

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

MARIANA SILVA LOPES

ESTUDO DE ESTABILIDADE E COMPATIBILIDADE DO CETOCONAZOL

Alfenas/MG

2019

MARIANA SILVA LOPES

ESTUDO DE ESTABILIDADE E COMPATIBILIDADE DO CETOCONAZOL

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal de Alfenas.
Área de concentração: Química Analítica.

Orientador: Prof. Dr. Marcello Garcia Trevisan

Alfenas/MG

2019

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfnas

L864e Lopes, Mariana Silva.
Estudo de estabilidade e compatibilidade do cetoconazol / Mariana Silva
Lopes – Alfnas/MG, 2019.
73 f.: il. –

Orientador: Marcello Garcia Trevisan.
Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Alfnas,
2019.
Bibliografia.

1. Cetoconazol. 2. Estabilidade de Medicamentos. 3. Varredura
Diferencial de Calorimetria. I. Trevisan, Marcello Garcia. II. Título.

CDD-543

MARIANA SILVA LOPES

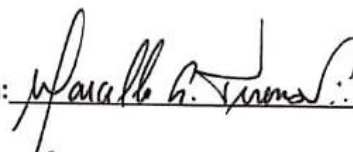
"ESTUDO DE ESTABILIDADE E COMPATIBILIDADE DO
CETOCONAZOL."

A Banca examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação apresentada como
parte dos requisitos para a obtenção do
título de Mestre em Química pela
Universidade Federal de Alfenas. Área de
concentração: Química- Analítica.

Aprovado(a) em: 30/07/2019

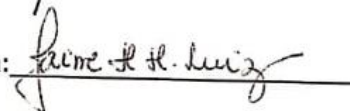
Prof. Dr. Marcello Garcia Trevisan- UNIFAL-MG

Assinatura:



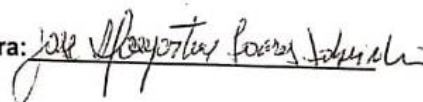
Profa. Dra. Jaine Honorata Hortolan Luiz - UNIFAL

Assinatura:



Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho-UFPE

Assinatura:



Dedico a Deus, à minha família e amigos por todo apoio e suporte em todos os momentos dessa caminhada.

AGRADECIMENTO

A Deus pelo dom da vida, por sempre me mostrar que sou forte para superar todas as dificuldades. Sem minha fé não teria chegado até aqui.

Aos meus pais, Eni e João, por todo apoio, por sempre acreditarem em mim e não medirem esforços para me incentivar frente aos obstáculos. Ao meu padrasto Sérgio, que também acompanhou de perto minha luta e por todo carinho.

A minha irmã Fernanda, minha segunda mãe. A palavra que te ofereço é gratidão, por todos os momentos que me escutou, que trocamos ideias e discutimos sobre os problemas do projeto. Por sempre acreditar tanto em mim, obrigada irmã.

Ao meu cunhado Rogério, pelo carinho, paciência, apoio e incentivo em todos os momentos.

As minhas amigas Amanda Bastos, Giovana, Gisele, Marcela e Amanda Noronha pelo convívio, companheirismo e incentivo.

Ao Prof. Marcello Garcia Trevisan pela oportunidade de realização deste trabalho, orientação e paciência.

Aos meus amigos do grupo de pesquisa LACFar, por toda ajuda, carinho e convívio nesses dois anos. Em especial a Ana Flávia e o Tiago, por todo o apoio, obrigada amigos.

Ao Laboratório Interdisciplinar de Química (UNIFAL- MG) pela realização das análises no DSC.

Ao Laboratório de Cristalografia (UNIFAL- MG) pela realização das análises no difratômetro.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES)- Código de Financiamento 001.

A todos aqueles que torceram por mim e de alguma forma tornaram possível a realização deste trabalho.

“Não fui eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso! Não se apavore, nem se desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.”

Josué 1:9

RESUMO

O cetoconazol (CTZ), um antifúngico responsável pela inibição do esteroide 14- α -desmetilase, foi aprovado em 1981 nos Estados Unidos para o uso nesse tipo de tratamento. O estudo de compatibilidade entre fármaco e excipiente é uma importante etapa dos estudos de pré formulação ao se desenvolver formulações farmacêuticas. Interações entre fármaco e excipientes podem afetar a natureza química, estabilidade, biodisponibilidade e consequentemente, a eficácia terapêutica e segurança do medicamento. O principal objetivo desse trabalho foi realizar o estudo de compatibilidade do cetoconazol com os excipientes amido, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, lactose monohidratada e povidona, utilizando Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria (TG) e a Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR) com aquecimento. Misturas binárias na proporção 50:50 (m/m) entre fármaco e excipiente foram utilizadas para viabilizar o estudo. A temperatura extrapolada do início do evento de fusão do fármaco puro (T_{onset}) e seu valor de entalpia de fusão (ΔH_f) foram comparados aos respectivos valores obtidos para cada uma das misturas binárias. As curvas TG/DTG experimentais e simuladas foram comparadas utilizando os coeficientes de correlação de Pearson para avaliar a possibilidade de incompatibilidades através da formação de produtos de degradação voláteis. Os dados obtidos a partir dos espectros do FT-IR foram analisados utilizando ferramentas quimiométricas, por meio do método Resolução Multivariada de Curvas com Mínimos Quadrados Alternantes (do inglês, *Multivariate Curve Resolution – Alternated Least Squares*, MCR-ALS), no qual os espectros foram tratados matematicamente, assim possibilitando uma corroboração dos resultados obtidos por meio das técnicas de DSC e TG/DTG, permitindo verificar possíveis incompatibilidades entre fármaco e excipientes. O cetoconazol demonstrou ser incompatível com os excipientes amido de milho, dióxido de silício coloidal e lactose monohidratada.

Palavras chave: Cetoconazol. Estudo de compatibilidade. DSC. TG. DTG. FT-IR. MCR. Correlação de Pearson.

ABSTRACT

Ketoconazole (CTZ), an antifungal agent responsible for the inhibition of 14- α -demethylase sterol, was approved in 1981 in the United States for use in this type of treatment. The drug-excipient compatibility study is an important step in preformulation studies when developing pharmaceutical formulations. Interactions between drug and excipients may affect the chemical nature, stability, bioavailability and consequently the therapeutic efficacy and safety of the drug. The main purpose of this study was to study the compatibility of ketoconazole with the excipients corn starch, microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, lactose monohydrate and povidone using Differential Scanning Calorimetry (DSC), Thermogravimetry (TG) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR) with heating. Binary mixtures in the proportion 50:50 (w / w) between drug and excipient were used to make the study feasible. The temperature extrapolated from the start of the pure drug fusion event (Tonset) and its melting enthalpy value (ΔH_f) were compared to the respective values obtained for each of the binary mixtures. Experimental and simulated TG/DTG curves were compared using the Pearson's correlation coefficients to evaluate the possibility of incompatibilities through the formation of volatile degradation products. The data obtained from the FT-IR spectra were analyzed using chemometric tools, using the Multivariate Curve Resolution - Alternated Least Squares (MCR-ALS) method, in which the spectra were treated mathematically, thus enabling a corroboration of the results obtained by through DSC and TG/DTG techniques, allowing to verify possible incompatibilities between drug and excipients. Ketoconazole has been shown to be incompatible with the excipients starch, colloidal silicon dioxide and lactose monohydrate.

Keywords: Ketoconazole. Compatibility Study. DSC. TG. DTG. FT-IR. MCR. Pearson's Correlation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura química do cetoconazol.....	19
Figura 2 - Análise térmica do cetoconazol, onde (a)DSC e (b)TG/DTG.....	34
Figura 3 - Espectro de absorção no infravermelho na faixa de 4000 cm ⁻¹ a 400 cm ⁻¹ do cetoconazol.....	35
Figura 4 - Espectros infravermelho do cetoconazol, na faixa de 4000 cm ⁻¹ a 400 cm ⁻¹ , 32 varreduras com resolução de 4 cm ⁻¹ , no intervalo de 25-250°C.....	37
Figura 5 - Difratoograma de raios X do cetoconazol experimental versus da literatura....	38
Figura 6 - Curvas DSC do CTZ e de cada excipiente isolado, onde: dióxido de silício coloidal (DS), povidona (PVP), lactose monohidratada (LM), estearato de magnésio (EM), celulose microcristalina (CM), amido de milho (AM).....	39
Figura 7 - Curvas DSC do cetoconazol CTZ e das misturas binárias fármaco: excipiente.....	40
Figura 8 - Curvas DSC do cetoconazol, dióxido de silício coloidal e mistura binária....	42
Figura 9 - Curvas DSC do cetoconazol, povidona e mistura binária.....	43
Figura 10 - Curvas DSC do cetoconazol, lactose monohidratada e mistura binária.....	44
Figura 11 - Curvas DSC do cetoconazol, amido de milho e mistura binária.....	45
Figura 12 - Curvas TG estearato de magnésio, cetoconazol e respectivas misturas.....	46
Figura 13 - Curvas TG celulose microcristalina, cetoconazol e respectivas misturas.....	47
Figura 14 - Curvas TG dióxido de silício coloidal, cetoconazol e respectivas misturas.....	48
Figura 15 - Curvas TG povidona, cetoconazol e respectivas misturas.....	49
Figura 16 - Curvas TG lactose monohidratada, cetoconazol e respectivas misturas.....	50
Figura 17 - Curvas TG amido de milho, cetoconazol e respectivas misturas.....	51
Figura 18 - Gráficos de correlação das misturas simulada e experimental, onde misturas com (a) EM; (b) CM; (c) DS; (d) PVP; (e) LM; (f) AM.....	52
Figura 19 - Curvas DTG estearato de magnésio, cetoconazol e respectivas misturas.....	53
Figura 20 - Curvas DTG celulose microcristalina, cetoconazol e respectivas misturas.....	54
Figura 21 - Curvas DTG dióxido de silício, cetoconazol e respectivas misturas.....	55
Figura 22 - Curvas DTG povidona, cetoconazol e respectivas misturas.....	56
Figura 23 - Curvas DTG lactose monohidratada, cetoconazol e respectivas misturas.....	57
Figura 24 - Curvas DTG amido de milho, cetoconazol e respectivas misturas.....	58
Figura 25 - Espectros puros obtidos para o fármaco e excipientes puros durante as análises de FTIR com aquecimento (148 °C).....	60

Figura 26 - Espectros deconvoluídos após a aplicação da ferramenta MCR-ALS para
mistura com cada excipiente, utilizando a região 1087 a 1250 cm^{-1} 61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Excipientes encontrados no comprimido Nizoral® (formulação referência).....	19
Tabela 2 - Bandas de absorção no infravermelho do cetoconazol.....	36
Tabela 3 - Dados térmicos obtidos por DSC do evento de fusão do cetoconazol nas diferentes misturas físicas (n=3).....	40
Tabela 4 - Resumo dos resultados obtidos a partir das diferentes técnicas utilizadas no estudo.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM	Amido de milho
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CM	Celulose microcristalina
CTZ	Cetoconazol
DTG	Termogravimetria Derivada (do inglês: <i>Derivative Thermogravimetry</i>)
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial (do inglês: <i>Differential Scanning Calorimetry</i>)
DS	Dióxido de silício coloidal
EM	Estearato de magnésio
FT-IR	Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (do inglês: <i>Fourier Transform Infrared</i>)
ICH	Conferência Internacional de Harmonização (do inglês: <i>International Conference on Harmonization</i>)
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (do inglês: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
LM	Lactose monohidratada
MCR-ALS	Resolução Multivariada de Curvas com Mínimos Quadrados Alternantes (do inglês: <i>Multivariate Curve Resolution with Alternated Least Squares</i>)
PVP	Povidona
PXRD	Difratometria de raios X por pó (do inglês: <i>Powder X-ray Diffraction</i>)
SEM	Microscopia eletrônica de varredura (do inglês: <i>Scanning Electron Microscope</i>)
T _{endset}	Temperatura de extrapolação do final do pico
TG	Termogravimetria (do inglês: <i>Thermogravimetry</i>)
T _{onset}	Temperatura de extrapolação do início do pico
T _{peak}	Temperatura do pico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1	CETOCONAZOL.....	18
2.2	ESTUDOS DE ESTABILIDADE E COMPATIBILIDADE DE FÁRMACOS: EXCIPIENTES.....	20
2.3	TÉCNICAS ANALÍTICAS EMPREGADAS NOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE E COMPATIBILIDADE.....	22
2.3.1	Análises Térmicas.....	22
2.3.2	Técnicas complementares: FT-IR e PXR.....	26
2.3.2.1	FT-IR associada a quimiometria.....	26
2.3.2.2	Difratometria de raios X por pó.....	29
3	OBJETIVO.....	30
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
4.1	MATÉRIAS-PRIMAS.....	31
4.2	EQUIPAMENTOS.....	31
4.3	MÉTODOS.....	32
4.3.1	Caracterização do cetoconazol e excipientes.....	32
4.3.1.1	Calorimetria exploratória diferencial.....	32
4.3.1.2	Termogravimetria.....	32
4.3.1.3	Espectroscopia na região do infravermelho.....	32
4.3.1.4	Aplicação da quimiometria.....	32
4.3.1.5	Difratometria de raios X por pó.....	33
4.3.2	Estudo de compatibilidade entre o cetoconazol e excipientes.....	33
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	34
5.1	CARACTERIZAÇÃO DO CETOCONAZOL.....	34
5.1.1	Análises térmicas.....	34
5.1.2	Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR).....	35
5.1.3	Difratometria de raios X.....	37
5.2	ESTUDO DE COMPATIBILIDADE DO CETOCONAZOL E EXCIPIENTES.....	38
5.2.1	Calorimetria exploratória diferencial.....	38
5.2.2	Termogravimetria e Termogravimetria Derivada.....	45

5.2.3	Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) associada a métodos quimiométricos.	59
6	CONCLUSÃO.....	64
	REFERÊNCIAS.....	65

1 INTRODUÇÃO

Estimativas revelam que 1,5 milhões de pessoas morrem a cada ano devido a infecções fúngicas invasivas (WU, DOCKENDORFF, 2018). Algumas das causas para esse número são o uso generalizado de antibióticos, uso de corticosteroides, o aumento no número de pacientes imunodeprimidos, sob efeito de fármacos imunossupressores e agentes quimioterápicos. Tais fatores tornam o organismo imunoincompetente, propiciando o surgimento de infecções fúngicas oportunistas (SILVA, 2010; ISHIJIMA et al., 2016). Os fármacos antifúngicos podem ser classificados em antibióticos, antimetabólito, azóis, alilamina. O cetoconazol foi o primeiro derivado azólico oral utilizado em clínica, sendo que atualmente possui indicação dermatológica (SILVA, 2010; PAVANI, VINOD, ANANTHA, 2017).

Ao se desenvolver uma nova formulação farmacêutica é importante realizar estudos de pré formulação (ALI et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017), incluindo avaliações referentes às características do fármaco e estudos de compatibilidade entre fármacos e excipientes (CHADHA, BHANDARI, 2014; ROSASCO et al., 2018). Uma formulação estável e eficaz é resultado de uma seleção cuidadosa dos excipientes que farão parte da forma de dosagem (FREIRE et al., 2009; MATOS et al., 2017). Estudos de estabilidade para fármacos têm por objetivo investigar as mudanças na qualidade dos medicamentos (MUTHU, FENG, 2009) e uma das formas de avaliar a estabilidade é por meio de estudos de compatibilidade fármaco: excipiente (OLIVEIRA et al., 2017). Após realizado estudos de compatibilidade é possível prever interações físicas e químicas que possam afetar a natureza química, a estabilidade e a biodisponibilidade de fármacos e conseqüentemente, a eficácia terapêutica e segurança do medicamento (DING et al., 2017; ROJEK, WESOLOWSKI, 2019).

Normalmente, para os estudos de compatibilidade, as misturas (fármaco e excipiente) são preparadas na forma binária e proporção 50:50 (m/m), para maximizar a possibilidade de observar/ocorrer interação, para posteriormente serem submetidas à análise (BLAJOVAN et al., 2016; MATOS et al., 2017; VLASE et al., 2017).

As análises térmicas têm apresentado grande destaque nos últimos anos, sendo empregadas em estudos de pré formulação, pois demandam menor quantidade de amostras e redução no tempo necessário para a caracterização de fármacos, bem como prever incompatibilidades entre fármaco e excipientes (CHADHA, BHANDARI, 2014; LIMA et al., 2014; DING et al., 2017). Muitos trabalhos da literatura utilizam análises térmicas em conjunto com outras técnicas, de modo a auxiliar nos resultados, tais como microscopia ótica, espectroscopia no infravermelho

e quimiometria e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC, *High Performance Liquid Chromatography*) (TITA et al., 2013; JULIO et al., 2013; DANIEL et al., 2013.; VERONEZ et al., 2014; TELEGINSKI et al., 2015).

A espectroscopia no infravermelho é um método analítico versátil que fornece diversas informações para fármacos, como polimorfismo, cristalinidade, a compatibilidade com excipientes e controle de qualidade em relação a fabricação. Em relação a utilização dessa técnica em estudos de compatibilidade, avalia-se modificações no espectro como indicações de possíveis interações entre os componentes. A ocorrência de bandas sobrepostas em determinados comprimentos de onda pode vir a dificultar a interpretação dos resultados (ROJEK, WESOLOWSKI, 2016). Além disso, as técnicas espectroscópicas podem gerar grandes quantidades de dados para cada amostra analisada (MOHAMED et al., 2017). Assim, destaca-se a combinação do IR com ferramentas estatísticas/matemáticas para obter melhores interpretações dos resultados (GHADERI et al., 2016; ROJEK, WESOLOWSKI, 2016). Nesse âmbito, a quimiometria destaca-se em seu uso associado a técnicas espectroscópicas, possibilitando a extração de informações a partir de conjuntos de dados e melhora na qualidade da informação espectral (DANIEL et al., 2013; ROJEK, WESOLOWSKI, 2016; MOHAMED et al., 2017). A resolução multivariada de curvas é um exemplo de como aplicar a quimiometria para analisar os dados obtidos da espectroscopia. Com essa ferramenta determina-se espectros puros presentes em uma mistura complexa de componentes e suas proporções na mistura (GELADI, 2003).

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a compatibilidade do cetoconazol (princípio ativo) com seis excipientes (amido, celulose monocristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, lactose monohidratada e povidona), através das técnicas DSC, TG/DTG e FT-IR associada à quimiometria.

2 REVISÃO DA LITERATURA

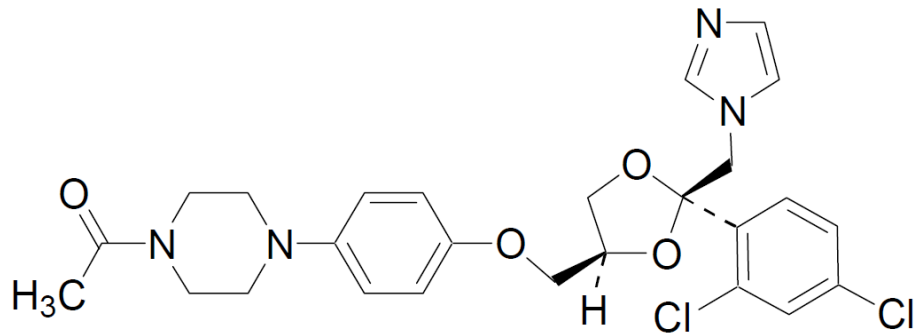
2.1 CETOCONAZOL

O primeiro fármaco azol foi relatado na literatura em 1944, porém apenas em 1958 o clormidazol começou a ser comercializado (SEQUEIRA, CABRITA, MACEDO, 2012). Anteriormente, o tratamento para fungos era realizado com medicamentos não específicos, como queratolíticos, anti-sépticos e antibióticos. Em 1951, Brown e Hazen descobriram os polienos, nistatina e anfotericina B. Porém, o uso principalmente da anfotericina B, causava diversos efeitos adversos (SILVA, 2010). Por um período, a busca por novos antifúngicos foi deixada negligenciada se comparada ao desenvolvimento dos antibióticos, pois os índices de infecções por fungos eram baixos e a falta de um alvo fúngico altamente seletivo (MAERTENS, 2004). Assim, os azóis representaram um avanço na área farmacêutica, por apresentarem atividade terapêutica contra um grande número de fungos. O miconazol, econazol e clotrimazol foram introduzidos no mercado na década de 1960 e posteriormente outros avanços para a terapia fúngica surgiram com a descoberta de outros fármacos, como o cetoconazol (MAERTENS, 2004; SEQUEIRA, CABRITA, MACEDO, 2012; PAVANI, VINOD, ANANTHA, 2017).

