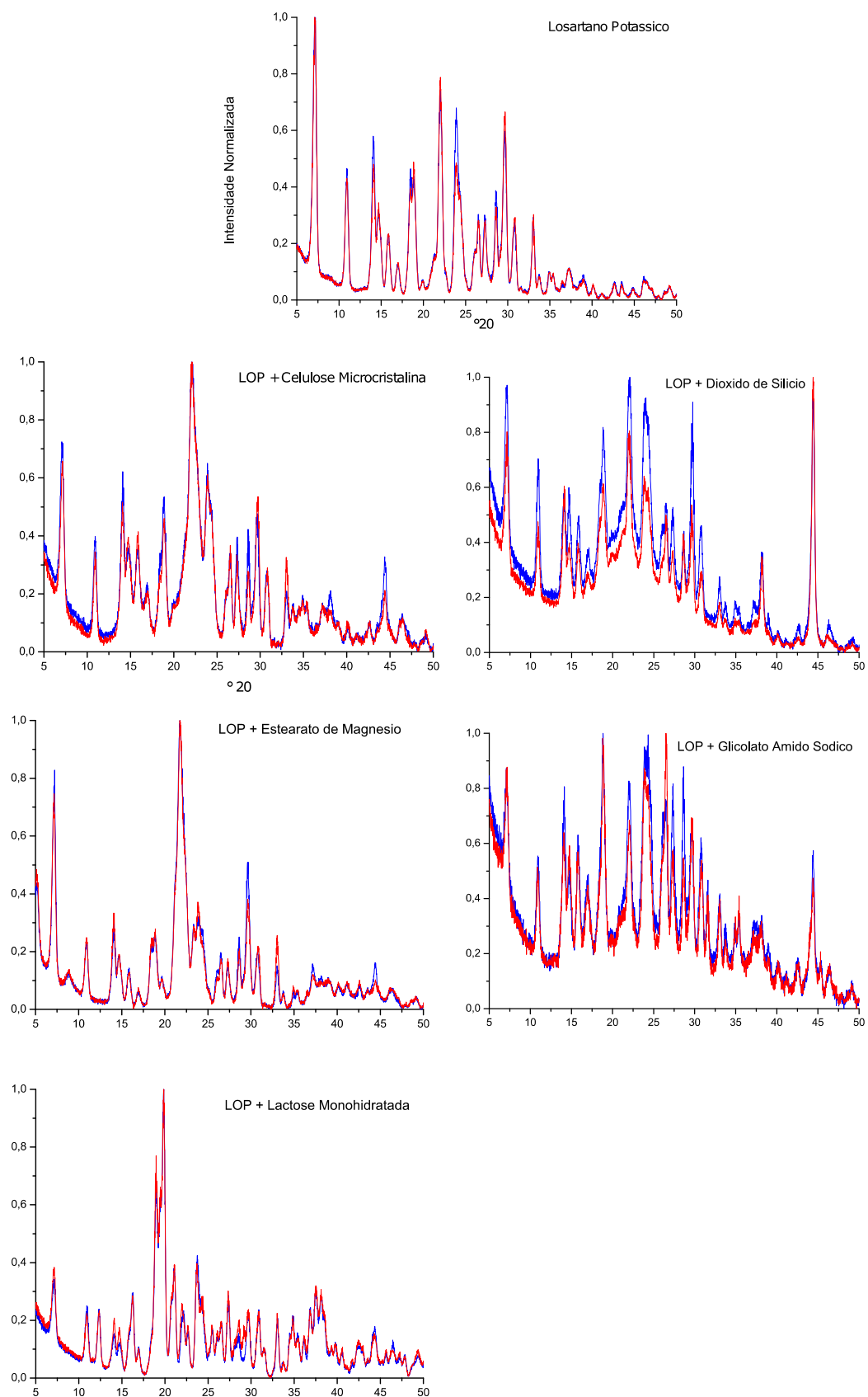


Figura 31. Difratogramas normalizados e sobrepostos do losartano potássico e suas respectivas misturas binárias. Em vermelho estão os difratogramas obtidos em 2016 (T1), em azul os resultados obtidos em 2017 (T2).

