UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PRISCILLA RODRIGUES PIRES DA SILVA

CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA E ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE DA DAPSONA E CLOFAZIMINA

RECIFE
2024

PRISCILLA RODRIGUES PIRES DA SILVA

CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA E ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE DA DAPSONA E CLOFAZIMINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.
Área de concentração: Produção e Controle de medicamentos

Orientadora: Dra. Mônica Felts de La Roca Soares

Coorientador: Dr. José Lamartine Soares Sobrinho

RECIFE

2024

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Silva, Priscilla Rodrigues Pires da.
Caracterização térmica e estudos de compatibilidade da Dapsona e Clofazimina / Priscilla Rodrigues Pires da Silva. - Recife, 2024.
120f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, 2024.
Orientação: Mônica Felts de La Roca Soares.
Coorientação: José Lamartine Soares Sobrinho.
Inclui referências.

1. Hanseníase; 2. Pré-formulação; 3. Caracterização; 4. Análise térmica. I. Soares, Mônica Felts de La Roca. II. Sobrinho, José Lamartine Soares. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

PRISCILLA RODRIGUES PIRES DA SILVA

CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA E ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE DA DAPSONA E CLOFAZIMINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.
Área de concentração: Produção e Controle de medicamentos.

Aprovado em: ____/____/_____.

BANCA EXAMINADORA

_____
Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

_____
Profª. Drª. Larissa Araújo Rolim (Examinador Externo)
Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF

_____
Prof. Dr. Lucas José de Alencar Danda (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Aos meus pais e irmãos pelo exemplo, incentivo e carinho.

AGRADECIMENTOS

Sou grata por tudo que tenho e sou!

A finalização deste projeto vem concretizar ainda mais minha gratidão a Deus por ter me concedido a honra do Seu Amor e toda disposição, coragem e determinação para realização deste trabalho que permitiu conciliar o tão árduo estudo-trabalho, não com tanta sintonia, mas “como era para ser”.

Inicio meus agradecimentos mencionando meus pais, Albérico e Rozimar, e meus queridos irmãos, Maninho e Ralph, por todo o apoio, dedicação, carinho e por serem exemplos de fortaleza. Sempre serei grata por tudo!

Ao Prof. Dr. José Lamartine, meu (co) orientador, por todas as oportunidades, confiança e paciência.

À Profa. Dra. Mônica Felts de La Roca Soares, minha orientadora, pelo incentivo inicial na colaboração desde o projeto, viabilizando meu ingresso no curso de pós-graduação, até a fase de realização deste trabalho.

Às minhas amigas, Cecília e Manuela, por todos os momentos divertidos e memoráveis, pela amizade e companheirismo. Muito obrigada pelos conselhos e incentivos!

Aos companheiros e também mestrandos Kaio e Mari pelos estudos noturnos, aprendizados, aflições compartilhadas, amizade e momentos de descontração.

À Lariza, minha eterna gratidão pelo acolhimento. Pude contar com você e foi fundamental para mim todo o seu apoio.

À equipe do NCQMC, aos professores e funcionários do PPGCF-UFPE.

Ao Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes – LAFEPE, pela concessão da pesquisa.

A todos que também contribuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho, meu ‘muito obrigada’.

RESUMO

A hanseníase é uma doença infecciosa e negligenciada, geralmente associada às condições desfavoráveis de vida, considerando-se fatores socioeconômicos e higiênico-sanitários. O Brasil ocupa o segundo lugar com maior número de pessoas acometidas. Dapsona (DAP) e Clofazimina (CLZ), juntamente com rifampicina, são utilizados no tratamento, em regime de poliquimioterapia única, atualmente disponibilizada por meio de doação, não havendo produção nacional. Visando o desenvolvimento de um medicamento com tecnologia brasileira, a etapa de pré-formulação é essencial para garantir a eficácia, segurança e estabilidade. Nesse contexto, esse trabalho teve como objetivo realizar a caracterização e estudos de compatibilidade fármaco-fármaco e fármaco-excipientes com DAP e CLZ. A caracterização dos fármacos e excipientes se deu através das técnicas de DSC e TG/DTA. Adicionalmente, para os fármacos realizou-se análise de DRX e de cinética por método não-isotérmico. Para os estudos de compatibilidade, foram obtidas misturas físicas binárias (MB) na proporção 1:1 com os excipientes pré-selecionados e entre os fármacos. Inicialmente realizou-se análise de DSC. As amostras que não apresentaram mudanças nos eventos térmicos de DSC, segundo critérios definidos, foram consideradas compatíveis. As que apresentaram mudanças, foram submetidas à análise de TG/DTA e FTIR. A DAP apresenta dois picos endotérmicos na curva de DSC, sendo o primeiro em 84,37 °C, relacionado à transição polimórfica de fase sólido-sólido da forma III para a forma II, e o segundo em 178,64°C, referente à fusão. A análise de DRX corrobora com a evidência da forma polimórfica III. Na análise de TG/DTA, observa-se a primeira etapa de decomposição entre 353,92 a 358,85°C, seguida da pirólise de 457,43°C a 600,60°C. Na cinética de decomposição, foi calculado Ea de 107,34 $kJ.mol^{-1}$, n = 0,1 e A = 7,66 x 10^7 min^{-1}. A CLZ possui pico de fusão em 224,53°C, seguido da primeira etapa de decomposição, que se inicia após a fusão. A análise de DSC juntamente com o DRX confirma a forma polimórfica I. Em relação à interação fármaco-fármaco, não houve antecipação do T*onset* de fusão da DAP, mas houve para a CLZ. Nesse caso, a DAP no estado líquido, pode ter solubilizado parcialmente os cristais de CLZ, diminuindo a quantidade de energia necessária para iniciar o processo de fusão. Foi observado na curva de DTG apenas uma etapa de decomposição, com T*onset* antecipado em relação a DAP (ΔT=-8,34°C), mas superior em relação a CLZ (ΔT=+57,36°C). Por meio do FTIR, não foi identificado mudanças vibracionais, sendo a MB um somatório das bandas presentes e características dos IFAs isolados. Na análise de compatibilidade fármaco-excipiente, a DAP se mostrou compatível na avaliação por DSC com estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, glicolato de amido sódio, croscarmelose sódica, β-ciclodextrina, lauril sulfato de sódio, celulose microcristalina 102, amido pré-gelatinizado e talco. Análises de TG e FTIR foram realizadas com MB com sepitrap 80, sepitrap 4000, manitol, polivinilpirrolidona K-30, aerosil e lactose coprocessada com amido. Para a CLZ, as análises complementares foram realizadas com sepitrap 80, sepitrap 4000, lauril sulfato de sódio e polivinilpirrolidona K-30. De acordo com os resultados obtidos, é possível inferir que não foi confirmada incompatibilidade entre os fármacos e os excipientes selecionados. Diante dos resultados, foram obtidas informações importantes para o desenvolvimento farmacotécnico de uma associação em dose fixa contendo DAP e CLZ.

Palavras-chave: Hanseníase; Pré-formulação; Caracterização; Análise térmica

ABSTRACT

Leprosy is an infectious and neglected disease, usually associated with unfavorable living conditions, taking into account socioeconomic and hygiene-sanitation factors. Brazil ranks second in the number of affected individuals. Dapsone (DAP) and Clofazimine (CLZ), together with rifampin, are used in treatment through a single multidrug therapy regimen, currently provided through donations, with no national production. Aiming to develop a drug with Brazilian technology, the preformulation stage is essential to ensure efficacy, safety, and stability. In this context, this study aimed to perform characterization and compatibility studies of drug-drug and drug-excipient interactions involving DAP and CLZ. The characterization of the drugs and excipients was carried out using DSC and TG/DTA techniques. Additionally, for the drugs, XRD analysis and kinetic studies using a non-isothermal method were conducted. For compatibility studies, binary physical mixtures (BM) in a 1:1 ratio were prepared with the pre-selected excipients and between the drugs. Initially, DSC analysis was performed. Samples that did not show change in DSC thermal events, according to defined criteria, were considered compatible. Samples that showed changes were subjected to TG/DTA and FTIR analysis. DAP exhibits two endothermic peaks in the DSC curve: the first at 84,31 °C is related to a solid-solid phase polymorphic transition from form III to form II, and the second at 178.64°C, corresponding to melting. XRD analysis corroborates the evidence of polymorphic form III. In TG/DTA analysis, the first decomposition stage is observed between 353.92°C and 358.85°C, followed by pyrolysis from 457.43°C to 600.60°C. In the decomposition kinetics, the activation energy (Ea) was calculated as 107.34 $kJ \cdot mol^{-1}$, with n = 0.1 and $A = 7.66 \times 10^{7}$ min^{-1}. CLZ shows a melting peak at 224.53°C, followed by the first decomposition stage, which begins after melting. DSC analysis, together with XRD, confirms polymorphic form I. Regarding drug-drug interaction, there was no anticipation of the onset melting temperature (Tonset) for DAP, but it was observed for CLZ. In this case, DAP in its liquid state may have partially solubilized CLZ crystals, reducing the amount of energy required to initiate the melting process. Only one stage of decomposition was observed in the DTG curve, with Tonset anticipated in relation to DAP (ΔT = -8.34°C) but higher compared to CLZ (ΔT = +57.36°C). Through FTIR, no vibrational changes were identified, with the BM spectrum being a summation of the bands present in and characteristic of the isolated APIs. In the evaluation of drug-excipient compatibility, DAP was found compatible via DSC evaluation with magnesium stearate, sodium stearyl fumarate, sodium starch glycolate, croscarmellose sodium, β-cyclodextrin, sodium lauryl sulfate, microcrystalline cellulose 102, pregelatinized starch and talc. TG and FTIR analyses were conducted for BMs with sepitrap 80, sepitrap 4000, mannitol, polyvinylpyrrolidone K-30, aerosil and lactose coprocessed with starch. For CLZ, complementary analyses were performed with sepitrap 80, sepitrap 4000, sodium lauryl sulfate and polyvinylpyrrolidone K-30. According to the results obtained, no incompatibility was confirmed between the drugs and the selected excipients. Based on the results, important information was gathered for the pharmaceutical development of a fixed-dose combination containing DAP and CLZ.

Keywords: Leprosy; Pre-formulation; Characterization; Thermal analysis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fórmula estrutural da dapsona	21
Figura 2 -	Fórmula estrutural da clofazimina	23
Figura 3 -	Interação fármaco-excipiente evidenciado por DSC	33
Figura 4 -	Resultado de uma análise TG/DTA do estudo de compatibilidade entre os fármacos doxiciclina e albendazol	34
Figura 5 -	Resultado de uma análise TG do estudo de compatibilidade de captopril e excipientes	35
Figura 6 -	Esquema de um espectrômetro dispersivo simples	39
Figura 7 -	Esquema de um espectrômetro não-dispersivo - interferômetro de Michelson	40
Figura 8 -	Esquema de um difratômetro de raios-X de pó	41
Figura 9 -	Componentes de um Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência	43
Figura 10 -	Fluxograma do estudo de compatibilidade	50
Figura 11 -	- Curva DSC de DAP na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min	51
Figura 12 -	Difratograma de raios-X de DAP	52
Figura 13 -	Curva DTA e TGA/DTG de DAP na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min	53
Figura 14 -	Curvas TG da DAP obtido em quatro razões de aquecimento sob atmosfera dinâmica de nitrogênio no método não-isotérmico	54
Figura 15 -	Gráficos referentes ao (a) log β versus 1/T e (b) mecanismo da reação para a DAP	54
Figura 16 -	Curva DSC de CLZ na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min	56
Figura 17 -	Difratograma de raios-X de CLZ	56
Figura 18 -	Curva TG/DTG-DTA de clofazimina na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min	57
Figura 19 -	Curvas TG da CLZ obtido em quatro razões de aquecimento sob atmosfera dinâmica de nitrogênio no método não-isotérmico.	58
Figura 20 -	Gráficos referentes ao log β versus 1/T da reação da CLZ	59
Figura 21 -	Curva DSC e TGA/DTA do Estearato de Magnésio na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min	60
Figura 22 -	Curva DSC e TGA/DTA do Estearil fumarato de sódio na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min	61
Figura 23 -	Curva DSC e TGA/DTA do Talco na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min	62
Figura 24 -	Curva DSC e TGA/DTA do AmGS na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min	64
Figura 25 -	Curva DSC e TGA/DTA da Croscarmelose sódica na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min	65
Figura 26 -	Curva DSC e TGA/DTA da Lauril Sulfato de Sódio na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min	66

Figura 27 - Curva DSC e TGA/DTA da PVP K-30 na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 68
Figura 28 - Curva DSC e TGA/DTA da β-ciclodextrina na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 69
Figura 29 - Curva DSC e TGA/DTA do Aerosil na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 70
Figura 30 - Curva DSC e TGA/DTA do Sepitrap 80 na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 71
Figura 31 - - Curva DSC e TGA/DTA do Sepitrap 4000 na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 72
Figura 32 - Curva DSC e TGA/DTA da Celulose microcristalina 102 na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 73
Figura 33 - Curva DSC e TGA/DTA de manitol na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 74
Figura 34 - Curva DSC e TGA/DTA do Amido pré-gelatinizado na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 75
Figura 35 - Curva DSC e TGA/DTA da Starlac® na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min 76
Figura 36 - Curvas DSC das misturas físicas binárias DAP+CLZ obtidas na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 78
Figura 37 - Curvas TG das misturas físicas binárias DAP+CLZ obtidas na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 78
Figura 38 - Espectros de FT-IR dos IFAs e MB dos IFAs 79
Figura 39 - Curvas de DSC da DAP e MB com EsMg, EstFS, AmGS, CCS, βCD, CMC 102, AmPG e Tal, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min. 82
Figura 40 - Curvas de DSC da DAP e MB com SP 4000 (A), SP 80 (B), na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min. 83
Figura 41 - Curvas de TG da DAP e MB com SP 80 e SP 4000, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 83
Figura 42 - Espectros de FT-IR da DAP e MB com SP 80 e SP 4000 84
Figura 43 - Curvas de DSC da DAP e MB com MAN, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 85
Figura 44 - Curvas de TG da DAP e MB com MAN, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 85
Figura 45 - Espectros de FT-IR da DAP e MB com MAN 86
Figura 46 - Curvas de DSC da DAP e MB com PVP K-30, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 87
Figura 47 - Curvas de TG da DAP e MB com PVP K-30, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 88
Figura 48 - Espectros de FT-IR da DAP e MB com PVP K-30 99
Figura 49 - Curvas de DSC da DAP e MB com AERO, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min. 89
Figura 50 - Curvas de TG da DAP e MB com AERO, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min. 90
Figura 51 - Espectros de FT-IR da DAP e MB com AERO 91
Figura 52 - Curvas de DSC da DAP e MB com Starlac©, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min. 91

Figura 53 - Curvas de TG da DAP e MB com Starlac©, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min. 92
Figura 54 - Espectros de FT-IR da DAP e MB com Starlac© 93
Figura 55 - Curvas de DSC da CLZ e MB com EsMg, EstFS, AmGS, Aero, CCS, βCD, CMC 102, AmPG, Starlac e Tal, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 95
Figura 56 - Curvas de DSC da CLZ e MB com SP 4000 (A), SP 80 (B), na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 96
Figura 57 - Curvas de TG da CLZ e MB com SP 80 e SP 4000, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 97
Figura 58 - Espectros de FT-IR da CLZ e MB com SP 80 e SP 4000 97
Figura 59 - Curvas de DSC da CLZ e MB com LSS, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min. 98
Figura 60 - Curvas de TG da CLZ e MB com LSS, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 99
Figura 61 - |Espectros de FT-IR da CLZ e MB com LSS 99
Figura 62 - Curvas de DSC da CLZ e MB com PVP K-30, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min. 100
Figura 63 - Curvas de TG da CLZ e MB com PVP K-30, na razão de 10°C/min em atmosfera de N2 a 50 mL/min 101
Figura 64 - Espectros de FT-IR da CLZ e MB com PVP K-30 102

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Eventos de perda de massa obtidos a partir das curvas de e TG/DTG-DTA de CLZ	58
Tabela 2 -	Dados termoanalíticos da mistura física binária dos IFA's	77
Tabela 3 -	Dados termoanalíticos de DAP e MB com excipientes	81
Tabela 4 -	Dados termoanalíticos de CLZ e MB com excipientes	94

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Parâmetros relacionados com a região de radiação infravermelha	39
Quadro 2 -	Medicamentos contendo dapsona registrados no Brasil e comercializados em outros países	45
Quadro 3 -	Medicamento contendo clofazimina doado para o Brasil	45
Quadro 4 -	Relação dos excipientes farmacêuticos empregados no estudo	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADF	Associação Dose Fixa
CLZ	Clofazimina
DAP	Dapsona
DSC	Calorimetria Diferencial Exploratória
DRX	Difração de Raios-X
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
FTIR	Espectroscopia na região do Infravermelho Médio com Transformada de Fourier
DSC	Calorimetria Diferencial Exploratória
OMS	Organização Mundial de Saúde
PQT	Poliquimioterapia
PQT-U	Poliquimioterapia única
AERO	Aerosil
AmPG	Amido pré-gelatinizado
β-CD	**β**-ciclodextrina
CMC	Celulose microcristalina
CCS	Croscarmelose sódica
EstMg	Estearato de magnésio
EstFS	Estearil fumarato de sódio
AmGS	Amido Glicolato de sódio
LSS	Lauril sulfato de sódio
MAN	Manitol
PVP K-30	Polivinilpirrolidona
SP 80	Sepitrap 80
SP 4000	Sepitap 4000
Tal	Talco

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO..... 16
2. OBJETIVOS..... 18
2.1 Objetivo geral..... 18
2.2 Objetivos específicos..... 18
3. REFERENCIAL TEÓRICO..... 19
3.1 Hanseníase e terapia antimicrobiana..... 19
3.2 Fármacos utilizados no tratamento..... 21
3.2.1 Dapsona..... 21
3.2.2 Clofazimina..... 22
3.3 Sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)..... 24
3.3.1 Excipientes para fármacos de classe II..... 25
3.4 Estudo de pré-formulação..... 25
3.4.1 Polimorfismo dos fármacos..... 28
3.5 Técnicas utilizadas em estudos de pré-formulação..... 30
3.5.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)..... 31
3.5.2 Termogravimetria/ termogravimetria derivada (TG/DTG)..... 33
3.5.2.1 Cinética de degradação de fármacos..... 35
3.5.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)..... 38
3.5.4 Difração de Raios-X (DRX)..... 41
3.5.5 Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)..... 42
3.6 Formulações sólidas para tratamento da hanseníase com dapsona e clofazimina..... 44
4. MATERIAL E MÉTODOS..... 46
4.1 Material..... 46
4.1.1 Insumos farmacêuticos ativos (IFAs)..... 46
4.1.2 Pré-seleção dos excipientes..... 46
4.1.3 Preparo das misturas físicas binárias..... 48
4.2 Métodos..... 48
4.2.1 Caracterização térmica e DRX..... 48
4.2.1.1 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)..... 48
4.2.1.2 Termogravimetria (TG/DTG)..... 48
4.2.2 Difração de Raios-X (DRX)..... 49
4.3 Estudo de Compatibilidade Fármaco-Excipiente e Fármaco-Fármaco... 49
4.3.1 Infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)..... 51
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 51
5.1 Caracterização térmica e DRX..... 51
5.1.1 Dapsona..... 51

5.1.2 Clofazimina....55
5.1.3 Caracterização térmica dos excipientes farmacêuticos....59
5.1.3.1 Estearato de magnésio (EstMg)....59
5.1.3.2 Estearil fumarato de sódio (EstFS)....61
5.1.3.3 Talco (Tal)....62
5.1.3.4 Amido glicolato de sódico (AmGS)....63
5.1.3.5 Croscarmelose sódica (CCS)....64
5.1.3. 6 Lauril sulfato de sódio (LSS)....65
5.1.3.7 Polivinilpirrolidona (PVP) K-30....67
5.1.3.8 β-ciclodextrina (β-CD)....68
5.1.3.9 Aerosil (Aero)....69
5.1.3.10 Sepitrap 80 (SP 80)....70
5.1.3.11 Sepitrap 4000 (SP 4000)....71
5.1.3.12 Celulose microcristalina 102 (CMC 102)....72
5.1.3.13 Manitol (MAN)....73
5.1.3.14 Amido pré-gelatinizado (AmPG)....74
5.1.3.15 StarLac®....75
5.2 Estudo de compatibilidade fármaco-fármaco....76
5.3 Estudo de Compatibilidade Fármaco-Excipiente....79
5.3.1 Dapsona e excipientes....80
5.3.1.1 Dapsona e SP 80 e 4000....82
5.3.1.2 Dapsona e MAN....84
5.3.1.3 Dapsona e PVP K-30....86
5.3.1.4 Dapsona e AERO....89
5.3.1.5 Dapsona e Starlac©....91
5.3.2 Clofazimina e excipientes....94
5.3.2.1 Clofazimina e SP 80 e 4000....96
5.3.2.2 Clofazimina e LSS....98
5.3.2.3 Clofazimina e PVP K-30....100
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS....103
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS....104

1. INTRODUÇÃO

Dados epidemiológicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) do ano de 2023 confirmam o Brasil em destaque estatístico há mais de 10 anos ocupando o segundo lugar com maior número de pessoas acometidas pela hanseníase, quando comparado a outros países endêmicos. Em 2022 foram registrados, aproximadamente, 20 mil novos casos no país, ficando atrás apenas da Índia (Brasil, 2023).

Dapsona (DAP) e clofazimina (CLZ), juntamente com rifampicina são utilizados como medicamentos no tratamento da hanseníase, em regime de poliquimioterapia única (PQT-U). A DAP é utilizada desde o ano de 1940, agindo como anti-inflamatório e antibiótico (Rojo *et al*., 2015; Molinelli *et al*., 2019; Li *et al*., 2021). A CLZ, por sua vez, compõe o tratamento, tendo como principal local de ação a membrana externa do patógeno (Mirnejad *et al*., 2018). Sua função é desestabilização e disfunção da membrana da célula bacteriana, através do acúmulo de lisofosfolipídeos que têm esse efeito devido a suas propriedades detergentes (Cholo *et al*., 2012).

De acordo com protocolo disponibilizado pela OMS, para os casos de hanseníase PB, onde o paciente apresenta até cinco lesões cutâneas, a duração do tratamento é de até 6 meses, com doses mensais (600 mg de rifampicina + 100 mg de dapsona). Para os casos de hanseníase MB, onde o paciente apresenta mais de cinco lesões cutâneas, a duração do tratamento é de até 12 meses, sendo doses mensais de rifampicina (600 mg), DAP (100 mg) e CLZ (300 mg) e doses diárias de DAP (100 mg) e CLZ (50 mg) (Propércio *et al.*, 2021, Santos *et al*., 2023; Brasil, 2023).

Apesar da eficácia do tratamento, muitos pacientes o consideram inviável pela complexidade dos regimes e pelo número de doses diárias administradas, sendo um desafio cumprir o tratamento (Santos *et al*., 2023; Brasil, 2023). Baseado nisso, Chaves e colaboradores (2018) relatam a necessidade de mais pesquisas na terapêutica da hanseníase, concentrando esforços na otimização da administração dos medicamentos e promoção da adesão por parte dos pacientes. Adicionalmente, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS sugeriu unificar o tratamento nacional da hanseníase padronizando a terapia MB como ideal para todos os tipos de classificação (Brasil, 2020).

Diante desse cenário, estudos abordam sobre a estratégia no desenvolvimento de medicamentos em associação em dose fixa (ADF) sob a perspectiva da saúde pública, pois além de reduzir custos, simplifica o esquema terapêutico levando comodidade para

o paciente e um aumento subsequente na adesão ao tratamento (Fontes, 2011; Santos, 2015; Nascimento *et al.,* 2023). A ADF refere-se à formulação de um medicamento que combina dois ou mais fármacos em uma proporção fixa de doses dentro de uma única forma farmacêutica (Brasil, 2010). Por apresentar mais estabilidade dentre as diferentes formas farmacêuticas administradas por via oral, o comprimido é considerado primeira escolha quando se fala em ADF, pois é de fácil manuseio, apresenta precisão da concentração e custo mais baixo por conseguir ter alta produtividade (Silva, 2019).

No âmbito da hanseníase, a proposta de desenvolvimento de um ADF de DAP (100 mg) e CLZ (50 mg) para uso diário, mostra-se como uma possível abordagem para atender ao tratamento dessa doença negligenciada, sendo necessário enfrentar os desafios da baixa solubilidade em água dos fármacos, assim como os aspectos de relacionados da biodisponibilidade, com o objetivo de garantir a eficácia do tratamento (Chaves, 2018). Aliado a isso, o desenvolvimento tecnológico também deve considerar a compatibilidade física e química entre os insumos farmacêuticos ativos (IFA), assim como entre os excipientes, visando essencialmente a estabilidade e qualidade do medicamento desenvolvido (Fontes, 2011).

Estudos de desenvolvimento de medicamentos são necessários e dependem fortemente de investigação na fase de pré-formulação, sendo a etapa de caracterização físico-química dos IFAs de extrema relevância, pois o conhecimento de suas propriedades leva a um planejamento racional, fortalecendo informações para o progresso da formulação farmacêutica ser determinante da garantia de sua qualidade (Aulton, 2005). Nesse contexto, a caracterização térmica é uma importante ferramenta, a partir da qual é possível determinar a pureza de fármacos, realizar estudos de compatibilidade entre constituintes de uma formulação, além da identificação de polimorfismo, entre outros (Oliveira *et al.*, 2011).

Assim, com o objetivo de promover um desenvolvimento racional de um medicamento ADF com os IFAs DAP e CLZ para o tratamento da hanseníase, esse trabalho visa realizar a caracterização térmica dos fármacos e a investigação de possíveis interações fármaco-fármaco e fármaco-excipiente utilizando as técnicas de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG) associada a Termogravimetria Derivada e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (DTG-DTA). Adicionalmente, também foram utilizadas técnicas complementares, tais como Difração de Raios-X e Espectroscopia no Infravermelho, para corroborar com os resultados e discussões das possíveis interações e comportamento dos fármacos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar caracterização térmica e estudos de compatibilidade para desenvolvimento de formulação farmacêutica sólida com associação de dapsona (DAP) e clofazimina (CLZ) para o tratamento da Hanseníase.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar caracterização térmica e cristalina dos IFA's pré-selecionados por meio das técnicas de DSC e TG/DTA;
- Determinar parâmetros cinéticos da reação de decomposição térmica da DAP e CLZ por meio de método não-isotérmico;
- Realizar caracterização térmica dos excipientes pré-selecionados por meio das técnicas de DSC e TG/DTA;
- Realizar estudo de compatibilidade fármaco/fármaco (DAP/CLZ);
- Realizar estudo de compatibilidade DAP/excipientes;
- Realizar estudo de compatibilidade CLZ/excipientes.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Hanseníase e terapia antimicrobiana

A lepra, como era conhecida e citada em textos bíblicos, é uma doença infecciosa e crônica. Só em 1873 o termo "hanseníase" apareceu, pois foi em reverência ao médico norueguês Gerhard Armauer Hansen, que identificou o bacilo M*ycobacterium leprae* como o agente causador dessa enfermidade (Hastings, 1994; Talhari e Neves, 1997; Lastoria *et al.*, 2014; Scollard, 2016).