O cetoconazol é indicado para tratamento de infecções da pele, cabelo e mucosa, causadas por dermatófitos e/ou leveduras que não podem ser tratadas topicamente devido ao local ou extensão da lesão ou infecção profunda da pele, como dermatofitoses, pitiríase versicolor; candidíase e infecções fúngicas sistêmicas (JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, 2006). O mecanismo de ação desse fármaco é por meio da inibição do esteroide 14- α -desmetilase. Tal inibição prejudica a biossíntese do ergosterol, que é o componente principal do esteroide das membranas plasmáticas, levando ao acúmulo de 14- α -metilesteróis e coibindo o crescimento fúngico (BRUNTON, 2012; KAROLEWICZ et al., 2014; BLASS et al., 2016).

O Cetoconazol é um composto de nome químico 1-acetil-4-[4-[(2RS, 4SR)-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ylmetil)-1,3-dioxolan-4-yl]-metoxi]fenil]piperazina com fórmula empírica $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ e com peso molecular de $531,4 \text{ g.mol}^{-1}$ (BRITISH PHARMACOPEIA, 2009). Apresenta-se como um sólido branco ou quase branco, praticamente insolúvel em água, levemente solúvel em diclorometano, solúvel em metanol, moderadamente solúvel em etanol (95%) (BRITISH PHARMACOPEIA, 2009). Sua fórmula estrutural está apresentada na figura 1.

Figura 1- Estrutura química do cetoconazol.



Fonte: BRITISH PHARMACOPEIA, 2009.

Nos Estados Unidos foi aprovado em 1981, desenvolvido pela Janssen Pharmaceutica, sendo comercializado sob o nome Nizoral, sendo este o medicamento referência. Na época do seu lançamento foi o primeiro fármaco disponível para o tratamento oral de infecções fúngicas sistêmicas. O cetoconazol também pode ser incorporado em outras formas farmacêuticas como cremes, géis, aerossóis e xampus (KAROLEWICZ et al., 2014), sendo produzidas diversas formulações entre medicamento referência (tabela 1), genérico e similar.

Tabela 1 - Excipientes encontrados no comprimido Nizoral® (formulação referência).

Excipiente	Categoria
Amido de milho	Diluyente/ aglutinante
Celulose microcristalina	Diluyente
Dióxido de silício coloidal	Adsorvente/ desagregante
Estearato de magnésio	Lubrificante
Lactose monohidratada	Diluyente/ aglutinante
Povidona	Agente suspensor/ aglutinante

Fonte: JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, 2006; GIL, BRANDÃO, 2007.

2.2 ESTUDOS DE ESTABILIDADE E COMPATIBILIDADE DE FÁRMACOS: EXCIPIENTES

Ao se desenvolver uma nova formulação farmacêutica é importante realizar estudos de pré-formulação (BEZERRA et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017; ALI et al., 2018). Esses estudos englobam a caracterização físico-química do fármaco, com a avaliação de diversas propriedades, tais como verificação de polimorfos, tamanho de partículas, morfologia do pó, transição vítrea, calor específico, constante de dissociação, área de superfície, coeficiente de partição, ponto de fusão, solubilidade, estabilidade e compatibilidade. O objetivo desses estudos é obter o máximo de informações sobre o comportamento do fármaco para assim desenvolver formulações eficazes, seguras e de qualidade (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2011; CHADHA, BHANDARI, 2014). Além disso, um entendimento completo das características dos fármacos deu origem a uma área de acentuada pesquisa nas indústrias farmacêuticas para atender às premissas das agências reguladoras nos processos de aquisição de patentes, registros e aprovação de novos produtos para o mercado (ICH, 1999; FDA, 2007).

No geral, os fármacos são administrados por meio de formulações farmacêuticas, no qual são combinados com outras substâncias: os excipientes (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2011). Os excipientes possuem diversas funções em uma formulação, tais como solubilizar, suspender, diluir, emulsificar, estabilizar e flavorizar (GIL, BRANDÃO, 2007; ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2011). Assim, a escolha correta dos excipientes atua diretamente na estabilidade, bem como nas propriedades físicas e químicas de insumos farmacêuticos (GIL, BRANDÃO, 2007; ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2011).

Para a obtenção de uma formulação farmacêutica segura, eficaz e estável é necessário estudar as características físicas e químicas de todos os componentes presentes no produto final. Assim, a determinação dessas características pode ser realizada por técnicas analíticas apropriadas e isso deve ser feito no estágio inicial do desenvolvimento da formulação. Essas mesmas técnicas posteriormente serão utilizadas nos estudos de compatibilidade para a verificação da conservação das características do fármaco ao longo do desenvolvimento, e assim, garantir que o fármaco manterá suas propriedades durante o tempo de validade do medicamento (ALI et al., 2018; BERTOL et al., 2017).

A definição de estabilidade de um produto farmacêutico consiste no tempo em que se mantêm, dentro dos limites especificados e por todo o prazo de validade, as propriedades e características que possuía ao ser fabricado (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2011). Desse modo, os estudos de estabilidade para fármacos são uma importante avaliação para a qualidade

dos medicamentos (ABDALLAH, AL-GHOBASHY, LOTFY, 2015). De acordo com o ICH, Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para uso Humano, a estabilidade deve ser analisada com base em cinco aspectos: toxicológico, terapêutico, microbiológico, físico e químico, sendo que alterações nas características e propriedades de um medicamento que extrapolem os limites aceitáveis e pré-estabelecidos deixam em risco a segurança e eficácia desses produtos. Fatores extrínsecos (ambientais) e fatores intrínsecos (relacionados ao produto) podem afetar a estabilidade dos medicamentos. Fatores extrínsecos podem ser temperatura, umidade, pH, gases (oxigênio e dióxido de carbono) e luz e os fatores intrínsecos, propriedades físico-químicas dos componentes, forma farmacêutica, processo de fabricação e material de embalagem final (ICH, 2003; BRASIL, 2012).

A agências reguladoras e internacionais e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recomendam que a avaliação da estabilidade intrínseca dos fármacos seja feita por meio dos estudos de degradação forçada. Esses estudos avaliam a estabilidade química dos fármacos, permitindo identificar produtos de degradação formados e determinar as condições ambientais que poderiam proporcionar sua formação. Desse modo, é possível obter informações sobre vias de degradação do fármaco e elaborar alternativas para prolongar a vida de prateleira da formulação final (ICH, 2003; BRASIL, 2015). Outra avaliação da estabilidade química dos fármacos é na presença de excipientes, por meio de estudos de compatibilidade fármaco: excipiente (KUNASEKARAN, KRISHNAMOORTHY, 2015; ALI et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017). A partir desse estudo é possível prever interações físicas e químicas que podem afetar a natureza química, a estabilidade e a biodisponibilidade de fármacos e consequentemente, a eficácia terapêutica e segurança do medicamento (DING et al., 2017; MATOS et al., 2017; SILVA et al., 2017).

Interações físicas não envolvem reações químicas e sim alterações nos parâmetros físico-químicos dos componentes ativos como solubilidade, taxa de dissolução e a biodisponibilidade. Em alguns casos essas alterações são induzidas para aumentar a solubilidade e a biodisponibilidade do ingrediente farmacologicamente ativo (FATHIMA et al., 2011; CHADHA, BHANDARI, 2014). Já interações químicas são prejudiciais, pois envolvem reações do tipo fármaco: excipientes ou fármaco com as impurezas/resíduos presentes nos excipientes. Com isso pode-se ter a formação de outros produtos e reduzir a disponibilidade do fármaco para efeito terapêutico (CHADHA, BHANDARI, 2014; ROSASCO et al., 2018).

Nos estudos de compatibilidade, as misturas físicas (fármaco: excipiente) são na maioria dos casos binárias, para poder avaliar corretamente possíveis interações individualmente, sendo

a proporção mais comum 50:50 (m/m), para maximizar a possibilidade de observar/ocorrer interação e posteriormente são submetidas à análise (BLAJOVAN et al., 2016; SILVA et al., 2016; MATOS et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017; VLASE et al., 2017). As amostras são então submetidas às condições de estresse, como temperatura e umidades elevadas, para assim poder acelerar o processo de interações entre o fármaco e o excipiente. As interações poderão ser visualizadas a partir de indicadores, como alterações na cor, agregação da mistura em pó e modificações no estado físico (CHADHA, BHANDARI, 2014; ROSASCO et al., 2018).

2.3 TÉCNICAS ANALÍTICAS EMPREGADAS NOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE E COMPATIBILIDADE

Nos estudos de compatibilidade, os métodos termoanalíticos têm sido utilizados com frequência pelo fato de apresentarem rapidez, eficácia, confiabilidade e utilizarem uma pequena quantidade de amostra, em comparação com outros métodos. A DSC e a TG são exemplos de técnicas que se destacam cada vez mais para a rápida triagem de incompatibilidades para ingredientes farmacologicamente ativos e excipientes (TELEGINSKI et al., 2015; PIRES, MUSSED, YOSHIDA, 2017; DING et al., 2017). Com os resultados obtidos a partir de técnicas térmicas reduz-se as amostras que continuarão a ser investigadas por outras técnicas, evidenciando assim a economia de tempo obtido com o uso de tais técnicas (CHADHA, BHANDARI, 2014).

A literatura destaca que para melhor interpretação dos dados obtidos devem-se empregar outras técnicas analíticas complementares ao uso do DSC, como a FT-IR, difração de raios X por pó (PXRD, *Powder X-ray Diffraction*), HPLC e microscopia eletrônica de varredura (SEM, *Scanning Electron Microscope*) (CHADA, BHANDARI, 2014; ALI et al., 2017; ROJEK, WESOLOWSKI, 2017; ROSASCO et al., 2018).

2.3.1 Análises Térmicas

O aquecimento de um material e a observação do seu comportamento é uma forma simples para o estudo do mesmo. Nessa condição é possível obter informações sobre a natureza do material. Assim, os métodos de análises térmicas foram desenvolvidos com o objetivo de

investigar mudanças nas propriedades das amostras as quais eram submetidas a aquecimentos (HAINES, 2002).

As análises térmicas englobam um grupo de técnicas que analisam uma alteração de uma propriedade da amostra em função do tempo ou temperatura, sendo que a amostra é submetida a um programa controlado de temperatura, sob condições atmosféricas específicas (GIRON, 1986; GALLAGHER, 1998). As técnicas permitem o acompanhamento de alterações físicas ou químicas da amostra associadas aos efeitos do calor, tais como transições de fase (fusão, ebulição, sublimação, presença de solvatos, transições vítreas, congelamento, inversões de estruturas cristalinas) ou reações de desidratação, dissociação, decomposição e óxido-redução (IONASHIRO, 2004; MENDONÇA et al., 2014). Além disso, são empregadas em estudos de pureza, compatibilidade e cinética de decomposição de transição polimórfica (MENDONÇA et al., 2014). No geral, transições de fase, desidratações, reduções e certas reações de decomposição produzem efeitos endotérmicos, enquanto que cristalizações, oxidações, algumas reações de decomposição produzem efeitos exotérmicos (IONASHIRO, 2004).

Na indústria farmacêutica duas técnicas têm se destacado, o DSC e o TG/Termogravimetria Derivada (DTG), com diversas aplicabilidades, como estudos de pré formulação, controle de qualidade, determinação de pureza, caracterização de compostos e misturas (ATTIA, ABDEL-MOETY, ABDEL-HAMID, 2017).

A DSC por definição é a medição da diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, em função da temperatura e/ou tempo de aquecimento enquanto elas são submetidas a um programa controlado de temperatura (GALLAGHER, 1998; IONASHIRO, 2004; BRASIL, 2010). Existem inúmeros benefícios associados à técnica, como a necessidade de uma baixa quantidade de amostra, ampla faixa de temperatura (geralmente de -120 °C a 600 °C), a simplicidade e rapidez de medição (CRAIG, READING, 2007).

As aplicações da técnica de DSC são diversas, como na caracterização de materiais orgânicos, inorgânicos, biológicos, poliméricos, fármacos, adulteração de alimentos, entre outros (YU et al., 2017; HERMAN-LARA et al., 2017; RAIMO, 2015; HAINES, 2002). Podem ser obtidas também medidas quantitativas como capacidade calorífica, entalpia de transições, pureza, cinética química, pressão de vapor e condutividade térmica (HAINES, 2002).

Em relação ao equipamento de DSC existem dois tipos: DSC por compensação de potência e DSC por fluxo de calor (CRAIG, READING, 2007). O DSC por compensação de potência possui sensores de temperatura e aquecedores separados para a amostra e a referência. Ao ocorrer uma diferença de temperatura entre a amostra e a referência, ocorre o fornecimento de energia térmica diferencial aos aquecedores para assim mantê-los na mesma temperatura. A

potência térmica diferencial é a fonte do sinal do instrumento, estando assim relacionado com a energia dos processos endotérmicos ou exotérmicos (HAINES, 2002). O DSC por fluxo de calor recebe o sinal advindo da diferença de temperatura entre a amostra e a referência que são aquecidas no mesmo forno. Essa diferença de temperatura é então obtida a partir de sensores, os termopares contidos em um único forno (HAINES, 2002).

O desempenho dos dois tipos é bem semelhante em termos de sensibilidade e precisão, apresentando suas vantagens e desvantagens (CRAIG, READING, 2007). O DSC por compensação de potência possui um forno menor que proporciona um alcance maior para as taxas de aquecimento e resfriamento. O DSC por fluxo de calor apresenta melhor estabilidade na linha de base por possuir apenas um forno que contempla a amostra e a referência (CRAIG, READING, 2007). Nesse trabalho, as análises apresentadas foram obtidas em um DSC por fluxo de calor.

Os resultados obtidos em uma análise por DSC são exibidos na forma de curvas térmicas, no qual a diferença de temperatura entre a amostra e a referência serve de base para o cálculo do calor absorvido ou liberado pela amostra. O resultado, para transições de primeira ordem (exemplo, fusão de substâncias) é registrado na forma de picos, será negativo ($\Delta T < 0$) para os eventos endotérmicos, e positivo ($\Delta T > 0$) para os exotérmicos, modificando assim a linha de base (CANEVAROLO JR, 2003; CRAIG, READING, 2007). A área do pico é diretamente proporcional a entalpia ($J g^{-1}$) envolvida no processo. Transições vítreas, que são classificadas como transições de segunda ordem, geram degraus na linha de base, pois não há variação de entalpia e sim uma mudança na capacidade calorífica da amostra (CRAIG, READING, 2007).

As informações fornecidas a partir dos ensaios com o DSC tem se mostrado fundamental nos estudos de pré-formulação. A partir da caracterização do fármaco, excipientes e misturas binárias, é possível comparar os valores de entalpia, verificar a temperatura de início de eventos exotérmicos ou endotérmicos, aparência, desaparecimento ou mudanças de picos e assim identificar potenciais problemas de incompatibilidade, rejeitando em um estágio inicial determinado excipiente (DANIEL et al., 2013; MATOS et al., 2017; DING et al., 2017). Porém, a técnica apresenta algumas limitações para com a interpretação de seus resultados, pois durante a análise DSC as amostras são expostas à altas temperaturas, o que não é uma rotina para a formulação em condições ambientais de armazenamento. Sendo assim, podem ocorrer interações em altas temperaturas no DSC que podem não ser relevantes sob condições ambientais. Com isso, para uma interpretação correta dos dados é necessário o emprego de técnicas complementares, tais como espectroscopia no infravermelho, difração de raios X,

microscopia e cromatografia (CHADHA, BHANDARI, 2014; ALI et al., 2017; DING et al., 2017).

Em TG tem-se a medição da variação de massa de uma substância em função da temperatura, enquanto a mesma é submetida a uma programação controlada de temperatura (HAINES, 2002). Uma perda de massa poderá ser vista quando há um processo no qual um componente volátil é perdido (HAINES, 2002), sendo que essa variação de massa poderá ser estudada a uma temperatura constante, ou sob aquecimento ou resfriamento, sempre a uma taxa de aquecimento/ resfriamento fixa, além da possibilidade de se combinar esses métodos. (BROWN, 2001; HAINES, 2002).

A DTG proporciona a visualização da taxa de variação da massa em relação ao tempo (derivada $dm dt^{-1}$) registrada em função da temperatura ou tempo e comumente caso haja reações sobrepostas aparecerão na forma de picos duplos (BROWN, 2001; HAINES, 2002). A curva de DTG apenas apresenta os dados da curva de TG de uma forma diferente, possibilitando uma melhora na visualização das informações, na qual pontos importantes dificilmente observado no TG apresentam-se mais nitidamente em gráficos DTG. Além disso, a área do pico sob a curva DTG é diretamente proporcional à variação de massa (CANEVAROLO JR, 2003).

A técnica TG vem sendo utilizada também em estudos de caracterização, pureza, identificação de polimorfismo, avaliação da presença de água de adsorção, decomposição térmica de fármacos e formulações (MENDONÇA et al., 2014; ROJEK, WESOLOWSKI, 2017). Além disso, o processamento rápido, baixa quantidade utilizada de amostra e facilidade de detecção de interações fármaco excipiente são vantagens que corroboram para o uso dessa técnica na área farmacêutica (MATOS et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017; ALI et al., 2018).

Teleginski e colaboradores (2015) utilizou o DSC para verificar a compatibilidade do fluconazol com diversos excipientes, celulose microcristalina, estearato de magnésio, manitol lactose anidro, lactose monohidratada, lauril sulfato de sódio, dióxido de sílcio, croscarmelose sódica, amido, hidrogenofosfato de cálcio dihidratado e polvinilpirrolidona K30. Com essa análise inicial, foram encontradas duas interações com os excipientes, celulose microcristalina e hidrogenofosfato de cálcio dihidratado. Contudo, as mesmas não foram confirmadas por técnicas complementares, FT-IR, PXRD e SEM.

Bertol e colaboradores (2017) estudaram a compatibilidade do fármaco alogliptina e excipientes, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e manitol. Com as análises realizados no DSC foi constatada possíveis interações com manitol e estearato de magnésio. A partir das análises complementares com FT-IR, PXRD e microscopia de estágio quente, nenhuma incompatibilidade foi detectada.

Ali e colaboradores (2018) realizaram o estudo de compatibilidade do fármaco teneligliptina e excipientes, estearato de magnésio, amido glicolato de sódio, croscarmelose sódica, amido pré-gelatinizado e celulose microcristalina, com as técnicas térmicas, DSC e TG e como técnicas complementares, PXR, microscopia ótica, FT-IR e cromatografia líquida acoplada ao espectrômetro de massas. Com base nos resultados do DSC forma encontrados interações com todos os excipientes, porém ao realizar a análise por meio do teste de estresse isotérmico (cromatografia líquida), as incompatibilidades confirmadas foram com os excipientes croscarmelose sódica e amido glicolato de sódio.

2.3.2 Técnicas complementares: FT-IR e PXR

2.3.2.1 FT-IR associada a quimiometria

A espectroscopia no infravermelho médio refere-se à região de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2007). A radiação nessa região não possui energia suficiente para causar transições eletrônicas, apenas é possível transições nos estados vibracionais e rotacionais associados com o estado eletrônico fundamental das moléculas (SKOOG et al., 2006).

A técnica fundamenta-se nas vibrações moleculares, sendo que o processo de absorção da radiação pela molécula é quantizado. Ao absorverem a radiação, as moléculas são excitadas para atingir um estado de maior energia. Essa mudança de nível de energia é representada no espectro vibracional por uma série de bandas. A frequência ou comprimento de onda correspondente a cada absorção depende das massas relativas dos átomos, das constantes de força das ligações e da geometria dos átomos. No processo de absorção, apenas são absorvidas as frequências de radiação no infravermelho que equivalem às frequências vibracionais naturais da molécula em questão. Além disso, a energia absorvida possibilita aumentar a amplitude dos movimentos vibracionais das ligações na molécula (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2007; PAVIA et al., 2013).

A utilização para caracterização de compostos ganha destaque pois cada frequência de vibração está relacionada a um grupo funcional específico. Além disso, certos grupos de átomos dão origem a bandas características que ocorrem com mais e menos frequência. Sendo assim, o espectro obtido para cada composto, quando puro, pode ser considerado uma impressão

digital da molécula, possibilitando sua identificação (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2007; PAVIA et al., 2013).