6 Conclusão

A azatioprina e a losartana potássica foram caracterizados por TG, DTG, DSC, DRX e IV. A compatibilidade dos fármacos com alguns excipientes foi avaliada através das técnicas DSC, DRX e IV. A losartana potássica possui pelo menos cinco formas polimórficas conhecidas, sendo a forma I utilizada em formulações farmacêuticas. A azatioprina não mostrou evidências de polimorfismo.

Inicialmente as misturas binárias entre AZA – talco e amido não apresentaram quaisquer indícios de incompatibilidade. A mistura AZA-dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio interagem sob influência de altas temperaturas. Inicialmente, não foi possível afirmar incompatibilidade entre AZA – ácido esteárico e manitol, pois existe a possibilidade de solubilização do fármaco nos excipientes fundidos. Será necessário submeter as amostras a TOA para confirmar a hipótese.

Após oito meses de contato direto, o comportamento térmico das misturas binárias não sofreu alteração, em contrapartida verificou-se a incompatibilidade entre azatioprina e dióxido de silício coloidal, manitol e estearato de magnésio por DRX.

O estudo de compatibilidade da losartana potássica mostrou que o fármaco é compatível com dióxido de silício coloidal e interage sob a influência de altas temperaturas com lactose monohidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina e glicolato amido sódico. Interações influenciadas por altas temperaturas podem não ser relevantes para formulações farmacêuticas.

A concentração dos excipientes que se mostraram incompatíveis deve ser levada em consideração na composição final do medicamento, uma vez que a proporção 1:1 utilizada nesse estudo tem como objetivo intensificar possíveis interações.

Referências

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 Chem, v.1, p. 3-26, 2010.

BLANCO, M.; ALCALA, M.; GONZALEZ, J. M.; TORRAS, E. *Near infrared spectroscopy in the study of polymorphic transformations*. Anal. Chim. Acta, v. 567, p. 262–268, 2006.

BOCCIGNONE, A.; MALPEZZI, L.; CASTALDI, G.; ALLEGRINI, P.; BELTRAME, A. *Losartan potassium polymorphs and process for the preparation thereof*. Patente nº WO2004076406 A2, 2004. Disponível: <<https://www.google.com/patents/WO2004076406A2?cl=en>>. Acesso em 11 de Jun. de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde, Formulário Terapêutico Nacional. 2. ed. Brasília: 2010. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf>. Acesso em 06 de Nov. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília: Portaria nº 100, de 07 de fevereiro de 2013. Disponível: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100_07_02_2013.html>. Acesso em 04 de Nov. 2015.

BRESSAN, A. L.; SILVA, R. S.; FONTENELLE, E.; GRIPP, A. C. *Imunossupressores na Dermatologia*. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 85(1), p. 9-22, 2010.

CAMPBELL, G. C.; DWIVEDI, A. M.; LEVORSE, D. A.; MCCAULEY, J. A.; RAGHAVAN, K. S. *Polymorphs of losartan and the process for the preparation of form II of losartan*. Estados Unidos, nº US568075A, 1997. Disponível: <<https://www.google.ch/patents/US568075>>. Acesso em 11 de Jun. de 2017.

CHADHA, R.; BHANDARI, S. *Drug–excipient compatibility screening—Role of thermo analytical and spectroscopic techniques*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 87, p. 82– 97, 2014.

COLLI, M. V.; AMARO, T. A.; PINTO, A. L. T.; GABURRI, P. D.; CHEBLI, J. M. F. *Toxicidade da azatioprina na doença de Crohn: incidência, abordagem e evolução*. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 54(5), p. 415-21, 2008.

CORDOBA, L. P.; RIBEIRO, L. S.; ROSA, L. S.; LACERDA, L. G.; SCHNITZLER, E. *Effect of enzymatic treatments on thermal, rheological and structural properties of pinhão starch*. Thermochemica Acta, v. 642, p 45–51, 2016.