Apesar de alguns estudos relatarem que não se sabe exatamente como se dá a transmissão da doença de Hansen, acredita-se que a principal via seja a aérea superior (fala, espirro, tosse), através de contato prolongado com pessoa infectada, com grande número de bacilos e que não esteja em tratamento (Van Beers *et al.,* 1996; Araújo *et al*., 2016).

A doença de caráter crônico está intimamente ligada à resposta imunológica do indivíduo hospedeiro. Sua progressão é gradual e lenta, infecta nervos periféricos e causa danos que podem resultar em perda de sensibilidade e função motora, além de deformidades nas mãos e nos pés (Froes Júnior, 2022; Scollard *et al.*, 2020; Brasil, 2023), incapacitando alguns indivíduos de trabalhar, além de acarretar transtornos sociais e psicológicos associados (Noriega *et al.*, 2016; Santos *et al.*, 2023; Brasil, 2023).

É considerada um problema de saúde pública em todo o mundo, pois ainda existem focos endêmicos, principalmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. A enfermidade está intrinsecamente ligada a uma variedade de fatores, incluindo, mas não se limitando, a condições socioeconômicas, disponibilidade e acesso aos serviços de saúde e políticas de saúde pública (Pepito *et al*., 2023). Ademais, a falta de conhecimento sobre a doença e o estigma social associado a ela também desempenham um papel significativo na detecção e tratamento adequados (Silva, 2023).

Nas últimas décadas, o Brasil apresentou a situação mais desfavorável na América e o diagnóstico da segunda maior quantidade de casos do mundo, depois da Índia. No país, distribui-se principalmente nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste (Andrade *et al*., 2019; Brasil, 2023).

Segundo o Boletim Epidemiológico de Hanseníase, do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria

de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (DCCI/SVS/ MS), entre os anos de 2017 e 2021, foram diagnosticados no Brasil 119.698 casos novos de hanseníase (Brasil, 2023).

O tratamento da hanseníase é realizado desde 1940 com a introdução do uso da sulfona dapsona (Legendre, 2012, WHO, 2018), deixando de ser feita apenas a segregação de pessoas infectadas pelo bacilo. Conforme Nogueira *et al.* (1995), o isolamento compulsório foi extinto por lei em todo o Brasil em meados de 1960.

Com o passar dos anos, foram aparecendo casos de resistência antimicrobiana e, em 1982, a OMS incluiu mais dois fármacos para o regime posológico, designando o tratamento como poliquimioterapia (PQT). Juntamente à DAP foi inserida a rifampicina para casos de hanseníase PB e, para a classificação MB, um terceiro fármaco chamado clofazimina, compondo assim, o tratamento (Moet *et al*., 2006). Atualmente o tratamento é feito através da poliquimioterapia única (PQT-U), pois foi unificado o esquema terapêutico e padronizada a duração do tratamento. A PQT-U evita agravos da doença, pois o bacilo torna-se não infectante de acordo com o esquema padrão de tratamento estabelecido pela OMS (Ministério da Saúde, 2018).

A classificação de hanseníase PB e MB se dá pela quantidade de lesões que o indivíduo é acometido. Até cinco lesões, identifica-se como hanseníase PB e acima de cinco, tem-se a hanseníase MB (Brasil, 2017; Gaschignrd *et al.,* 2016). O uso dos medicamentos antibacterianos dapsona, clofazimina e rifampicina não pode exceder 12 meses e a adesão apresenta sucesso limitado devido a complexidade do regime posológico, pois a quantidade de monodrogas administradas diariamente e mensalmente torna confuso para o paciente, necessitando atenção aos horários do medicamento, quando relacionadas às atividades laborais rotineiras (Luna, 2010).

Esses medicamentos são distribuídos para o Brasil por meio de doações do Programa Global de Hanseníase da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Fundação Novartis. O uso da PQT-U fortalece uma diminuição efetiva e prevalência da enfermidade no país (Saints, 2020; Silva, 2023).

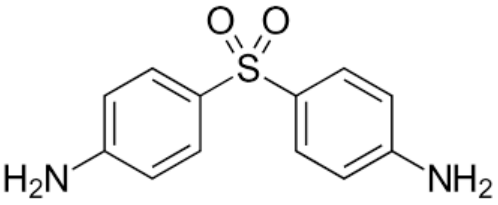
Objetivando o enfrentamento e eliminação da doença, a OMS designou como meta acabar com a hanseníase até o ano de 2030 (OMS, 2019).

3.2 Fármacos utilizados no tratamento

3.2.1 Dapsona

A dapsona (DAP) ou 4,4'-diamino-difenilsulfona é uma amina aromática pertencente à família das sulfonas (Oliveira *et al*., 2014). Trata-se de um pó cristalino branco e inodoro que, quando exposto à luz, escurece, ficando levemente amarelado. Sua fórmula molecular é $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ e tem massa molar de 248,30 g/mol, cuja fórmula estrutural está representada na Figura 1 (Oliveira *et. al.*, 2014; Farmacopeia Brasileira, 2019).

Figura 1 - Fórmula estrutural da dapsona



Fonte: Extraído de Fugi (2019).

O presente fármaco possui constante de dissociação ácida (pKa) igual a 2,41 e seu coeficiente de partição (log P) igual a 0,97 e tem relação com a permeabilidade do fármaco (Oliveira *et al.*, 2014; Drugbank, 2019). Uma substância é considerada com uma boa permeabilidade quando log P tem valores entre 0 e 3 (Andricopulo, 2019). Em sua estrutura química existe o grupo sulfonil, responsável pela ação farmacológica, entretanto, associa-se a ele a causa de alguns casos de toxicidade (Oliveira, 2014).

Como característica do mecanismo de ação, o fármaco age como inibidor competitivo da diidropteroato sintase, impedindo a utilização bacteriana normal do ácido para-aminobenzóico (Goodman & Gilman, 2012; Williams *et al*., 2014; Barreiro, 2015; Korolkovas, 2015; Chaves *et al.*, 2015).

Conforme o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), a DAP é categorizada como fármaco classe II, possuindo alta permeabilidade e baixa solubilidade em água (Chaves *et al*., 2019). Tem distribuição não seletiva, com rápida absorção, sendo sua concentração máxima alcançada em duas a oito horas após administração (Goodman & Gilman, 2012; Korolkovas, 2015).

Seu tempo de meia-vida é considerado alto (entre 10 e 50 horas) e pode ser encontrado no organismo até 35 dias após o término do tratamento, ficando retido no

fígado, rins, músculo e pele (Oliveira *et al.*, 2014; Katzung, 2014). Ultrapassa a barreira hematoencefálica e sua excreção ocorre principalmente pela urina, mas, também, pelo leite materno e bile (Barros *et al*., 2020; Molinelli *et al*., 2019; França, 2015).

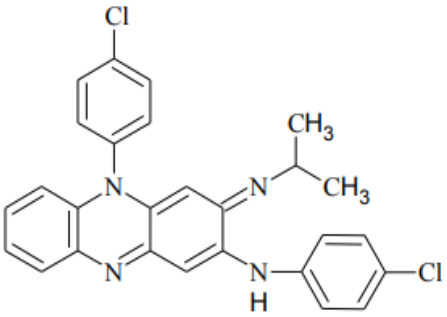
Por possuir propriedades antimicrobiana e anti-inflamatória a DAP é utilizada para o tratamento e prevenção de algumas doenças como pneumonia por *Pneumocytis*, malária, actinomicetoma (Rojo *et al*., 2015) e há décadas, hanseníase, sendo o agente de maior utilidade clínica (Goodman & Gilman, 2012; Oliveira *et al.*, 2014; Wozel *et al.*, 2014).

Os autores Vieira *et al*. (2010) e Sago (2002) citam que o fármaco atuando como antibiótico age impedindo a formação de ácido diidrofólico ao competir com o para-aminobenzoato com o sítio de ação do diidropteroato sintase em bactérias e protozoários. Já como antiinflamatório, intervém na migração quimiotática de neutrófilos. Zhu (2001) afirma em seu trabalho que a DAP impede que os neutrófilos fiquem aderidos na zona da membrana basal, sendo esse efeito dose-dependente, e reprime a geração de produtos oxidantes com efeitos deletérios sobre os tecidos, pela inibição da ação de peroxidases neutrofílicas e eosinofílicas.

3.2.2 Clofazimina

A clofazimina (CLZ), também denominada como [3-(p-cloroanilino)-10-(pclorofenil)-2-10-diidro-2-(isopropilimino) fenazina] é um fármaco derivado da fenazina, da classe dos riminofenazinas (Cholo *et al*., 2016; Baik *et al*., 2013). Trata-se de um pó cristalino vermelho escuro, insolúvel em água e pouco solúvel em álcool etílico (Farmacopeia Brasileira, 2019). Sua fórmula molecular é $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ e tem massa molar de 473,396 g/mol, cuja fórmula estrutural está representada na Figura 2 (Cholo *et al*., 2016).

Figura 2 - Fórmula estrutural da clofazimina



Fonte: Drugbank (2024).

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), a clofazimina é um fármaco classe II, pois possui alta permeabilidade e baixa solubilidade em água (Li *et al.,* 2016). Em sua estrutura química, existem três grupos amina que, quando protonados e carregados em pH ácido, aumentam sua solubilidade (Nunes, Chaves, 2015).

O fármaco possui constante de dissociação (pKa) igual a 8,51 e coeficiente de partição (log P) maior que 7, sendo considerada altamente lipofílica (Baik; Rosania, 2012; Cholo *et al*., 2016), o que limita sua biodisponibilidade (Bento *et al*., 2023). Tem um grande volume de distribuição, com absorção limitada e seu tempo de meia-vida é considerado alto (O'Connor, 1995; Salem, 2003), pois pode ser encontrado no organismo por mais de 70 dias após o término do tratamento, visto que as células atuam como reservatórios de medicamentos (Salem, 2003, Chaves *et al.* 2018a; Ll *et al.*, 2016).

Por possuir propriedades antibimicrobiana e anti-inflamatória (Cholo *et al*., 2012; Dey *et al*., 2013) a CLZ é utilizada para o tratamento de algumas doenças como hanseníase, tuberculose e infecções causadas pelo complexo *Mycobacterium avium* (Paina; Queiroz; Souza, 2008). A clofazimina é amplamente distribuída e acumula-se por todo o organismo, sendo eliminada muito lentamente pelas vias renal e hepática. Seu uso prolongado causa pigmentação avermelhada na pele, devido ao acúmulo nos tecidos gordurosos do corpo (Cholo *et al.,* 2017), mas é reversível após, aproximadamente, 2 anos do término do tratamento (Li *et al*., 2016).

Alguns autores apontam que, apesar de seu mecanismo de ação não estar totalmente elucidado, a CLZ inibe o crescimento micobacteriano e liga-se, preferencialmente, ao DNA da micobactéria, interferindo na cadeia respiratória

bacteriana e nos transportadores de íons, atuando no metabolismo de energia celular do microorganismo (Mirnejad, *et al*., 2018; Novartis, 2016; Cholo *et al*., 2017; Bento, *et al*., 2023).

3.3 Sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)

A Classificação Biofarmacêutica associa a correlação entre a dissolução *in vitro* e a biodisponibilidade *in vivo.* Foi desenvolvida por Amidon e colaboradores (1995) a fim de evitar teste de bioequivalência em humanos, sendo o sistema dividido em quatro grupos conforme solubilidade e permeabilidade dos fármacos (Benet; Cummins; Wu, 2004).

Uma substância farmacêutica é considerada Classe I quando sua solubilidade e permeabilidade são altas; Classe II, quando possui solubilidade baixa e permeabilidade alta; Classe III, quando a solubilidade é alta e permeabilidade é baixa alta e, por fim, Classe IV, quando solubilidade e permeabilidade são baixas (Amidon *et al.*, 1995). A dapsona está incluída na Classe II do SCB (Lindenberg, Kopp, Dressman, 2004; Benet, Wu, 2004; Grebogi *et al*. 2012; Chaves *et al.,* 2015), assim como a CLZ.

Para determinar a solubilidade e permeabilidade do fármaco é utilizado o coeficiente de partição (log P), onde a substância é distribuída entre as estruturas apolares e soluções aquosas no organismo humano. Através desse parâmetro informativo, é possível dizer que, quando o log P possui valores entre 0 e 3, a substância apresenta boa permeabilidade (Andricopulo, 2019).

Souza, Freitas e Storpirtis (2007) afirmam que com os ensaios de dissolução é possível determinar a absorção oral e a bioequivalência dos fármacos a partir da sua forma farmacêutica, para as quatro classes do SCB.

Outros autores complementam que pode haver interferentes na dissolução e, por isso, devem ser consideradas toda e qualquer variável referente às características do fármaco e da formulação, dos parâmetros relacionados ao equipamento da análise, ao meio escolhido para a realização do teste, assim como a metodologia de análise (Silva, *et al.*, 2009).

3.3.1 Excipientes para fármacos de classe II

Os excipientes não possuem atividade farmacológica e sua incumbência é auxiliar na obtenção mais eficiente da forma farmacêutica almejada (Allen; Popovich; Ansel, 2011), garantindo qualidade, para que o medicamento atenda às especificações, e eficácia no tratamento (Matos, 2013). De acordo com o Handbook, possuem diferentes funções: diluentes, estabilizantes, conservantes, corantes, flavorizantes, matrizes de liberação prolongada entre outros (Rowe, Sheskey e Quinn, 2009).

Os excipientes são farmacologicamente inertes, mas podem interagir com o princípio ativo, sendo capaz de influenciar na estabilidade do medicamento em aspectos químicos, causando a degradação do fármaco, e físicos, afetando propriedades organolépticas e dissolução. Uma triagem minuciosa de excipientes é necessária quando se quer uma formulação robusta e eficaz para facilitar a administração e ajudar na adesão do paciente, a fim de promover a liberação e biodisponibilidade do fármaco, assim como prolongar a sua vida de prateleira (Oliveira, 2017).

O SCB, então, é utilizado como parâmetro de orientação importante na escolha de excipientes de acordo com as características dos fármacos, a fim de contribuir na dissolução e absorção adequada da substância veiculada (Ferreira, 2008). Embasado nisso, referente a Classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) e levando em consideração a função de cada excipiente, Ferreira (2008) apresenta em seu trabalho excipientes que podem ser estratégicos na superação dessa característica intrínseca, levando em consideração composições de formas farmacêuticas sólidas, tais como: lauril sulfato de sódio, ducosato de sódio e polissorbato 80 (função: molhantes); amido glicolato de sódio e croscarmelhose sódica (desintegrantes); lactose monohidratada, manitol, amido pré-gelatinizado e celulose microcristalina (diluentes).

3.4 Estudo de pré-formulação

Durante o processo de desenvolvimento de uma formulação os estudos de pré-formulação buscam por melhor compreensão das características físico-químicas tanto do IFA quanto dos excipientes, visando uma melhor estratégia para êxito da nova formulação (Gao *et al.*, 2015; Kaur; Goindi; Katre, 2016; Silva *et al.*, 2016).

É na etapa de desenvolvimento farmacotécnico, responsável pela formulação do medicamento, que se procura encontrar a melhor forma farmacêutica para administrar a substância ativa, levando-se em consideração potenciais interações de todos os constituintes utilizados para a fabricação do produto (Aulton, 2005). Escolhida a forma farmacêutica, durante a sua fabricação obrigatoriamente o IFA entrará em contato com excipientes que, apesar de serem inertes, podem interagir com a substância ativa na forma farmacêutica (Narang; Desai; Badawy, 2012; Bharate *et al*., 2010). A incompatibilidade pode surgir entre fármaco-excipiente, excipiente-excipiente e fármaco-fármaco, esse último quando a forma farmacêutica apresentar fármacos associados (Kaur; Sinha, 2018).

Durante o desenvolvimento, é feita, então, a avaliação de compatibilidade. O estudo de interação fármaco-fármaco é considerado uma etapa imprescindível no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas ADF. São avaliadas interações entre as moléculas dos fármacos, podendo ser classificadas como interação física ou química. Na física, é investigado o polimorfismo, formação de solvatos de diferentes estequiometrias, transição física de formas amorfas e cristalinas e formação de formas solvatadas e não solvatadas (Byrn; Pfeiffer; Stowell, 1999). Já na avaliação de interação química, Damien (2004) cita dois tipos que podem acontecer: reações covalentes entre os fármacos e as de degradação dos fármacos, como hidrólise, oxidação e fotólise.

Para Matos (2013), a interação fármaco-excipiente é classificada como de ordem física ou química e pode ocorrer enquanto é feita a formulação ou mesmo durante o armazenamento do produto acabado. Sobre as interações físicas, a autora sustenta que são capazes de acontecer variações nas características organolépticas como cor, odor, sabor, podendo apresentar mudanças na forma polimórfica, cristalinidade, nas características biofarmacotécnicas como solubilidade, velocidade de dissolução e a biodisponibilidade.

Já as interações químicas podem produzir compostos tóxicos ou diminuir a eficácia do tratamento, sendo característico acontecer modificações no pH do produto, reação direta entre excipiente ou impureza na formação de ligações covalentes e reações que aceleram a decomposição do produto (Kumar *et al.* 2011).

Sendo assim, é prudente a seleção dos excipientes, que vão compor a formulação com o fármaco, ser realizada a partir de informações prévias sobre os grupos funcionais reativos do princípio ativo, valores de pKa e reatividades de compostos similares que são previamente conhecidos (Chadha; Brandari, 2014).

Adicionalmente, isso ajudará presumir outros critérios, tais como solubilidade, estrutura cristalina, tamanho das partículas, polimorfismo entre outros, porque são eles que vão contribuir ou não para melhor estabilidade do produto terminado, afetando a sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica (Melo *et al*., 2015; Fernandes *et al*., 2016). Por isso são realizados estudos de compatibilidade e estabilidade, a fim de garantir que o medicamento mantenha suas propriedades ao longo do tempo e não seja levado à degradação do fármaco (Aulton, 2005).

A verificação da compatibilidade entre fármaco-excipiente e/ou fármaco-fármaco é considerada um dos critérios imprescindíveis de exigências de agências reguladoras como *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, tal qual por diversas autoridades ao redor do mundo (Kaur; Sinha, 2018). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasileira (ANVISA) enfatiza a importância do estudo para garantir a qualidade do produto acabado, pois infere-se a compreensão do comportamento, tanto físico quanto químico, do princípio ativo na presença de outros ingredientes (Brasil, 2019).

Sendo identificada incompatibilidade entre o fármaco e algum excipiente, é feita seleção de outro excipiente, com característica semelhante para a função na formulação, e sujeito a novo teste. Possuindo compatibilidade nos ensaios desenvolvidos, há avanço em mais uma etapa que irá auxiliar nos registros regulatórios para a formulação. Ainda é necessário realizar estudo de estabilidade, para confirmação de prazo de validade e formação de impurezas toxicológicas, se houver, baseada na máxima ingestão diária admissível, como estipulam as diretrizes do *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) (Chadha; Brandari, 2014).

Chadha *et al.* (2014) e Liltorp *et al.* (2011), afirmam que a avaliação da compatibilidade pode ser realizada conforme algumas metodologias, mas a mistura binária é a mais utilizada, na proporção 1:1 (m/m), sendo possível extrair os resultados iniciais das prováveis interações.

Mesmo que a forma farmacêutica sólida seja apontada como menos estável quando comparada de forma isolada com seus constituintes (Júlio *et al*., 2013; Tita *et al*., 2014), o comprimido é conhecido como a melhor preparação sólida por apresentar considerável estabilidade físico-química, além da facilidade na administração e a precisão na dosagem (Mohan, 2012; Narang; Desai; Badawy, 2012; Mistry; Batchelor, 2017).

Chadha e Bhandari (2014) comentam em seu estudo que, independente de constatada interação entre fármaco e excipientes, uma análise mais minuciosa deverá ser feita, pois pode não necessariamente implicar em incompatibilidade, mas ser interessante, como num caso para sanar um problema aumentando a solubilidade do fármaco na forma farmacêutica, por exemplo.

Embora não haja um protocolo universal para o estudo (Rosasco, 2018), diversos autores contemplam em seus trabalhos o uso de ferramentas analíticas na ajuda para essa triagem de compatibilidade (Moyano, 2009; Ceresole, 2013; Chadha; Brandari, 2014; Rosasco, 2018; Ludvigsson, 2018; De Lima Gomes, 2018; Ali, 2018; Veiga, 2018; Rarokar, 2019). Destacam-se métodos termoanalíticos e espectroscópicos como calorimetria exploratória diferencial (DSC), micro calorimetria isotérmica, espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), ressonância magnética (RMN) de estado sólido e difração de raios X (DRX) (Chadha e Bhandari, 2014).

3.4.1 Polimorfismo dos fármacos

Polimorfismo trata-se da capacidade que uma molécula tem de apresentar mais de uma estrutura cristalina, advindas de diferentes interações intermoleculares e intramoleculares como ligação de Van der Waals e ligações de hidrogênio, promovendo alterações em suas propriedades físico-químicas (Hilkifer, 2006; Desiraju, 2008). É possível ser encontrado em sete diferentes tipos de sistemas cristalinos fundamentais: monoclínico, triclínico, ortorrômbico, tetragonal, trigonal, hexagonal ou cúbico (Araújo *et al.*, 2012). Devido a isto, alterações nas propriedades das moléculas podem estar relacionadas com diversos fatores como condutividade, ponto de fusão e sublimação, densidade, viscosidade, forma do cristal, reações no estado sólido, estabilidade entre outras (Hilkifer, 2006).

Mesmo que um fármaco apresente mais de uma forma polimórfica, apenas uma é considerada termodinamicamente estável a certa temperatura e pressão. As outras formas, por serem instáveis, tendem a se converter com o passar do tempo à forma mais estável (Araújo, 2012).

Huang e Tong (2004) e Oliveira, Yoshida e Gomes (2011) afirmam que formulações com fármacos amorfos são menos estáveis, provocando riscos de cristalização no processo de produção e quando armazenados. Já as formulações com

fármacos parcialmente cristalino e amorfo possuem muito mais solubilidade do que aquelas com fármacos altamente cristalinos. Neste sentido, o polimorfismo é um dos grandes problemas enfrentados ainda na atualidade pela indústria farmacêutica por provocar desvios de qualidade durante o processo produtivo - podendo ocorrer no IFA, na produção e/ou no armazenamento do fármaco - influenciando diretamente no desempenho do medicamento (Araújo. *et al.*, 2012). Por isso, o conhecimento das formas dos fármacos pode ser utilizada para promover um efeito terapêutico mais rápido do medicamento, aumentando a velocidade de dissolução e absorção do fármaco (Yoshida e Gomes, 2011).

No Brasil, para registro de medicamentos, a ANVISA solicita informações sobre prováveis polimorfos na análise de matérias-primas e produtos acabados, sendo necessário identificar, pois pode afetar diretamente a biodisponibilidade do medicamento. Alguns métodos instrumentais analíticos citados na literatura e utilizados para a identificação e caracterização de fármacos e suas diferentes formas cristalinas e amorfas são a microscopia eletrônica, a difração de raios X, a ressonância magnética nuclear de alta resolução, a espectroscopia no infravermelho e Raman e a análise térmica (Araújo. *et al.*, 2012).

A DAP apresenta polimorfismo, sendo encontrada nas formas I, II, III e IV, cujas propriedades mudam entre si (Santos; Queiroz; Ribeiro, 2020). Algumas características de diferença entre as formas podem ser observadas no ponto de fusão, onde as formas I, II e IV apresentam 179, 177 e 170°C, respectivamente. O ponto de fusão da forma I ocorre, mas é recristalizado a partir do fundido da forma II, existindo enantiotropia entre as formas I e II e, também, entre as formas I e III. A forma III é considerada a mais estável à temperatura ambiente, mas a 80°C sofre transformação sólido-sólido por meio de enantiotropia e vai para a forma II, sendo revertida para a forma III a 70°C (Santos; Queiroz; Ribeiro, 2020). De acordo com Kuhnert-Brandstätter e Moser (1979), a forma usual encontrada como insumo farmacêutico ativo é forma III.

A Clofazimina (CLZ), antimicrobiano oral utilizado no tratamento da hanseníase, apresenta quatro formas polimórficas (Formas I a IV), possuindo diferentes propriedades termodinâmicas (Moura; Queiroz; Ribeiro, 2020). No trabalho feito por Bannigan *et al.* (2016), realizou-se a caracterização da relação termodinâmica e a solubilidade dos polimorfos forma I e II, com estrutura cristalina triclínicas e monoclínicas da CLZ, respectivamente. Os autores relataram a relação termodinâmica entre os quatro polimorfos do fármaco usando uma combinação de experimentos de

suspensão, análise térmica, medições de solubilidade e métodos de difração de raios X.

As formas III, II e I existem em uma série de relações monotrópicas com estabilidade termodinâmica na ordem III > II > I, por medidas de solubilidade. Na análise térmica (DSC e VT-DRXP), mostraram relação enantiotrópica entre as formas II e IV, com uma conversão a 364,3 K (91,15°C). A análise por DSC indicou ordem de estabilidade térmica: formas III > IV > I. Por fim, a combinação dos resultados, em uma ordem geral de estabilidade foi: forma III > IV > acima de 364,3 K e forma III > II > I, abaixo de 364,3 K. Quanto à solubilidade do IFA nos solventes orgânicos, foi da ordem: THF > tolueno > clorofórmio > éter dietílico > metanol ~ acetonitrila >> água, de acordo com as propriedades dos solventes e a capacidade desses solventes de interferir nas interações CFZ-CFZ não polares, causando solvatação (Bennigan, *et al.* 2016).

De acordo com Moura, Queiroz e Ribeiro (2020), cita as formas polimórficas de I a IV, e afirma que a forma usual para o uso na produção de medicamentos é a forma I, por apresentar boa estabilidade térmica.

3.5 Técnicas utilizadas em estudos de pré-formulação

O entendimento sobre interações físico-químicas e físicas de um IFA é crucial na fase de pré-formulação do desenvolvimento de medicamentos, pois é essencial garantir a eficácia, segurança e estabilidade do medicamento, tendo a caracterização das matérias-primas como marco inicial para o estudo (Chadha & Bhandari, 2014). Com as informações obtidas na caracterização de fármacos, consegue-se melhor direcionamento para aprimorar a formulação (Rodrigues *et al*., 2005; Mamede *et al*., 2006).