É comumente utilizada para a visualização do comportamento do estado sólido de ingrediente farmacologicamente ativo, tanto individual como em formulações, análises de pureza, polimorfismo, cristalinidade, compatibilidade com excipientes e controle de qualidade. (ROJEK, WESOLOWSKI, 2016; CHADHA, BHANDARI, 2014; SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2007). Nos estudos de compatibilidade, a avaliação da interação se dá por meio do espectro obtido para a mistura binária em comparação com os espectros dos componentes puros (ROJEK, WESOLOWSKI, 2019). Espera-se que para a mistura binária, o espectro seja a soma dos espectros dos compostos puros. Porém, a ocorrência de bandas sobrepostas em determinados comprimentos de onda pode vir a dificultar a interpretação dos resultados (ROJEK, WESOLOWSKI, 2016). Além disso, as técnicas espectroscópicas podem gerar grandes quantidades de dados para cada amostra analisada, tendo-se uma complexa interpretação (BANAS et al., 2017; MOHAMED et al., 2017). Assim, destaca-se a necessidade de se combinar os resultados obtidos através do IR com ferramentas quimiométricas para obter melhores interpretações dos resultados (GHADERI et al., 2016; ROJEK, WESOLOWSKI, 2016; BANAS et al., 2017). Nesse âmbito, a quimiometria vêm ganhando destaque em seu uso associado às técnicas espectroscópicas (DANIEL et al., 2013; ROJEK, WESOLOWSKI, 2016; MOHAMED et al., 2017).

A quimiometria é uma área da química que utiliza métodos matemáticos e estatísticos para projetar ou selecionar, da melhor forma, procedimentos e experimentos e para a análise de dados, a fim de obter o máximo de informação química (OTTO, 2007). Os relatos sobre o início do uso da quimiometria datam na primeira metade da década de 70, porém sua utilização se estabeleceu quando os recursos computacionais se tornaram disponíveis. Assim, com os avanços computacionais, houve um crescente interesse pela aplicação da quimiometria para a resolução de dados complexos (GELADI, 2003; BARROS NETO, SCARMINIO, BRUNS, 2006).

Ao relacionar as técnicas analíticas com os métodos quimiométricos disponíveis, com a utilização de uma análise multivariada de dados, pode-se realizar estudos qualitativos (análise exploratória e identificação de amostra anômalas) e quantitativos (modelos de calibração e predição) (CATELANI, 2017).

A maior parte dos trabalhos que envolvem quimiometria se faz por meio da coleta de uma matriz de dados e a extração de informações significativas de amostras e variáveis (GELADI, 2003). A matriz de dados é resultante da análise para cada mostra e podem ser expressas de

várias maneiras: concentrações, alturas de picos, integrais, absorbâncias, correntes de detecção, contagem de partículas, entre outros (MARÇO et al., 2014). Tal matriz será representada pelas variáveis K medidas para a amostra I , sendo de tamanho $I \times K$. Tal matriz é característica dos métodos de calibração multivariada, no qual duas ou mais medidas instrumentais estão relacionadas com a amostra de interesse. A calibração multivariada é a aplicação mais bem-sucedida através da combinação da quimiometria com dados espectrais (GELADI, 2003).

As análises multivariadas de dados trata-se de ferramentas valiosas para extração de resultados significativos de conjuntos de dados com grande quantidade de variáveis, assim como dados espectrais (BANAS et al., 2017). Nesse contexto, os métodos de MCR são um exemplo de como aplicar a quimiometria para analisar os dados obtidos da espectroscopia. O MCR tem por objetivo resolver misturas de sinais, de modo a recuperar todos os valores de concentração relativa e os espectros puros dos componentes relacionados a essas concentrações na amostra (MARÇO et al., 2014).

De modo geral, o modelo matemático do MCR pode ser expresso pela Equação 1 (JAUMOT, JUAN, TAULER, 2015):

$$\mathbf{D} = \mathbf{CS}^T + \mathbf{E} \quad (1)$$

Onde \mathbf{D} é a matriz com os dados espectrais, \mathbf{C} as concentrações e \mathbf{S}^T os perfis espectrais puros informados na construção do modelo. O sobrescrito T expressa a transposta da matriz \mathbf{S} . \mathbf{E} representa a matriz de resíduos que não são explicados pelo modelo e de forma ideal deve ser aproximadamente do valor do erro experimental (MARÇO et al., 2014; JAUMOT, JUAN, TAULER, 2015).

O MCR-ALS realiza a resolução da Equação 1 de forma iterativa com mínimos quadrados alternantes e assim apresentar o melhor ajuste. Dessa forma, uma otimização faz a recuperação dos perfis de concentração individuais e espectros puros dos componentes que elucidam da melhor forma a variância dos dados observados. No decorrer da otimização, restrições podem ser aplicadas, como a não negatividade, uni-modalidade, fechamento e inclusão de modelos pré-definidos. Essas restrições são necessárias pelo fato de se ter diversas formas de aplicação do MCR e que pode gerar resultados diferentes ligados à decomposição da análise de uma matriz de dados bilineares (MARÇO et al., 2014).

Ao aplicar o MCR-ALS é possível determinar os espectros puros presentes em uma mistura complexa de componentes e as proporções de cada componente na mistura (GELADI, 2003),

possibilitando, no contexto desse trabalho, analisar a ocorrência de possíveis incompatibilidades entre o fármaco cetoconazol e os excipientes utilizados em sua produção.

2.3.2.2 Difractometria de raios X por pó

A PXRD está diretamente relacionada à distância que separa os planos em um cristal, satisfazendo à lei de Bragg. Assim, no momento em que um feixe de raios X incidir sobre um cristal constituído de planos atômicos consecutivos acontecerá a difração, gerando assim um ângulo característico. Cada plano de difração, suas distâncias interplanares e as densidades dos átomos ou elétrons no plano cristalino são características únicas a cada cristal, bem como o padrão de difração gerado (PRADO, ROCHA, 2015). A difratometria de raios X é uma das principais técnicas de caracterização de estruturas cristalinas (CHATTERJEE, 2001).

A difratometria de raios X vem ganhando destaque na indústria farmacêutica por ser uma técnica utilizada na etapa de caracterização de fármacos (HANEED et al., 2018). Informações sobre a estrutura cristalina de princípios ativos possibilitam a escolha adequada de formas sólidas com as características desejadas ao uso farmacêutico. Os fármacos podem apresentar diferentes estruturas cristalinas, com isso o polimorfismo vem sendo uma grande preocupação para a indústria farmacêutica. Diferentes polimorfos ou a ocorrência de uma transição polimórfica podem resultar em diferentes propriedades físico-químicas como também a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica (KULSHRESTHA, JOSHIPURA, 2013; HANEED et al., 2018; FREITAS et al., 2017). A técnica produz um padrão de difração para cada composto, que pode ser considerada uma impressão digital, possibilitando assim o rastreamento de polimorfos durante a descoberta de novos fármacos, o desenvolvimento de novas formulações e produção (MOURA et al., 2017).

Na literatura, diversos autores utilizaram a técnica para a caracterização da estrutura cristalina de fármacos e caracterização de polimorfos (HANEED et al., 2018; MOURA et al., 2017; LIMA et al., 2015; SILVA et al., 2016; DANIEL et al., 2013).

3 OBJETIVO

Os objetivos deste trabalho foram a caracterização físico-química do cetoconazol e a obtenção de dados sobre a estabilidade deste fármaco em sua formulação, por meio do estudo de compatibilidade com excipientes, com a utilização de diversas técnicas analíticas.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterização físico-química do cetoconazol pelas técnicas de DSC, TG/DTG, FT-IR e PXRD.
- Estudo de compatibilidade do cetoconazol com excipientes farmacêuticos utilizando as técnicas de DSC, TG/DTG e FT-IR associada ao método químimétrico MCR-ALS.
- Determinar quais excipientes apresentam incompatibilidade com este fármaco.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais necessários para a realização deste trabalho encontram-se disponíveis no Laboratório de Análise e Caracterização de Fármacos (LACFar) da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).

4.1 MATÉRIAS-PRIMAS

As amostras do fármaco foram adquiridas em uma farmácia de manipulação da cidade de Alfenas-MG. Os excipientes selecionados para o estudo foram: amido de milho, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, lactose monohidratada e povidona, todos adquiridos de fornecedores qualificados.

4.2 EQUIPAMENTOS

- Balança analítica AY220 Shimadzu utilizada durante o preparo das amostras para pesagem das matérias-primas;
- Célula Calorimétrica DSC Q20 (TA Instruments) do Laboratório Interdisciplinar de Química (LabiQ), UNIFAL;
- Termobalança TG/DTA7300 (Hitachi, Canadá) do LACFar, UNIFAL;
- Espectrômetro de infravermelho Nicolet iS50 FTIR acoplado a Pike Gladi ATR Technologies (Thermo Scientific, EUA) do LACFar, UNIFAL;
- Difratorômetro de raio- X Ultima IV (Rigaku diffractometer, Japão) do Laboratório de Cristalografia, UNIFAL.

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Caracterização do cetoconazol e excipientes

4.3.1.1 Calorimetria exploratória diferencial

A análise por DSC foi realizada utilizando aproximadamente 2 mg de amostra, submetidas sob aquecimento até 200 °C, em atmosfera inerte de nitrogênio, fluxo de N₂ de 50 mL min⁻¹, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ e acondicionada em cadinho de alumínio herméticos. Para a calibração da temperatura do equipamento utilizou-se padrão de Índio metálico.

4.3.1.2 Termogravimetria

A análise por TG foi realizada utilizando aproximadamente 5 mg de amostra, submetidas sob aquecimento de 40 à 900 °C, em atmosfera inerte de nitrogênio, fluxo de N₂ de 50 mL min⁻¹, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ e acondicionada em cadinho de alumina aberto. Para a calibração da temperatura do equipamento utilizou-se padrão de Índio metálico e para calibração da massa foi utilizado um peso de calibração de alumina.

4.3.1.3 Espectroscopia na região do infravermelho

As bandas de absorção características da estrutura química do fármaco foram obtidas por FTIR na faixa de 4000 a 400 cm⁻¹, 32 varreduras e resolução de 4 cm⁻¹, faixa de temperatura 25 a 250 °C, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ e obtenção espectral a cada 7 °C.

4.3.1.4 Aplicação da quimiometria

Após a obtenção dos dados espectrais obtidos por FTIR em temperatura dinâmica, a ferramenta quimiométrica MCR – ALS, obtida através de uma rotina (JAUMOT, JUAN, TAULER, 2015) em Matlab R2015a (Mathworks, Natick, EUA) foi aplicada em regiões espectrais pré-selecionadas (região de impressão digital do cetoconazol), sem a utilização de pré-processamentos.

4.3.1.5 Difractometria de raios X por pó

As medidas de PXRD foram realizadas no difratômetro automático de pó da marca Rigaku modelo ULTIMA IV do Laboratório de Cristalografia na UNIFAL-MG. Durante os experimentos foi empregado a radiação $\text{CuK}\alpha$ (tubo selado) usando ótica instrumental de feixe paralelo. A medida foi realizada no modo contínuo com velocidade de varredura $1,0^\circ 2\theta/\text{min}$, entre 3 a $50^\circ 2\theta$, gravando-se a contagem a cada $0,02^\circ 2\theta$. Foi usando uma voltagem de 40kV e corrente de 30mA .

4.3.2 Estudo de compatibilidade entre o cetoconazol e excipientes

Para o desenvolvimento dos estudos de compatibilidade entre o fármaco e os excipientes selecionados foram preparadas misturas binárias na proporção 50:50 (m/m) fármaco- excipiente com a finalidade de maximizar a probabilidade de interação entre os componentes. Para o preparo das misturas binárias foram pesadas quantidades iguais em massa do fármaco e excipientes, em suas formas puras e posteriormente submetidas à homogeneização manual com almofariz de ágata e pistilo por 5 minutos. Após o preparo, as amostras foram imediatamente analisadas.

O estudo de compatibilidade foi realizado por meio de análises das curvas DSC e TG/DTG, nas condições descritas no item anterior. Os resultados das misturas binárias foram comparados com os dados das substâncias puras. A incompatibilidade foi observada pelo surgimento, desaparecimento ou modificação de picos, alterações de entalpia nas curvas térmicas e modificação nos perfis térmicos (CHADHA, BHANDARI, 2014). Além disso, com os perfis térmicos dos componentes puros obtidos por meio do TG/DTG, foi construída uma curva simulada da mistura binária, empregando a média dos perfis térmicos do cetoconazol com cada excipiente (DANIEL, 2018). Uma avaliação da similaridade entre as curvas das misturas binária experimental e simulada foi realizada por meio do coeficiente de Pearson.

As misturas também foram analisadas por espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier com auxílio da quimiometria para avaliação e confirmação das possíveis interações entre o fármaco e os excipientes.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

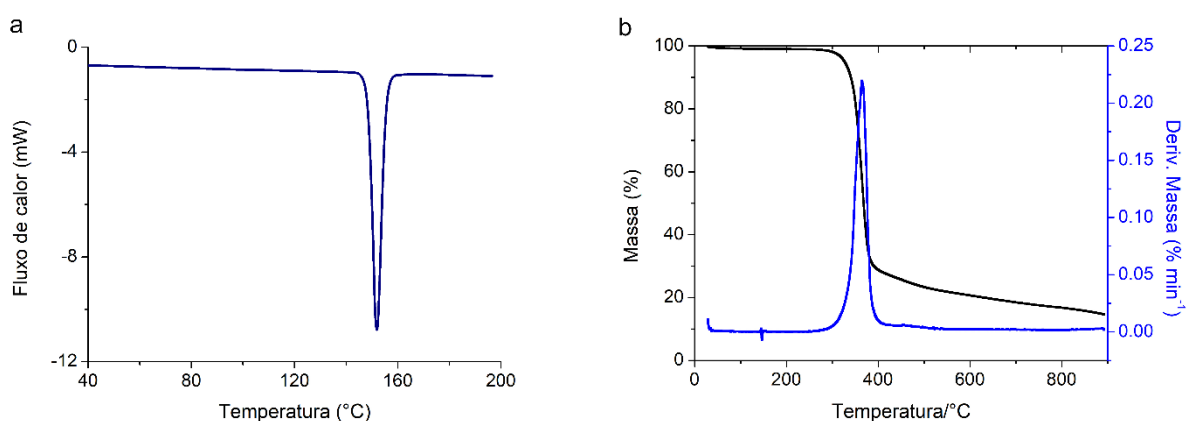
5.1 CARACTERIZAÇÃO DO CETOCONAZOL

5.1.1 Análises térmicas

A Figura 2 apresenta as curvas térmicas obtidas para o cetoconazol. A curva DSC apresentou um pico endotérmico com T_{onset} (temperatura de extrapolação do início do pico) em 149,22°C, T_{peak} (temperatura do pico) em 151,88°C e T_{endset} (temperatura de extrapolação do final do pico) em 159,20°C. Ao consultar a literatura, verifica-se que esse evento corresponde à fusão do cetoconazol, intervalo de 148 a 152°C (United States Pharmacopeial Convention, 2008; KAROLEWICZ et al., 2014; MARCINIEC, KOZAK, DETLAFF, 2004). Além disso, observando-se a curva TG não há perda de massa nesta faixa de temperatura. A entalpia de fusão (ΔH_f) foi de 107,8 J g⁻¹.

A curva de DTG apresenta um pico referente ao único evento de perda de massa observado na curva TG, na faixa de 285-405°C correspondente a 70% de massa. Desse modo, o cetoconazol apresenta estabilidade térmica até 285°C, após isso ocorre sua decomposição. De acordo com Gomes e colaboradores (2008), um segundo estágio de perda de massa pode ser considerado, sendo assim na faixa de 405- 900°C correspondente a 15% de massa e residual de 15% em massa.

Figura 2 - Análise térmica do cetoconazol, onde (a)DSC e (b)TG/DTG.

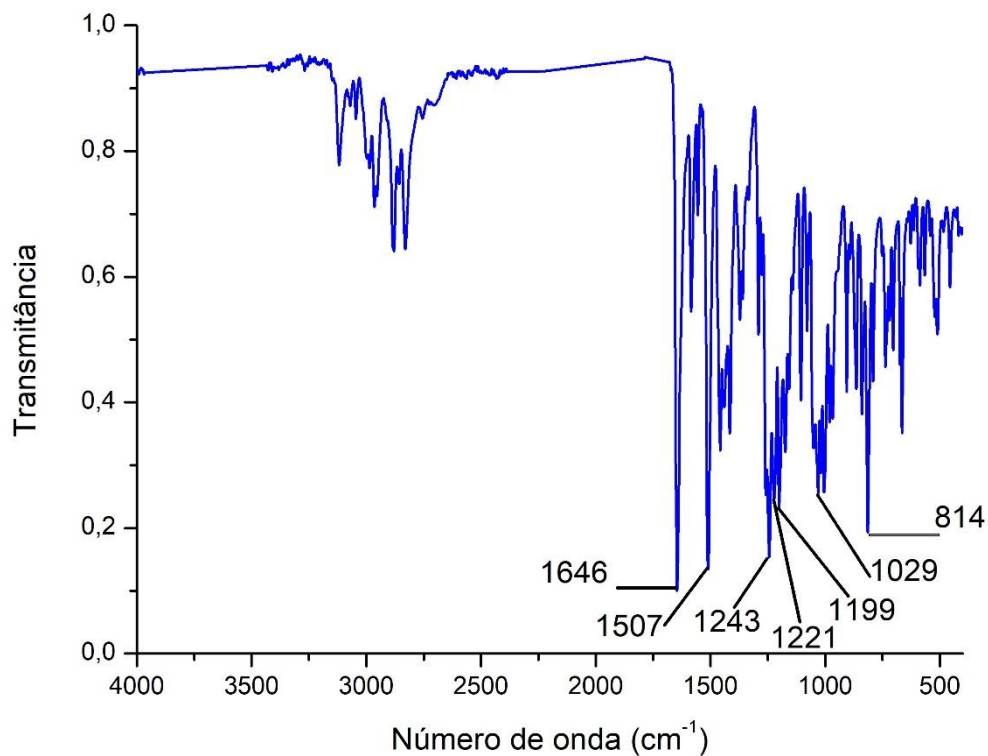


Fonte: do Autor.

5.1.2 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR)

A figura 3 apresenta o espectro de infravermelho do cetoconazol obtido à temperatura ambiente, com as bandas características dos grupos funcionais da molécula, descritas na Tabela 2. Os valores de transmitância foram normalizados. O espectro foi compatível com dados da literatura (KAROLEWICZ et al., 2014; VERAS et al., 2016; KAKKAR et al., 2015).

Figura 3 - Espectro de absorção no infravermelho na faixa de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} do cetoconazol.



Fonte: do Autor.

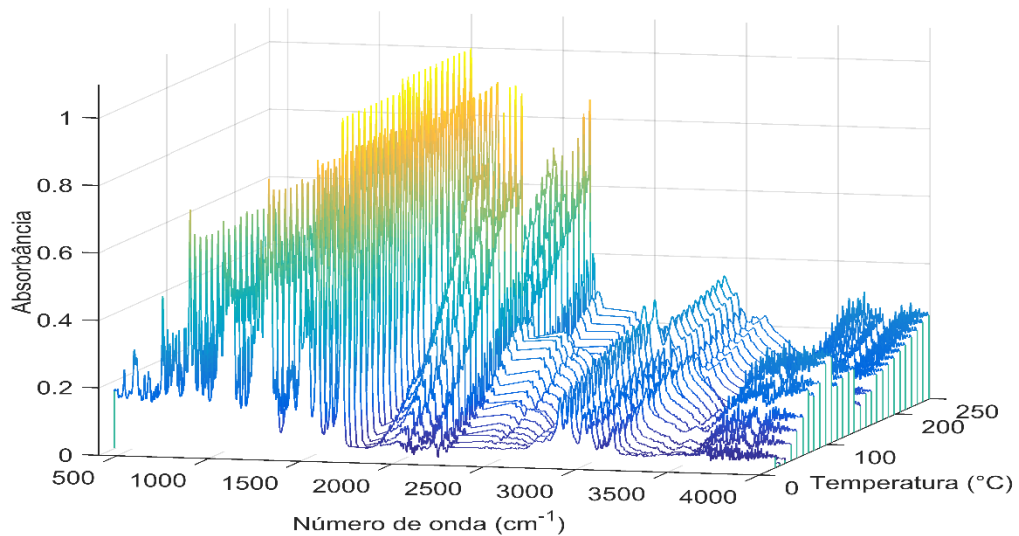
Tabela 2 - Bandas de absorção no infravermelho do cetoconazol.