GOMES, E. C. L. *Avaliação da Interação dos Antirretrovirais Lamivudina, Efavirenz e Tenofovir e seus excipientes*. 2015. 122f. Tese (Doutorado em Ciências - Química), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

IONASHIRO, M. *Giolito: fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial*. São Paulo: Giz, 2005

KAUR, A.; GOIND, S.; KATARE, O. P. *Thermal analysis and quantitative characterization of compatibility between diflunisal and lipid excipients as raw materials for development of solid lipid nanoparticles*. Thermochemica Acta, v. 643, p 23–32, 2016.

KIRK, J.H.; DANN, S.E.; BLATCHFORD, C.G. *Lactose: A definitive guide to polymorph determination*. International Journal of Pharmaceutics, v. 334, p. 103–114, 2007.

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

LIMA, N. G. P. B.; LIMA, I. P. B.; BARROS, D. M. C.; OLIVEIRA, T.S.; RAFFIN, F. N.; MOURA, T. F. A. L.; MEDEIROS, A. C. D.; GOMES, A. P. B.; ARAGÃO, C. F. S. *Compatibility studies of trioxsalen with excipients by DSC, DTA, and*

FTIR. . Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v. 115, p. 2311–2318, 2014.

MAKHYOU, M. A.; MASSOUD, R. A.; SOLIMAN, S. M. *Tautomerism and spectroscopic properties of the immunosuppressant azathioprine*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, v. 114, p. 394-403, 2013.

MATOS, A. P. S.; COSTA, J. S.; BONIATTI, J.; SEICEIRA, R. C.; PITALUGA, A.; OLIVEIRA, D. L.; VIÇOSA, A. L.; HOLANDINO, C.. *Compatibility study between diazepam and tablet excipients Infrared spectroscopy and thermal analysis in accelerated stability conditions*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v. 127, p. 1675–1682, 2017.

MILLER, T. A.; YORK, P. *Physical and chemical characteristics of some high-purity magnesium stearate and palmitate powders*. Int J Pharm, v. 23, p. 55-67, 1985.

NEWMAN, A. W.; BYRN, S. R. *Solid-state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products*. Drug Discovery Today, v. 8, p. 898–905, 2003.

OLIVEIRA, M. A.; *Caracterização de Fármacos e Formulações Farmacêuticas de Antihipertensivos e Antilipêmicos por Análise Térmica*. 2010. 125 f. Tese (Doutorado em Química), Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2010.

PACHECO NETO, M. *Desenvolvimento de metodologia para monitorização terapêutica da azatioprina por cromatografia líquida de alta eficiência-UV (HPLC-UV) em transplantados renais*. Dissertação (Mestrado Fisiopatologia), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

PACHECO NETO, M.; ALVES, A. N. L.; FORTINI, A. S.; BURATTINI, M. N.; SUMITA, N. M. S.; SROUGI, M.; CHOCAIR, P. R.. *Monitorização terapêutica da azotioprina, uma revisão*. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 44, n. 3, p. 161-167, 2008.

PIRES, S. A. *Estudos de compatibilidade dos fármacos fenofibrato, ciprofibrato e citalopram com alguns excipientes*. 2016. 99f. Tese (Doutorado em Química Analítica), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016.

PIRES, S. A. *Estudos de pré-formulação em losartano potássico através das técnicas de análise térmica e espectroscópicas*. 2012. 110f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica), Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2012.

RAGHAVAN, K.; DWIVEDI, A.; CAMPBELL, G. C. Jr.; JOHNSTON, E.; LEVORSE, D.; MCCAULEY, J.; HUSSAIN, M. *A spectroscopic investigation of losartan polymorphs*. *Pharmaceutical Research*, v. 10, p. 900-904, 1993.

ROBUSTI, L. M. G. *Verificação de interação excipiente-excipiente em formulações de comprimidos, através de análise térmica: DSC*. 2001. 135f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2001.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUIN, M. E. *Handbook of Pharmaceutical Excipient. 6th edition*. London, UK: Pharmaceutical Press e Washington, DC: American Pharmacists Association, 2009.