Existe uma variedade de técnicas para a caracterização e estudo de compatibilidade físico-química e física de excipientes e IFA's, visando reduzir ou evitar eventos indesejáveis, como problemas de estabilidade decorrentes da incompatibilidade entre fármaco e excipiente (Bharate *et al*., 2010).

A literatura enfatiza o emprego de ferramentas analíticas para a caracterização de IFAs e estudos de pré-formulação, dentre as quais se destaca a análise térmica, pois se consegue obter dados relevantes relacionados ao comportamento térmico de fármacos e excipientes, em curto prazo. As principais técnicas aplicadas na área farmacêutica são: calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (TGA). Além disso, técnicas espectroscópicas (espectroscopia de ressonância magnética nuclear do estado sólido e espectroscopia no infravermelho

próximo) e difratometria de raios-X (DRX) entre outras que complementam a análise (Giron, 1995; Bharate *et al*., 2010; Nery *et al.,* 2008; Chadha & Bhandari, 2014).

3.5.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (*Differential Scanning Calorimetry* - DSC) é uma análise que permite avaliar o fluxo de calor quando uma amostra for aquecida e resfriada (Araújo, 2009; Martins, 2010; Meirelles, 2014). Essa técnica é baseada na determinação do calor envolvido em transições endotérmicas e exotérmicas durante a análise da amostra, mensurando a quantidade de energia que é absorvida ou liberada ao ser aquecida e resfriada de forma controlada. Ou seja, consegue-se medir a variação da entalpia do sistema (Brasil, 2010).

A medição é feita com a diferença de energia fornecida entre uma amostra e um material de referência (padrão), durante aquecimento controlado. Existem duas modalidades para se obter os dados: a calorimetria exploratória diferencial com compensação de potência e a calorimetria exploratória diferencial com fluxo de calor (Ionashiro, 2004). Na primeira configuração, referência e amostra são acondicionadas em compartimentos na mesma temperatura, através de aquecedores elétricos individuais. Como resposta se tem a curva DSC como picos, sendo os descendentes, correspondendo ao processo exotérmico, e os ascendentes, correspondendo aos endotérmicos (Matos e Machado, 2004).

No DSC por fluxo de calor tanto a referência quanto a amostra, contidas em seus respectivos suportes de amostra, são colocadas sobre um disco de metal e aquecidas por uma única fonte de calor, onde ocorre troca de calor entre o forno e a amostra, preferencialmente pelo disco. Como resposta se tem a curva DSC apresentando picos descendentes, correspondendo ao processo endotérmico, e os ascendentes, correspondendo aos exotérmicos. Por meio de calibrações adequadas realizadas, embora os dois sistemas forneçam informações diferentes, é possível obter resultados semelhantes através de ambas as técnicas (Ionashiro, 2004; Matos e Machado, 2004).

O ensaio por DSC, em estudos de pré-formulação, é realizado com fármaco e excipiente puros (de forma individual) e com a mistura binária (fármaco+excipiente). Através da avaliação do resultado do gráfico da análise é possível inferir o grau de compatibilidade entre eles, sendo possível observar alguns eventos térmicos

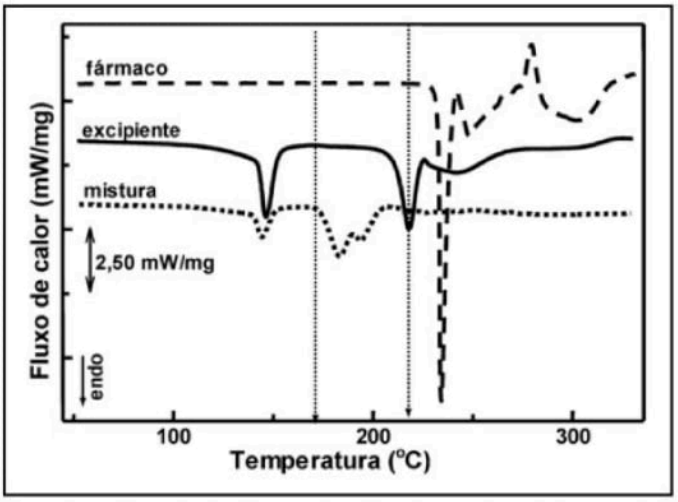
classificados por sua origem física ou química, assim como por sua natureza endotérmica e exotérmica (Leite, 2005; Storpirits, 2009).

Como principais eventos físicos endotérmicos têm-se a transição vítrea, a fusão, a vaporização e a sublimação. Como exotérmicos tem-se a transição cristalina e a adsorção. Já os eventos químicos endotérmicos são a desidratação, decomposição e reação de óxido- redução. Os químicos exotérmicos são decomposição, degradação oxidativa, polimerização e combustão (Storpitis *et al*., 2008).

As alterações visuais na curva DSC da mistura binária e alterações no valor dos parâmetros termodinâmicos em comparação com os ingredientes isolados indicam possível incompatibilidades entre os ingredientes. Em contraste, quando a curva DSC de uma mistura é a soma dos efeitos térmicos de todos os seus ingredientes constituintes, indica-se como compatíveis. A TGA, por sua vez, mostra apenas a perda percentual de massa em função da temperatura, o que é uma limitação nos estudos de compatibilidade (Rojek & Wesolowski, 2023).

A Figura 3 mostra um exemplo de um estudo de compatibilidade fármaco-excipiente realizado por Storpirtis (2009) utilizando DSC, na qual se consegue observar curvas do fármaco (metformina), excipiente (lactose) e mistura binária fármaco-excipiente (metformina-lactose) e o comportamento térmico de cada um. No caso, é possível afirmar que há uma interação fármaco-excipiente, pois a curva da mistura binária não é semelhante às curvas do fármaco e excipiente isolados, com a modificação do perfil e antecipação do pico da metformina (Storpirtis, 2009).

Figura 3 - Interação fármaco-excipiente evidenciado por DSC



Fonte: Storpirtis, 2009.

3.5.2 Termogravimetria/ termogravimetria derivada (TG/DTG)

A termogravimetria é uma técnica termoanalítica utilizada para medir variação de massa da amostra em função da temperatura e/ou tempo. De maneira básica, trata-se de uma balança de alta precisão acoplada a um forno elétrico, onde a amostra é colocada e submetida a programas de temperatura. Há o aquecimento e medição da massa da amostra simultaneamente (Ionashiro, 2004; Barreto *et al*., 2003; Brasil, 2010).

Como resposta, se tem curvas geradas que apresentam informações relacionadas à estabilidade térmica da amostra, composição e estabilidade dos compostos. Na análise termogravimétrica convencional (TG) são registradas as curvas de massa da amostra (m) em função da temperatura (T) ou do tempo (t), conforme Equação 1 (CRAIG; READING, 2007):

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

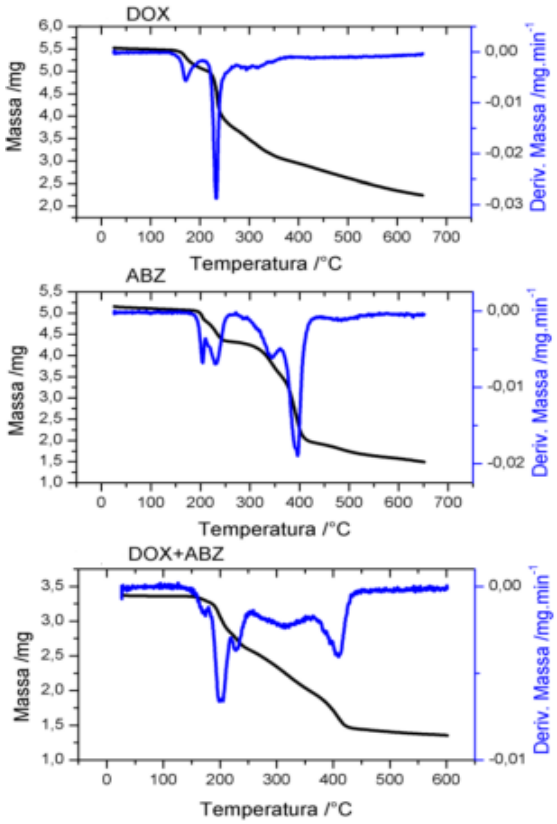
A obtenção do resultado dessa análise também pode ser representada pela derivada da curva obtida. Na análise termogravimétrica derivada (DTG) a resposta corresponde a registros das curvas TD, onde a variação de massa é derivada em relação ao tempo (dm/dt) e/ou temperatura, conforme equação 2:

$$dm/dt = f(T \text{ ou } t) \qquad \text{Equação 2}$$

Através da termogravimetria é possível determinar a temperatura em que os materiais começam a se decompor, assim como acompanhar reações de desidratação, combustão, oxidação entre outros (Matos; Mercuri; Barros, 2009).

Como exemplo do uso da técnica, temos um estudo realizado por Silva (2019), em que foi avaliada a compatibilidade entre os fármacos doxiciclina e albendazol por DSC e TG através de programa com resultados de TG acoplados à primeira derivada (DTG), como mostra a Figura 4. O primeiro evento de perda de massa corresponde à primeira etapa de decomposição da doxiciclina (T*onset* = 163ºC; Δm=4,14%). As curvas mostraram uma sobreposição dos eventos de decomposição de ambos os IFAs.

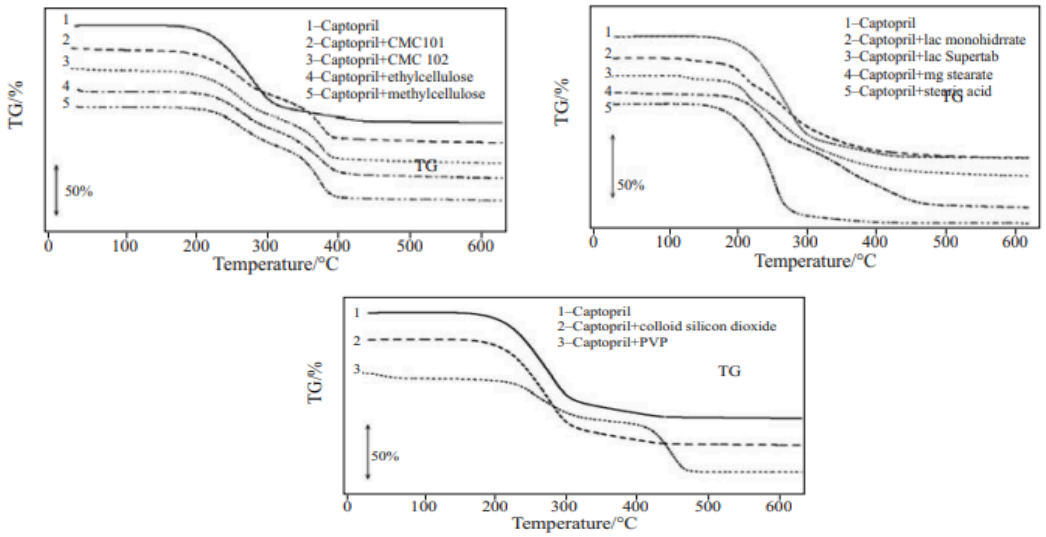
Figura 4 - Resultado de uma análise TG/DTA do estudo de compatibilidade entre os fármacos doxiciclina e albendazol



Fonte: Adaptado de Silva (2019).

Já Stulzer *et al.* (2008) analisaram interações do captopril com excipientes utilizando TG sem cálculo da derivada, conforme mostra a figura abaixo.

Figura 5 - Resultado de uma análise TG do estudo de compatibilidade de captopril e excipientes



Fonte: Adaptado de Stulzer *et al.* (2008).

A Figura 5 mostra a perda de massa do captopril e das misturas binárias (MB) do fármaco com os excipientes. Infere-se que não houve interação do fármaco com a maior parte dos excipientes testados, visto que as curvas da perda de massa das misturas se deram na mesma temperatura de perda de massa do captopril. As únicas diferenças percebidas são nas curvas das MB captopril+estearato de magnésio e captopril+PVP, podendo ser uma possível interação, visto que houve alteração na curva quando comparada com a curva de perda de massa do fármaco de forma isolada.

3.5.2.1 Cinética de degradação de fármacos

A cinética de degradação é um estudo da velocidade com que uma substância se degrada em função da temperatura (Untem, 2015).

A cinética de decomposição térmica pode fornecer informações valiosas no que diz respeito à compreensão das propriedades químicas de um fármaco, podendo gerar conhecimento para a produção, processamento e estocagem de formulações. Pode-se executar a partir de experimentos termogravimétricos de dois tipos: método isotérmico (ou método de Arrhenius) e não-isotérmico (ou dinâmico) . De acordo com a forma de se obter os parâmetros cinéticos, tais métodos podem ser ainda classificados como modelos de ajuste linear ou modelos livres (Oliveira, 2017).

No método isotérmico para acompanhar a cinética de degradação no estado sólido, alguns gráficos são traçados, mantendo-se constante as temperaturas nas regiões de interesse (Melo *et al*., 2024). Já o método não isotérmico é utilizado para estudo de decomposição térmica através do registro da perda da massa de forma contínua à medida que a temperatura aumenta. Ainda possibilita estimar parâmetros de cinética de reações heterogêneas, tais como: ordem de reação, energia de ativação e fator de frequência (Dogan *et al*., 2008).

O método isotérmico apresenta algumas desvantagens, uma delas é a necessidade de uma nova amostra para a avaliação de perda de massa em cada uma das temperaturas determinadas, sendo um desafio reproduzir as mesmas características em todos os experimentos (Monthe; Azevedo, 2009). Além disso, geralmente o tempo de análise para aquisição dos dados pelo método isotérmico são longos, gerando maiores custos com gás e manutenção (Matos; Mercuri; Barros, 2009). Uma vantagem do método não-isotérmico em relação ao isotérmico é que a temperatura de início de reação (T*onset*) pode ser obtida de forma mais precisa. Um dos métodos não-isotérmico com

modelo de ajuste linear mais utilizados é proposto por Ozawa. Este método resolve a equação de Arrhenius por integração, assumindo que nem a energia de ativação, nem o modelo cinético se alteram durante a reação, obtendo-se, então os parâmetros cinéticos relativos à reação global (Ozawa, 1965). Devido a isso, tais parâmetros seriam obtidos de forma fidedigna apenas se permanecerem constantes durante toda a reação de decomposição (Criado, 2008).

Conforme Ansel (2007), em produtos farmacêuticos, as reações de degradação ocorrem com velocidade definida e são de natureza química, então, ao considerar a estabilidade química de um produto farmacêutico, é preciso conhecer a ordem e a velocidade de reação. As reações de degradação de ordem zero acontecem quando a degradação do fármaco é constante em relação ao tempo e independe da concentração de reagentes. Neste caso, diz-se que a velocidade é de ordem zero.

A energia de ativação é um dos parâmetros de maior interesse para avaliar a estabilidade de compostos farmacêuticos, segundo Vecchio *et al*. (2001). Então, é estabelecido um perfil comparativo de estabilidade entre vários fármacos através dos valores obtidos de Ea, em que quanto maior a energia de ativação, maior a estabilidade térmica do composto (Macedo *et al.* 2000). Na área farmacêutica, em estudos isotérmicos, é possível determinar o prazo de validade por extrapolação, utilizando a Equação de Arrhenius. Vários autores citam estudos de cinética na área de fármacos, conforme descrito a seguir.

Bazzo e Silva (2005) desenvolveram comprimidos de captopril revestidos e realizaram estudo termoanalítico do fármaco e das formulações através de TG e DSC. A termogravimetria foi utilizada para o estudo da cinética de degradação do captopril e dos comprimidos e os parâmetros cinéticos foram determinados através do método de Ozawa. Os resultados demonstraram que não houve alteração da estabilidade térmica do captopril na forma de comprimido. A formulação revestida com HPMC foi a que apresentou maior estabilidade térmica, quando comparada às demais formulações de revestimento.

Oliveira *et al.* (2005) descreveram a incompatibilidade ocorrida entre o fármaco glibenclamida e o excipiente estearato de magnésio em formulações de comprimidos através de análises por DSC e TG. Foi demonstrado que o pico endotérmico da glibenclamida passou de 174,7 para 168,7°C e a temperatura máxima do DTG diminuiu de 222 para 211°C e de 361 para 328°C. Partindo desses resultados, foram realizados experimentos cinéticos com a MB. Sabendo-se que na curva TG a decomposição do

fármaco começa a 175ºC, selecionaram as seguintes temperaturas para tratamentos isotérmicos: 175°C (apenas para o medicamento), 170, 165, 160, 155 e 150ºC (para as MB). As amostras foram mantidas nessas temperaturas, enquanto 3 e 5% de perdas de massa foram obtidas. Com esses dados foram construídos os gráficos de Arrhenius com o intuito de fornecer parâmetros cinéticos que podem ser usados para obter dados extrapolados em temperatura ambiente ou para uso acelerado de estudos de estabilidade térmica. Foi demonstrado que na perda de massa em 3%, a Ea (energia de ativação) do fármaco comparada à mistura glibenclamida+estearato de magnésio é, respectivamente, Ea= 165 e 106 KJ/mol ±0,1. E, para perda de massa em 5%, a Ea do fármaco comparada à MB é, respectivamente, Ea= 175 e 115 KJ/mol ±0,1. Ou seja, a Ea para o fármaco foi maior que para a formulação farmacêutica, demonstrando menor estabilidade do medicamento comparado ao fármaco.

La Roca e colaboradores (2007) realizaram estudo de cinética de decomposição do fármaco ornidazol de três diferentes fornecedores (A, B e C) por meio do método de Ozawa. Considerando os parâmetros cinéticos de termodecomposição por meio de três razões de aquecimento (10, 15 e 20 °C/min) e a mesma fração decomposta (α = 0,1 e 0,9), as substâncias apresentaram cinética de decomposição de ordem zero, sendo esta cinética linear e a seguinte ordem crescente de E*a:* B = 50,39 KJ/mol ±0,1 > C= 91,07 KJ/mol ±0,1 > A= 126,44 KJ/mol ±0,1. Observou-se que a diferenciação de perfil termogravimétrico se dá por conta de diferenças cristalinas e características físicas entre os compostos.

Leite (2012), caracterizou cristais de nifedipino através de estudos de estabilidade térmica utilizando TG e DSC. Para cálculo de parâmetros cinéticos (energia de ativação (E*a*), ordem de reação (*n*) e fator de frequência (*A*), foi utilizado o modelo de Ozawa. Os resultados através desse modelo mostraram um comportamento cinético de ordem zero a nifedipina com valores de E*a* (123,3 KJ/mol ±0,1), fator de frequência 25,93 min-1 ± 0,89), na fração decomposta α0,1 e α0,9. Os cristais apresentaram o mesmo comportamento térmico da nifedipina IFA.

A cinética de degradação isotérmica do fármaco zidovudina foi relatada por Rodrigues *et al*. (2005), sendo calculado o prazo de validade de 427 dias por extrapolação utilizando a Equação de Arrhenius.

3.5.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Baseada na absorção de energia eletromagnética por moléculas, através da espectrofotometria consegue-se observar diferenças na estrutura química e na concentração dessas moléculas. Por este fato, é possível caracterizar, quantificar e identificar substâncias através de técnicas espectrofotométricas. A partir da frequência da energia aplicada à espectrofotometria, a absorção pode ser dividida em ultravioleta, visível e infravermelho (Brasil, 2010).

A espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) é uma técnica de medição da radiação na região do infravermelho (IV) absorvida por uma amostra, permitindo o estudo da sua composição molecular. Um espectro infravermelho se relaciona com a vibração e rotação de moléculas, não havendo dois compostos que produzam rigorosamente o mesmo espectro infravermelho, pois cada material possui uma combinação única de átomos. Desta forma, a estrutura química de uma amostra pode ser determinada por FTIR (Veerasingam *et al*., 2020).

Ademais, a técnica oferece vantagens relevantes além de permitir informações químicas, pois é uma análise rápida, não destrutiva e consegue-se trabalhar com pequenas quantidades de material durante o ensaio (Barbosa, 2007; Parisotto *et al*, 2009). Existem três divisões relacionadas à região da radiação infravermelha (IR) do espectro eletromagnético, como mostra o Quadro 1:

Quadro 1 - Parâmetros relacionados com a região de radiação infravermelha

Região	**Faixa de número de onda (cm^{-1})**	**Comprimento de onda (µm)**	**Comentário**
Infravermelho próximo de maior energia (NIR)	14.000 – 4.000	0,78 – 2,5	Sensível a tons harmônicos e combinações de vibrações
Infravermelho médio (MIR)	4.000 – 400	2,5 – 30	Para estudar as vibrações fundamentais
Infravermelho distante (FIR)	400 – 10	30 – 1000	Para estudar rotações

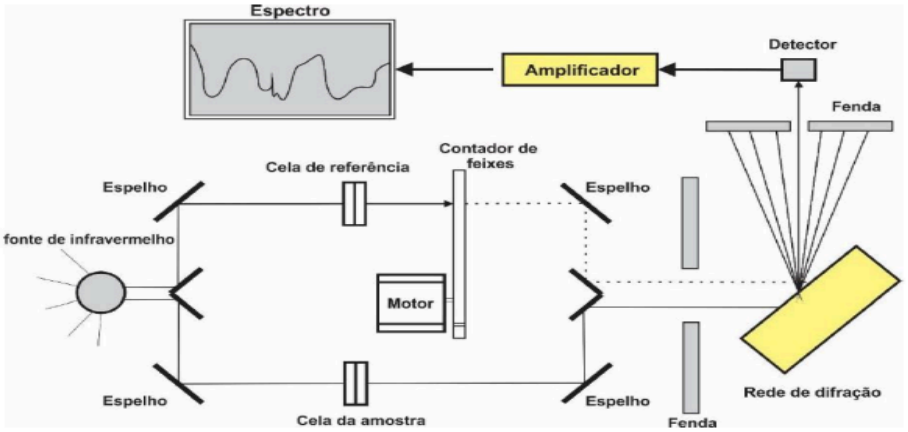
Fonte: Adaptado de Mukherjee & Gowen (2015).

Dentre estas três regiões espectrais de radiação infravermelha, o MIR é a região mais comum no campo da caracterização de fármacos (Li, *et al*., 2005; Rocha & Poppi, 2010; Farmacopeia Brasileira, 2019).

Os principais tipos de espectrômetros utilizados para as análises são os dispersivos e os não-dispersivos. O que difere entre eles é a forma de funcionamento e obtenção dos dados, mas ambos produzem espectros do mesmo tipo e aproximadamente idênticos. O infravermelho por transformada de Fourier é caracterizado como espectrômetro não-dispersivo, sendo mais ágil quando comparado aos dispersivos (Haack, 2010).

Nas Figuras 6 e 7, é possível visualizar uma ilustração esquemática de um espectrômetro dispersivo simples e de um espectrômetro não-dispersivo, respectivamente.

Figura 6 - Esquema de um espectrômetro dispersivo simples



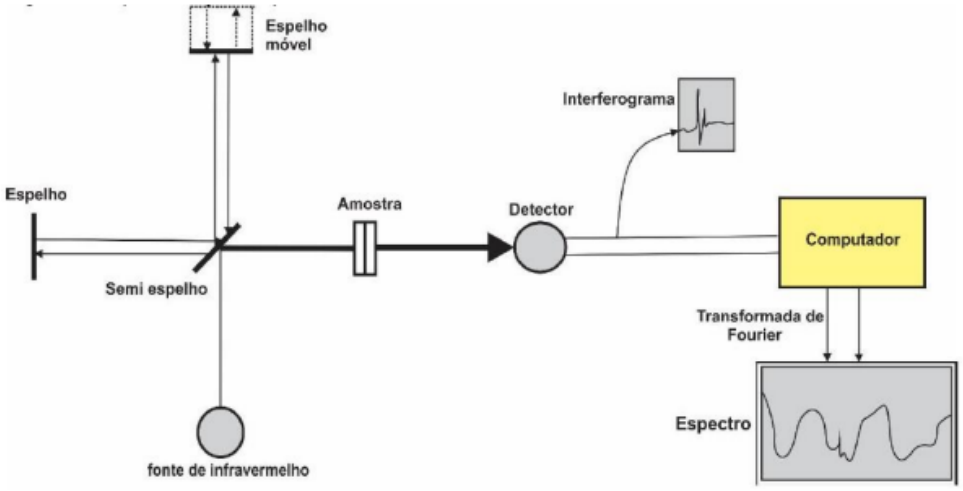
Fonte: Adaptado de Haack, 2010.

A aparelhagem técnica de um espectrômetro dispersivo simples consiste de uma fonte de radiação infravermelha gerada por aquecimento de um resistor. O feixe emitido passa por um espelho que divide o feixe em dois, cada um com a mesma intensidade, porém caminhos diferentes. Em um dos caminhos, há uma cela de referência e no outro, uma cela de amostra que contém a substância a ser analisada. Essa passagem pelos feixes gera um espectro da amostra + cela, mas registrando a referência, consegue-se fazer o desconto dos efeitos da cela e considerar apenas a interação da radiação com a substância em análise. Após, os feixes são refletidos novamente e passam por um monocromador que seleciona diversas faixas do espectro de emissão da luz infravermelha. O detector determina a razão entre as intensidades dos dois feixes e mostra quais foram as frequências absorvidas pela amostra. Por fim, o espectro

resultante é registrado em um software acoplado ao equipamento. O espectrômetro dispersivo simples desconsidera automaticamente fatores atmosféricos que poderiam interferir na análise (Haack, 2010).

Os espectrômetros não-dispersivos são caracterizados por utilizarem um interferômetro de Michelson que emite radiação infravermelha por um dispositivo laser, como ilustra a figura abaixo:

Figura 7 - Esquema de um espectrômetro não-dispersivo - interferômetro de Michelson



Fonte: Adaptado de Haack, 2010.

O funcionamento se dá quando o feixe emitido passa por um semi-espelho que divide o feixe em dois: um segue em sua direção original e o outro é desviado em um ângulo de 90º. Os feixes se recombinam no semi-espelho e produzem um padrão de interferências construtivas e destrutivas, resultando em uma série de máximos e mínimos do sinal. Esse feixe recombinado é conduzido pela amostra e absorvido pelos comprimentos de onda característicos das energias de vibração e rotação das moléculas. O sinal é processado pelo computador através de uma transformada de Fourier e separa as frequências de absorção individuais contidas no interferograma, direcionada para a amostra, produzindo um espectro de infravermelho (Haack, 2010).