Número de onda (cm⁻¹)	Grupo correspondente
1646	Estiramento axial C=O carbonila
1507	Estiramento C=C anel aromático
1243	Estiramento C-O éter cíclico
1199, 1221	Estiramento axial C-N amina
1029	Estiramento C-O éter alifático
814	Estiramento C-Cl

Fonte: SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2007.

Além do espectro apresentado na figura 3, atribuição realizada a temperatura ambiente, utilizou-se um programa de aquecimento para obter sucessivos espectros na faixa de temperatura de 25 a 250 °C para avaliar mudanças na estrutura química do cetoconazol, em função do aumento de temperatura. Os espectros foram obtidos a cada 7 °C, com razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹. A figura 4 apresenta os espectros obtidos no intervalo de temperatura avaliado. Para as bandas atribuídas aos grupamentos C-O de éter cíclico e C-N de amina, presentes na estrutura do fármaco, é possível verificar que até a temperatura de 148°C ocorre uma baixa variação em relação a absorbância, o que não é verificado para outras bandas características do fármaco, onde são apresentados intervalos de temperatura com maior variação e outros com menor variação de absorbância. Além disso, após essa temperatura é verificado alterações em relação a absorbância, pois a essa temperatura ocorre o evento de fusão do cetoconazol. Posteriormente, a análise em relação a possíveis interações do cetoconazol com excipientes foi realizada através da observação de alterações no espectro na região de 1087 a 1250 cm⁻¹, correspondente a região do grupamento C-O de éter cíclico e C-N de amina.

Figura 4 - Espectros infravermelho do cetoconazol, na faixa de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} , 32 varreduras com resolução de 4 cm^{-1} , no intervalo de 25-250°C.

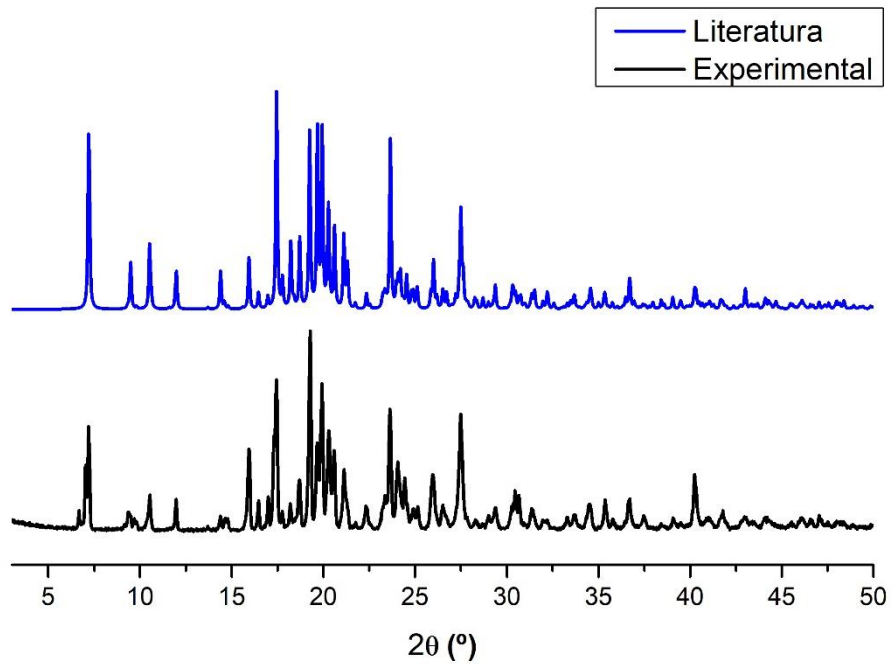


Fonte: do Autor

5.1.3 Difractometria de raios X

A última técnica utilizada para caracterizar o fármaco foi PRXD. A figura 5 apresenta tanto o difratograma de raios X do cetoconazol obtido experimentalmente e como também o difratograma retirado na base de dados Mercury (Literatura). Os com picos difratométricos característicos são 7,19; 9,41; 10,53; 11,97; 15,91; 17,48; 19,25; 19,94; 20,34; 21,17; 23,58 e 27,52 $^{\circ}$ (2θ). Esse padrão de difração é compatível com o descrito na literatura para a mistura racêmica. Além disso, a literatura destaca que clinicamente o cetoconazol é administrado nessa forma de mistura racêmica (enantiômeros + e -) (PEETERS, BLATON, RANTER, 1979; KAROLEWICZ et al., 2014).

Figura 5 - Difratoograma de raios X do cetoconazol experimental versus da literatura.



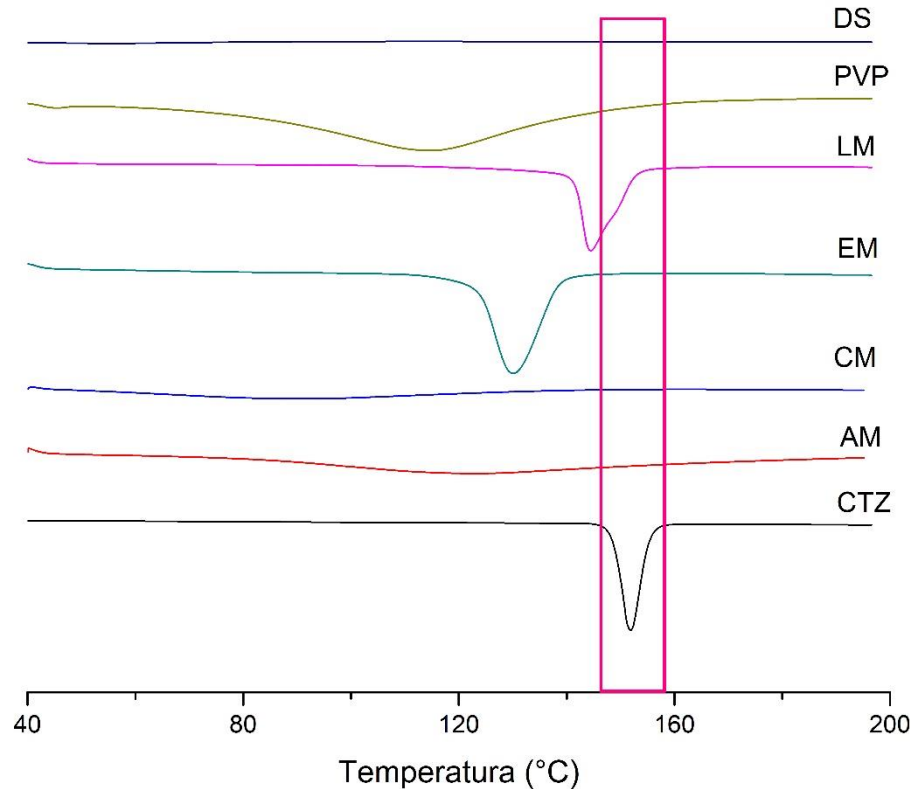
Fonte: do Autor.

5.2 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE DO CETOCONAZOL E EXCIPIENTES

5.2.1 Calorimetria exploratória diferencial

As curvas DSC obtidas para o cetoconazol e os excipientes testados estão apresentadas na figura 6. Cada curva exibe um comportamento característico de cada composto. A região destacada compreende a faixa de fusão do fármaco em estudo.

Figura 6 - Curvas DSC do CTZ e de cada excipiente isolado, onde: dióxido de silício coloidal (DS), povidona (PVP), lactose monohidratada (LM), estearato de magnésio (EM), celulose microcristalina (CM), amido de milho (AM).

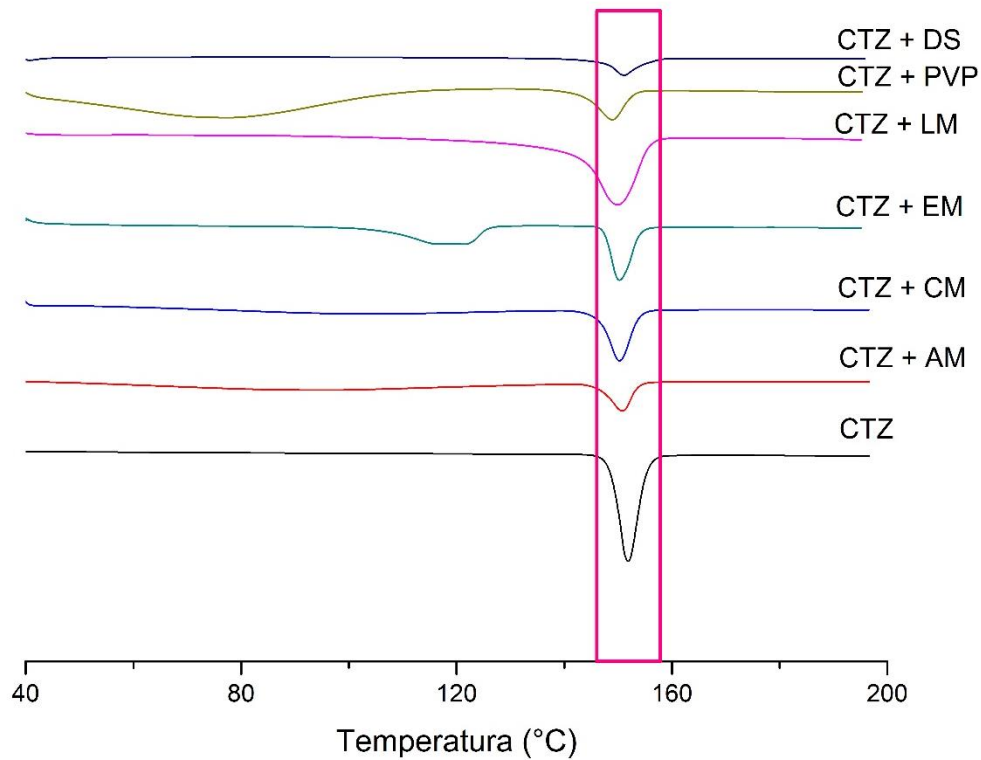


Fonte: do Autor.

Observa-se que na faixa de fusão (148 a 152°C) do cetozonazol não se sobrepõe a eventos térmicos dos excipientes, exceto para a lactose. Desse modo, possíveis interações entre os componentes das misturas binárias foram analisadas comparando-se os perfis térmicos das misturas com o perfil térmico do fármaco isolado. O deslocamento e o desaparecimento do pico correspondente ao ponto de fusão, o surgimento de um novo pico (exotérmico ou endotérmico) e/ou variações nas entalpias de reação indicam incompatibilidade dos componentes (CHADHA, BHADARI, 2014; ALI et al., 2017).

Os valores esperados para o T_{onset} e ΔH_f do fármaco nas misturas são 149,22°C e 53,9 J g⁻¹, respectivamente, pois em cada mistura binária 50:50 (m/m), a quantidade em massa do fármaco encontra-se reduzida à metade, assim, espera-se que o valor da entalpia nas misturas reduza-se à metade. Na figura 7, estão apresentados os resultados obtidos para as curvas DSC das misturas binárias e na tabela 3 os correspondentes T_{onset} e ΔH_f para cada mistura, com os valores médios \pm o desvio padrão obtido para cada triplicata.

Figura 7 - Curvas DSC do cetoconazol CTZ e das misturas binárias fármaco: excipiente.



Fonte: do Autor.

Tabela 3 - Dados térmicos obtidos por DSC do evento de fusão do cetoconazol nas diferentes misturas físicas (n=3).

Amostras	Média ± Desvio padrão	
	T_{onset} (°C)	ΔH_f (J g ⁻¹)
Cetoconazol CTZ	149,22±0,30	53,9±0,24
CTZ + dióxido de silício coloidal	147,40±0,29	26,77±0,12
CTZ + povidona	143,23±0,28	41,00±0,18
CTZ + lactose monohidratada	142,74±0,28	167,00±0,24
CTZ + estearato de magnésio	147,47±0,30	54,40±0,20
CTZ + celulose microcristalina	146,53±0,29	49,78±0,22
CTZ + amido de milho	146,55±0,29	31,12±0,14

Fonte: do Autor.

De acordo com a Tabela 3, pode-se verificar que para todas as misturas houve deslocamento do evento de fusão do CTZ (em torno de 148 °C) para temperaturas inferiores.

Essas reduções se mostraram estatisticamente diferentes por meio do teste-*t* de Student, por meio do qual comparou-se os valores de T_{onset} médios para $p < 0.05$.

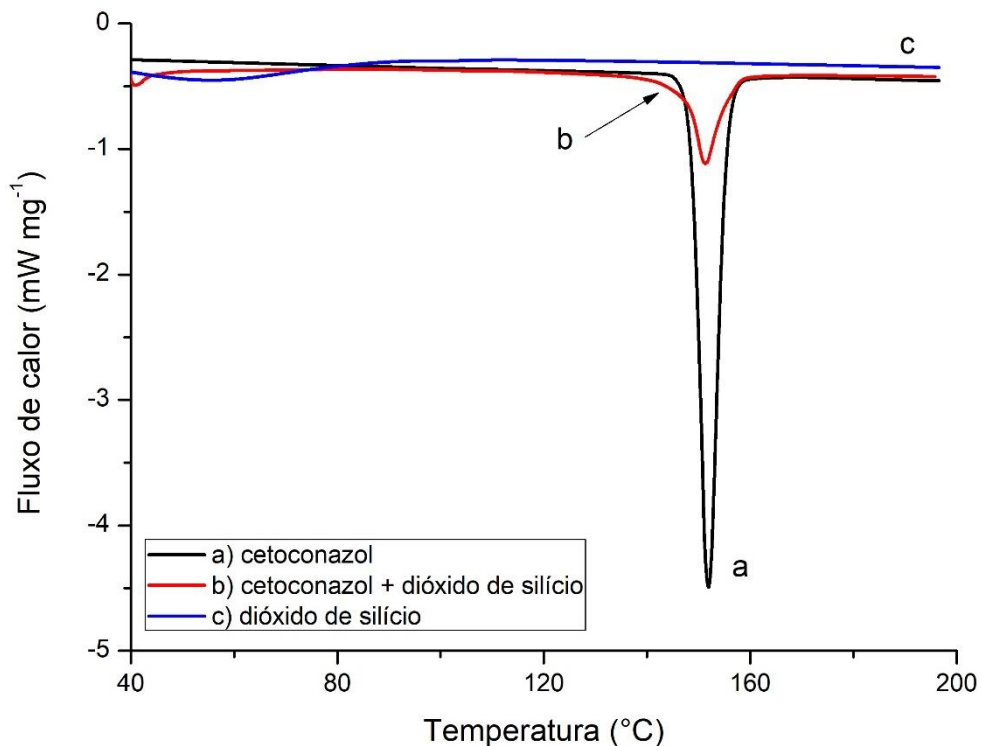
Para as misturas com celulose microcristalina e estearato de magnésio, a redução no valor de T_{onset} pode representar uma interação física entre os elementos das misturas, mas não necessariamente uma incompatibilidade, pelo fato dos valores de entalpia médio para essas misturas ser estatisticamente igual ao encontrado para o CTZ isolado. Isso foi confirmado por meio do teste-*t* de Student, por meio do qual comparou-se os valores de entalpia médios correspondente a fusão para $p < 0.05$.

Já para o restante das misturas contendo os seguintes excipientes, dióxido de silício coloidal, povidona e amido de milho foi possível observar alterações mais significativas para a entalpia de reação esperada, como pode ser visto na Figura 7 e Tabela 3. Tais comportamentos indicam uma possível incompatibilidade química entre o CTZ e cada um desses excipientes, o que pode ocasionar a inativação total ou perda parcial da atividade farmacológica do fármaco.

Já a mistura com lactose monohidratada não foi possível avaliar a partir da técnica DSC se ocorreu incompatibilidade, pois a lactose pura apresentou um evento endotérmico próximo a faixa de fusão do cetoconazol. Dessa forma, ao analisar a mistura do cetoconazol com esse excipiente ocorreu a sobreposição desse evento com o evento de fusão do fármaco, de tal forma que pode ser observado um valor maior de entalpia de fusão em comparação com as outras misturas. Assim, se faz necessário uma avaliação a partir de outra técnica.

O dióxido de silício coloidal é classificado como adsorvente, suspensor, desagregante, viscosificante e deslizante. Em formulações sólidas é comumente empregado para facilitar o preenchimento das câmaras de compressão, proporcionando a fluidez do pó (GIL, BRANDÃO, 2007). Interações de diferentes fármacos e este excipiente, tais como diazepam, citrato de sildenafil e levodopa, estão detalhados na literatura (MATOS et al., 2017; JULIO et al., 2013; LEDETI et al., 2017). Na faixa de temperatura de estudo, 40 a 200°C, o dióxido de silício coloidal não apresenta nenhum evento endotérmico/exotérmico, mantendo-se termodinamicamente estável, como pode ser visto na figura 8. Segundo Ledeti e colaboradores (2017), o dióxido de silício coloidal é considerado um excipiente totalmente inerte. A curva DSC da mistura CTZ- dióxido de silício coloidal 50:50 (m/m) apresentou um evento endotérmico em 151,10 °C, relativo à fusão do CTZ. Ao sobrepor as curvas do CTZ, dióxido de silício coloidal e mistura binária torna evidente a diminuição no valor da entalpia de fusão, sugerindo uma interação entre os componentes na mistura que deve ser investigada por meio de outras técnicas.

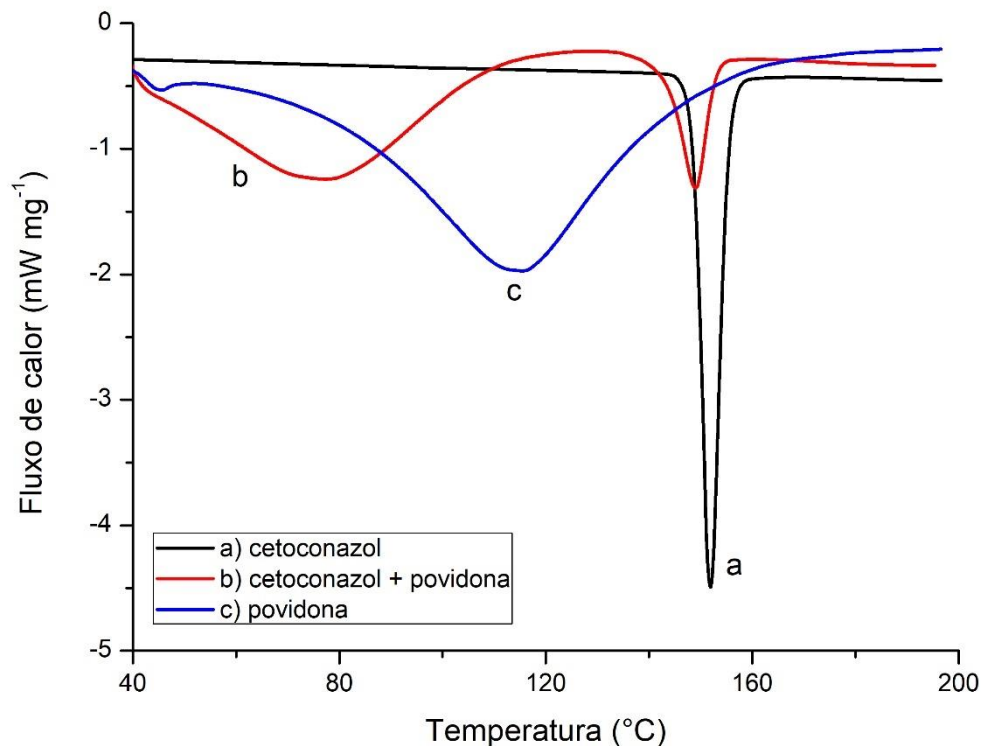
Figura 8 - Curvas DSC do cetoconazol, dióxido de silício coloidal e mistura binária.



Fonte: do Autor.