SINGH, B. N.; KIM K.H. *Characterization and relevance of physicochemical interactions among components of a novel multiparticulate formulation for colonic delivery*. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 341, p. 143–151, 2007.

TISHMACK, P. A.; BUGAY, D. E.; BYRN, S. R. *Solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy – pharmaceutical applications*. *Journal of Pharmaceutical Science*, v. 92, p. 441–474, 2003.

WU, L. S., GERARD, C., HUSSAIN, M.A. *Thermal Analysis And Solution Calorimetry Studies on Losartan Polymorphs*. *Pharmaceutical Research*, v.10(12), p. 1793-5, 1993.

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

Anexo 1

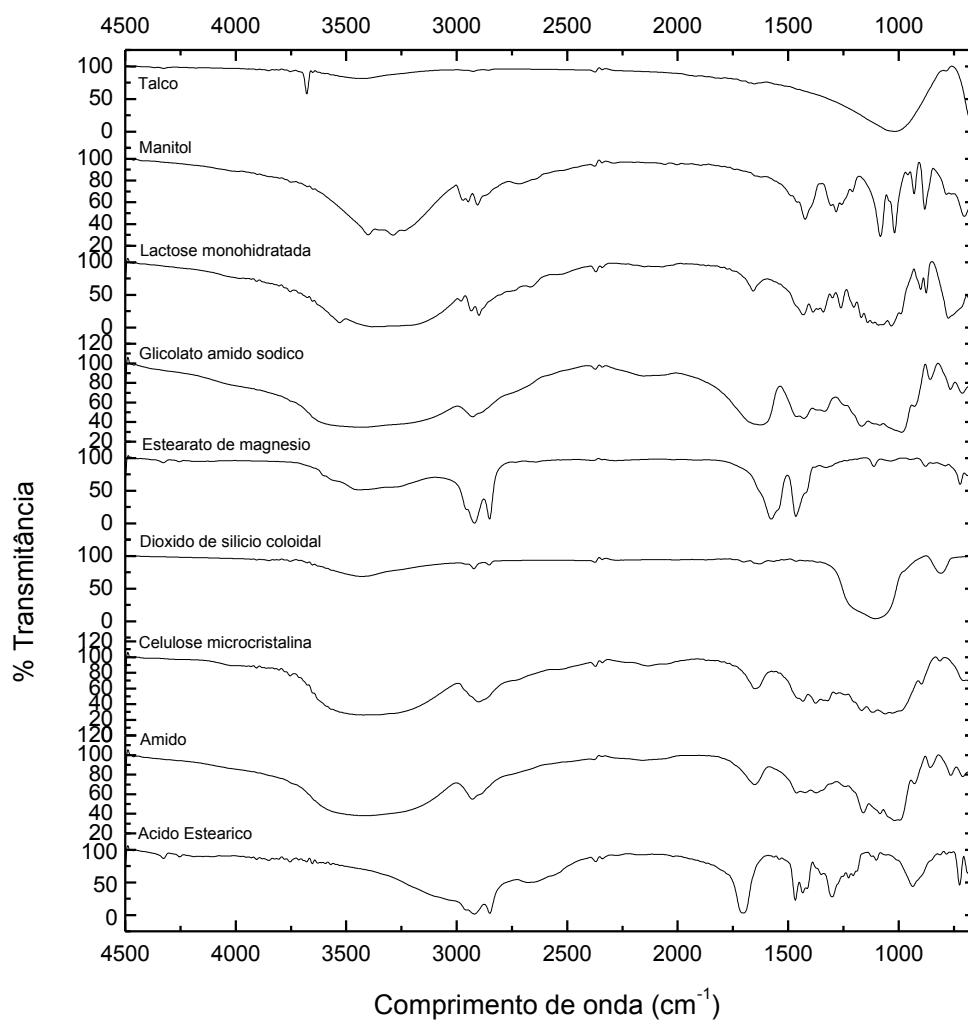


Figura 32. Espectroscopia na região do infravermelho médio dos excipientes estudados.