Nesse tipo de equipamento diversos dados podem ser coletados com rapidez, gerando um espectro com uma melhor razão de sinal e ruído, possuindo mais sensibilidade e velocidade que os espectrômetros dispersivos. Além disso, os sinais com maior resolução e as amostras podem estar em quantidades bem menores,

proporcionando uma precisão maior de acordo com o comprimento de onda (Haack, 2010).

3.5.4 Difração de Raios-X (DRX)

A difração de Raios-X (DRX) está inserida como uma das principais técnicas complementares aos estudos de análise térmica na caracterização estrutural de materiais cristalinos, aplicada para determinar a estrutura atômica e molecular de um cristal através da incidência de radiação em uma amostra e detecção dos fótons difratados. Caso a amostra seja amorfa, não haverá difração dos fótons (Matos, 2013).

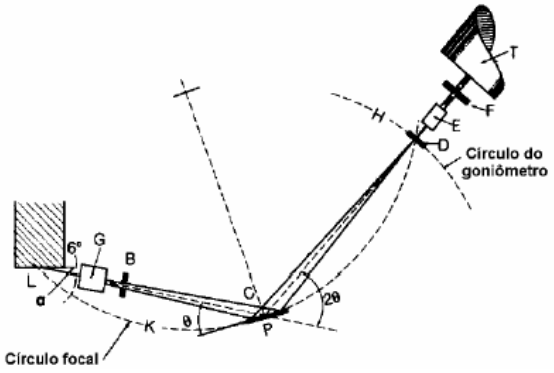
A difração de Raios-X é baseada de acordo com a lei de Bragg, conforme a equação 3:

$$n\lambda = 2d \operatorname{sen} \theta \qquad \text{Equação 3}$$

Onde:
n = ordem de difração;
λ = comprimento de onda dos raios incidentes;
d = distância interplanar;
θ = ângulo de difração.

Apesar de existirem dois tipos de difratômetros, o difratômetro monocristal e o difratômetro de pó, esse último é o mais utilizado e conhecido como tradicional (Figura 8). A aparelhagem técnica do equipamento consiste de um suporte para colocação da amostra, um braço que fica a fonte de raio-X e um detector posicionado na extremidade oposta, seguindo um arranjo geométrico denominado de Bragg-Brantano que possibilita a alcançar o ângulo de 2θ (Gobbo, 2003).

Figura 8 - Esquema de um difratômetro de raios-X de pó



Fonte: Adaptado de Gobbo, 2003.

Onde:
L = fonte de raios X
G e E = fendas soller
B = fenda divergente
C = amostra
D = fenda receptora
F = fenda de espalhamento
T = detector de RX

Sabendo-se que a difração tem por base características específicas de cada cristal em desviar a direção dos raios X emitidos sobre ele em um determinado ângulo, subtende-se que o ângulo do desvio da radiação é único para cada forma do cristal, então, consegue-se caracterizá-lo (Skoog; Holler; Nieman, 2002).

Portanto, além de cada resultado apresentar um difratograma característico e distinto de cada substância, a técnica não destrutiva apresenta vantagens como simplicidade, rapidez, robustez do método (Liu; Xiao; Allen, 2004; Carmo, 2012)

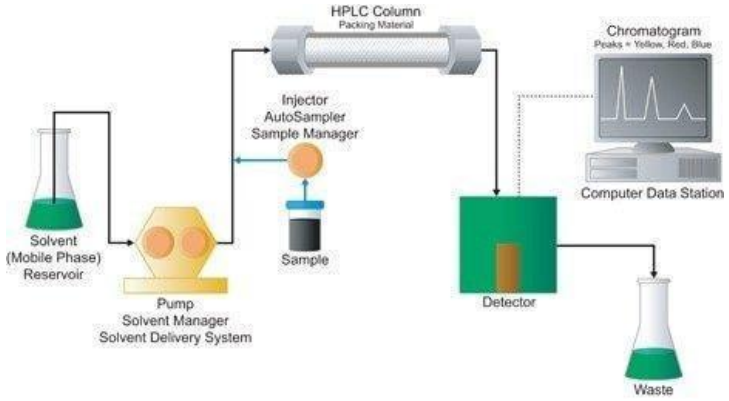
3.5.5 Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é uma técnica que além de realizar a identificação e a separação de compostos químicos presentes em uma mistura, de acordo com seu tempo de retenção, consegue quantificar com robustez a amostra, sendo a substância arrastada pela fase móvel (FM) através da fase estacionária (FE) (Luciani, 2018). Geralmente, as separações acontecem por partição, pela diferença de solubilidade dos componentes entre as fases. (Farmacopeia brasileira, 2019; Farmacopeia europeia, 2020).

Muito utilizada pelas indústrias farmacêuticas em todo o mundo, possui alta sensibilidade para quantificação de fármacos e produtos de degradação no IFA e produtos acabados, através de condições analíticas definidas (Malviya *et al.*, 2010; Gama, 2019; Chaves, 2019).

A Figura 9 ilustra os principais elementos que um CLAE possui: sistema de bombas de alta pressão, forno, coluna cromatográfica, injetor de amostras, reservatórios para os solventes e detector. Também precisa de computador para acompanhamento e processamento da análise no software, resultando nos cromatogramas.

Figura 9 - Componentes de um Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência



Fonte: Waters (2023).

No estudo de compatibilidade, a técnica pode ser utilizada através de estudos de produtos de degradação de um fármaco ou mesmo para complementar as outras técnicas (Matos, 2013).

Em estudo comparativo de método de identificação de produtos de degradação em trabalho realizado por Ceschel *et al.* (2003), foram utilizadas as técnicas de DSC e CLAE. A primeira técnica demonstrou resultado mais rápido que a CLAE, além de apresentar menor custo, visto que não precisou utilizar solventes ultrapuros como na cromatografia.

A CLAE pode ser utilizada também em teste de estresse isotérmico, em que são preparadas misturas e expostas a um estudo acelerado de estabilidade. Pani *et al.* (2012) utilizaram a CLAE para avaliar compatibilidade entre as misturas de nateglinida e excipientes + água, armazenadas por três semanas a 50°C.

A literatura mostra ainda que a técnica pode ser utilizada para determinação de um mesmo teste em diferentes condições cromatográficas. Santos *et al*. (2012) e Colomé *et al*. (2017) utilizaram para doseamento de dapsona em nanoformulações. Possivelmente Colomé *et al*. (2017) quis otimizar o método, já que o tempo de retenção do fármaco foi menor que o de Santos *et al*. (2012). Gandhi; Rathi (2018) e Afshar *et al.* (2016) utilizaram CLAE para estudo de estabilidade da dapsona comprimidos, cada um com seu método desenvolvido.

3.6 Formulações sólidas para tratamento da hanseníase com dapsona e clofazimina

Desde 1982, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a poliquimioterapia (PQT) como tratamento de primeira linha para a hanseníase, uma estratégia que combina medicamentos como DAP, CLZ e rifampicina. Este tratamento tem se mostrado eficaz na cura da doença, na interrupção de sua transmissão e na prevenção de incapacidades. Em 2018, houve uma importante atualização com a aprovação da PQT-U, que padroniza o tratamento tanto para casos paucibacilares (PB) quanto multibacilares (MB) da doença. A PQT-U consiste em uma dose diária de DAP e CLZ, complementada por uma dose mensal supervisionada que inclui rifampicina (RFP), DDS e uma dose extra de CLZ. O período de tratamento é de seis meses para pacientes PB e de doze meses para pacientes MB (Conitec, 2018).

Desde a adoção da Poliquimioterapia (PQT) no Brasil, o país enfrenta desafios para alcançar a autossuficiência na produção de medicamentos para o tratamento da hanseníase, dependendo significativamente das doações da Novartis em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa dependência se acentuou após a decisão de distribuir os medicamentos em blisters unificados, momento em que o Brasil cessou a produção nacional de componentes isolados desses medicamentos, intensificando sua vulnerabilidade a desabastecimentos.

De acordo com levantamento realizado, no Brasil já foi realizada a produção de comprimidos de DAP pela Fundação para o Remédio Popular (FURP) e Laboratório Farmacêutico da Marinha LFM), conforme o Quadro 2. Atualmente, o abastecimento é realizado por meio de doação ao SUS pela Novartis, não estando a composição quali-quantitativa do comprimido de DAP deste fabricante disponível para consulta, conforme pesquisa realizada. Nas informações públicas da ANVISA, temos conhecimento das formulações da FURP e LFM que possuem registro ativo, contudo, não há fabricação atual no país. Formulações disponibilizadas em outras partes do mundo também foram levantadas, conforme abaixo:

Quadro 2 - Medicamentos contendo dapsona registrados no Brasil no passado e comercializados em outros países

Medicamento/ Nome comercial	Forma farmacêutica/ Composição	Laboratório
FURP-DAPSONA	Comprimido: 100 mg de dapsona. Excipientes: amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, manitol e talco	Fundação para o Remédio Popular – FURP (Brasil)
LFM-DAPSONA	Comprimido: 100 mg de dapsona. Excipientes: amido de milho, celulose microcristalina, manitol, estearato de magnésio e talco.	Laboratório Farmacêutico da Marinha – LFM (Brasil)
Dapsona Tablets	Comprimido: 100 e 25 mg de dapsona. Excipientes: amido de milho, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal	ANI Pharmaceuticals, Inc.
Dapsona Tablets	Comprimido: 100 e 25 mg de dapsona. Excipientes: amido de milho, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício	Link Pharmaceuticals Ltd (New Zealand)
Dapsona Tablets	Comprimido: 50 mg de dapsona. Excipientes: Celulose microcristalina, amido de milho pré gelatinizado, lauril sulfato de sódio, silício coloidal anidro, ácido esteárico, estearato de magnésio	Morningside Healthcare Ltda

Fonte: A autora, 2024.

Para a CLZ, o Brasil recebe doação da cartela do tratamento da PQT na forma de cápsula mole, que também é denominado, quando disponível isolado, como Lamprene® (Quadro 3). Não existe registro ativo atualmente no país, conforme pesquisa realizada no site da ANVISA.

Quadro 3 - Medicamento contendo clofazimina doado para o Brasil

Medicamento/ Nome comercial	Forma farmacêutica/ Apresentação	Laboratório fabricante
LAMPRENE® ou Clofazimina Novartis	Cápsula mole: 100 mg Excipientes: óleo de canola, óleo de soja hidrogenado, óleos vegetais parcialmente hidrogenados, propilenoglicol, cera de abelha, hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina de soja, p-metoxiacetofenona, etil parabeno de sódio, propilparabeno de sódio.	Novartis

Fonte: A autora, 2024.

Em se tratando dos fármacos DAP e CLZ, que possuem a característica de baixa solubilidade aquosa (Chaves *et al*., 2019; Li *et al.,* 2016), uma nova formulação para a obtenção de uma forma sólida em associação dose-fixa combinada (ADF) requer um processo assertivo na escolha dos excipientes de forma a garantir uma biodisponibilidade adequada. Por meio do estudo de compatibilidade térmica, também é possível proporcionar uma seleção de excipientes com olhar crítico sobre possíveis interações. Assim como a compreensão prévia das características dos fármacos é relevante para a avaliação da compatibilidade ter um alto valor preditivo (Soares, 2011).

Nesse contexto, as apresentações dos medicamentos supracitados e as características dos fármacos foram utilizados como base na proposta de uma nova formulação ADF com CLZ e DAP, fundamentado nos estudos de interação fármaco-fármaco e fármacos-excipiente por meio de técnicas termoanalíticas e outras complementares para constatações que serão embasadas por meio desse trabalho, que irá corroborar com o desenvolvimento farmacotécnico.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Insumos farmacêuticos ativos (IFAs)

A dapsona foi obtida do fornecedor Chongquing Huapont Shengchem Pharmaceutical Co., Ltd, lote 20220502, teor 99,9%, declarado pelo fabricante, e será denominada de DAP.

A clofazimina foi obtida do fornecedor Macleods Pharmaceutical, Ltd, lote E/1233/G2201, teor 99,5%, declarado pelo fabricante, e será denominada de CLZ.

4.1.2 Pré-seleção dos excipientes

A pré-seleção dos excipientes para o desenvolvimento da forma farmacêutica sólida ADF levou em consideração as características físico-químicas dos princípios ativos com fármacos que agregam a Classe II no SCB, necessidades para o processo produtivo e as formulações dos medicamentos dapsona e clofazimina registradas e/ou

disponibilizadas no mercado. Os excipientes farmacêuticos selecionados estão listados no Quadro 4, a seguir:

Quadro 4 – Relação dos excipientes farmacêuticos empregados no estudo

Excipientes	Classe Principal	Fabricante	Lote
Estearato de magnésio	Lubrificante	FACI	MGSV210452
Estearil fumarato de sódio	Lubrificante	Cristália	08381/2023
Talco Magnesita (Talmag Pharma-S)	Lubrificante	IMIFABI	CPA1126W
Glicolato de amido sódico (Sodium Starch Glycolate USP (Typo A)	Desintegrante	AD&C	ASG/07/230722
Croscarmelose sódica	Desintegrante	Não disponível (doação LTM)	ALCCCS110403
Lauril sulfato de sódio	Agente molhante/Surfactante	Neon	64014
PVP K-30 (KoVidone K30®)	Agregante	Boai NKY Pharmaceuticals	NC220722156
β-ciclodextrina	Solubilizante	Sigma-Aldrich	MKCQ6564
Aerosil (CAB-O-Sil M5P®)	Deslizante	CABOT	5464505
Sepitrap 80®	Solubilizante sólido e agente de compressão	SEPPIC	221119012534
Sepitrap 4000®	Solubilizante sólido e agente de compressão	SEPPIC	220725018520
Celulose microcristalina 102 (Comprecel®)	Diluente	Mingiai	DM2221203 C2209403 (fab)
Manitol	Diluente	Lepuge	302305303
Amido pré-gelatinizado (Starch 1500®)	Diluente	Colorcon	IN549473
Lactose coprocessada com amido (Starlac®)	Diluente	quantiQ	L0839A4942

Fonte: Dados da pesquisa.

4.1.3 Preparo das misturas físicas binárias

Com objetivo de avaliar as possíveis interações entre os IFA's e os excipientes farmacêuticos, foram preparadas misturas físicas binárias (MB) 1:1 (p/p) dos fármacos isolados (DAP+CLZ) e dos excipientes (DAP+excipientes; CLZ+excipientes) utilizando almofariz e pistilo, triturando cada mistura durante 2 minutos. As misturas foram armazenadas em dessecador até a realização das análises.

4.2 Métodos

4.2.1 Caracterização térmica e DRX

4.2.1.1 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

As curvas DSC foram obtidas em Calorímetro Exploratório Diferencial Shimadzu DSC-60 Plus, com atmosfera de nitrogênio de 50 mL/min na razão de aquecimento de 10°C/min, na faixa de temperatura de 30°C a 250°C. As amostras foram colocadas em porta amostra de alumínio hermeticamente fechados com massa de 2,0 mg (± 0,2) para os IFA's e excipientes isolados e 4 mg (± 0,4) para as MB, no estudo de compatibilidade, e para caracterização dos IFAs, utilizou-se a massa de 3 mg. Antes dos ensaios foram obtidas curvas em branco para avaliar a linha de base do sistema. Foram utilizados Índio e zinco para calibrar a escala de temperatura e a resposta de entalpia.

4.2.1.2 Termogravimetria (TG/DTG)

As curvas TG/DTG foram obtidas em analisador termogravimétrico Shimadzu® DTG-60H, com software TA 60, com atmosfera de nitrogênio de 50 mL/min, na razão de aquecimento de 10°C/min, na faixa de temperatura de 25°C a 800°C. Utilizou-se a massa da amostra de 2 mg (± 0,2) para os IFA's e excipientes isolados e 4 mg (± 0,4) para as MB, para o estudo de compatibilidade, e para caracterização dos IFAs, utilizou-se a massa de 3 mg, acondicionadas em cadinho de alumina. O equipamento foi

calibrado com amostra padrão de oxalato de cálcio monoidratado para verificação das variações de temperatura e massa.

A investigação da cinética de degradação não isotérmica dos IFA's foi realizada por meio dos dados de TG pela aplicação do método de Ozawa. Foram utilizadas taxas de aquecimento 5, 10, 15 e 20°C/min, escala de temperatura entre 25-800°C, em cadinhos de alumina com aproximadamente 2 mg (± 0,2) de amostras e atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL/min).

4.2.2 Difração de Raios-X (DRX)

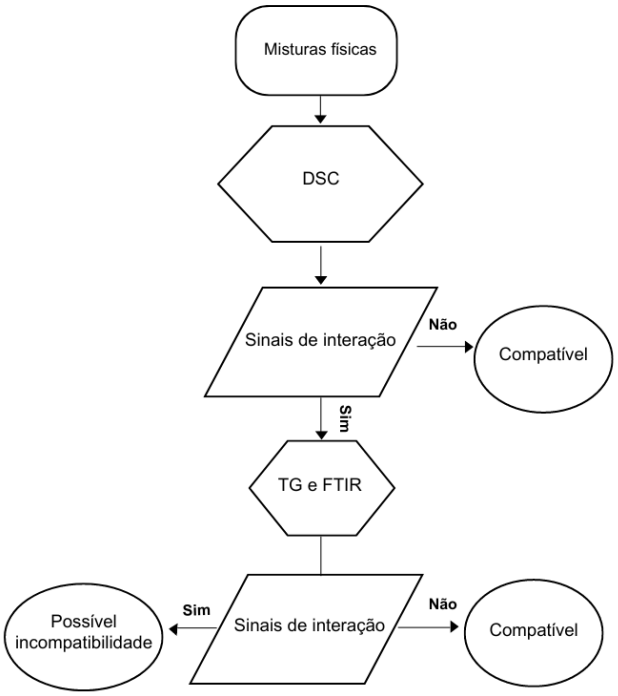
A análise de DRX foi realizada com o objetivo de avaliar o polimorfismo dos IFAs, complementando a análise de DSC. O difratograma das amostras foram obtidos no difratômetro Shimadzu, modelo XRD-6100, através de raios X gerados por um ânodo de Cu (Kα). Para DAP, foi operado a 40 Kv de tensão, corrente de 40mA, com fendas 1/1/0.15. Foi utilizada uma faixa de varredura (2ɵ) de 3 a 60° a um passo de 0,10° por segundo. Para CLZ, foi operado a 45 Kv de tensão, corrente de 40mA, com fendas 1/1/0.3 (divergente/dispersão/receptora). Foi utilizada uma faixa de varredura (2ɵ) de 2 a 50°. O equipamento possui movimentação simultânea do detector e do porta-amostra. As amostras dos fármacos foram preparadas em suportes de alumínio com uma fina camada de material do pó sem solvente, com a rotação do porta detector e porta amostra.

4.3 Estudo de Compatibilidade Fármaco-Excipiente e Fármaco-Fármaco

Foi utilizado o delineamento do estudo, de acordo trabalho apresentado por Santos (2013), para auxiliar na tomada de decisões durante a execução do trabalho, conforme fluxograma apresentado abaixo (Figura 10).

Antes da avaliação das misturas físicas, realizou-se a análise individual por DSC dos IFAs e excipientes, para serem utilizados como referências do comportamento térmico.

Figura 10 - Fluxograma do estudo de compatibilidade



Fonte: Autor, adaptado de Santos (2013).

Posteriormente, seguiu-se com a análise das misturas físicas por DSC com o intuito de avaliar a ocorrência de possíveis interações, com avaliação dos valores referentes à temperatura inicial de fusão do IFA ($T_{onset\ fusão}$). Os sinais de interação foram classificados como: (-) = quando não de verifica antecipação no T*onset* de fusão ou antecipação menor que 1°C; (+) = mínima, antecipação doALVES T*onset* de fusão entre 1°C e 4,9 °C; (++) = média, antecipação do T*onset* de fusão entre 5 e 9,9°C; (+++) = forte, antecipação do T*onset* de fusão igual ou maior que 10°C (Alves-Silva *et al*., 2014; Oliveira, 2017). Também foi avaliado alteração no formato do pico decorrente de um evento térmico e aparecimento de novos eventos térmicos ou o desaparecimento dos esperados (Soares *et al.* 2011; Silva, 2019).

Por conta do DSC apresentar limitações que podem induzir a constatações inconclusivas da ocorrência de interações, realizou-se de forma complementar a análise por TG/DTA para interações a partir de média a forte, sendo avaliada a temperatura inicial da primeira etapa de decomposição do IFA ($T_{onset\ decomposição}$).

A investigação sobre interferências responsáveis pelo perfil térmico dos compostos foi procedida por análise de FTIR, para avaliação final do processo de interação em avaliação.

4.3.1 Infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

O espectro de infravermelho foi obtido utilizando o equipamento Shimadzu®, modelo IRXross, com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de diamante. As amostras a serem analisadas foram transferidas diretamente para o compartimento do dispositivo de ATR. As micrografias foram obtidas de 600 a 4000 cm-1 e resolução de 4 cm-1, após a realização de 45 scans.

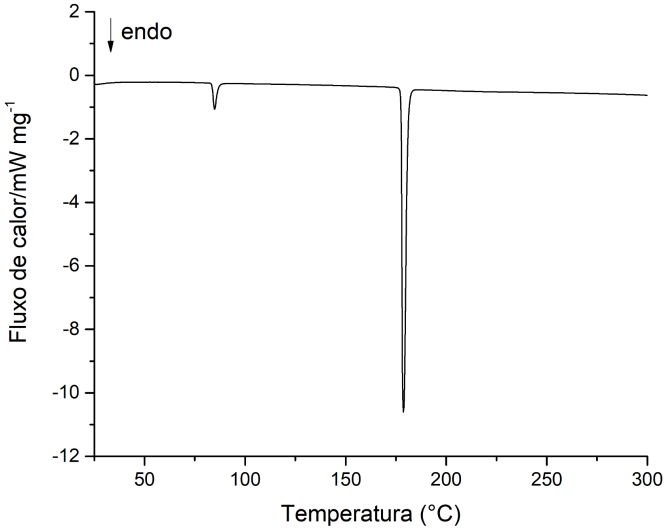
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização térmica e DRX

5.1.1 Dapsona

A partir da curva de DSC obtida (Figura 11), dois eventos endotérmicos foram observados. O primeiro pico de menor intensidade ocorreu em 84,37°C, que corresponde a transição polimórfica de fase sólido-sólido da forma III da dapsona para a forma II. Devido a isto, o ponto de fusão da forma III da dapsona não pode ser obtido (Chaves *et al*., 2017; Lemmer, 2012). Um segundo pico endotérmico apareceu em 178,64°C, sendo associado por trabalhos na literatura, compêndios farmacopeicos e laudo do fornecedor como característico do processo de fusão da DAP, que relatam a fusão ocorrendo numa faixa de 175 a 181°C e ausência de solvatos e hidratos.

Figura 11 - Curva DSC de DAP na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min

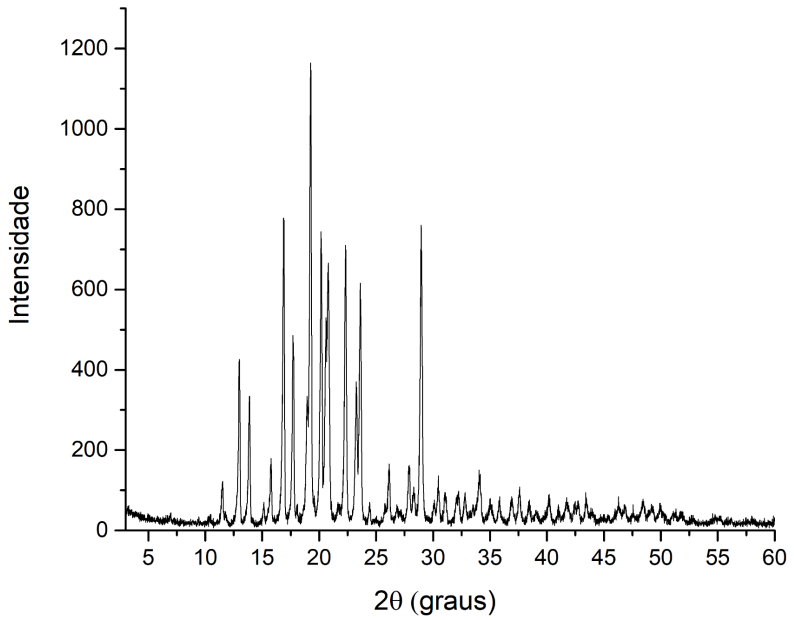


Fonte: A autora, 2024.

As transformações de fase em sólido-sólido ou as inter-relações entre os polimorfos da dapsona foram publicadas por Kuhnert-Brandstätter e Moser (1979). De acordo com esses, a dapsona anidra, que existe à temperatura ambiente é chamada DDS forma III. A forma DDS III pode mudar por meio de um mecanismo baseado em enantiotropia para a forma DDS II aproximadamente a 82°C e reverter para a forma III a 70°C. Por esta razão, o ponto de fusão da forma DDS III não pode ser obtido. A forma DDS II funde a 177 °C. Diz-se que a forma I funde a 179 °C, mas é recristalizada a partir do fundido da forma II e existe uma relação enantiotrópica entre a forma I e a forma II e adicionalmente entre a forma I e III. A forma hidratada de DDS foi denominada forma DDS IV e a sua forma desidratada funde a 170°C. Segundo os autores, a forma usual encontrada como insumo farmacêutico ativo é forma III (Kuhnert-Brandstätter, M.; Mouser, I., 1979).

O resultado obtido por meio da análise de DRX (Figura 12) corrobora com a evidência da utilização da forma polimórfica III descrita por Lemmer (2012) e corroborado com o resultado da análise térmica.

Figura 12 - Difratograma de raios-X de DAP



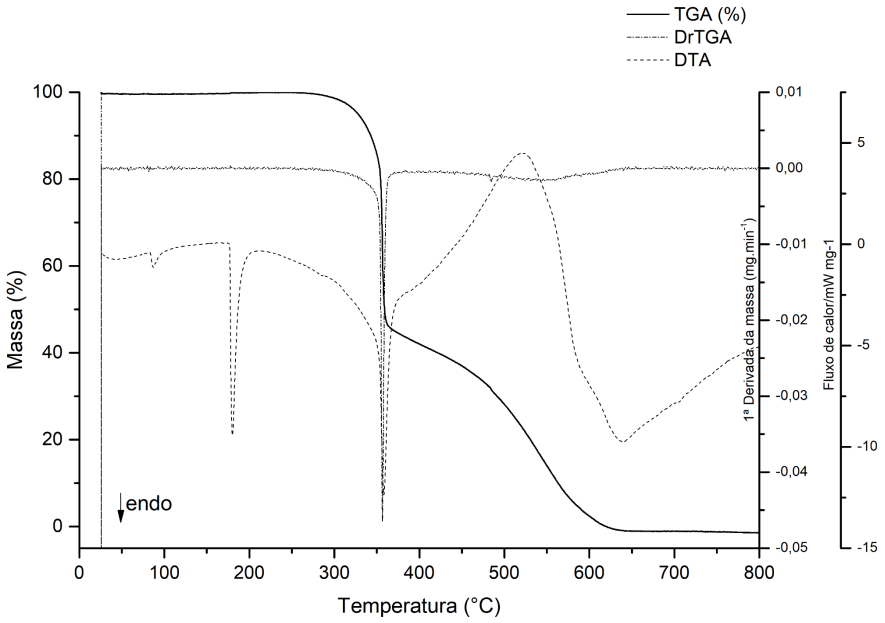
Fonte: A autora, 2024.