Polivinilpirrolidona ou povidona é um polímero utilizado como aglutinante em comprimidos obtidos por via úmida e também como revestimento de formas sólidas (GIL, BRANDÃO, 2007). Na literatura encontra-se interações relatadas entre a povidona e diferentes fármacos, tais como citrato de dietilcarbamazina, levodopa e ácido lipóico (CHAVES et al., 2013; LEDETI et al., 2017; SILVA et al., 2016). O comportamento térmico da povidona apresenta um amplo evento endotérmico devido à evaporação de água em torno de 120 °C. De acordo com Peres-Filho e colaboradores (2011), a povidona exibe um comportamento típico de substância amorfa higroscópica. A curva DSC da mistura binária CTZ- povidona 50:50 (m/m) exibiu o evento endotérmico correspondente à fusão do CTZ deslocado para uma temperatura mais baixa, 148,91°C. Esse deslocamento é verificado ao realizar a sobreposição das curvas dos compostos puros juntamente com a mistura binária (Figura 9). Além disso, houve uma redução de aproximadamente 23% no valor esperado para a entalpia. Assim, esse comportamento sugere algum tipo de interação entre o fármaco e o excipiente.

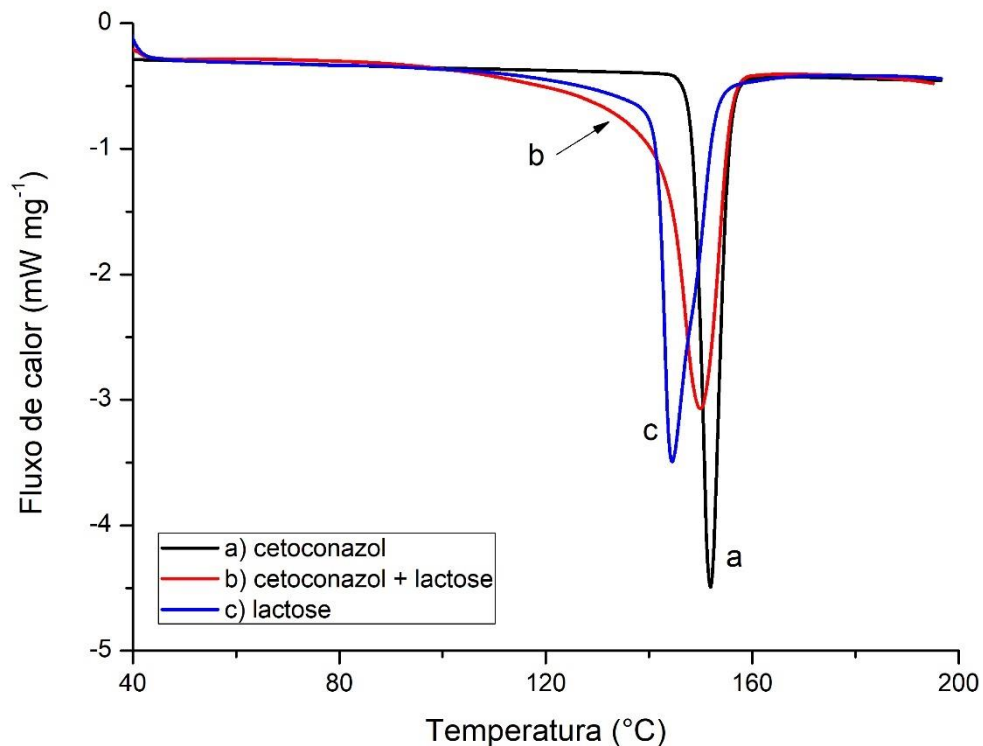
Figura 9 - Curvas DSC do cetoconazol, povidona e mistura binária.



Fonte: do Autor.

A lactose é um dos diluentes mais empregados em formulações sólidas, além de ser um bom aglutinante e desagregante devido a sua boa compressibilidade e elevada hidrossolubilidade (GIL, BRANDÃO, 2007). Esse excipiente, quando na presença de fármacos contendo amins primárias e secundárias, pode desencadear reações químicas, a chamada reação de Maillard, sendo esta responsável por um grande número de incompatibilidades fármacos- excipientes (BHARATE, BHARATE, BAJAJ, 2010). De acordo com Ledeti e colaboradores (2018), a lactose apresenta um evento endotérmico, com T_{onset} em 141.6 °C, relativo à sua desidratação, como pode ser visto na figura 10. Sendo assim, ocorreu uma sobreposição dos eventos da lactose com o cetoconazol puros. Nesse caso, como já foi citado anteriormente, não é possível avaliar a partir dessa técnica se ocorreu incompatibilidade, sendo necessário uma avaliação particular com outra técnica.

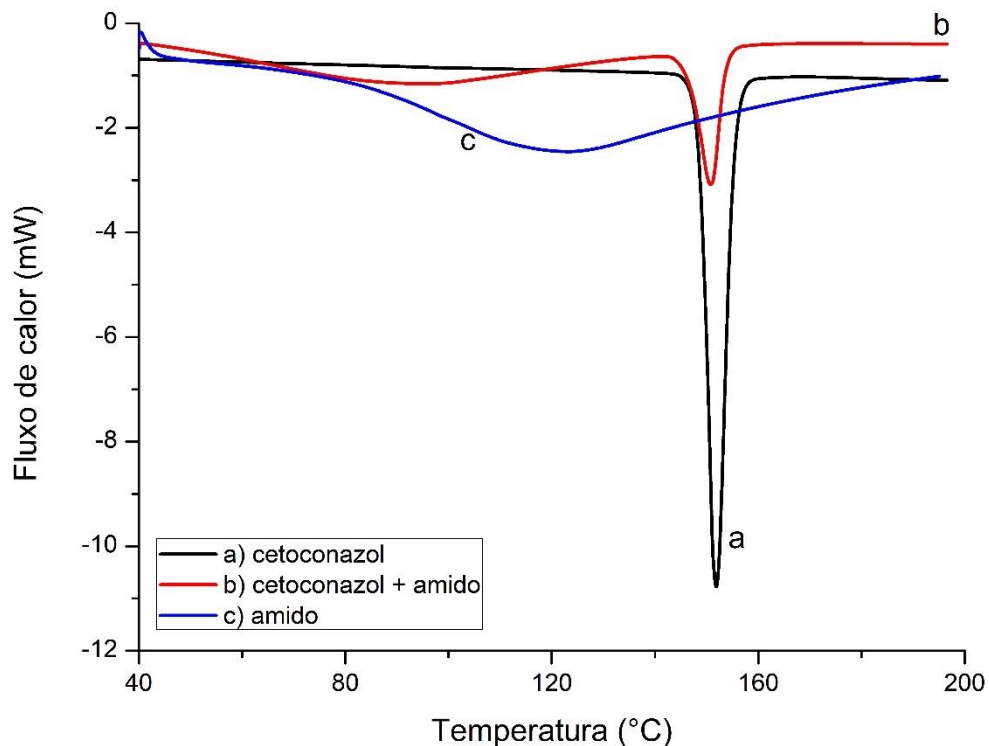
Figura 10 - Curvas DSC do cetoconazol, lactose monohidratada e mistura binária.



Fonte: do Autor.

O amido de milho é um polímero hidrofílico empregado como diluente, aglutinante e desagregante (GIL, BRANDÃO, 2007). Na curva DSC do amido de milho (Figura 11), observou-se um amplo evento endotérmico decorrente a sua desidratação, como já relatado na literatura (LIMA et al., 2014; GAO et al., 2015). Já a curva DSC referente à mistura binária CTZ- amido de milho 50:50 (m/m) apresentou evento endotérmico em 150,92 °C referente à fusão do CTZ, evidenciando uma pequena antecipação do T_{onset} e T_{peak} e a entalpia de reação apresentou valor abaixo do esperado. Com isso fica evidente que ocorreu algum tipo de interação entre os compostos.

Figura 11 - Curvas DSC do cetoconazol, amido de milho e mistura binária.



Fonte: do Autor.

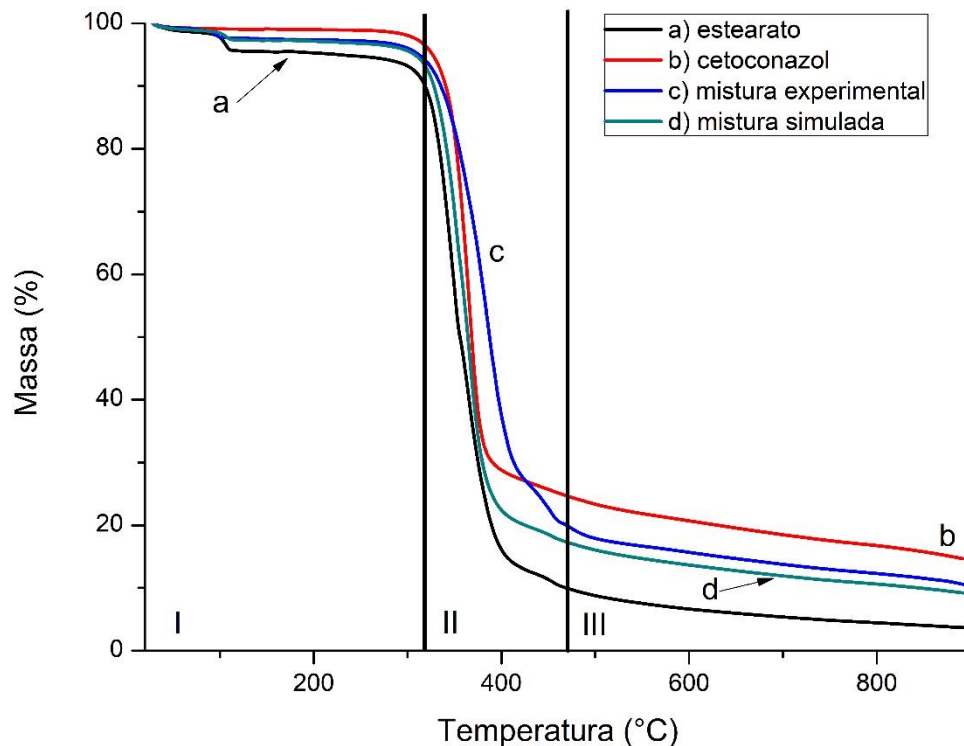
5.2.2 Termogravimetria e Termogravimetria Derivada

Partindo-se do mesmo fundamento da avaliação da compatibilidade por meio do DSC, o estudo utilizando a técnica TG busca encontrar mudanças significativas no perfil térmico das misturas binárias entre fármaco e excipiente (50:50), quando esses perfis são comparados às curvas dos componentes puros. Após a obtenção dos perfis térmicos dos componentes puros e das misturas binárias, uma curva simulada da mistura binária foi construída, utilizando a média dos perfis térmicos do cetoconazol e cada excipiente. As curvas TG do fármaco, excipientes e respectivas misturas binárias experimentais e simuladas são mostradas nas figuras 12 a 17.

Na figura 12, para o excipiente estearato de magnésio (curva preta), observa-se uma primeira etapa de perda de massa na faixa de 85 a 125 °C, com perda de 2,9 % da sua massa inicial referente à desidratação. A segunda etapa ocorreu a partir de 260 °C, referente a sua decomposição, com residual de 4% de sua massa inicial. A mistura experimental (curva azul), preparada na proporção 50 % (m/m) de cetoconazol e 50% (m/m) de estearato de magnésio,

apresenta um perfil térmico semelhante ao do excipiente, com dois eventos de perda de massa. Ao compará-la diretamente com a mistura simulada (curva verde), observam-se três regiões. Na região I (de 40 a 317 °C), ocorreu bastante similaridade entre as curvas e na região II (de 317 a 470 °C), a curva experimental está acima da curva simulada, evidenciando que ocorreu uma menor perda de massa que o esperado, indicado maior estabilidade térmica da mistura. A região III (de 470 a 900 °C), ocorreu o mesmo que na região I, onde o perfil das curvas apresenta similaridade.

Figura 12 - Curvas TG estearato de magnésio, cetoconazol e respectivas misturas.

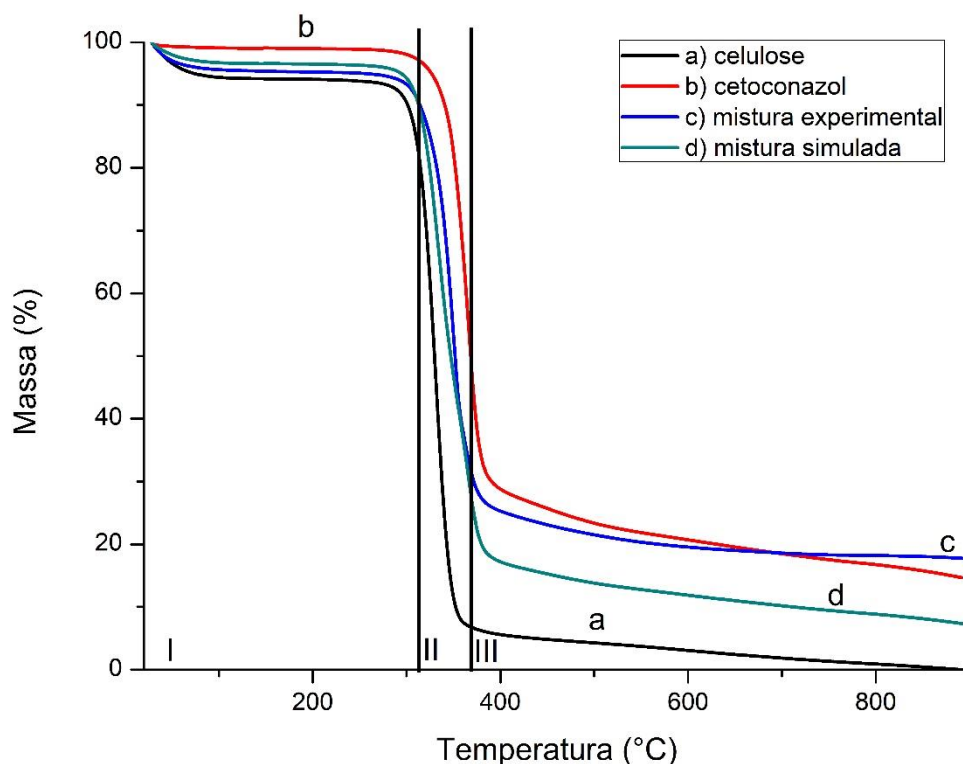


Fonte: do Autor.

Na figura 13, o excipiente celulose microcristalina (curva preta), possui um evento característico de desidratação na faixa de 40 a 100 °C, com uma perda de aproximadamente 6 % (m/m). Um processo de decomposição contínuo pode ser verificado a partir da temperatura de 260 °C, com perda de 88,5% da massa inicial. Ao comparar a mistura experimental com a simulada, o perfil térmico pode ser dividido em 3 regiões. Na região I (de 40 a 308 °C), a curva da mistura experimental apresentou perda de massa maior que a da curva simulada. Na região

II (de 308 a 370 °C), a curva experimental ficou ligeiramente acima da curva simulada. Na região III (de 370 a 900 °C), a curva da mistura experimental ficou bem acima da simulada, ou seja, era esperado maior perda de massa. Com isso, tem-se a indicação de que o excipiente melhorou a estabilidade térmica do fármaco, sendo que a massa residual da mistura experimental ficou acima da massa residual do cetoconazol puro.

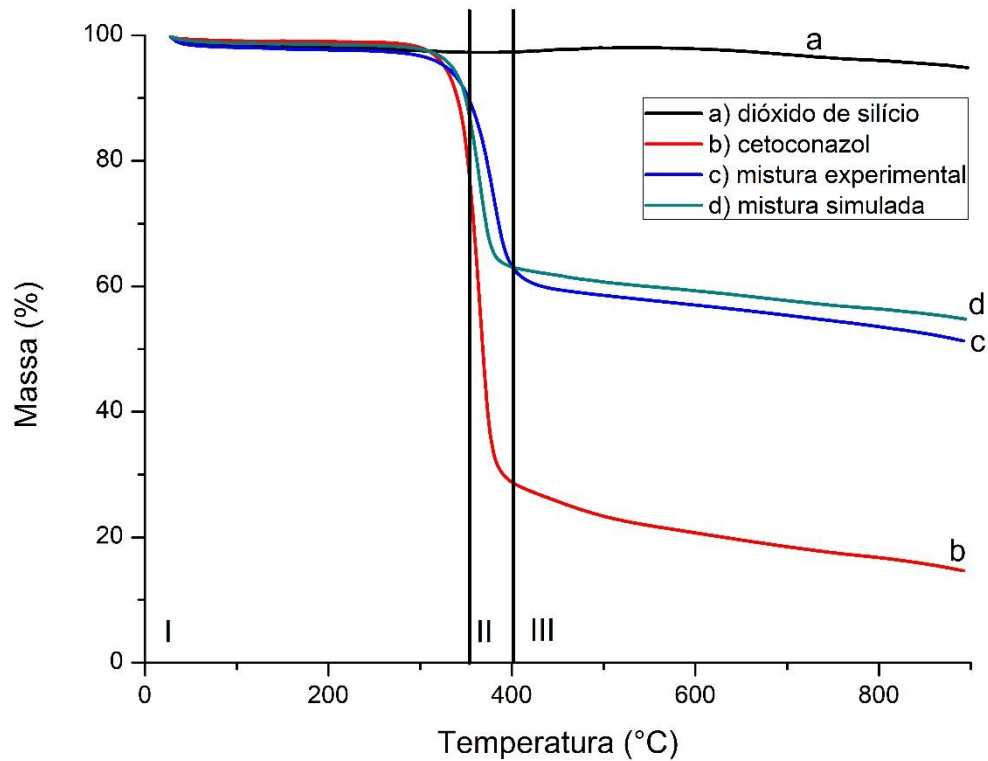
Figura 13 - Curvas TG celulose microcristalina, cetoconazol e respectivas misturas.



Fonte: do Autor.

Na figura 14, o dióxido de silício coloidal (curva preta), no intervalo de temperatura do estudo, 40 a 900 °C, apresentou estabilidade térmica. Quando a mistura binária é comparada com a simulada, o perfil térmico pode ser separado em 3 regiões. Na região I (de 40 a 351°C), a curva da mistura experimental apresentou perda de massa maior que a da curva simulada. Na região II (351 a 401°C), a curva experimental ficou acima da simulada. Na região III (de 401 a 900°C), ocorreu o mesmo comportamento da região I, evidenciando a formação de produtos mais voláteis.

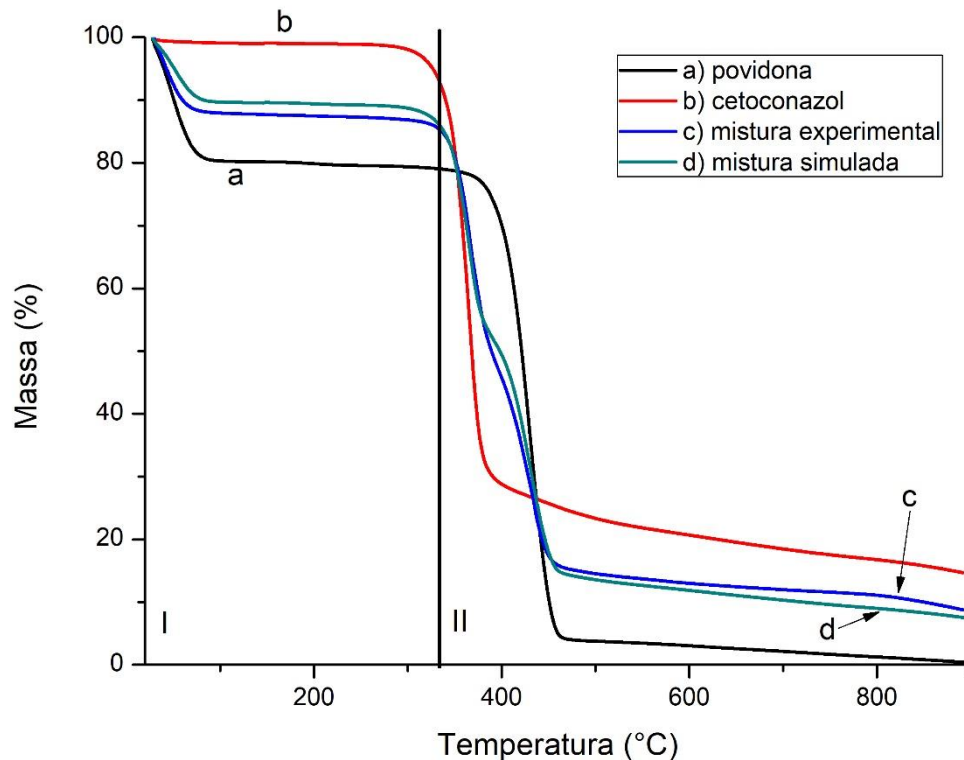
Figura 14 - Curvas TG dióxido de silício coloidal, cetoconazol e respectivas misturas.



Fonte: do Autor.

Na figura 15, a povidona (curva preta) apresenta um evento decorrente de desidratação até 100 °C, com perda de massa de aproximadamente 20%. Um segundo estágio é observado a partir de 320 °C relativo a decomposição da povidona. Ao comparar a mistura experimental com a simulada, observam-se 2 regiões. Na região I (de 40 a 333°C) a curva da mistura experimental apresentou maior perda de massa que a curva simulada, que pode ser justificado devido a uma interação e consequentemente, a formação de produtos mais voláteis. Para a região II (> 333°C), as curvas experimental e simulada apresentaram similaridade no perfil de perda de massa, apresentando pontos onde as curvas ficaram sobrepostas.

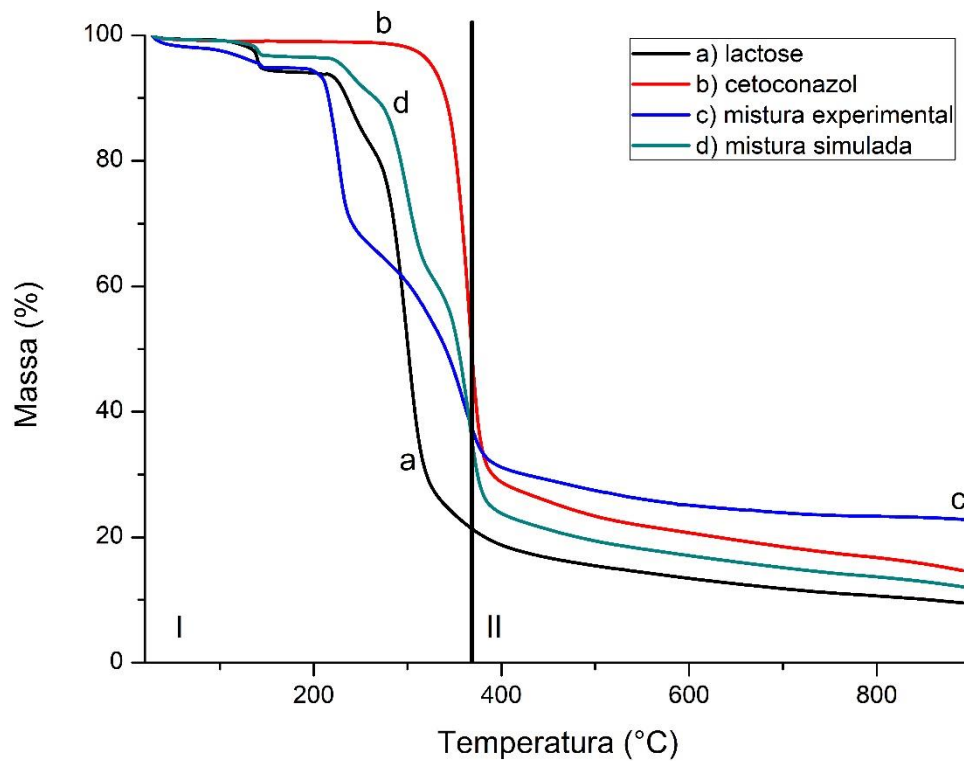
Figura 15 - Curvas TG povidona, cetoconazol e respectivas misturas.



Fonte: do Autor.

Na figura 16, a lactose monohidratada (curva preta) apresenta duas etapas de perda de massa. A primeira etapa ocorreu entre 110 e 160°C correspondente à desidratação, com perda de aproximadamente 5% da massa inicial. O excipiente mantém-se estável até 205 °C, onde há início do processo de decomposição. Ao comparar a mistura experimental com a simulada, observam-se 2 regiões. Na região I (de 40 a 367 °C), a curva simulada permaneceu acima da experimental, indicando que experimentalmente ocorreu maior perda de massa. Essa região engloba tanto a faixa de fusão do cetoconazol como também sua decomposição e no caso da mistura com a lactose ela acelerou esse processo. Na região II (> 367 °C), observa-se o oposto ao comportamento da região I, indicando maior estabilidade térmica da mistura.

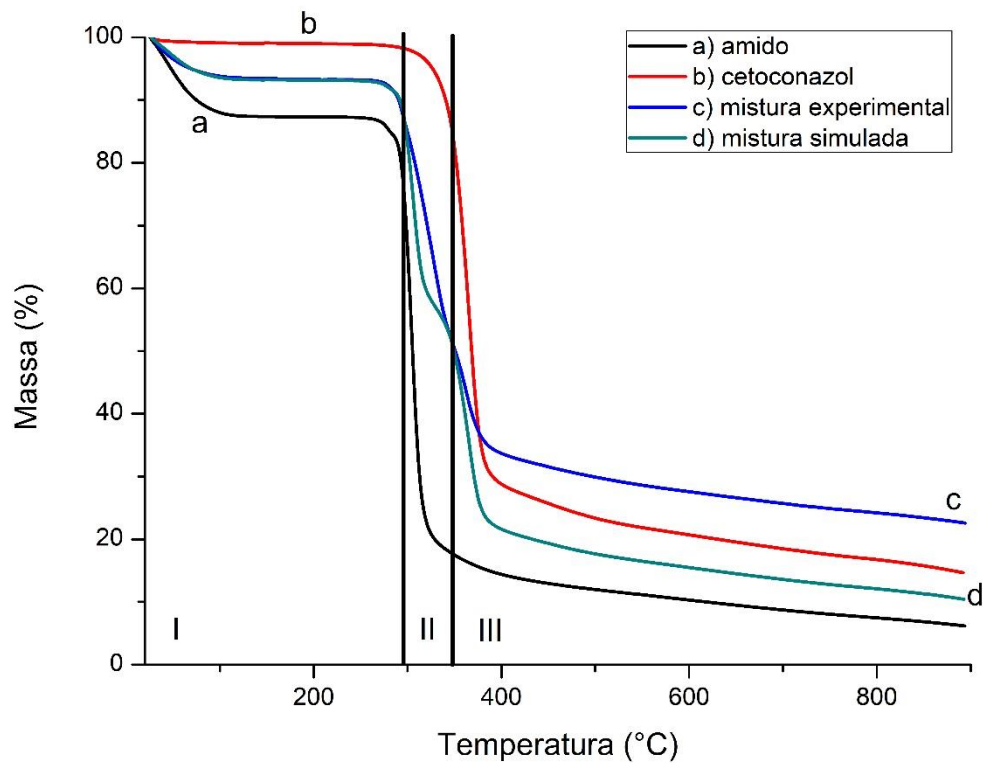
Figura 16 - Curvas TG lactose monohidratada, cetoconazol e respectivas misturas.



Fonte: do Autor.

Na figura 17, o excipiente amido (curva preta), possui um evento característico de desidratação na faixa de 40 a 140 °C, com uma perda de aproximadamente 13 % (m/m). Um processo de decomposição contínuo pode ser verificado na faixa de temperatura de 245 a 388 °C, com perda de 85% da massa inicial. Ao comparar a mistura experimental com a simulada, o perfil térmico pode ser dividido em 3 regiões. A região I (de 40 a 295 °C) apresenta bastante similaridade entre as curvas. Na região II (de 295 a 347 °C), a curva experimental ficou acima da curva simulada, representando que houve menor perda de massa. Na região III (> 347 °C), ocorreu o mesmo comportamento visto na região II com maior intensidade, ou seja, indicativo de que o amido melhorou a estabilidade térmica do fármaco.

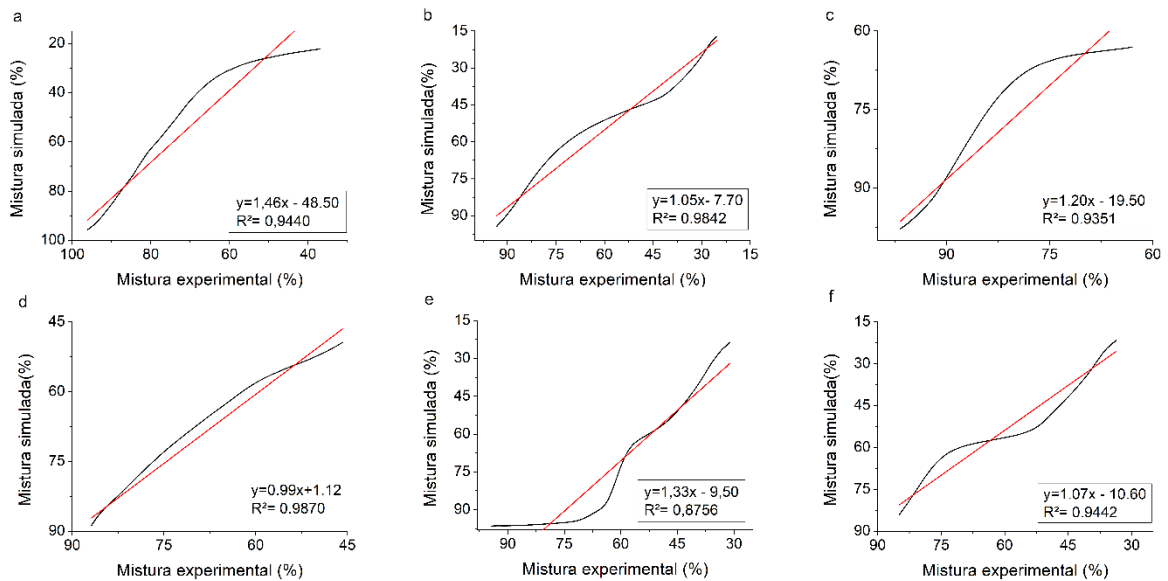
Figura 17 - Curvas TG amido de milho, cetoconazol e respectivas misturas.



Fonte: do Autor.

O coeficiente de Pearson (r) indica o grau de associação por meio da relação linear entre duas variáveis. O valor desse coeficiente pode variar entre -1 e 1. Para um valor igual a 0 há evidência estatística que não há correlação entre as variáveis, e quanto mais próximo de 1 ou -1 estiver o coeficiente r , maior será o indicativo de linearidade entre as variáveis. Desse modo, o coeficiente de Pearson foi utilizado para avaliar a similaridade entre as curvas das misturas binária experimental e simulada para o intervalo de 300 a 400°C, no qual compreende a decomposição do cetoconazol, apresentadas na Figura 18.

Figura 18 - Gráficos de correlação das misturas simulada e experimental, onde misturas com (a) EM; (b) CM; (c) DS; (d) PVP; (e) LM; (f) AM.



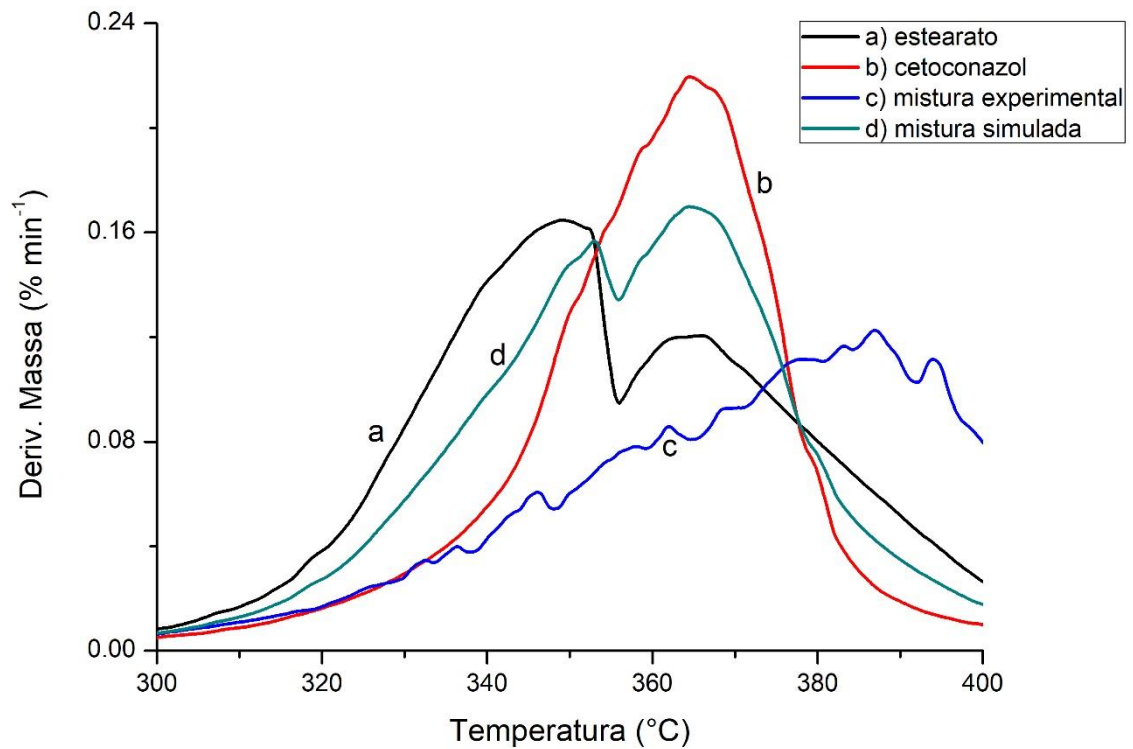
Fonte: do Autor.

As misturas binárias do fármaco com os excipientes celulose microcristalina e povidona não apresentaram interação em altas temperaturas. Já para as misturas com estearato de magnésio, dióxido de silício, lactose monohidratada e amido de milho é possível observar um distanciamento do valor ideal ($r = 1$), indicando novamente uma possibilidade de algum tipo de interação entre o fármaco e o excipiente.

Nas figuras 19-24 tem-se as curvas DTG do fármaco, excipientes e respectivas misturas binárias experimentais e simuladas no intervalo de temperatura de 300 a 400°C, pois esse faixa engloba o pico referente a decomposição do cetoconazol. Assim, da mesma forma que foi realizada a avaliação das curvas de TG, foram aplicadas as de DTG para cada misturas.

Para a mistura com estearato de magnésio, Figura 19, o excipiente puro apresenta um pico duplo que é referente a perda de massa por decomposição. Ao comparar a mistura experimental com a simulada, esperava-se um duplo pico. Porém, como os processos de decomposição dos compostos ocorrem em temperaturas próximas, foi observado apenas um pico que foi deslocado para uma temperatura mais alta (dado não apresentado), o que condiz com os resultados obtidos na curva TG, Figura 12.

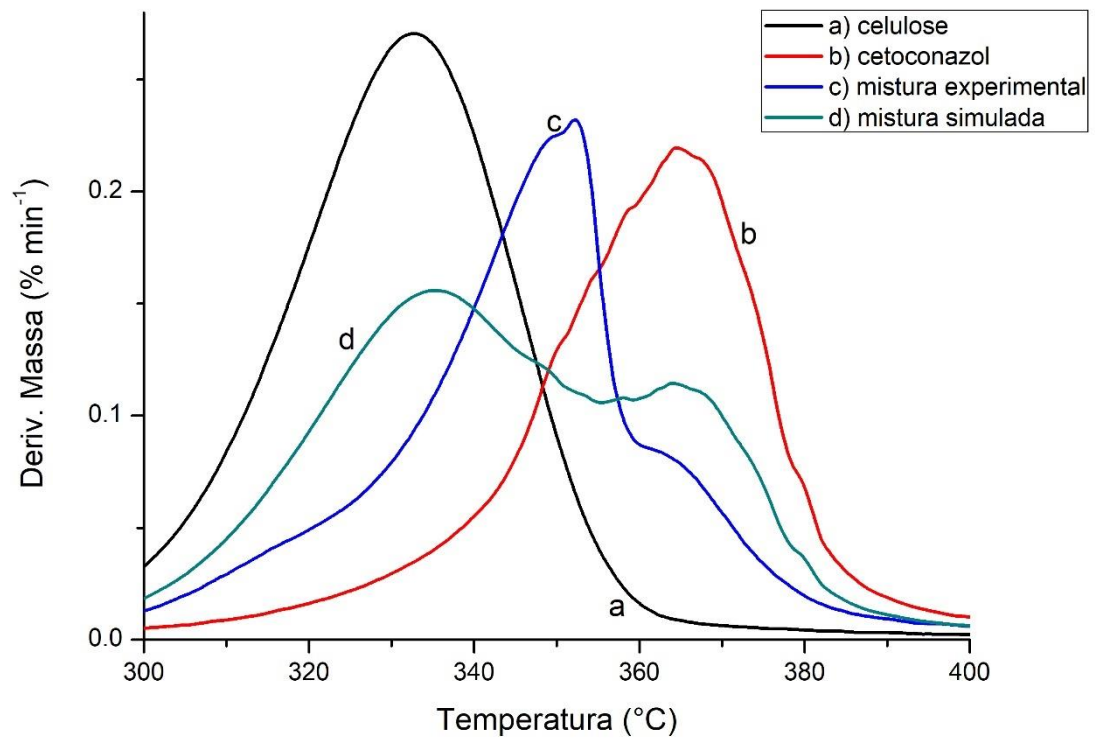
Figura 19 - Curvas DTG estearato de magnésio, cetoconazol e respectivas misturas.



Fonte: do Autor.

Na Figura 20, o excipiente celulose microcristalina apresenta um pico entre 270 e 370°C que é referente a perda de massa por decomposição. Ao comparar a mistura experimental com a simulada, esperava-se um pico duplo. Porém, como os processos de decomposição dos compostos ocorrem em temperaturas próximas, foi observado apenas um pico em um intervalo de temperatura intermediária, o que condiz com os resultados obtidos na curva TG, Figura 13.

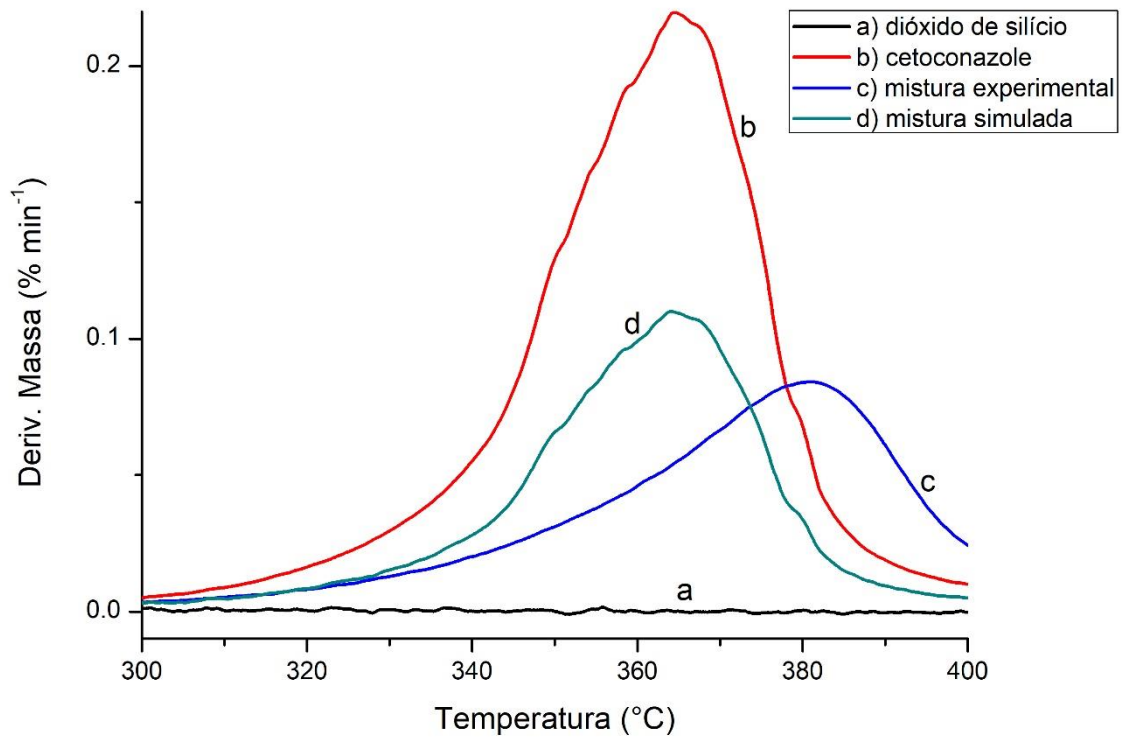
Figura 20 - Curvas DTG celulose microcristalina, cetoconazol e respectivas misturas.



Fonte: do Autor.