O difratograma obtido apresentou uma lista de picos nas posições 2-teta, referência da dapsona na faixa analisada, estando os principais em conformidade com as

informações do fabricante, evidenciando o comportamento cristalino. Os principais picos evidenciados foram 11,4; 12,7; 12,9; 13,8; 16,8; 17,6; 18,9; 19,2; 20,1; 20,5; 20,7; 22,2; 23,2; 23,5; 28,9 ± 0,2°.

A curva DTA (Figura 13) está de acordo com o demonstrado na análise de DSC, com o pico endotérmico referente a fusão ocorrendo em 179,99°C. Em seguida, um segundo pico endotérmico à 358,17°C, sendo correspondente à primeira etapa de decomposição, com perda de massa observada nas curvas de TG/DTG (353,92 a 358,85°C, Δm=56,78), conforme mostrado na Figura 11. A última etapa do processo ocorre com um terceiro pico exotérmico no DTA na faixa de 457,43°C a 600,60°C, devido à pirólise do composto. Na curva de TG, é possível observar uma perda de massa (Δm=44,50), na faixa de 498,95 a 603,64°C.

Figura 13- Curva DTA e TGA/DTG de DAP na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



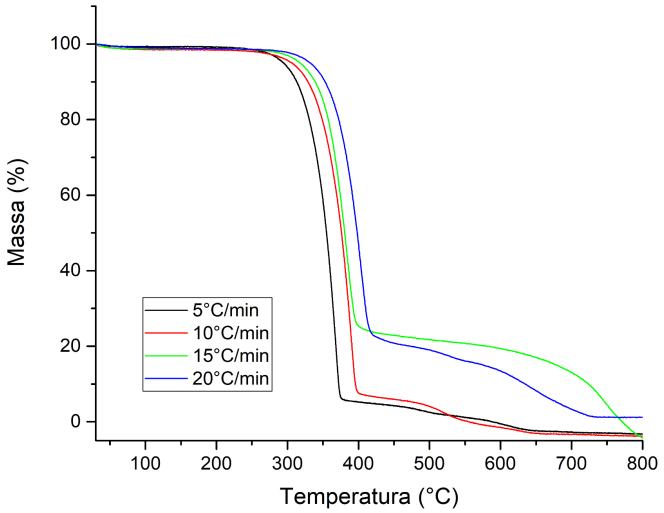
Fonte: A autora, 2024.

O método não-isotérmico com modelo de ajuste linear foi utilizado para obter por meio de análises das amostras em diferentes razões de aquecimento (β) e, a partir das curvas TG obtidas, pode-se construir o gráfico que correlaciona log β versus 1/T, podendo-se calcular, a energia de ativação aparente (Ea), fator de frequência (A) e ordem de reação (n), por meio da inclinação das retas geradas (Ozawa, 1965).

Nessa análise, observou-se que o aumento na taxa de aquecimento da amostra proporciona um deslocamento das curvas TG para maiores temperaturas, à medida que

a razão de aquecimento aumenta (5, 10, 15 e 20°C/min) (Figura 14), o que permite a aplicação do método de Ozawa, pela boa correlação entre as quatro razões de aquecimento. O estudo cinético foi realizado entre 95 e 27%, aproximadamente, de perda de massa da amostra.

Figura 14 - Curvas TG da DAP obtido em quatro razões de aquecimento sob atmosfera dinâmica de nitrogênio no método não-isotérmico.

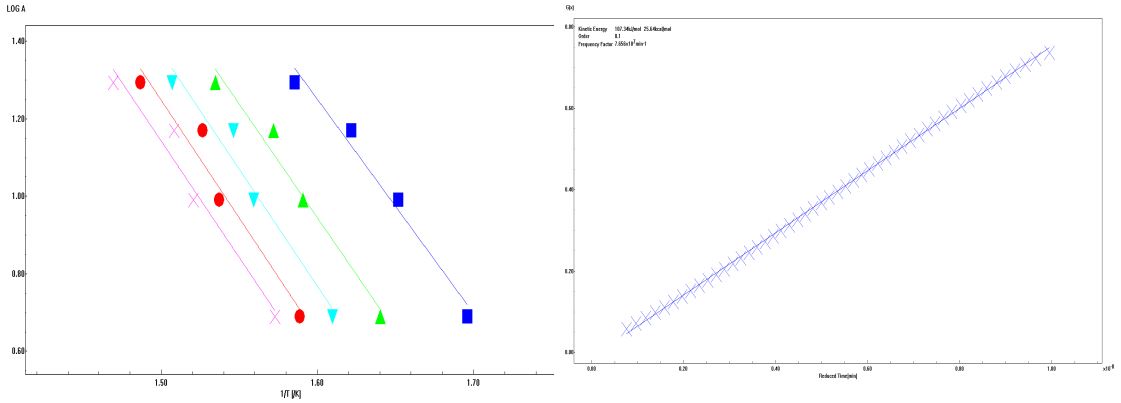


Fonte: A autora, 2024.

A Figura 15 mostra os gráficos referentes ao log β versus 1/T e ao mecanismo da decomposição na faixa de perda de massa estudada.

Figura 15 - Gráficos referentes ao (a) log β versus 1/T e (b) mecanismo da reação para a DAP

(a) (b)



Fonte: A autora, 2024.

Os valores da Ea para as variações de massa são praticamente os mesmos, indicando que o mecanismo de decomposição térmica, nessa faixa de perda de massa, é semelhante, com Ea calculada de 107,34 $kJ.mol^{-1}$, n igual a 0,1 e A igual a 7,66 x 107 min^{-1}.

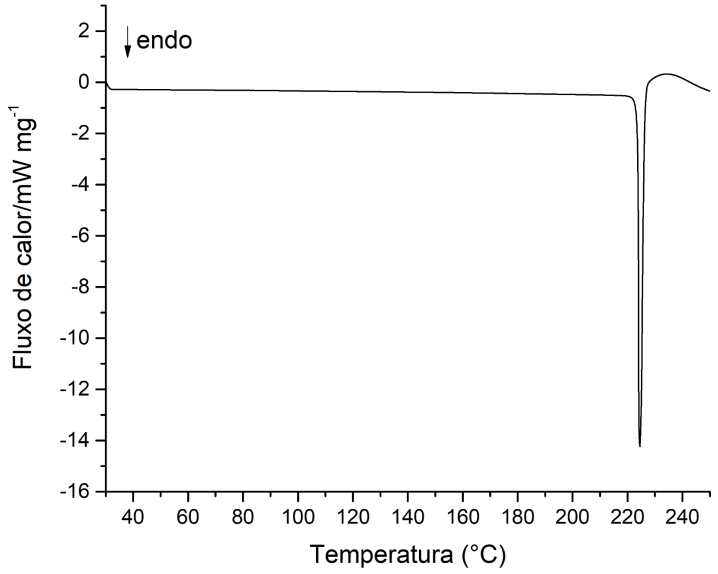
Quando a ordem de reação n=0,1 é atribuída a um processo térmico ou químico, o comportamento cinético se desvia das reações de ordem inteira tradicionais, apresentando características específicas relacionadas à baixa dependência da fração de material que ainda não reagiu. Ou seja, conforme a reação avança e a quantidade de material diminui, a velocidade da reação não varia de forma proporcional, como ocorre em ordens inteiras maiores e reflete uma baixa dependência da velocidade da reação com a conversão (α) (Zhang, 2021).

O comportamento lembra algo próximo a uma ordem 0 (reação de velocidade constante), mas ainda apresenta uma leve dependência da conversão, refletida pela ordem fracionária. Fenômenos externos ao consumo direto de reagentes, como barreiras de difusão, transferência de calor, ou reações autocatalíticas, podem ter maior influência nesse tipo de cinética (Koga, 2013).

5.1.2 Clofazimina

A partir da curva de DSC obtida (Figura 16), observou-se um pico com característica de reação endotérmica, apresentando fusão do fármaco na faixa de 223,9 a 226,2°C (T*pico* =224,53°C), em conformidade com o fabricante, principalmente em relação à temperatura de início (faixa descrita pelo fabricante: 223,9-225,04°C). Essa informação não consta nas Farmacopeias USP e Europeia.

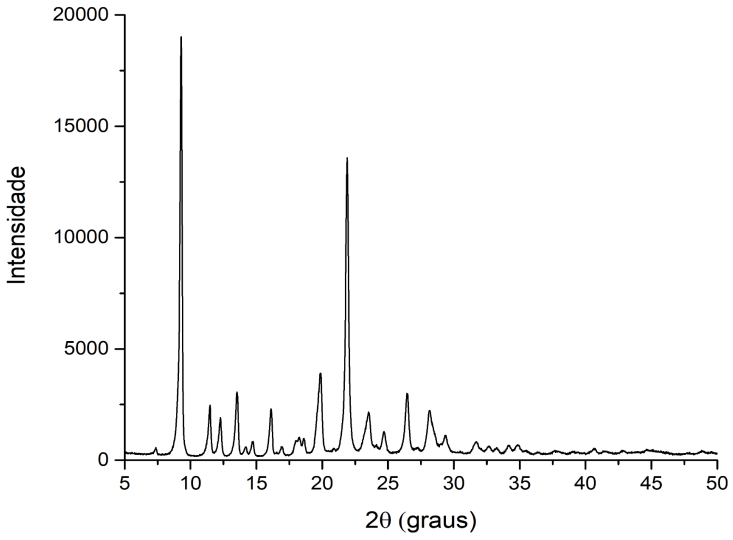
Figura 16 - Curva DSC de CLZ na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

A análise de DSC juntamente com o DRX (Figura 17) se solidifica com a confirmação correspondente da forma polimórfica I, a mais estável e adequada para a produção de medicamentos, de acordo também com o descrito por Moura *et al*., 2020. Os valores de *Onset* para as demais formas pelo fabricante foram: forma II (não foi possível determinar), forma III (231,11°C) e forma IV (227,2°C) (DMF Macleods). Estes, estão em conformidade com os resultados reportados por Bannigan *et al*., 2016.

Figura 17 - Difratograma de raios-X de CLZ

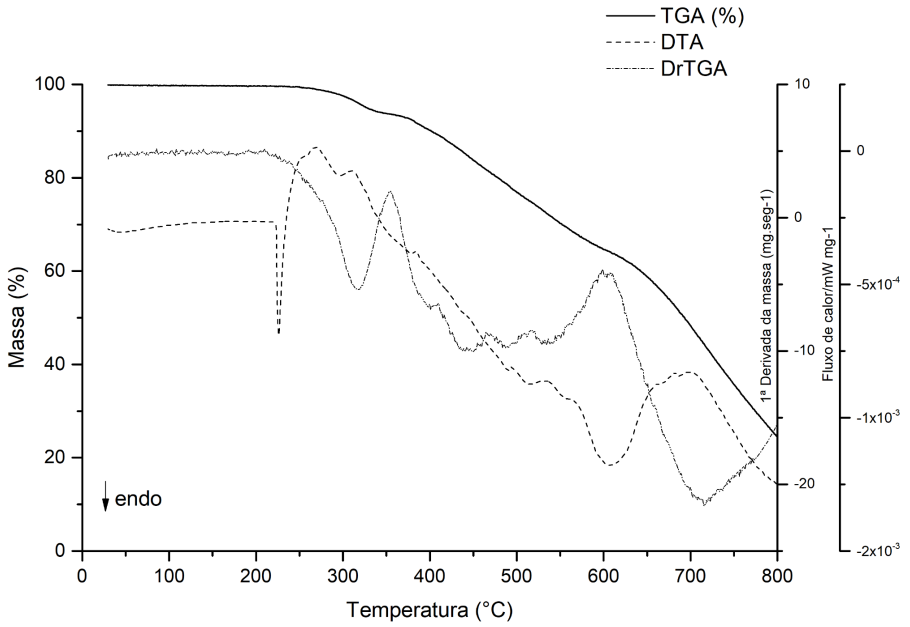


Fonte: A autora, 2024.

O difratograma obtido apresentou uma lista de picos nas posições 2-teta referência da clofazimina na faixa analisada, sendo os principais em conformidade com as informações do fabricante: 7.3°, 9.3°,11.5°,12.3°,19.9°,21.9° e 26.5°± 0,2°.

A curva DTA (Figura 18) corrobora com a análise de DSC, sendo o pico endotérmico referente a fusão ocorrendo à 226,0°C, seguido de uma curva endotérmica atribuída à etapa de decomposição, que se inicia após a fusão, conforme também observado nas curvas de TGA/DTG.

Figura 18 - Curva TG/DTG-DTA de clofazimina na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

Na curva de TG/DTG foi possível determinar três eventos de variação de massa, apresentados na Tabela 1. O primeiro evento refere-se à perda de amônia proveniente do grupo imino, enquanto que os eventos II e III referem-se à decomposição da porção fenazínica da CLZ, conforme citado na literatura (He *et al.*, 2007; Moura *et al*., 2020).

Tabela 1 - Eventos de perda de massa obtidos a partir das curvas de TG/DTG-DTA de CLZ

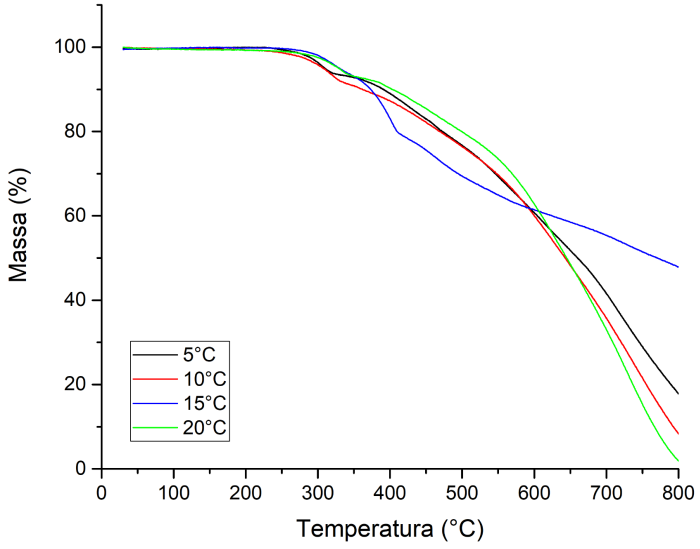
Evento de degradação	Faixa de temperatura (°C)	Δm (%)
I	288,22 - 335,28	5,63
II	389,6 - 557,29	29,30
III	652,54 - 783,41	39,15

Fonte: Resultados experimentais.

O método não-isotérmico com modelo de ajuste linear foi utilizado para obter por meio de análises das amostras em diferentes razões de aquecimento (β) e, a partir das curvas TG obtidas, pode-se construir o gráfico que correlaciona log β versus 1/T, podendo-se calcular, a energia de ativação aparente (Ea), fator de frequência (A) e ordem de reação (n), por meio da inclinação das retas geradas (Ozawa, 1965).

Nessa análise, observou-se que o aumento na taxa de aquecimento da amostra proporciona comportamentos distintos das curvas TG para a CLZ (Figura 19). A aplicação do método de Ozawa, só foi possível na faixa de 98 a 84% da perda de massa. Fora desse intervalo, o software utilizado não encontrou correlação entre as quatro razões de aquecimento.

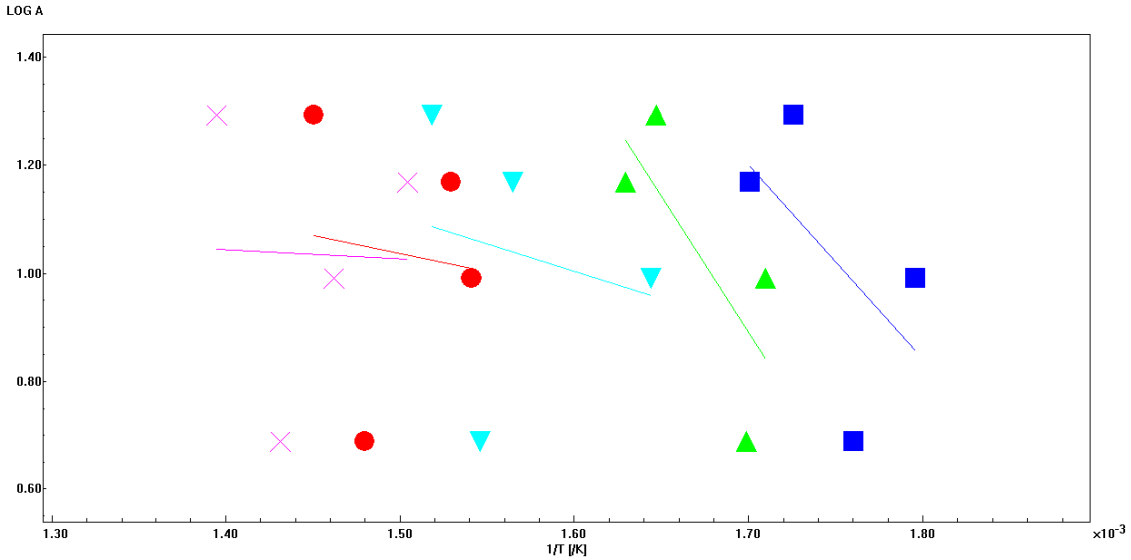
Figura 19 - Curvas TG da CLZ obtido em quatro razões de aquecimento sob atmosfera dinâmica de nitrogênio no método não-isotérmico.



Fonte: A autora, 2024.

A Figura 20 mostra os gráficos referentes ao log β versus 1/T a faixa de perda de massa estudada.

Figura 20 - Gráficos referentes ao (a) log β versus 1/T da CLZ



Fonte: A autora, 2024.

A partir do gráfico obtido, é possível observar que os pontos fora das linhas podem sugerir dados experimentais inconsistentes ou a presença de fenômenos térmicos não previstos, como sobreposição de reações. As retas obtidas também não se encontram paralelas, não sendo possível validar a aplicabilidade do método de Ozawa e nem calcular a cinética de reação.

5.1.3 Caracterização térmica dos excipientes farmacêuticos

5.1.3.1 Estearato de magnésio (EstMg)

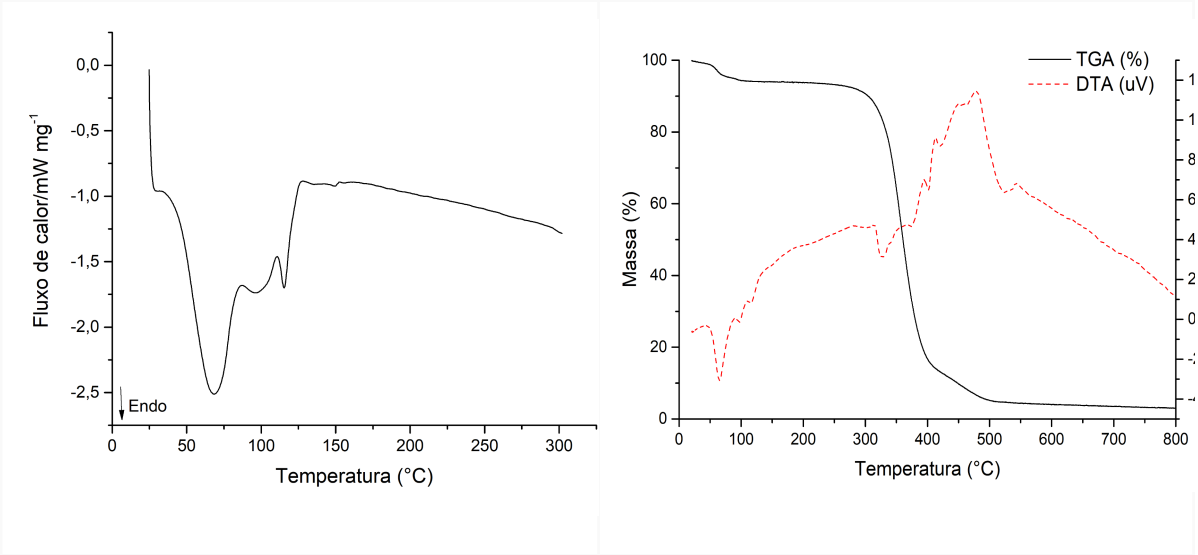
O EstMg é muito utilizado pela indústria farmacêutica para produção de comprimidos como agente lubrificante, pois possui como característica a formação de filme ao redor das partículas do material no processo de homogeneização (Ferreira, 2013), impedindo o contato direto entre duas superfícies que se movam relativamente entre si, reduzindo o atrito entre as partes. Também pode melhorar o fluxo de materiais particulados em baixas concentrações (< 1%) (Reis, 2013). Indubitavelmente, dentre outros lubrificantes, este é o mais empregado na indústria farmacêutica para fabricação de comprimidos e, consequentemente, o mais estudado (Ferreira, 2013).

É comercializado na forma de mistura de sais de diferentes ácidos graxos,

principalmente de ácido esteárico e ácido palmítico. Uma vez que a mistura não possui proporção fixa, os lotes podem variar não só em características químicas, mas também em propriedades físicas, podendo causar efeitos imprevisíveis na produção e formulação de comprimido. Nesse contexto, a caracterização térmica da matéria prima é uma das ferramentas do controle de qualidade (Reis, 2013).

A curva DSC mostra inicialmente amplo efeito endotérmico (44,13 a 82,03ºC), representando desidratação, confirmado através da primeira etapa de perda de massa observada no TG (Δm% = 5,3). A fusão começa por volta de 111°C e produz um pico endotérmico com um ressalto no lado de alta temperatura que é causado pela fusão do palmitato de magnésio ou polimorfos de alto ponto de fusão (Figura 21).

Figura 21 - Curva DSC e TGA/DTA do Estearato de Magnésio na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

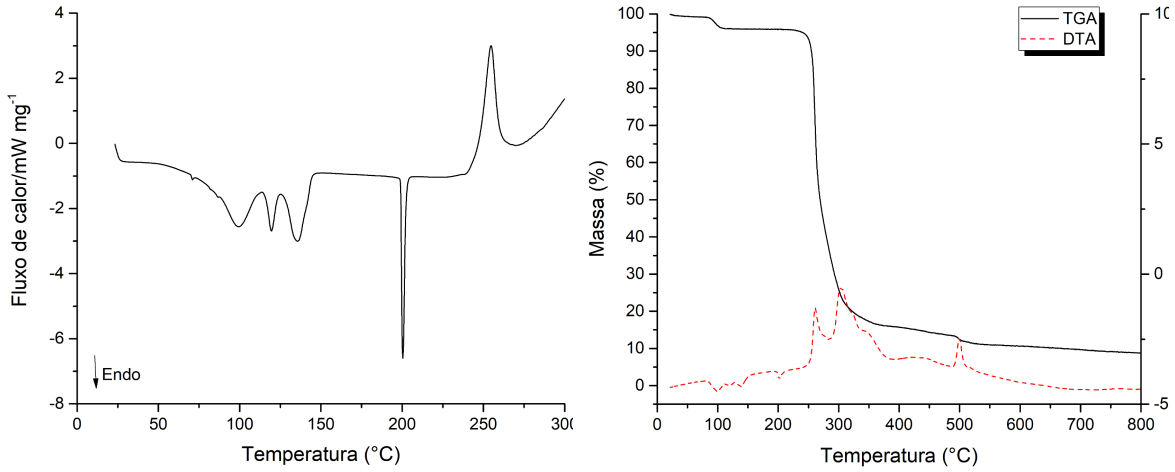
As curvas TG/DTG demonstram que há três etapas de perda de massa. O primeiro evento refere-se a desidratação, conforme também citado pela literatura (Tita; Fulias; Tita, 2011). O segundo evento principal de degradação ocorre entre 327,05 e 382,02°C, com perda de massa de cerca de 85,1%, correspondente a decomposição do estearato anidro, com eliminação do monóxido de carbono e água ligada à estrutura do excipiente, evento também confirmado por Thomas *et al.* (2009). Por fim, a terceira etapa ocorre entre 478,16 e 498,30 ºC (Δm% = 2,34%), com a eliminação final do dióxido de carbono (Wesolowski & Rojek, 2013).

*5.1.3.2 Estearil fumarato de sódio (*EstFS)

O EstFS é um agente lubrificante, que foi selecionado para avaliação, uma vez que quando comparado ao estearato de magnésio, demonstra menos interferência nos parâmetros de dureza e dissolução dos comprimidos, pois é menos hidrofóbico que o estearato de magnésio, podendo ser utilizado na avaliação a qualitativa de lubrificantes na formulação (Ferreira, 2013; Handbook de excipientes, 2006). Pode ser empregado na faixa de concentração de 0,5 a 2%. É relatado como incompatível com acetato de clorexidina (Handbook de excipientes, 2006).

A curva DSC desse excipiente apresentou quatro eventos endotérmicos. O primeiro evento ocorrendo entre 99,43 e 110,26ºC, relacionada com a perda da água da estrutura e confirmado pela curva de TG/DTG, com perda de massa de 3,31% (85,26-114,26°C); segundo e terceiro eventos ocorrendo na faixa de 116,08-123,22°C e 128,12-144,34°C, respectivamente, não sendo encontrado referência na literatura da descrição desses eventos e não havendo perda de massa. O quarto evento ocorreu entre 199,12 e 202,38°C, apresentando um pico mais fino e definido, relacionado ao processo de fusão. Ainda no DSC é possível identificar um pico exotérmico (246,31-259,85°C), logo em seguida a fusão, relacionado à primeira etapa de degradação térmica (Figura 22).

Figura 22 - Curva DSC e TGA/DTA do Estearil fumarato de sódio na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

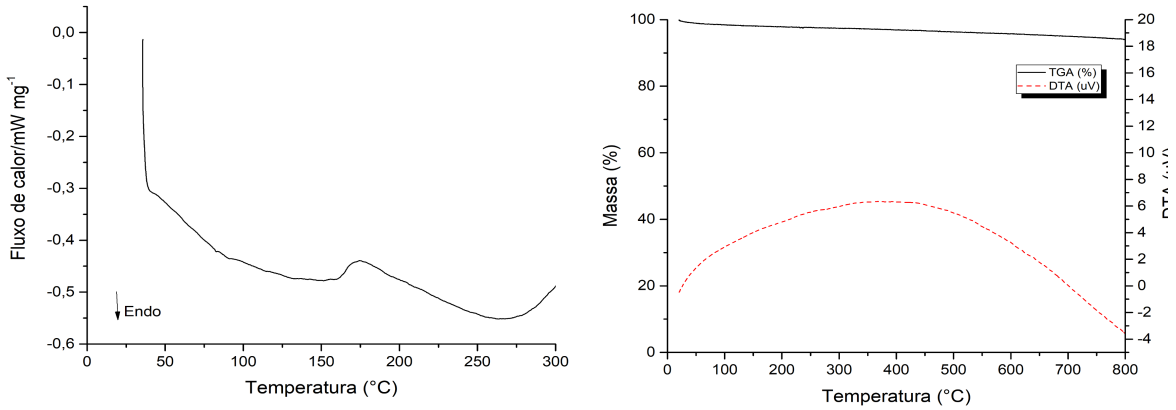
Na curva de de TG/DTA é possível confirmar essa primeira etapa de degradação (253,59-270,38°C), seguida de uma segunda etapa (292,39-322,21°C), que ocorrem muito próximo, não sendo perfeitamente definidas pela curva da derivada (DTG), mas confirmadas pela curva de DTA. Nessas duas etapas, há uma perda total de massa correspondente à 79,74%. Na faixa de 492,13 a 506,24°C é possível ainda identificar um evento exotérmico relacionado ainda a degradação (Δm% = 6,80%).

5.1.3.3 Talco (Tal)

O talco magnesita ou silicato de magnésio é utilizado como lubrificante da classe de materiais inorgânicos. Quando, por algum motivo que impeça a utilização do estearato de magnésio, seja por incompatibilidade ou outro qualquer, este pode ser substituído pelo talco, que fará seu trabalho como lubrificante e deslizante na formulação. Porém, deve ser usado com cautela, pois contém resíduos de ferro e, portanto, não deve ser utilizado em formulações que possuam fármacos cuja degradação seja catalisada pela presença de ferro (Ferreira, 2013). Tem como característica ser insolúvel em água, então reduz ou retarda a dissolução de fármacos pouco solúveis (Roue, 2009).

Conforme observado na Figura 23, não há a presença de eventos térmicos para as curvas de DSC e TG/DTA para ao talco, podendo ser inferido que este excipiente é termicamente estável na faixa de temperatura estudada (até 800°C). Os resultados deste experimento estão de acordo com alguns relatados na literatura (Ferreira, 2013; Julio *et al.* 2013).

Figura 23 - Curva DSC e TGA/DTA do Talco na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

*5.1.3.4 Amido glicolato de sódico (*AmGS)

O AmGS é o sal de sódio de um éter carboximetílico de amido. Há descrito três tipos de material: tipos A e B ocorrem como o sal de sódio do parcialmente reticulado do amido de batata carboximetilado, contendo 2,8-4,2% e 2,0-3,4% de sódio, respectivamente. O tipo C é o sal de sódio reticulado por desidratação física, parcialmente O-carboximetil amido laminado contendo 2,8–5,0% de sódio. As monografias farmacopeicas (JP, PhEur e USP) foram harmonizadas para variantes Tipo A e Tipo B. Pode ser caracterizado pelo grau de substituição e reticulação (Handbook de excipientes, 2006).

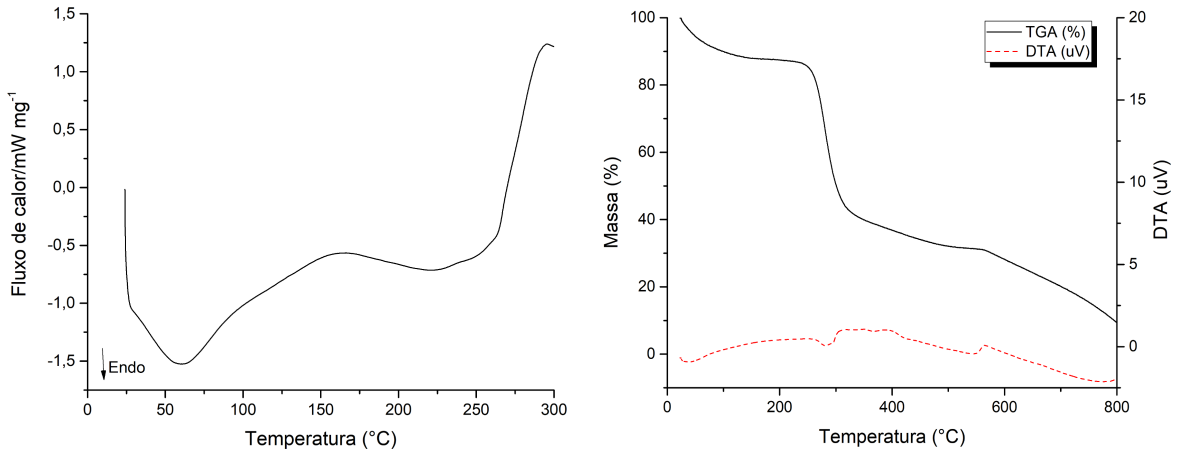
Conhecido como agente super desagregante, possui poder de desagregar comprimidos em baixas concentrações (Ferreira, 2013). A concentração usual empregada em uma formulação está entre 2% e 8%, com a concentração ideal de cerca de 4%, embora em muitos casos 2% seja suficiente. A desintegração ocorre por rápida captação de água, seguida por intumescimento. Embora a eficácia de muitos desintegrantes seja afetada pela presença de excipientes hidrofóbicos, como lubrificantes, a eficiência desintegrante do glicolato de amido sódico não é prejudicado. Contudo, os tempos de desintegração podem ser mais lentos em comprimidos contendo altos níveis de excipientes solúveis. O aumento da pressão de compressão do comprimido também parece não ter efeito no tempo de desintegração. É incompatível com ácido ascórbico e foi relatado que interage com antibióticos glicopeptídeos, medicamentos básicos, e aumentam a fotoestabilidade da norfloxacina (Handbook de excipientes, 2006).

Na análise de DSC realizada deste excipiente, foi observado um evento endotérmico, com pico largo, na faixa de 25,74-117,84ºC. Essa ocorrência é sugestiva de gelatinização do excipiente, conforme a literatura (Fernandes *et al.*, 2016; Silva, 2019). Contudo, na curva de TG é possível observar uma perda de massa na faixa de 31,07 a 87,44ºC (Δm%=11,98), sugestivo de um evento de eliminação da água adsorvida no excipiente (Figura 24).

As curvas TG/DTG mostraram que o excipiente perdeu massa em três eventos térmicos relacionados à degradação, sendo o primeiro o mais significativo e confirmado por um pico endotérmico mais definido no DTA, na faixa de 266,84-305,07 (Δm%=45,63). O segundo evento ocorreu entre 353,95-339,85ºC (Δm%=10,51) e o

terceiro entre 672,37-793,08°C (Δm%=21,02), relacionados à degradação térmica do amido glicolato de sódio (Marinescu; Pincu; Meltzer, 2013; Ferreira, 2013).

Figura 24 - Curva DSC e TGA/DTA do AmGS na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

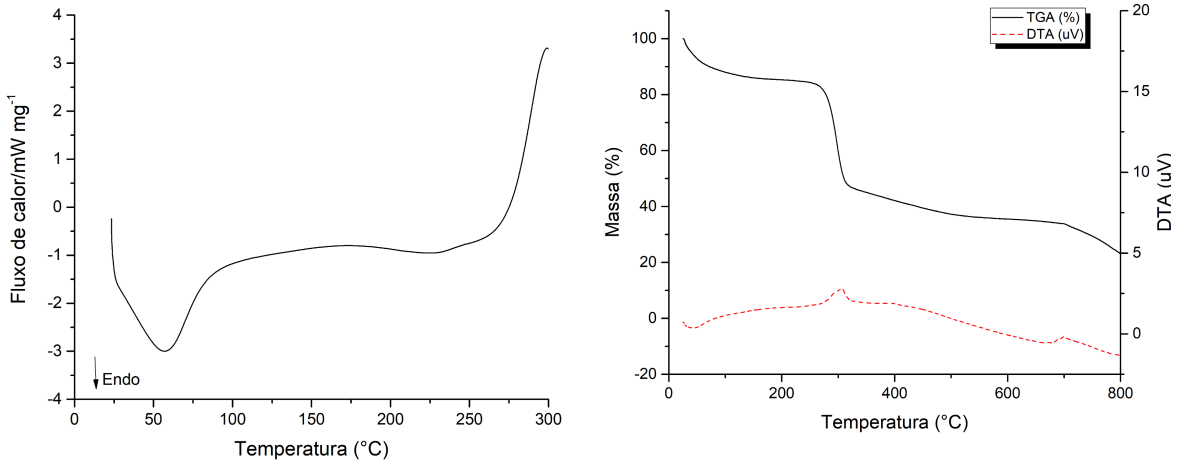
5.1.3.5 Croscarmelose sódica (CCS)

Assim como o glicolato de amido sódico, a croscarmelose sódica é um excipiente farmacêutico empregado em formulações como agente desintegrante em cápsulas, comprimidos e granulados (Ferreira, 2013). Em comprimidos, pode ser usado para compressão direta e granulação via-úmida. Quando usado nesse último, deve ser adicionado nas fases úmida e seca do processo (intra e extra granular) para que a capacidade do desintegrante seja melhor aproveitada. Em concentrações de até 5% p/p pode ser usado como desintegrante de comprimido, embora normalmente 2% p/p seja usado em comprimidos preparado por compressão direta e 3% p/p em comprimidos preparado por um processo de granulação úmida. Em cápsulas, o uso pode variar entre 10 e 25%. Não é compatível com ácidos fortes ou com sais solúveis de ferro e alguns outros metais, como alumínio, mercúrio e zinco (Handbook de excipientes, 2006).

Por meio da curva DSC da croscarmelose sódica é possível observar um evento endotérmico, com pico largo característico, ocorrendo na faixa de 24,32 a 82,66ºC, possivelmente, está relacionado com o processo de perda de água do excipiente, conforme relatado na literatura (Rolim *et al.*, 2015) e confirmado por meio da curva de

de TG/DTA (26,06-66,86°C; Δm% = 11,69). Por volta de 300°C, é possível observar na curva de DSC o início de um pico exotérmico, contudo, com a finalização da análise, não é possível verificar a totalidade do evento. Mas na curva de TG/DTA é possível observar esse evento ocorrendo na faixa de 273,62-312,00°C (Δm% = 39,52), referente ao ínicio da degradação térmica, que continua em mais duas etapas com perda de massa, finalizando por volta de 792°C (Figura 25).

Figura 25 - Curva DSC e TGA/DTA da Croscarmelose sódica na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

5.1.3.6 Lauril sulfato de sódio (LSS)

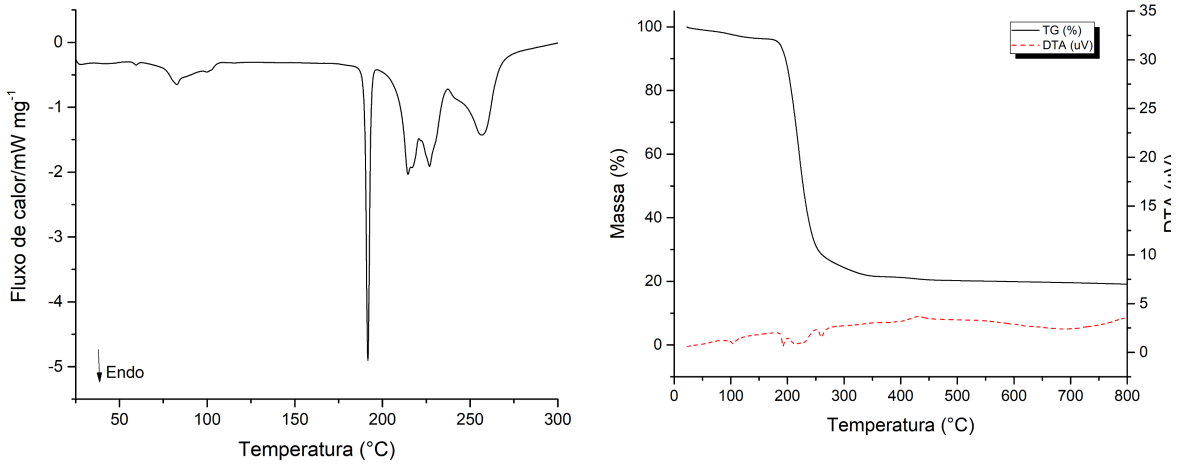
O LSS é um tensoativo aniônico que age como agente molhante aplicado a formulações farmacêuticas não parenterais, vislumbrando melhoria na velocidade de dissolução. Nesse contexto, o LSS mostra-se como um excipiente candidato à formulação a ser proposta, uma vez que os dois IFA's em questão pertencem a classe II, segundo a Classificação Biofarmacêutica (Ferreira, 2008; Roue, 2009), tendo a solubilidade como um fator crítico a ser superado.

Em termos de incompatibilidades descritas, o LSS reage com surfactantes catiônicos, causando perda de atividade mesmo em concentrações muito baixas e também pode causar precipitação. Também é incompatível com alguns sais de alcalóides e precipitados com sais de chumbo e potássio (Handbook de excipientes, 2006).

A curva DSC apresenta quatro eventos endotérmicos, o primeiro ocorre entre 75,57 a 86,45ºC, relacionado com a perda da água livre de superfície. Em seguida, ocorre um pico definido na faixa de 189,88 a 193,54°C (T*pico* = 191,65°C), relacionado ao processo de fusão do LSS. Segue-se então para dois eventos endotérmicos, associados ao processo de decomposição da amostra, conforme descrito na literatura (Freire *et al*., 2009), corroborando com o analisado no TG/DTA. O primeiro ocorre na faixa de 209,82 a 234,74°C, com a presença de dois picos dentro da mesma etapa. O segundo ocorre de 246,84 a 266,56°C (Figura 26).

As curvas TG/DTG demonstram que o LSS é termicamente estável até a finalização do processo de fusão que finaliza em 197,54°C e se degrada em uma série de eventos sobrepostos, conforme observado pela curva de DTA. Essa série de eventos é apresentada como uma etapa principal de decomposição na curva de TG/DTG, na faixa de temperatura de 197,53 a 237,01°C (Δm%=69,73%), relacionado à primeira etapa de decomposição observado no DSC. O segundo evento se mostra como secundário pela curva de TG/DTA.

Figura 26 - Curva DSC e TGA/DTA da Lauril Sulfato de Sódio na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

5.1.3.7 Polivinilpirrolidona (PVP) K-30

O PVP é um agregante/aglutinante, utilizado em formulações de comprimidos, permitindo uma melhor força de coesão, facilitando a formação do comprimido com menor força de compressão (Silva, 2019).

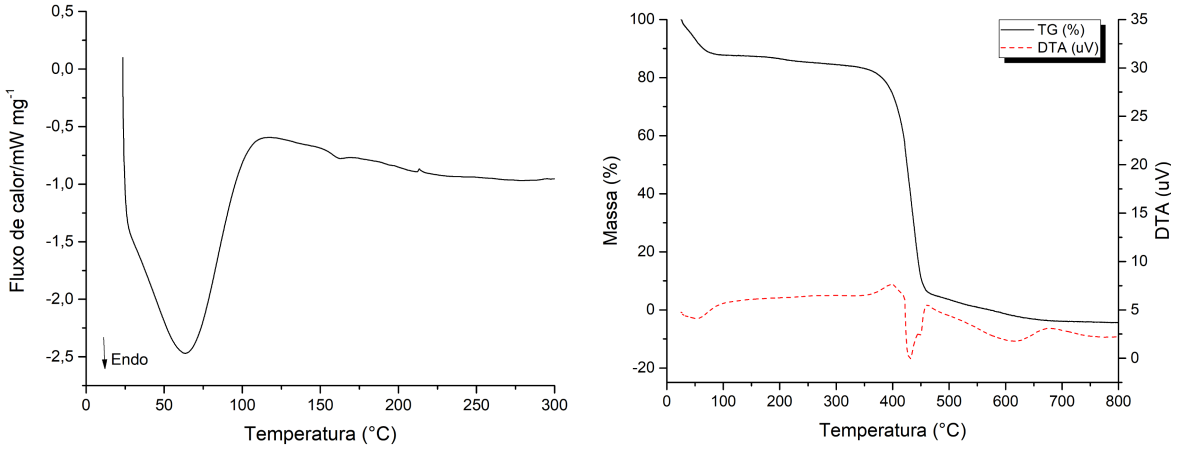
A curva DSC apresentou um pico endotérmico na faixa de 23,55 a 101,24°C associada à perda de água, comum em polímeros hidrofílicos e confirmado através da curva de TG/DTA, ocorrendo na faixa de 35,39 a 71,48°C (Δm%=11,17). Na faixa de temperatura entre 155,19 a 171,71°C, observou-se evento característico de transição vítrea (Tg) (Figura 27). De acordo com Tajber *et al.* (2005), a temperatura de Tg encontrada foi em torno de 129°C. Outros estudos descrevem que a Tg do PVP K-30 pode ocorrer em torno de 150-180°C, embora os valores exatos possam variar dependendo das condições de teste e da pureza do material (Menczel & Prime, 2009). Adicionalmente, de acordo com Yu (2001), essa divergência pode ocorrer devido a uma sobreposição do relaxamento estrutural, processo em que o material amorfo paulatinamente tende a cristalização, independente de eventos térmicos.

A Tg é um fenômeno importante na caracterização de materiais amorfos, como polímeros. É observada uma mudança sutil na capacidade calorífica do material, que ocorre quando ele passa de um estado rígido e vítreo (sem mobilidade molecular significativa) para um estado mais flexível e "borrachoso", onde as cadeias moleculares ganham maior mobilidade (Menczel & Prime, 2009).

As curvas TG/DTA evidenciaram a ocorrência de duas etapas distintas de perda de massa. Após este evento, o material permaneceu estável até a temperatura 350°C, e a partir desta temperatura, teve início ao segundo estágio, entre 428,95 a 453,69°C que pode estar relacionado com a etapa de degradação do material e a formação de resíduo carbonáceo (Δm%= 79,83).

Os resultados são semelhantes aos encontrados no estudo de Paula e Mano (2012) onde que o PVP é uma molécula com caráter hidrofílico, o que justificaria a ocorrência da desidratação. Os autores explicam ainda que a etapa de decomposição ocorreu devido a uma quebra na ligação entre nitrogênio e o carbono da carbonila, com a produção de amônia, por fim, ocorre a descarboxilação e a carbonização do material devido à degradação da cadeia principal do polímero.

Figura 27 - Curva DSC e TGA/DTA da PVP K-30 na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

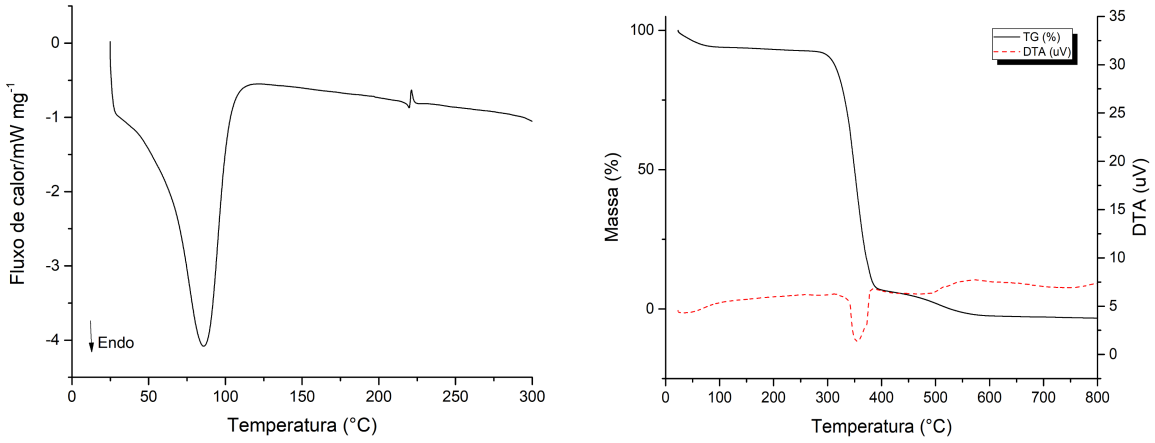
5.1.3.8 β-ciclodextrina (β-CD)

A β-ciclodextrina é utilizada em formulações farmacêuticas como solubilizante. Sua estrutura química favorece a formação de complexos de inclusão com fármacos, melhorando características de solubilidade, estabilidade e, consequentemente, biodisponibilidade (Aguiar *et al.*, 2013; Veiga, Pecorelli e Ribeiro, 2006).

A curva DSC desta substância apresentou evento endotérmico entre 26,84 e 102,80ºC, sugestivo de perda de água, confirmado através da curva de TG/DTA, com perda de massa ocorrendo entre 30,25 a 61,78°C (Δm%= 6,00) (Figura 28).

A etapa principal de perda de massa observado nas curvas TG/DTA ocorreu na faixa de 350,24 e 375,35ºC (Δm% = 85,67), sugerindo o processo de degradação térmica por meio de um evento endotérmico. É possível observar um evento secundário de perda de massa, com o processo de carbonização final do excipiente.

Figura 28 - Curva DSC e TGA/DTA da β-ciclodextrina na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



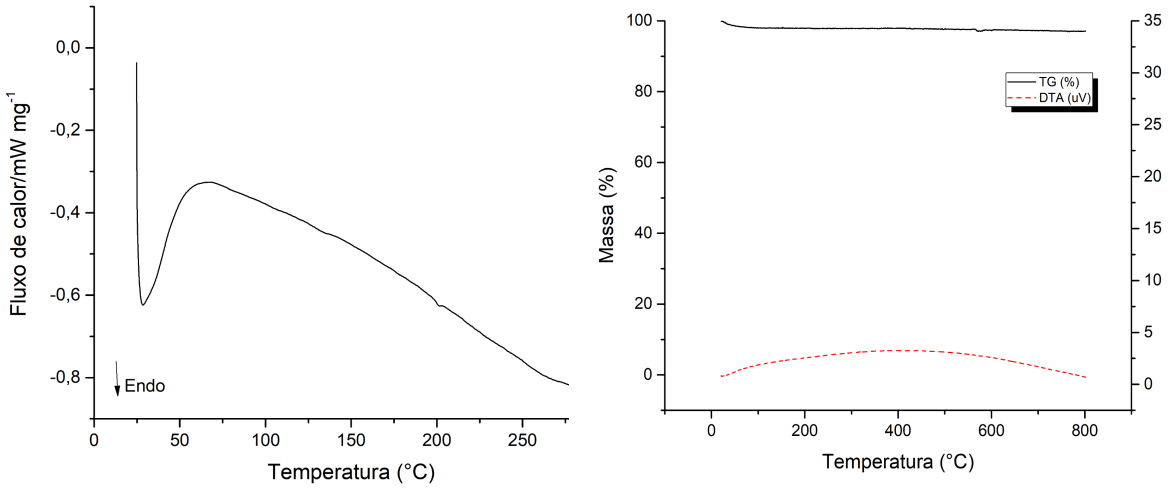
Fonte: A autora, 2024.

5.1.3.9 Aerosil (Aero)

O aerosil, também conhecido como dióxido de silício coloidal, está presente em muitas formulações por possui propriedades dessecante, deslizante, desintegrante e estabilizador térmico, contribuindo, assim, para a qualidade final da forma farmacêutica sólida, no que tange a conservação, desintegração "*in vivo*" e à técnica de preparo. O tamanho da partícula é bem pequeno e possui grande área de superfície específica, características essas que agregam à formulação, pois melhoram as propriedades de fluxo de pós secos (Roue, 2009).

Na curva DSC foi observado apenas um evento endotérmico na faixa entre -23,89 a 49,88°C corresponde à um pequeno percentual de água adsorvida, conforme confirmado na curva de TG/DTA (Δm%=1,70). Seguindo com a observação da curva TG/DTA, este insumo apresentou-se termicamente estável na faixa de temperatura estudada (Figura 29), pois não foi observado nenhum outro evento de perda de massa. Em trabalho de Nep e Conway (2012), os autores afirmam que a fusão deste excipiente ocorre em 1610°C, fora da faixa de temperatura adotada nesse experimento.

Figura 29 - Curva DSC e TGA/DTA do Aerosil na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

5.1.3.10 Sepitrap 80 (SP 80)

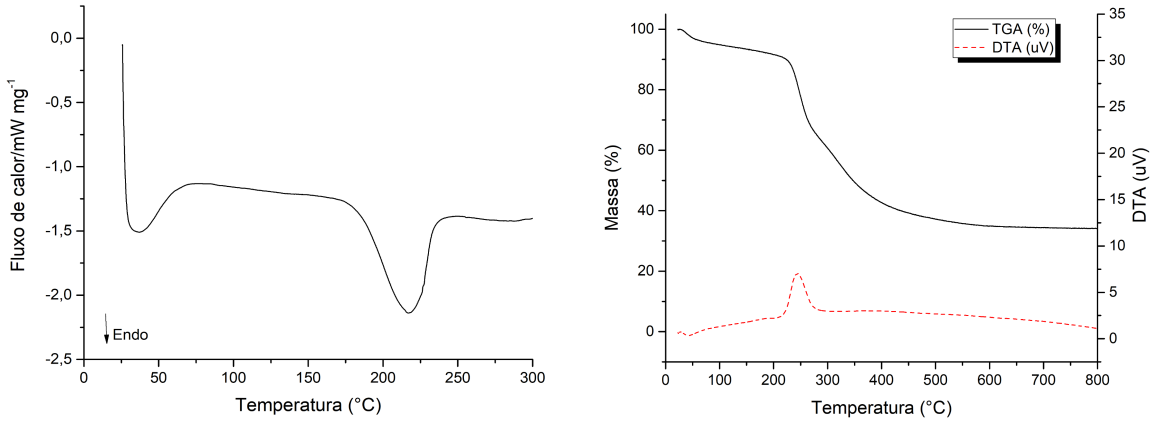
Trata-se de um solubilizante microencapsulado em forma de pó utilizado para simplificar a fabricação de medicamentos sólidos orais, pois é utilizado como agente de compressão e melhorando a solubilidade de IFA's. Pode ser usado em procedimentos de compressão direta sem afetar a dureza e a desintegração dos comprimidos formados. Existem dois tipos de benefícios: aumento da biodisponibilidade e otimização do processo de fabricação. No caso do SP 80, é obtido a partir da adsorção do polissorbato 80 (45-65%), num suporte poroso, o aluminometassilicato de magnésio (35-55%) (SEPPIC).