Na Figura 21, como dióxido de silício coloidal apresentou estabilidade térmica, nenhum pico na curva DTG foi observado. Quando a mistura binária é comparada com a simulada, era esperado que ocorresse apenas um pico, referente a perda de massa do cetoconazol com menor intensidade. Porém, a mistura experimental apresentou um pico com menor intensidade que o da curva simulada e além disso, o pico foi deslocado. Esse comportamento condiz com o que foi apresentado na curva TG, Figura 14, indicando uma possível interação entre os compostos.

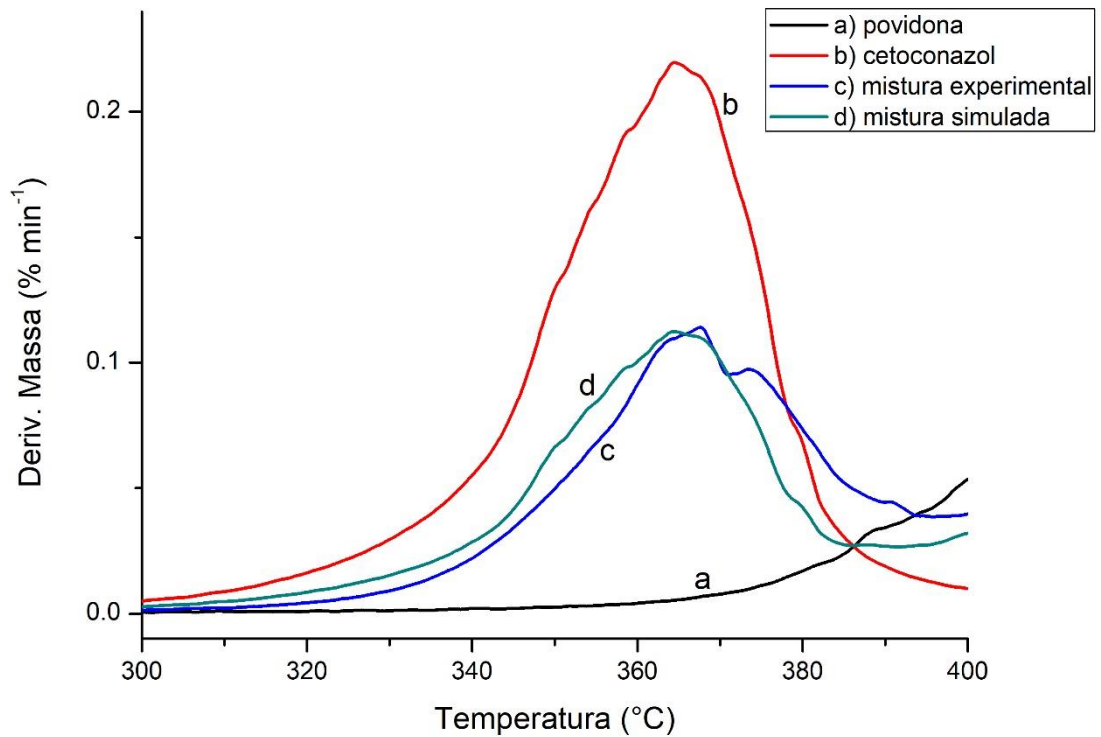
Figura 21 - Curvas DTG dióxido de silício, cetoconazol e respectivas misturas.



Fonte: do Autor.

Na Figura 22, a povidona apresenta um pico posterior a 380°C relativo sua decomposição. Ao comparar a mistura experimental com a simulada, os perfis apresentaram similaridade. Esse perfil condiz com os resultados apresentados no TG, Figura 15, no qual as curvas apresentaram intervalos de sobreposição, indicando compatibilidade entre os compostos.

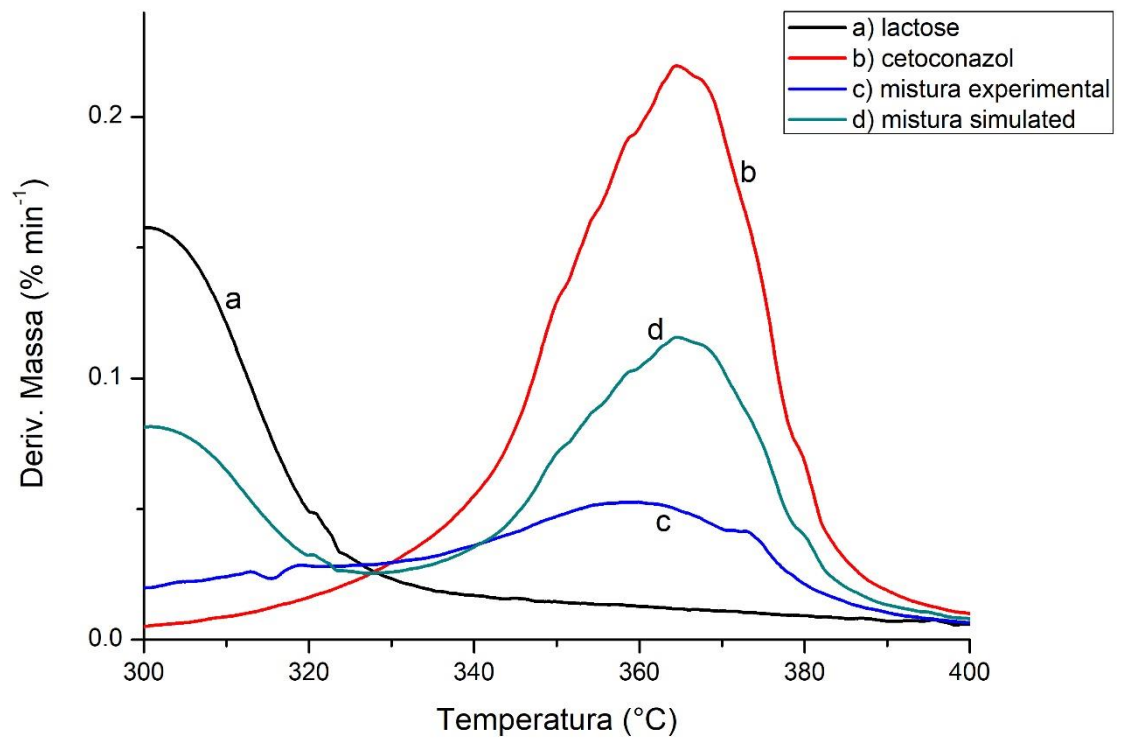
Figura 22 - Curvas DTG povidona, cetoconazol e respectivas misturas.



Fonte: do Autor.

Para a mistura com lactose monohidratada, figura 23, no intervalo de estudo (300 a 400 $^{\circ}\text{C}$), a lactose monohidratada não apresenta nenhum pico referente a perda de massa. Sendo assim era esperado um pico referente a perda de massa do cetoconazol com menor intensidade. O pico observado na mistura experimental apresentou menor intensidade que o da mistura simulada, evidenciando uma possível interação entre os compostos.

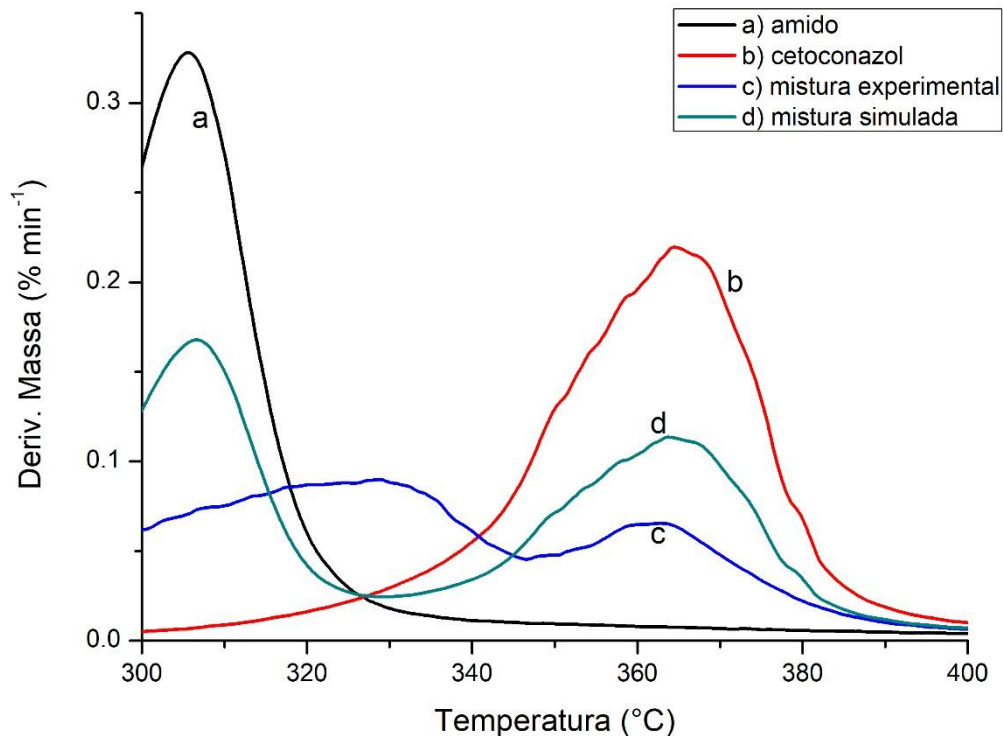
Figura 23 - Curvas DTG lactose monohidratada, cetoconazol e respectivas misturas.



Fonte: do Autor.

Para a mistura com amido de milho, figura 24, apresentou anteriormente a 330°C um pico referente a sua decomposição. Sendo assim era esperado dois picos, como pode ser visualizado na curva simulada, cada qual referente as perdas de massa do amido e do cetoconazol. A curva da mistura experimental apresentou comportamento diferente do que era esperado, com picos indefinidos. Esse comportamento condiz com o que foi observado na curva TG, Figura 17, indicando uma interação entre os compostos.

Figura 24 - Curvas DTG amido de milho, cetoconazol e respectivas misturas.



Fonte: do Autor.

O coeficiente de Pearson também foi utilizado para avaliar a similaridade entre as curvas das misturas binárias para o DTG. O intervalo selecionado para aplicação dessa avaliação foi de 300 a 400°C, da mesma forma que para as curvas TG. Assim, os valores do coeficiente de correlação encontrados foram para cada mistura, cetoconazol:amido (0,42), cetoconazol:celulose microcristalina (0,75), cetoconazol:dióxido de silício coloidal (0,48), cetoconazol:estearato de magnésio (0,38), cetoconazol:lactose monohidratada (0,77) e, cetoconazol:povidona (0,92). Por meio desses valores foi possível avaliar se houve ou não interação, sendo que o limite considerado para a análise foi que $r < 0,8$ significaria baixa correlação entre as variáveis comparadas.

Pode-se então atribuir que para as amostras, misturas com amido de milho, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e lactose monohidratada, os valores de correlação obtidos indicaram a ocorrência de interação entre os compostos.

Já a mistura com povidona apresentou maior valor de correlação, não apresentando incompatibilidade com o cetoconazol, um resultado diferente do que foi obtido com a técnica DSC. Com a análise do TG, a mistura binária experimental apresentou perfil bem similar ao da

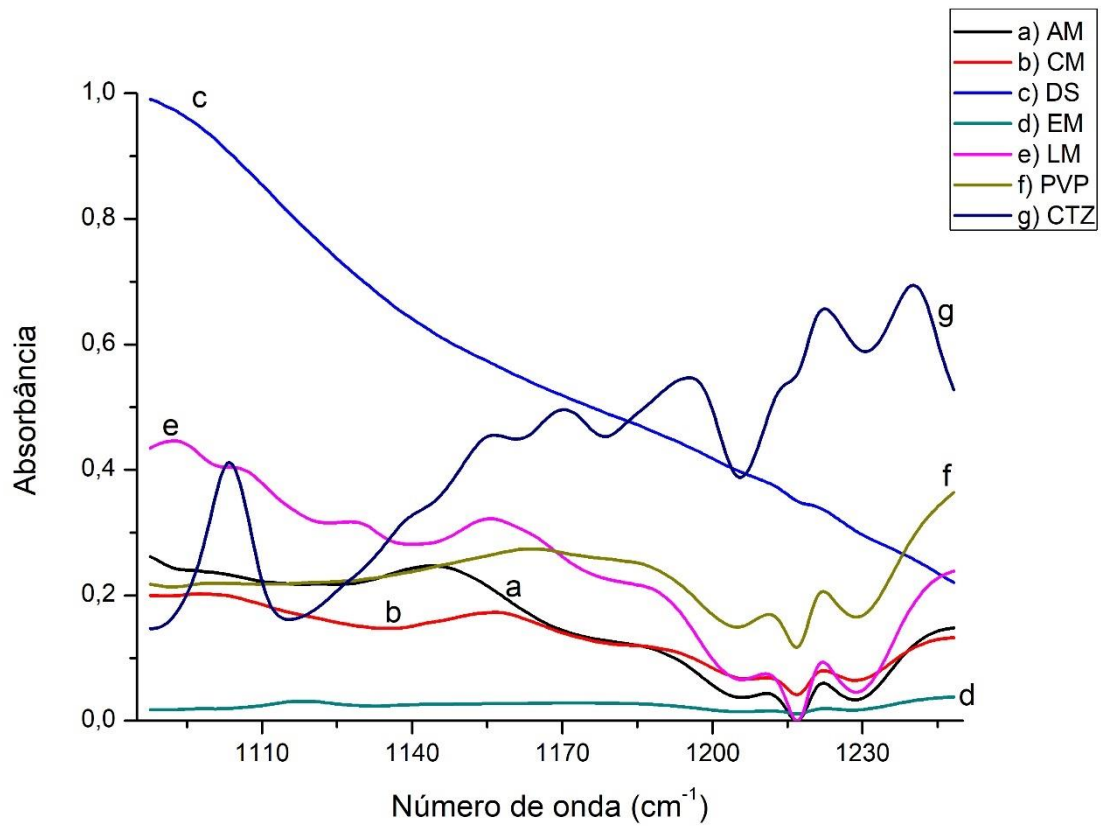
mistura binária simulada. O comportamento obtido com a técnica DSC, já foi relatado na literatura entre povidona e outros fármacos, como ibuprofan, piroxicam, captopril e olanzapina, o que indica uma interação, mas não necessariamente uma incompatibilidade (PERES- FILHO et al., 2011), justificando os diferentes resultados obtidos entre a técnica DSC e a TG/DTG. Além disso, a literatura ressalta que ao preparar a mistura ocorre a formação de microagregados cristalinos do fármaco e sua dissolução na matriz polimérica do PVP (PERES- FILHO et al., 2011; MURA et al., 1998).

5.2.3 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) associada a métodos quimiométricos

Os métodos quimiométricos de análise multivariada abrangem uma série de metodologias que utilizam concomitantemente diversas variáveis na interpretação do conjunto de dados. A ferramenta quimiométrica multivariada utilizada nesse trabalho foi a MCR-ALS, no qual os sinais são processados através de uma interface Matlab (JAUMOT, JUAN, TAULER, 2015) e de forma interativa por ALS com intuito de resolver misturas complexas de sinais. O cetoconazol, os excipientes e as misturas binárias foram analisadas por FTIR e aos resultados obtidos foi aplicada a ferramenta quimiométrica MCR-ALS, para determinar a quantidade de espécies quimicamente diferentes presentes em uma determinada mistura e obter os perfis espectrais deconvoluídos de cada composição presente na mesma. Além disso, o objetivo da aplicação da ferramenta foi comparar o espectro puro do cetoconazol (dado bruto obtido do FTIR) com espectro deconvoluído obtido para cada mistura (dado tratado com a ferramenta MCR-ALS), possibilitando calcular o coeficiente de correlação entre os espectros. Assim, espera-se que caso não haja interação significativa (incompatibilidade) entre fármaco e excipiente, o valor do coeficiente de correlação espectral seja o mais próximo de 1, ou seja, que o espectro deconvoluído se assemelhe o máximo possível com o espectro puro do fármaco.

A Figura 25 apresenta os espectros obtidos durante a análises de FTIR com aquecimento para cada composição pura (cetoconazol, amido, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, lactose monoidratada e povidona) a 148 °C. Essa temperatura foi selecionada por ser o início do evento de fusão do cetoconazol e assim verificar a possibilidade de interação entre cetoconazol e excipientes antes desse evento, descartando a influência do mesmo.

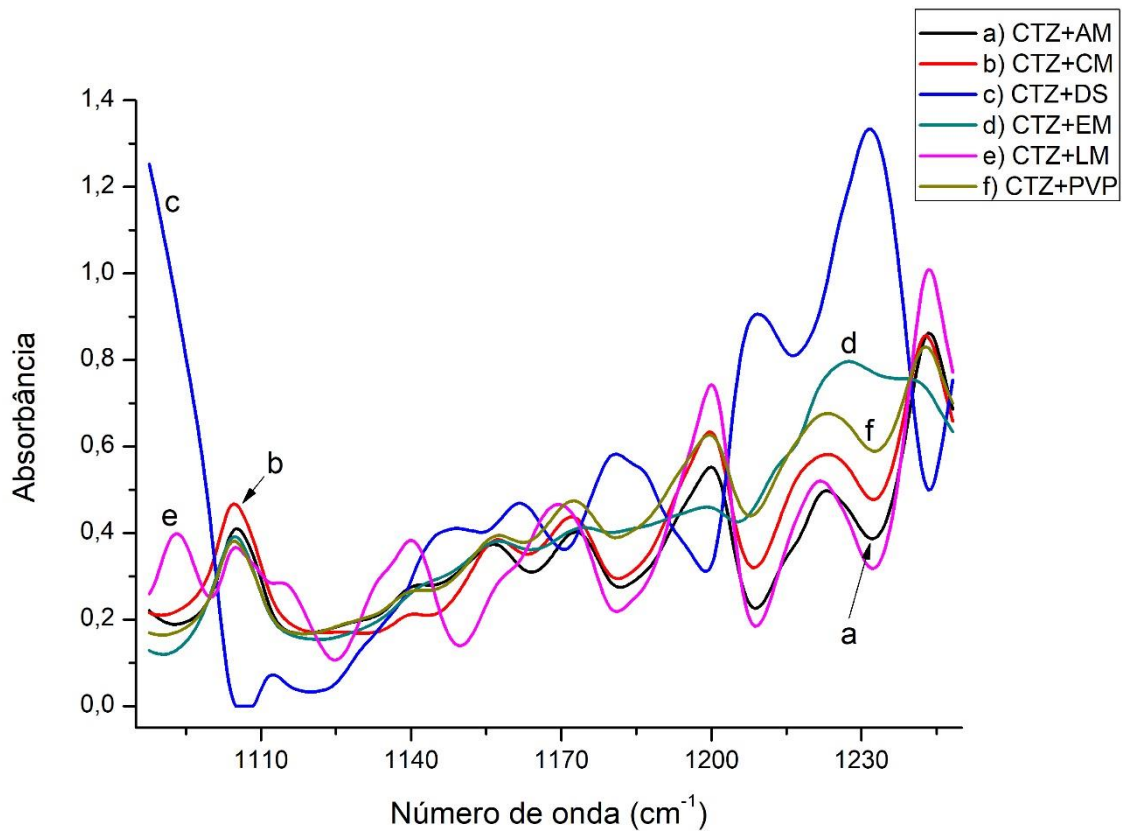
Figura 25 - Espectros puros obtidos para o fármaco e excipientes puros durante as análises de FTIR com aquecimento (148 °C).



Fonte: do Autor.

A Figura 26 apresenta os espectros deconvoluídos para cada mistura contendo cetoconazol e excipiente, sendo os espectros apresentados os mais semelhantes ao do cetoconazol puro, utilizando a região 1087 a 1250 cm^{-1} para a deconvolução. Como já mencionado, essa região foi escolhida por representar parte da região de impressão digital cetoconazol.

Figura 26 - Espectros deconvoluídos após a aplicação da ferramenta MCR-ALS para mistura com cada excipiente, utilizando a região 1087 a 1250 cm^{-1} .



Fonte: do Autor.

Para realizar a deconvolução dos espectros foi aplicada a restrição de não negatividade, de forma que o espectro e o perfil de concentração não apresentassem valores negativos. Assim, os valores do coeficiente de correlação encontrados foram para cada mistura, cetoconazol:estearato de magnésio (0,93), cetoconazol:celulose microcristalina (0,85), cetoconazol:povidona (0,93), cetoconazol:amido (0,78), cetoconazol:dióxido de silício coloidal (0,52), cetoconazol:lactose monohidratada (0,58) e, por meio desses valores foi possível avaliar se houve ou não interação entre os compostos.