A partir da curva DSC foi possível observar dois eventos endotérmicos. o primeiro ocorre entre 25,88 a 61,02ºC, relacionada com a perda da água livre da superfície, com perda de massa confirmada na curva de TG (Δm%=5,26). O segundo evento, com característica endotérmica, ocorreu na faixa de 184,5 a 233,31°C (T*pico* =217,02°C), possivelmente relacionado com a degradação térmica do polissorbato 80. Esse evento não é observado na curva de DTA.

As curvas TG/DTA mostraram a perda de água, citada anteriormente, seguida de um evento exotérmico, ocorrendo no DTA na faixa de 221,79 a 272,26°C e na curva de TG entre 228,98 a 266,37 (Δm% = 32,02), sugerindo processo de degradação térmica (Figura 30). Apesar de não serem observados outros eventos no DTA, é possível

observar que o processo de perda de massa continua, mas sem degradação total, com residual de 34,27% de massa. Possivelmente devido a estabilidade do aluminometassilicato de magnésio, um material inorgânico, com alta estabilidade térmica. Os trabalhos que realizaram análise térmica com esse material são restritos, não sendo possível realizar uma comparação.

Figura 30 - Curva DSC e TGA/DTA do Sepitrap 80 na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

5.1.3.11 Sepitrap 4000 (SP 4000)

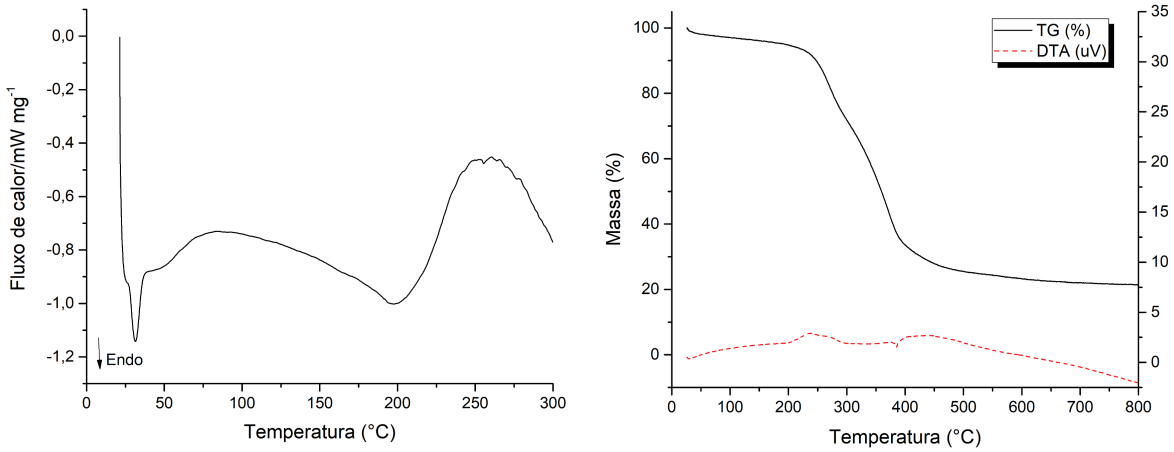
SP 4000 possui características e benefícios semelhantes ao SP 80, contudo, é composto por óleo de rícino hidrogenado polioxil 40 (55-75%) e aluminometassilicato de magnésio (25-45%). O óleo de rícino hidrogenado polioxil 40 é um derivado do óleo de rícino hidrogenado modificado com polietilenoglicol (PEG). Ele é amplamente utilizado como emulsificante, surfactante e solubilizante em formulações farmacêuticas e cosméticas devido à sua solubilidade em água e óleo (Material técnico BASF).

A partir da curva DSC foi possível observar um pico endotérmico definido, ocorrendo na faixa de 22,93 a 37,77ºC, possivelmente relacionado com a fusão dos ácidos graxos hidrogenados do óleo e das cadeias de PEG associadas.

O segundo evento, com característica exotérmica, ocorreu na faixa de 213,06 a 292,61°C (T*pico* =260,66°C), provavelmente relacionado com a primeira etapa de degradação, que foi observado na curva de TG/DTA entre 245,76 a 285,01°C (Δm% = 26,43) (Figura 31). Por meio da derivada da curva do TG, é possível confirmar uma

segunda etapa de perda de massa entre 338,48 a 396,21 (Δm% = 42,23). Na curva de DTA, observa-se um pequeno pico durante esse processo de perda de massa, que ocorre entre 380,99 a 390,57°C (ΔH= -44,97 J/g). Essas etapas de perda de massa devem estar relacionadas com a degradação dos ácidos graxos do óleo de rícino, que mantém estabilidade térmica até por volta de 240°C. Assim como no SP80, não há degradação total da massa, possivelmente devido a estabilidade do aluminometassilicato de magnésio na faixa de temperatura estudada.

Figura 31 - Curva DSC e TGA/DTA do Sepitrap 4000 na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

5.1.3.12 Celulose microcristalina 102 (CMC 102)

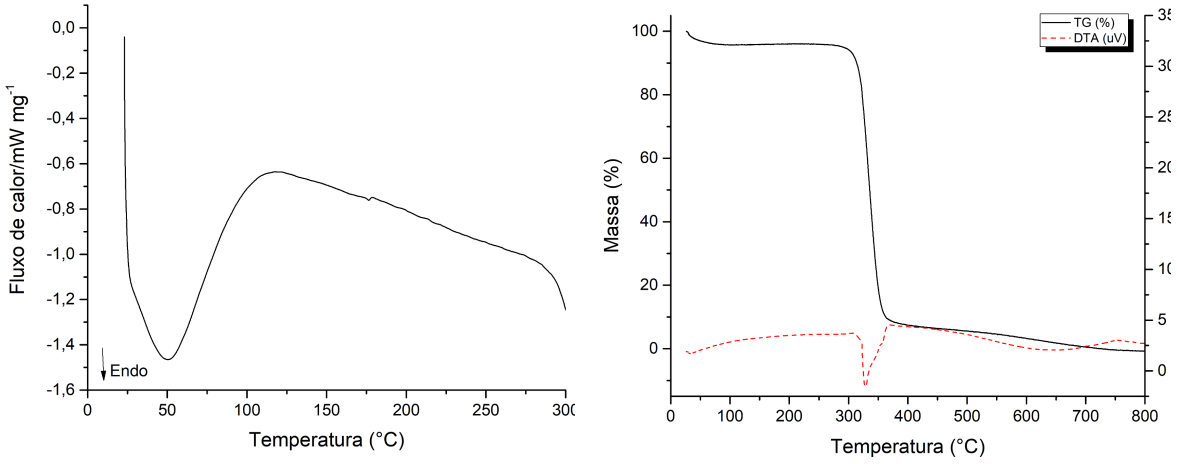
CMC é amplamente utilizado em produtos farmacêuticos, principalmente como aglutinante/diluente em comprimidos e cápsulas orais, onde é usado tanto em granulação úmida quanto em processos de compressão direta (Handbook excipientes, 2006). Possui características de boa compressibilidade e compatibilidade numa mistura (Ferreira, 2013). Também possui propriedades como lubrificante e desintegrante que o torna útil na obtenção de comprimidos. É comercialmente disponível em diferentes tamanhos de partículas e graus de umidade que têm propriedades e aplicações diferentes (Handbook excipientes, 2006).

A literatura apresenta algumas vantagens sobre esse excipiente por não ser absorvido pelo trato gastrointestinal, apresentar bom fluxo de pó e ter elevada

compatibilidade com diversos IFA's (Roue, 2009; Abrantes, 2016). É incompatível com agentes oxidantes fortes (Handbook excipientes, 2006).

Os dados obtidos através da curva DSC demonstram a presença de um evento endotérmico que ocorreu entre 27,51 e 95,82ºC relacionado com o processo de perda de água ligado ao CMC (Fernandes *et al.*, 2016), confirmada por meio da curva de TG (Δm%=3,69). As curvas TG/DTA demonstraram que a CMC 102, passa por uma etapa principal de degradação, na faixa de 314,51 a 358,31°C (Δm%=88,36), seguido de uma contínua e sutil perda total de massa (Figura 32), semelhante ao descrito por Tita *et al*. (2011).

Figura 32 - Curva DSC e TGA/DTA da Celulose microcristalina 102 na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



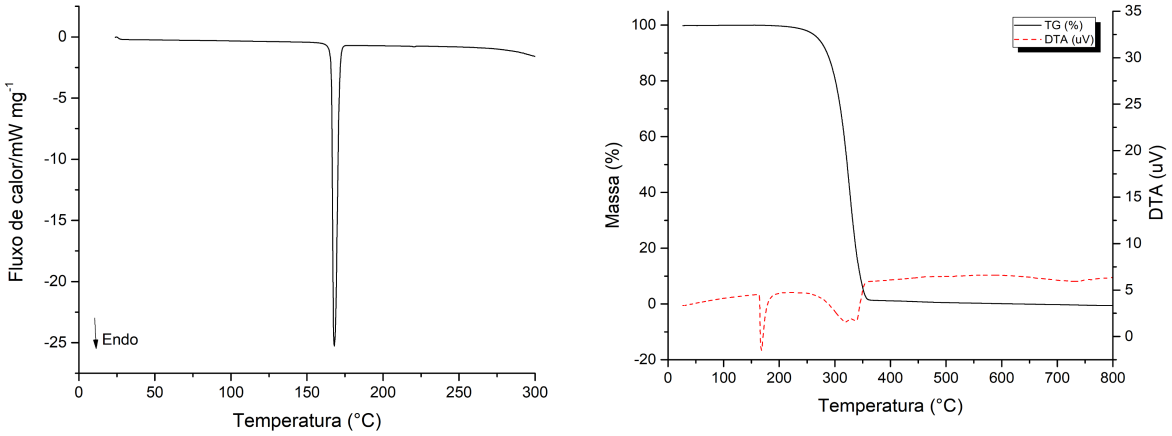
Fonte: A autora, 2024.

5.1.3.13 Manitol (MAN)

O manitol é utilizado prioritariamente como diluente em produção de comprimidos por compressão direta ou granulação via úmida, com o intuito de promover melhorias na compressibilidade e fluxo (Oliveira *et al.*, 2008), na faixa de 10-90%. Granulações contendo o manitol tem a vantagem de secar facilmente. Por não possuir características higroscópicas, pode ser usado com ingredientes ativos sensíveis à umidade. As aplicações em comprimidos incluem preparações antiácidas, comprimidos de gliceril trinitrato e preparações vitamínicas. Também é comumente usado como excipiente na fabricação de mastigáveis formulações de comprimidos devido ao seu calor negativo de solução, doçura e rápida dissolução na boca (Handbook excipientes, 2006).

A curva DSC desta substância apresentou um pico endotérmico entre 166,18 e 171,33ºC (T*pico* = 168,07), correspondendo a processo de fusão desse excipientes (Figura 33), conforme relatado na literatura (Oliveira; Ferreira; Souza, 2009). Esse mesmo evento foi observado na curva de DTA. Na curva de TG observou-se um evento principal de perda de massa (314,94 a 344,81ºC, Δm% = 97,64), sugerindo a ocorrência de degradação térmica da substância (Figura 30), sendo observado um evento endotérmico associado na curva de DTA.

Figura 33 - Curva DSC e TGA/DTA de manitol na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



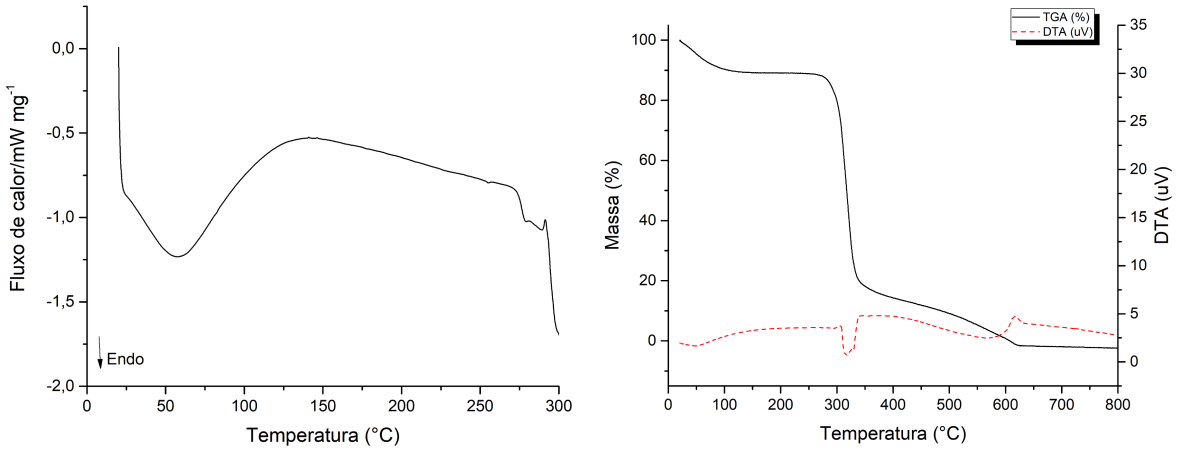
Fonte: A autora, 2024.

5.1.3.14 Amido pré-gelatinizado (AmPG)

O amido pré-gelatinizado é um excipiente farmacêutico empregado em formulações de comprimidos como agente desintegrante e diluente (Ferreira, 2013; Silva, 2019). O amido é processado quimicamente e/ou mecanicamente para romper todos ou parte dos grânulos do amido e assim tornar o amido pré-gelatinizado fluido e diretamente compressível. Graus parcialmente pré-gelatinizados também estão disponíveis comercialmente. Normalmente, o amido pré-gelatinizado contém 5% de amilose livre, 15% de amilopectina livre e 80% de amido não modificado (Handbook excipientes). Estamos usando neste trabalho uma versão parcialmente pré-gelatinizada (Starch 1500).

A curva DSC apresentou um pico endotérmico largo entre 19,83 e 105,15ºC, sugerindo perda de água, em congruência com a primeira etapa de perda de massa observada na curva de TG, entre 34,44 e 91,84ºC (Δm% = 9,74). Adicionalmente, as curvas TG/DTA demonstrou a presença de um segundo evento térmico entre 297,88 e 334,67ºC (Δm%=74,56), sugestivo da degradação térmica principal dos polissacarídeos que compõem a estrutura do AmPG (Marinescu; Pincu; Meltzer, 2013). E por fim, um terceiro evento ocorreu entre 552,04 e 613,08°C, sugestivo de continuidade da decomposição, com a carbonização total do excipiente (Figura 34).

Figura 34 - Curva DSC e TGA/DTA do Amido pré-gelatinizado na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

5.1.3.15 StarLac®

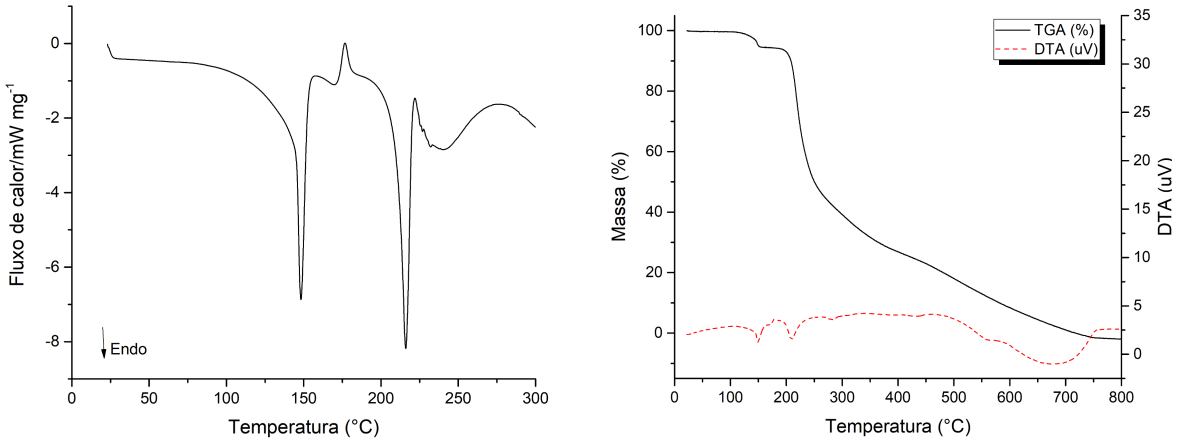
StarLac® é um amido de lactose coprocessado para enchimento/aglutinante com fortes propriedades desintegrantes. O coprocessamento oferece benefícios superiores em comparação a uma mistura de lactose e amido. É composto de 85% de alfa-lactose-monohidratada e 15% de amido de milho branco. Permite melhorar o desempenho (dureza, friabilidade, tempo de desintegração) da sua formulação. Projetado especificamente para aplicações de compressão direta, também é um excelente enchimento/aglutinante em processos de granulação a seco. Fornece capacidade para compressão direta e desintegração rápida, que é basicamente independente da pressão de compactação e do nível de lubrificante. Pode ser usado em

várias formas de dosagem oral em aplicações farmacêuticas, incluindo grânulos, comprimidos, comprimidos dispersíveis oralmente e cápsulas duras (Roquette, Pharma Excipientes).

As curvas de DSC apresenta dois picos definidos, o primeiro na faixa de 144,89-152,65°C (T*pico* = 148,22°C), associado à perda de água cristalina (monohidratada) e o segundo na faixa de 210,49-220,12°C (T*pico* = 216,12°C), correspondendo à fusão da α-lactose (Dominik, 2021).

As curvas TG/DTA demonstram perda de massa em três etapas (Figura 35). O primeiro evento se processa entre 123,68 e 149,76ºC com perda de massa de aproximadamente 5,57%, atribuído a perda de água da lactose monohidratada, conforme foi relatado no por Rowe, Sheskey e Quinn (2009). A segunda ocorre entre 217,72 e 242,65ºC (Δm% = 48,83%), que ocorre logo após a fusão, correspondente a etapa principal de degradação da lactose. O terceiro ocorre de forma lenta e gradativa entre 269,41 e 465,29ºC (Δm% = 46,95%), com o processo de decomposição final.

Figura 35 - Curva DSC e TGA/DTA da Starlac® na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

5.2 Estudo de compatibilidade fármaco-fármaco

Na Tabela 2 encontram-se os resultados obtidos a partir do DSC dos IFAs isolados e nas MB, para avaliação inicial da compatibilidade.

Tabela 2 - Dados termoanalíticos da mistura física binária dos IFA's

Parâmetros termodinâmicos	**IFAs**	
	DAP	**CLZ**
$T_{onset\ fusão}$ /°C	177,63	224,20
$T_{pico\ fusão}$/°C	178,65	225,17
$T_{endset\ fusão}$ /°C	180,84	227,64
ΔH/ J/g	-4,85	-6,12
$T_{onset\ decomposição}$ /°C	369,22	285,46
$\Delta m_{decomposição}$/%	90,72	7,96
	Mistura binária	
	DAP+CLZ	
$T_{onset\ fusão}$ /°C	175,42	**214,31**
$T_{pico\ fusão}$ /°C	179,10	**217,89**
$T_{endset\ fusão}$ /°C	186,01	225,23
Interação térmica	(+)	(++)
ΔH/ J/g	-2,62	-1,27
$T_{onset\ decomposição}$ /°C	345,58	
$\Delta m_{decomposição}$/%	44,85	

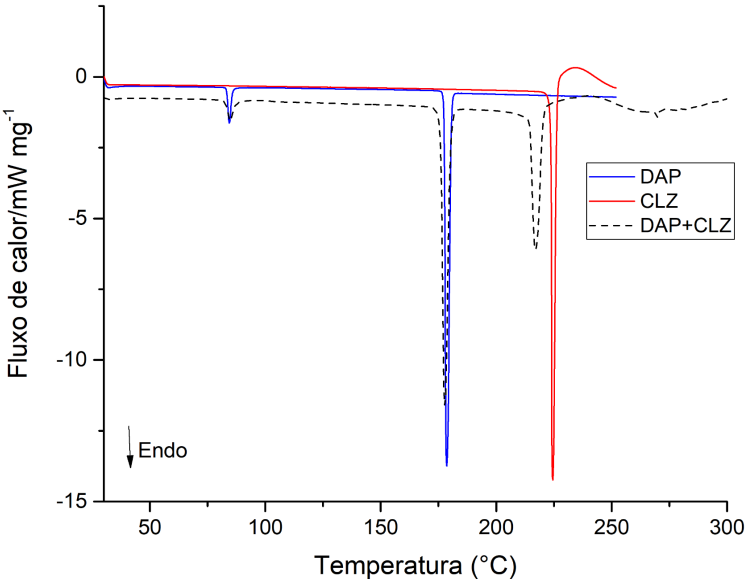
Legenda: Interação térmica em relação ao 1°IFA/ 2°IFA, (+): mínima; (++): média; (+++): forte; (-):não foi possível verificar

Fonte: Dados da Pesquisa.

Os dados dos IFAs individuais já foram apresentados e discutidos anteriormente. Para os resultados da MB pode-se observar que para a DAP, não houve diferença significativa no início da temperatura de fusão e decomposição, utilizadas como parâmetro de possível interação, apresentando características próximas quando analisadas isoladamente. Contudo, pode-se observar que o processo de fusão se prolongou, visto que $T_{endset\ fusão}$ passou de cerca de 181 para 186°C (Tabela 3).

Com relação à CLZ, houve uma antecipação do evento de fusão, com redução de 9,89°C do T_{onset}. Possivelmente este fato se deu porque em misturas multicomponentes pode acontecer solubilização do fármaco durante o aquecimento por outro componente da mistura (Silva, 2019). Nesse caso, a DAP no estado líquido, pode ter solubilizado parcialmente os cristais de clofazimina, diminuindo a quantidade de energia necessária para iniciar o processo de fusão da CLZ. Também é possível observar uma diminuição da intensidade do pico e um alargamento (Figura 36).

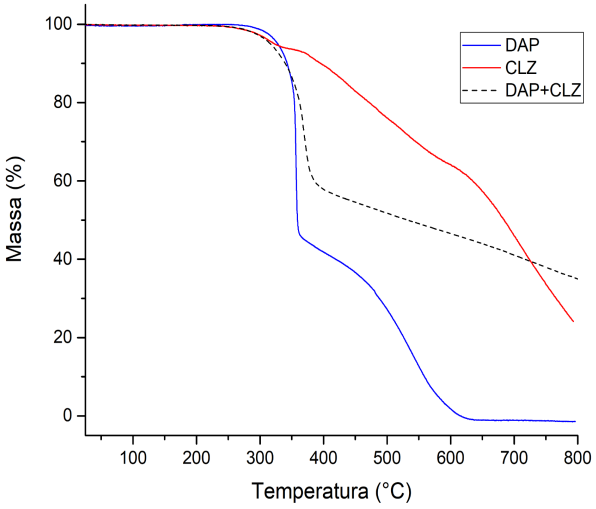
Figura 36 - Curvas DSC das misturas físicas binárias DAP+CLZ obtidas na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

Em relação ao processo de decomposição, é possível observar na curva de TG apenas uma etapa principal de decomposição, confirmado através da curva de DTG, com T*onset* um pouco antecipado em relação a DAP (ΔT=-8,34°C), mas bem superior em relação a CLZ (ΔT=+57,36°C). O processo de degradação permanece de forma sutil até a temperatura de 800°C, com um resíduo de 35,25%, demonstrando que trata-se de um processo incompleto (Figura 37).

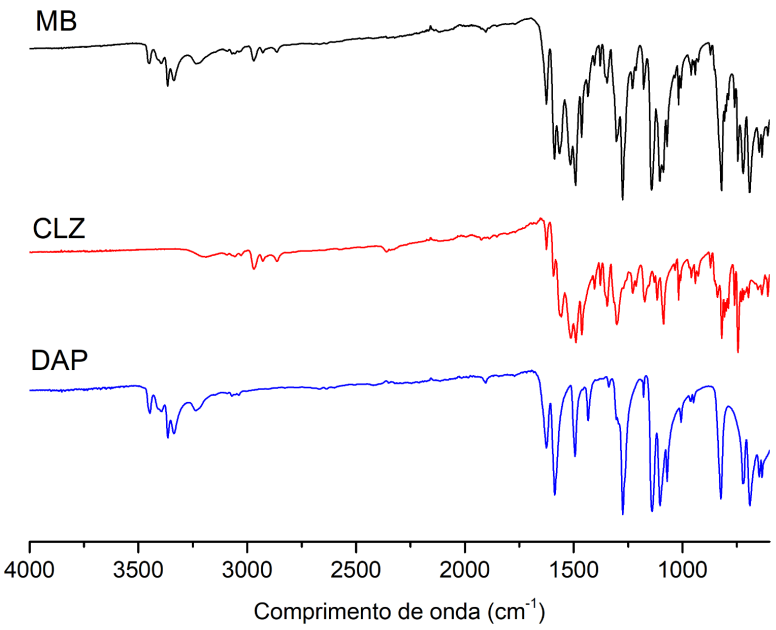
Figura 37 - Curvas TG das misturas físicas binárias DAP+CLZ obtidas na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

Por meio do FT-IR, não foi identificado mudanças vibracionais, sendo a MB um somatório das bandas presentes e características dos IFAs isolados (Figura 38).

Figura 38 - Espectros de FT-IR dos IFAs e MB dos IFAs



Fonte: A autora, 2024.

5.3 Estudo de Compatibilidade Fármaco-Excipiente

Mesmo a literatura não apresentando protocolo universal oficial, há algumas décadas diversos autores evidenciam a importância de realizar estudos de compatibilidade para predizer uma formulação mais evidente de confiabilidade no tocante a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos (Chadha; Brandari, 2014; Rosasco, 2018; Ludvigsson, 2018; De Lima Gomes, 2018; Veiga, 2018; Rarokar, 2019).

No tocante a isto, a pré-seleção dos excipientes foi baseada na descrição qualitativa dos excipientes utilizados nas formulações dos medicamentos registrados e/ou distribuídos no país e nas possíveis estratégias utilizadas para superar a baixa solubilidade dos fármacos em estudo, assim como garantir a biodisponibilidade para a formulação a ser desenvolvida. Nesse contexto, os pré-requisitos iniciais para a seleção dos excipientes, se dará com base na estabilidade apresentada no estudo de

compatibilidade e pela performance dos excipientes durante o desenvolvimento farmacotécnico.

A proporção de excipiente nas misturas é geralmente mantida alta (fármaco:excipiente, 1:1, p/p) em comparação com a da formulação para maximizar a proporção de excipiente/espécies reagentes, aumentando assim a chance de incompatibilidade (Chadha; Brandari, 2014). Diante do exposto, foi realizada a avaliação dos resultados dos estudos de compatibilidade, descritos a seguir.