O valor do coeficiente da mistura com celulose microcristalina está de acordo com os resultados experimentais obtidos pelas técnicas de DSC e TG (ver Tabela 3 e Figura 13) e correlação de Pearson obtida (ver Figura 18). Para a mistura com povidona, obteve-se um coeficiente de valor 0,93 pela aplicação do MCR-ALS, indicando que não há interação, diferente do que foi visualizado com o experimento de DSC, no qual apresentou um valor de entalpia de fusão menor que o esperado para a mistura. Porém, esse resultado obtido pela aplicação do MCR-ALS está concordante com os obtidos por meio da análise de TG/DTG e a

avaliação da similaridade entre as misturas binárias experimental e simulada. Pode-se então atribuir que os maiores valores de correlação, no caso para a mistura com povidona e celulose microcristalina indicam, que para mesmo em temperaturas mais elevadas, não houve incompatibilidade do cetoconazol e os respectivos excipientes.

A mistura com estearato de magnésio também apresentou alta correlação. Esse resultado está concordante com o obtido pelo DSC. Assim, mesmo que por meio da técnica de TG/DTG associada a correlação ter indicado uma possível interação, essa não indica necessariamente uma incompatibilidade.

Para as misturas com amido e dióxido de sílcio coloidal, os valores de correlação obtidos seguem de acordo com o perfil obtido com as técnicas de DSC e TG/DTG, indicando a ocorrência de interação entre os compostos. Na mistura com lactose monohidratada, com o valor obtido para a entalpia de fusão não foi possível a conclusão de possível interação pela sobreposição dos eventos. Assim, a partir dos valores de correlação, 0,87 (TG, ver Figura 18), 0,77 (DTG) e 0,58 (FT-IR associado ao MCR-ALS) conclui-se que há um indicativo de interação entre o fármaco e esse excipiente. Na literatura encontra-se registros de incompatibilidade, como por exemplo com os fármacos fluvoxamina e levodopa, como também de compatibilidades, como com o diazepam e rivaroxabana (GHADERI et al., 2017; LEDETI et al., 2017; MATOS et al., 2017; DING et al., 2017). Comumente, os relatos de incompatibilidades com a lactose são devido à reação de Maillard, predisposta a ocorrer entre um dissacarídeo redutor e compostos com grupos amina primária e/ ou secundária, normalmente resultando em produtos marrons (BHARATE, BHARATE, BAJAJ, 2010; TELEGINSKI et al., 2015). Como no caso do cetoconazol, a sua estrutura química não apresenta aminas primárias ou secundárias, buscou-se na literatura uma justificativa para o resultado encontrado. TOSCANI, CORNEVIM e BURGOT (2012) realizaram um estudo entre o fármaco clobazam e a lactose, pelo o qual foi constatado uma interação fraca entre esses compostos confirmada por meio de um estudo cinético. Com isso, foi constatando que o clobazam influenciou a desidratação da lactose. O artigo ainda destaca que interações desse tipo precisam ser estudadas, pois podem acontecer no decorrer de processos industriais como compactação, secagem, formação de filme durante o revestimento e armazenamento e como consequência causar modificações na estabilidade e biodisponibilidade (TOSCANI, CORNEVIN, BURGOT, 2012).

Os valores de coeficientes de correlação obtidos por meio do MCR-ALS estão de acordo com os valores de entalpia encontrados utilizando a técnica DSC, justificando assim

incompatibilidades encontradas entre cetoconazol e os excipientes dióxido de silício e amido e compatibilidades com os excipientes estearato de magnésio e celulose microcristalina.

Na Tabela 4 encontra-se um resumo dos resultados obtidos pelas diferentes técnicas utilizadas nesse estudo, onde X representa que houve interação, C não houve interação e N não foi possível avaliar.

Tabela 4 - Resumo dos resultados obtidos a partir das diferentes técnicas utilizadas no estudo.

Misturas binárias	Técnicas			
	DSC	TG + Correlação	DTG + Correlação	FT-IR + MCR-ALS
CTZ + AM	X	X	X	X
CTZ + CM	C	C	X	C
CTZ + DS	X	X	X	X
CTZ + EM	C	X	X	C
CTZ + LM	N	X	X	X
CTZ + PVP	X	C	C	C

Legenda: X = interação; C = não houve interação; N = não foi possível avaliar.

Fonte: do Autor.

As misturas com amido de milho e dióxido de silício, por todas as técnicas utilizadas o resultado foi unanime para incompatibilidade entre esses compostos e o cetoconazol. A mistura com a celulose microcristalina deu interação apenas com a técnica de DTG associada a correlação, então foi considerado que esse composto é compatível. Para a mistura com estearato de magnésio deu indícios de interação pelas técnicas de TG/DTG, porém foi constatado que pode ser uma interação mais não necessariamente uma incompatibilidade a partir do resultado obtido com a técnica de FT-IR associado ao MCR-ALS. A mistura com a lactose monohidratada, como não foi possível avaliar pela técnica de DSC, as outras técnicas indicaram interação entre os compostos. E por fim a mistura com a povidona houve um indicativo de interação com a técnica de DSC, porém esse resultado não foi corroborado pelas outras técnicas e justificado o falso positivo encontrado.

6 CONCLUSÃO

O cetoconazol foi devidamente caracterizado, sendo que os resultados encontrados para temperatura de fusão, difratometria de raios X e espectroscopia no infravermelho estão em conformidade com dados da literatura. Diferentes métodos analíticos foram usados para detectar incompatibilidades entre o cetoconazol e excipientes. Com a técnica termoanalítica DSC verificou-se a possibilidade de interações nas misturas binárias contendo amido, dióxido de silício coloidal e povidona. Além disso, foi utilizada como técnicas complementares a TG/DTG e de FT-IR acoplada à ferramenta quimiométrica MCR-ALS para corroborar os resultados.

A análise por TG/DTG associada com correlação dos perfis térmicos indicou que a mistura com povidona apresentou perfil semelhante ao perfil de perda de massa simulado e com isso, um valor de correlação alto, indicando assim compatibilidade do fármaco com esse excipiente.

Para uma auxiliar na conclusão das interações que haviam já sido encontradas foi utilizado FT-IR acoplada à ferramenta quimiométrica MCR-ALS. Através dos espectros obtidos foi realizada a deconvolução dos espectros das misturas binárias utilizando a ferramenta MCR-ALS, com a finalidade de encontrar um espectro deconvoluído do fármaco a partir das misturas com excipientes e correlacionar com o espectro puro unicamente do fármaco. Assim, a partir dos coeficientes de correlação obtidos verificou-se que os excipientes, estearato de magnésio, povidona e celulose microcristalina não apresentaram incompatibilidades com o cetoconazol. Para as misturas com amido, dióxido de silício coloidal e lactose monohidratada demonstraram possíveis incompatibilidades entre esses excipientes com o cetoconazol. Assim, pode-se concluir que as técnicas térmicas associadas a espectroscopia na região do infravermelho são importantes ferramentas a serem utilizadas nos estudos de compatibilidade.

REFERÊNCIAS

ABDALLAH, M. A.; AL-GHOBASHY, M. A.; LOTFY, H. M. Investigation of the profile and kinetics of degradation of rivaroxaban using HPLC, TLC-densitometry and LC/MS/MS: Application to pre-formulation studies. **Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University**, v.53, p. 53- 61, 2015.

ALI, F. et al. Physicochemical characterization and compatibility study of roflumilast with various pharmaceutical excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 130, p. 1627-1641, 2017.

ALI, F. et al. Quantitative characterization and pharmaceutical compatibility between teneligliptin and widely used excipients by using thermal and liquid chromatography tandem mass spectrometry techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 132, p. 385- 396, 2018.

ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

ATTIA, A. K.; ABDEL-MOETY, M. M.; ABDEL-HAMID, S. G. Thermal analysis study of antihypertensive drug doxazosin mesilate. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. S334-S338, 2017.

BANAS, A. et al. Is it possible to find presence of lactose in pharmaceuticals?- Preliminary studies by ATR-FTIR spectroscopy and chemometrics. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 171, p. 280- 286, 2017.

BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. 25 anos de quimiometria no Brasil. **Química Nova**, v. 29, p. 1401-1406, 2006.

BERTOL, C. D. et al. Physicochemical characterization of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in physical mixtures with excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 130, p. 1575- 1584, 2017.

BEZERRA, G. S. N. et al. Compatibility study between ferulic acid and excipients used in cosmetic formulations by TG/DTG, DSC and FTIR. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 127, p. 1683- 1691, 2017.

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

BLAJOVAN, R. et al. Study of thermal induced excipient- excipient interactions: polyvinyl alcohol and polyvinylpyrrolidone with other pharmaceutical excipients. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 126, p. 171- 179, 2016.

BLASS, B. E. et al. Design, synthesis, and evaluation of (2S, 4R)-Ketoconazole sulfonamide analogs as potential treatments for metabolic syndrome. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, p. 5825- 5829, 2016.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2. ed. Brasília: Anvisa, 2012. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/FNFB+2_Revisao_2_COFAR_setembro_2012_atual.pdf/20eb2969-57a9-46e2-8c3b-6d79dccf0741. Acesso em: 2 maio 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC N° 53, de 4 de dezembro de 2015. **Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências**. Brasília, DF, 2015.

BRITISH PHARMACOPEIA. The Stationary Office: Pharmacopeia Commission British. London, 2009.

BROWN, ME. **Introduction to thermal analysis: techniques and applications**. 2. ed. Kluwer Academic Publishers, 2001.

BRUNTON, L.L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CANEVAROLO JR., S. V. **Técnicas de caracterização de polímeros**. São Paulo: Artliber Editora, 2003.

CATELANI, T. A. **Desenvolvimento de métodos analíticos ambientalmente amigáveis para a determinação de taninos hidrolisáveis, compostos antioxidantes e aminoácidos em alimentos**. 2017. 195 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2017.

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

CHATTERJEE, A. K. X-Ray diffraction. In: RAMACHANDRAN, V. S.; JAMES, J. B. (Ed). **Handbook of analytical techniques in concrete science and technology**. Noewich: William Andrew, 2001.

CHAVAN, R. B., SHASTRI, N. R. Polymorphic transformation as a result atovaquone incompatibility with selected excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 131, p. 2129-2139, 2018.

CHAVES, L. L. et al. Study of stability and drug-excipient compatibility of diethylcarbamazine citrate. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, p. 2179-2186, 2013.

CRAIG, D. Q. M.; READING, M. **Thermal analysis of pharmaceuticals**. Boca Raton: CRC Press, 2007.

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.

DANIEL, J. S. P. **Eritromicina e Claritromicina: pré-formulação, estabilidade e validação analítica**. 2018. 115 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alfenas, 2018.

DING, T. et al. Compatibility study of rivaroxaban and its pharmaceutical excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.130, p. 1569- 1573, 2017.

FATHIMA, N. et al. Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v.1, p.66-71, 2011.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for Industry—**ANDAs: pharmaceutical solid polymorphism chemistry, manufacturing and controls information**, 2007. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM072866.pdf>>. Acesso em: 04 abr 2019.

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

FREITAS, J. T. J. et al. Analysis of polymorphic contamination in meloxicam raw materials and its effects on the physicochemical quality of drug product. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, p. 347- 358, 2017.

GALLAGHER, P. K. **Handbook of thermal analysis and calorimetry**. 1. ed. Ohio: Elsevier, 1998.

GAO, R. et al. Study of stability and drug-excipient compatibility of estradiol and pharmaceutical excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, p. 839-845, 2015.

GELADI, P. Chemometrics in spectroscopy. Part 1. Classical chemometrics. **Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy**, v. 58, p. 767-782, 2003.

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, p. 2081-2090, 2016.

GHADERI, F. et al. Thermal stability and kinetic study of fluvoxamine stability in binary samples with lactose. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v.7, p. 43-51, 2017.

GHADERI, F. et al. Physicochemical analysis and nonisothermal kinetic study of sertraline-lactose binary mixtures. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 25, p. 709-716, 2017.

GIL, E. S.; BRANDÃO, A. L. A. **Excipientes: suas aplicações e controle físico-químico**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007.

GIRON, D. Applications of thermal analysis in the pharmaceutical industry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 4, p. 755- 770, 1986.

GOMES, A. P. B. et al. Development of thermogravimetric method for quantitative determination of ketoconazole. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 91, p. 317-321, 2008.

HAINES, P. J. R. S. O. C. **Principles of thermal analysis and calorimetry**. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2002.

HANEEF, J. et al. Novel polymorph of ambrisentan: characterization and stability. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 153, p. 102- 109, 2018.

HERMAN-LARA et al. Differential scanning calorimetry coupled with chemometric tools for determining adulteration with vegetable fat in fresh cheeses. **LWT- Food Science and Technology**, v. 85, p. 269- 274, 2017.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **Guidance for industry Q6A: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances**, 1999. Disponível em:

<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>. Acesso em: 15 abr 2019.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **Guidance for industry Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products**, 2003. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/71707/download>. Acesso em: 16 abr 2019.

IONASHIRO, M. **Fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial**. Araraquara: Giz Editorial, 2004.

ISHIJIMA, H. et al. Simplifungin and valsafungins, antifungal antibiotics of fungal origin. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, p. 7373- 7383, 2016.

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA. **Informações importantes sobre a prescrição de Nizoral® comprimidos (cetoconazol)**, 2006. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/400019/Carta%2Bda%2Bempresa%2BJanssen-Cilag%2Bsobre%2Bas%2Baltera%25C3%25A7%25C3%25B5es%2Bna%2Bbula%2Bdo%2Bmedicamento%2BNizoral%25C2%25AE_.pdf/3bdf890e-99e1-4c15-b36c-2430bd6fe1b0. Acesso em: 20 de dez de 2018.

JAUMOT, J.; JUAN, A.; TAULER, R. MCR-ALS GUI 2.0: New features and applications. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 140, p. 1- 12, 2015.

JULIO, T. A. et al. Compatibility of sildenafil citrate and pharmaceutical excipients by thermal analysis and LC- UV. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, p. 2037- 2044, 2013.

KAKKAR, S. et al. Lipid – polyethylene glycol based nano-ocular formulation of ketoconazole. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 495, p. 276-289, 2015.

KAROLEWICZ, B. et al. Thermal, spectroscopic, and dissolution studies of ketoconazole-Pluronic F127 system. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, p. 2487-2493, 2014.

KULSHRESTHA, A.; JOSHIPURA, D. Polymorphism in fexofenadine hydrochloride. **Scholars Research**, v. 5, p. 279- 283, 2013.

KUNASEKARAN, V.; KRISHNAMOORTHY, K. Compatibility of rasagiline mesylate with selected excipients for an effective solid lipid nanoparticles formulation. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.7, p. 73- 80, 2015.

LEDETI, I. et al. Compatibility study between antiparkinsonian drug Levodopa and excipients by FTIR spectroscopy, X-ray diffraction and thermal analysis. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 130, p. 433-441, 2017.

LEDETI, I. et al. Preformulation studies for nortriptyline: Solid-state compatibility with pharmaceutical excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 131, p. 191-199, 2018.

LIMA, N. G. P. B. et al. Compatibility studies of trioxsalen with excipients by DSC, DTA, and FTIR. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, p.2311-2318, 2014.

LIMA, I. P. B. et al. Compatibility study of tretinoin with several pharmaceutical excipients by thermal and non-thermal techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, p.733-747, 2015.

MAERTEMS, J. A. History of the development of azole derivatives. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 10, p. 1-10, 2004.

MARCINIEC, B.; KOZAK, M.; DETTLAFF, K. Thermal analysis in evaluation of the radiochemical stability of some fungicidal drugs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 77, p. 305-317, 2004.

MARÇO, P. H. et al. Resolução multivariada de curvas com mínimos quadrados alternantes: descrição, funcionamento e aplicações. **Química Nova**, v. 37, p. 1525-1532, 2014.

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, p. 1675-1682, 2017.

MENDONÇA, C. M. S. et al. Thermal compatibility between hydroquinone and retinoic acid in pharmaceutical formulations. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.115, p.2277-2285, 2014.

MOHAMED, A. I. et al. Investigation of drug-polymer compatibility using chemometric-assisted UV-Spectrophotometry. **Pharmaceutics**, v. 9, p.7, 2017.

MOURA, E. A. et al. Solid- state form characterization of riparin I. **Molecules: A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry**, v. 22, p. 1615, 2017.

MURA, P. et al. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 18, p. 151- 163, 1998.

MUTHU, M. S.; FENG, S. Pharmaceutical stability aspects of nanomedicines. **Nanomedicine**, v.4, p.857-860,2009.

OLIVEIRA, G. G. G. et al. Compatibility study of paracetamol, chlorpheniramine maleate and phenylephrine hydrochloride in physical mixtures. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 25, p. 99-103, 2017.

OTTO, M. **Chemometrics: statistics and computer application in analytical chemistry**. Weinheim: John Wiley & Sons, 2007.

PAVANI, V.; VINOD, M.; ANANTHA, P. Design, formulation and in vitro evaluation of microsponges based gel for topical delivery of ketoconazole. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 8, p. 4222- 4229, 2017.

PAVIA, D. L. et al. **Introdução á espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2013.

PEETERS, O. M.; BLATON, N. M; RANTER, C. J. Cis-1- Acetyl-4(4-{[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-1-imidazolylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl)piperazine: Ketoconazole. A Crystal Structure with Disorder. **Acta Crystallographica Section B**, v. 35, p. 2461-2464, 1979.

PERES-FILHO, M. J. et al. Thermoanalytical investigation of olanzapine compatibility with excipients used in solid oral dosage forms. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 104, p. 225-260, 2011.

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

PRADO, L. D.; ROCHA, H. V. A. Estado sólido na indústria farmacêutica: uma breve revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 7, p. 2080- 2112, 2015.

RAIMO, M. Kinetics of phase transformation of induim in the presence of polytetrafluoroethylene: implications for DSC measurements ond polymers and their composites. **International Journal of Polymer Science**, v. 2015, 9 pages, 2015.

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

ROJEK, B.; WESOLOWSKI, M. FTIR and TG analyses coupled with factor analysis in a compatibility study of acetazolamide with excipients. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 208, p. 285- 293, 2019.

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

ROSASCO, M. et al. Compatibility study of tobramycin and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, FTIR, DRX, and HPLC. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 134, p. 1929- 1941, 2018.

SEQUEIRA, S.; CABRITA, E. J.; MACEDO, M. F. Antifungals on paper conservation: an overview. **International Biodeterioration & Biodegradation**, v. 74, p. 67- 86, 2012.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

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, p.965- 971, 2016.

SILVA, E. P. et al. Compatibility study between atorvastatin and excipients using DSC and FTIR. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 123, p. 933-939, 2016.

SILVA, J. P. A. et al. Thermal characterization and kinetic study of the antiretroviral tenofovir disoproxil fumarate. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 130, p. 1643- 1651, 2017.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

SKOOG, D. A. et al. **Fundamentos da Química Analítica**, 8. ed. São Paulo: Thomson, 2006.

TELEGINSKI, L. K. et al. Fluconazole-excipient compatibility studies as the first step in the development of a formulation candidate for biowaiver. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.120, p.771-781, 2015.

TITA, D. et al. Compatibility study of the acetylsalicylic acid with different solid dosage form excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.112, p.407-419, 2013.

TOSCANI, S.; CORNEVIN, L., BURGOT, G. Weak interactions in clobazam-lactose mixtures examined by differential scanning calorimetry: Comparison with the captopril-lactose system. **Thermochimica Acta**, v.543, p.197-204, 2012.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **United States Pharmacopeia 32-National Formulary 27**. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2008.

VERAS, F. F. et al. Inhibition of filamentous fungi by ketoconazole- functionalized electrospun nanofibers. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 84, p. 70-76,2016.

VERONEZ, I. P. et al. Characterization and compatibility study of desloratadine. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, p. 2407- 2414, 2014.

VLASE, G. et al. Study of thermally induced interaction between hydroxyethylcellulose and carboxymethylcellulose with different excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 130, p. 397- 402, 2017.

YU, S. et al. Review of MEMS differential scanning calorimetry for biomolecular study. **Frontiers of Mechanical Engineering**, v. 12, p. 526- 538, 2017.

WU, Y.; DOCKENDORFF, C. Synthesis of a novel bicyclic scaffold inspired by the antifungal natural product sordarin. **Tetrahedron Letters**, v. 59, p. 3373- 3376, 2018.