5.3.1 Dapsona e excipientes

Os dados das curvas DSC e TG/DTG das MB entre a DAP e os excipientes farmacêuticos selecionados estão descritos na Tabela 3. A partir dos resultados obtidos, observa-se que não houve mudança significativa no T*onset* de fusão da DAP nas associações com EsMg, EstFS, AmGS, CCS, βCD, CMC 102, AmPG e Tal (Tabela 3). Logo, quando confrontados os resultados obtidos tanto pela DAP quanto pelo excipiente de forma isolada, observou-se que os eventos térmicos na curva correspondem ao somatório dos eventos térmicos que ocorrem com as substâncias analisadas isoladamente (Figura 39). Dessa forma podemos sugerir que não houve interação entre os componentes dessas MB.

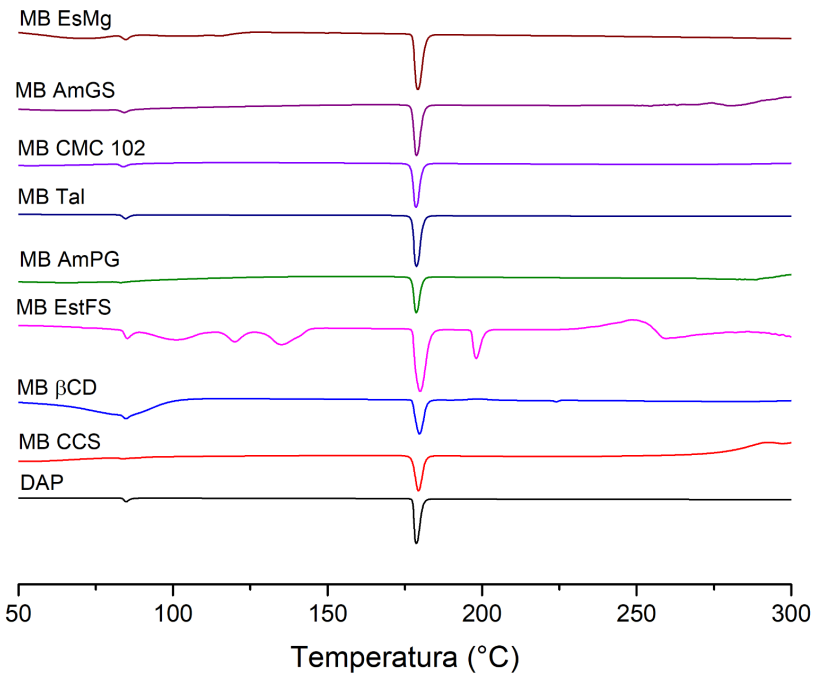
Tabela 3: Dados termoanalíticos de DAP e MB com excipientes

Amostras	**DSC**					**TG/DTG**			
Fármaco	$T_{onset\ (fusão)}$/°C	$T_{endset\ (fusão)}$/°C	$T_{pico\ (fusão)}$/°C	ΔH/ J/g	Interação térmica	$T_{onset\ (decomposição}$/ °C	$T_{endset(decomposição}$/° C	Δm/ %	DTG pico
DAP	177,63	180,84	178,65	-55,47	N/A	369,22	396,06	90,72	391,67
Fármaco/Excipiente									
DAP/EsMg	177,57	181,75	179,07	-45,85	(-)	370,48	411,32	88,31	383,59
DAP/EstFS	177,52	183,17	179,94	-78,78	(-)	343,48	391,09	73,83	369,72
DAP/AmGS	177,24	181,10	178,78	-36,74	(-)	360,70	397,9	57,08	não definido
DAP/CCS	177,30	181,66	179,51	-39,55	(-)	344,30	386,16	55,94	357,57
DAP/SEP 80	**165,76**	176,05	172,78	-22,60	**(+++)**	337,74	391,15	83,48	369,87
DAP/SEP 4000	**162,96**	174,81	171,27	-21,71	**(+++)**	346,21	404,51	84,24	377,35
DAP/βCD	177,45	182,12	179,83	-33,27	(-)	323,67	364,05	57,65	343,97
DAP/LSS	175,52	179,84	177,4	-29,69	(+)	291,79	340,19	82,65	317,54
DAP/CMC 102	177,09	180,86	178,66	-33,91	(-)	323,61	379,79	63,10	356,52
DAP/AmPG	177,31	180,81	178,70	-36,74	(-)	393,99	446,29	84,35	413,77
DAP/MAN	**165,21**	171,89	168,28	-213,3	**(+++)**	368,57	393,32	89,57	391,67
DAP/PVP K30	**147,44**	171,14	157,32	-15,30	**(+++)**	392,05	427,51	75,17	414,42
DAP/Aero	**151,69**	174,19	167,16	-23,65	**(+++)**	332,21	378,31	50,22	358,17
DAP/Tal	177,32	181,09	178,76	-38,86	(-)	358,83	397,22	49,24	378,04
DAP/StarLac©	**164,36**	171,51	164,36	-61,14	**(+++)**	374,51	423,22	78,26	398,58

Legenda: (-):não foi possível verificar; (+): mínima; (++): média; (+++): forte.

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Figura 39 - Curvas de DSC da DAP e MB com EsMg, EstFS, AmGS, CCS, βCD, CMC 102, AmPG e Tal, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.



Fonte: A autora, 2024.

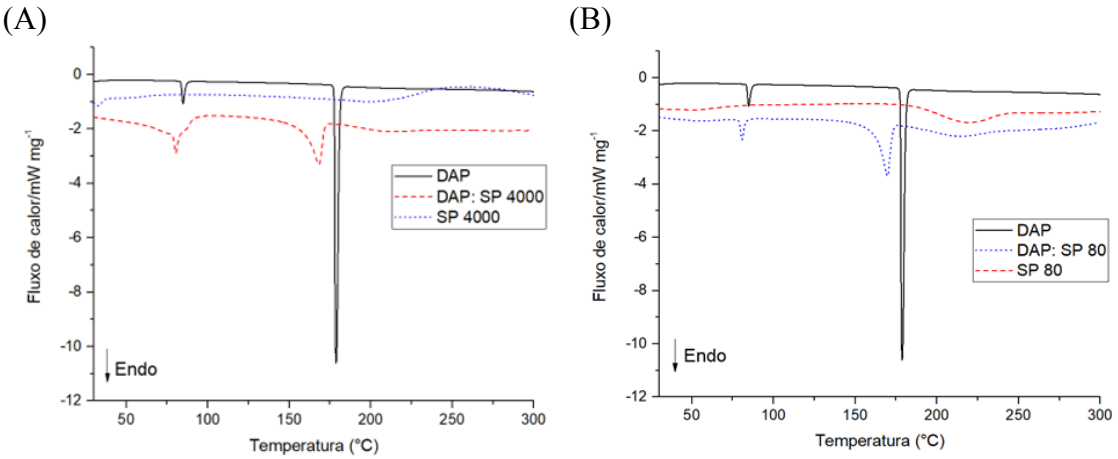
Para o LSS, foi verificada uma mudança mínima, que não se enquadra nos critérios de continuidade da investigação de possível interação.

Paralelamente, para as MB com SP 80, SP 4000, MAN, PVP K-30, Aero e StarLac, observou-se a redução do T*onset* de fusão, indicando uma forte interação térmica. Será realizada a análise em cada um desses casos, seguindo o fluxograma da Figura 10.

5.3.1.1 Dapsona e SP 80 e 4000

Nas curvas DSC das MB com SP 80 e SP 4000, observou-se os seguintes comportamentos do pico de fusão da DAP: antecipação do evento, diminuição e alargamento do pico, redução da entalpia de fusão (Figura 40). Esse comportamento pode ser explicado pela possível solubilização parcial da DAP SP 80 e SP 4000 dos constituintes lipofílicos presentes nesses excipientes (polissorbato 80 e óleo de rícino hidrogenado, respectivamente), que juntamente com a matriz amorfa desses sistemas, reduziram o grau de cristalinidade do fármaco, que possui baixa solubilidade em água.

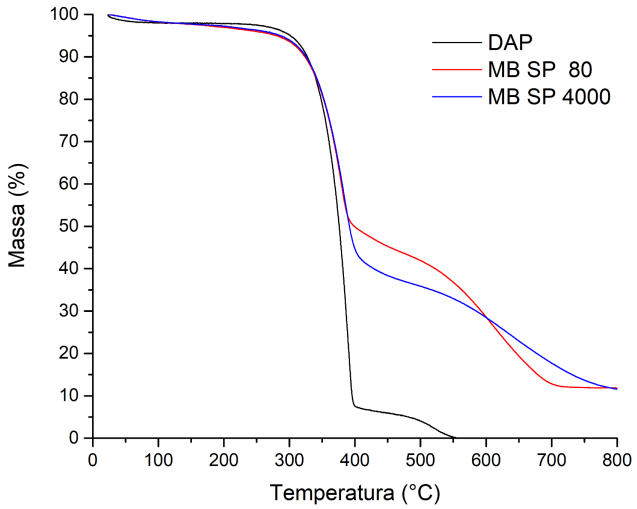
Figura 40 - Curvas de DSC da DAP e MB com SP 4000 (A), SP 80 (B), na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.



Fonte: A autora, 2024.

Para análise das curvas TG/DTG dessas MB, observou-se que também houve uma antecipação T*onset* de decomposição da DAP (Figura 41). Contudo, para o T*endset* da MB com SP 4000 foi estendida, deixando o processo mais longo. O percentual de perda de massa foi reduzido de forma significativa para ambas as MB (Tabela 3), demonstrando uma maior proteção no processo de degradação da DAP.

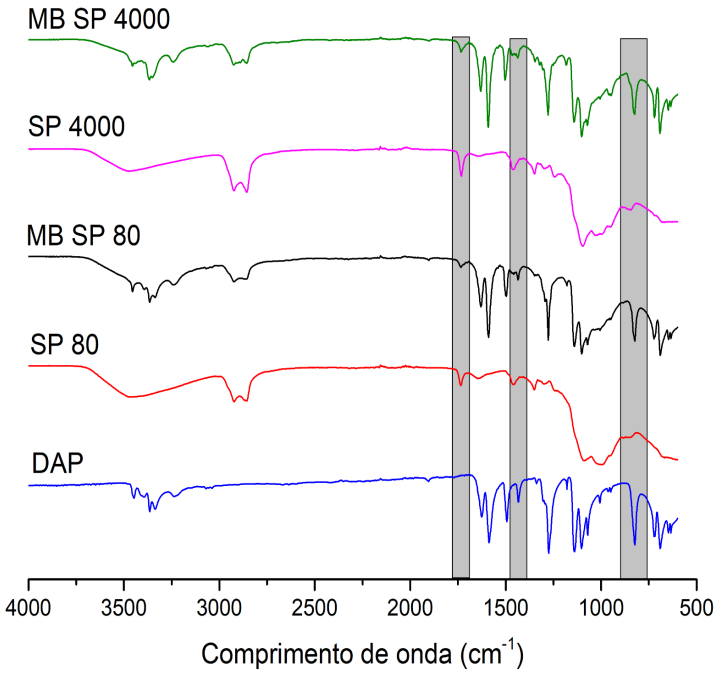
Figura 41 - Curvas de TG da DAP e MB com SP 80 e SP 4000, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.



Fonte: A autora, 2024.

Para as MB, os espectros FT-IR podem ser considerada como a superposição dos isolados sem ausência, mudança ou alargamento nas bandas de vibração do IFA. Isto demonstra a ausência de interações químicas entre a e os excipientes correspondentes (Tito *et al*., 2011). Conforme espectros abaixo, os espectros encontram-se sobrepostos, com a observação da intensidades de algumas bandas, de forma pouco significativa (Figura 42).

Figura 42 - Espectros de FT-IR da DAP e MB com SP 80 e SP 4000

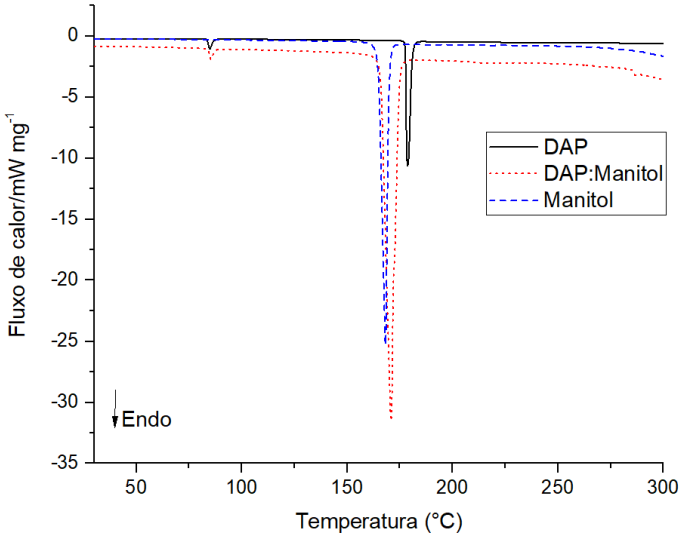


Fonte: A autora, 2024.

5.3.1.2 Dapsona e MAN

Em relação à avaliação da compatibilidade da DAP com o MAN por DSC, observou que houve antecipação do T*onset* fusão de forma bem pronunciada. Contudo, em relação a intensidade, é observado o somatório da energia de fusão dos componentes isolados (Figura 43).

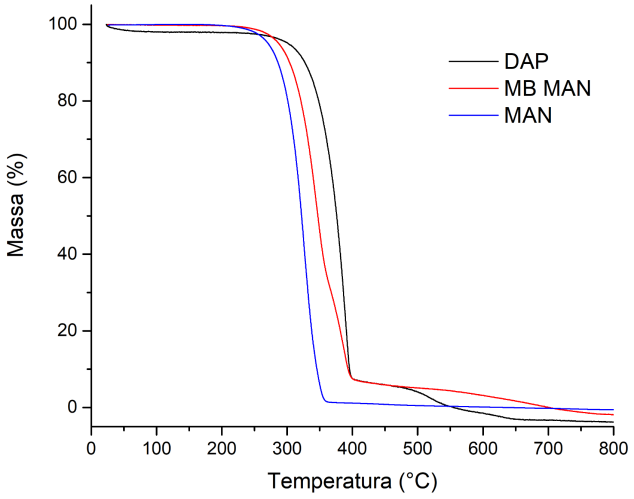
Figura 43 - Curvas de DSC da DAP e MB com MAN, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.



Fonte: A autora, 2024.

Para curva de TG, observou-se que houve uma pequena da antecipação da T*onset* de decomposição da MB com MAN em relação a DAP (ΔT=-0,65), além de comportamento de degradação mais semelhante ao da curva do MAN (Figura 44). Contudo, a partir do DTG, é possível verificar que a decomposição ainda ocorre em duas etapas que ocorrem uma seguida da outra, com o segundo pico de DTG igual ao da DAP isolada, conforme descrito na Tabela 3. Logo, não é possível afirmar a partir do TG que há uma interação negativa entre o MAN e DAP.

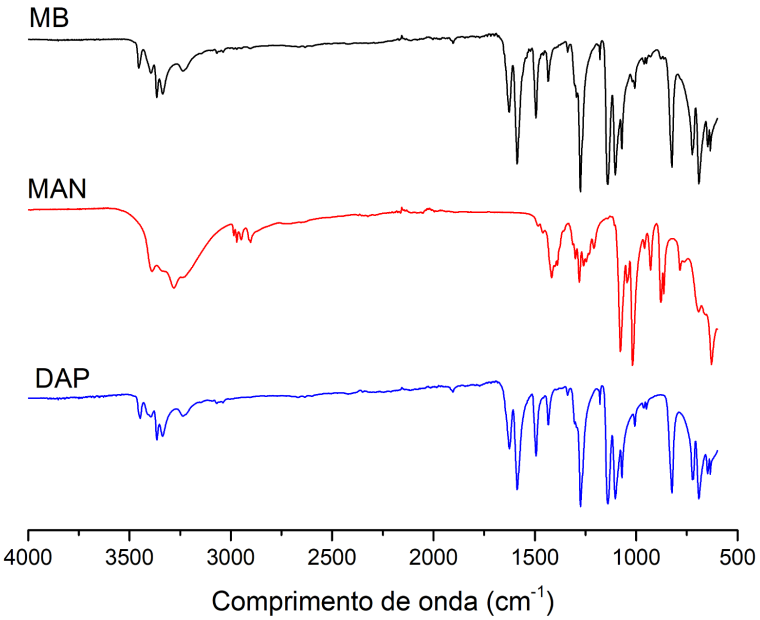
Figura 44 - Curvas de TG da DAP e MB com MAN, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.



Fonte: A autora, 2024.

No FT-IR (Figura 45), também é possível observar que o espectro da MB tem o mesmo comportamento da DAP isolada, não havendo alteração nas bancas do IFA que justifique concluir sobre possível incompatibilidade.

Figura 45- Espectros de FT-IR da DAP e MB com MAN

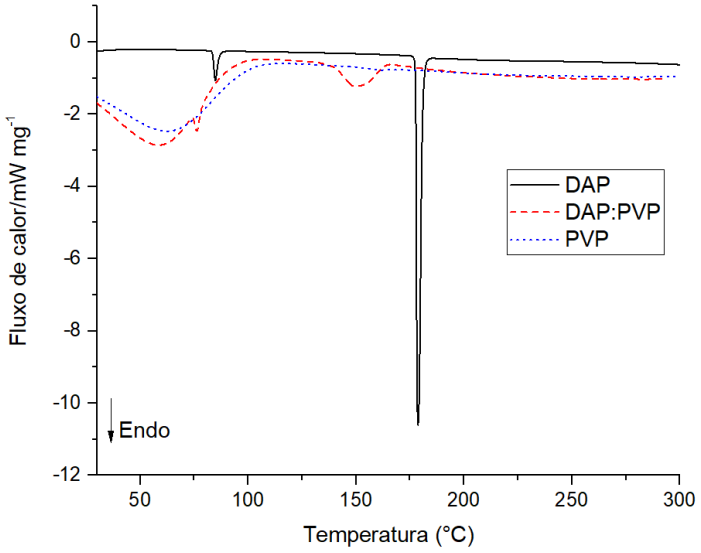


Fonte: A autora, 2024.

5.3.1.3 Dapsona e PVP K-30

Na curva DSC da MB DAP+PVP observou-se diminuição da T*onset* da transição sólido-sólido e fusão da DAP, bem como redução e alargamento do pico desse último evento (Figura 46). Também é possível verificar o evento de perda de água da molécula do polímero na curva da MB. Essas mudanças, não demonstram necessariamente a incompatibilidade, mas demonstram uma forte interação entre eles em função do aquecimento (Salvio Neto, 2010).

Figura 46- Curvas de DSC da DAP e MB com PVP K-30, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.

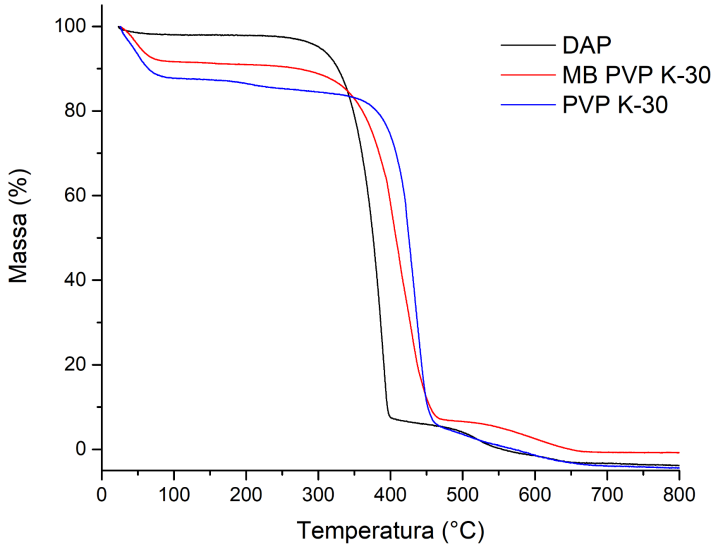


Fonte: A autora, 2024.

O PVP K-30 é um polímero altamente hidrofílico com grupos funcionais (especialmente grupos carbonila) que podem interagir com moléculas do fármaco. Essas interações, geralmente por ligações de hidrogênio ou interações de van der Waals, resultam em uma modificação das propriedades térmicas do fármaco (Osman *et al*., 2018), pois a interação entre as moléculas do polímero e do fármaco dificulta a organização cristalina. Isso reduz a energia necessária para iniciar o processo de fusão, diminuindo assim o ponto de fusão observado no DSC (Figura 47). Adicionalmente, pode ocorrer em misturas físicas, especialmente com polímeros amorfos como o PVP K-30, a conversão parcial ou total do fármaco para uma fase amorfa, que é termodinamicamente menos estável do que sua forma cristalina. A transição para o estado amorfo resulta em um ponto de fusão menor e menos definido, o que se reflete em um pico de fusão alargado e menos nítido no DSC. Essa ampliação ocorre porque, em uma fase amorfa, as moléculas estão menos ordenadas, levando a uma gama maior de temperaturas nas quais o fármaco começa a se fundir (Rusdin *et al*., 2024).

Paralelamente, a curva de TG demonstrou que o processo de decomposição da DAP ocorreu em temperatura mais elevada (ΔT=+22,82°C) e pode ser considerado como um interação física, pois a estabilidade térmica foi prolongada, uma vez que a MB deve estar em temperaturas mais altas para iniciar o processo de decomposição do fármaco (Tabela 3).

Figura 47 - Curvas de TG da DAP e MB com PVP K-30, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.

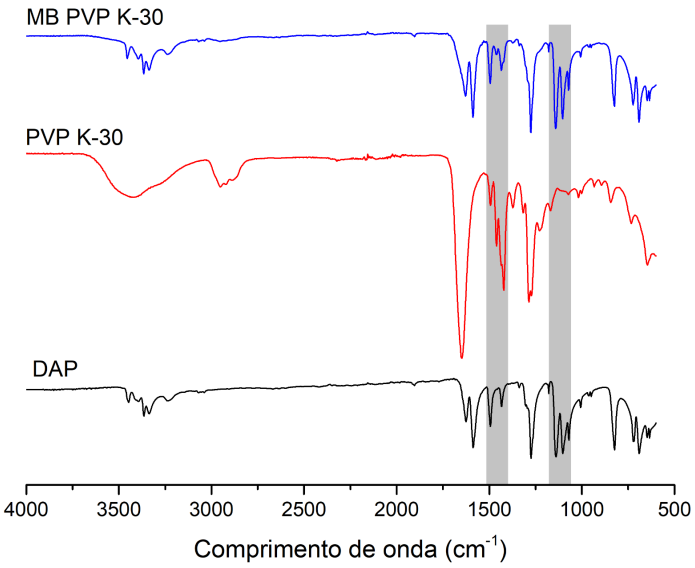


Fonte: A autora, 2024.

Resultado semelhante foi descrito por La Roca Soares *et al.* (2011) para o fármaco ornidazol, onde concluiu-se que o alto peso molecular do polímero (P.M 40.000 a 55.000 g/mol), promove a incorporação das moléculas do ativo fundido, protegendo-o e retardando a sua decomposição. Ainda é possível observar uma redução do percentual de degradação da massa da DAP, demonstrando um efeito positivo na estabilidade térmica da mesma (Tabela 3).

As bandas observadas no espectro de FT-IR da MB é similar ao da DAP isolada, com a redução de forma pouco significativa da intensidade das bandas por volta de 1274 cm^{-1}, referente a vibração de estiramento de sulfona e, 1527 cm^{-1} referente a vibração de estiramento de C=C no anel aromático. Contudo, não indica-se mudanças referente a incompatibilidade química (Figura 48).

Figura 48 - Espectros de FT-IR da DAP e MB com PVP K-30

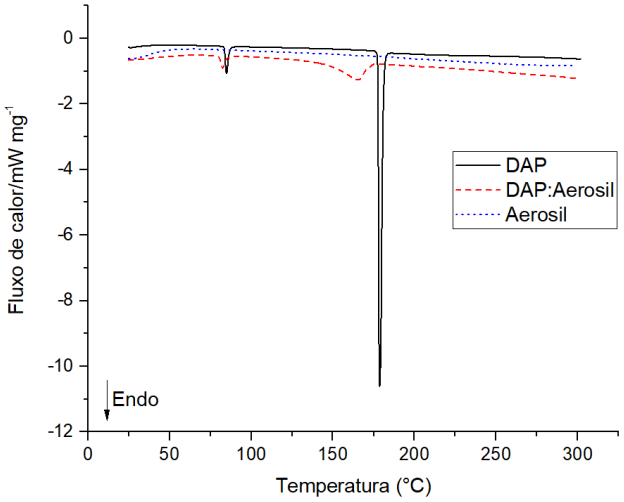


Fonte: A autora, 2024.

5.3.1.4 Dapsona e AERO

O comportamento da curva de DSC da MB com Aerosil foi semelhante ao do PVP K-30, sendo observada a diminuição da T*onset* da transição sólido-sólido e fusão da DAP (ΔT*onset fusão*=-25,94), bem como redução e alargamento do pico desse último evento (Figura 49). Observação semelhante foi feita durante estudos de interação entre ABZ+AERO (Silva, 2019).

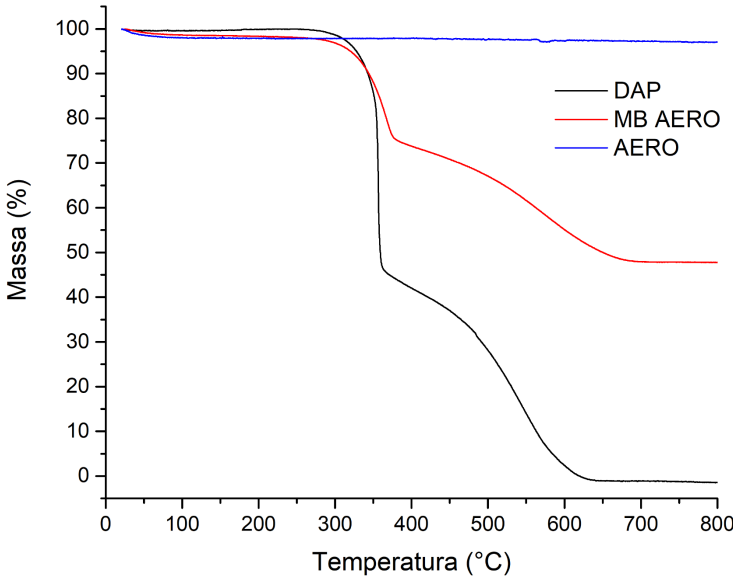
Figura 49- Curvas de DSC da DAP e MB com AERO, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.



Fonte: A autora, 2024.

A curva de TG da MB também demonstra uma antecipação do processo de decomposição térmica em cerca de 37°C (Figura 50), contudo em relação a perda de massa, é possível verificar uma proteção térmica proporcionada pelo AERO, uma vez que a perda de massa reduz de 90,72% para 50,22%. Importante ressaltar que a quantidade de massa da DAP presente da MB é igual a DAP isolada (2 mg).

Figura 50 - Curvas de TG da DAP e MB com AERO, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.

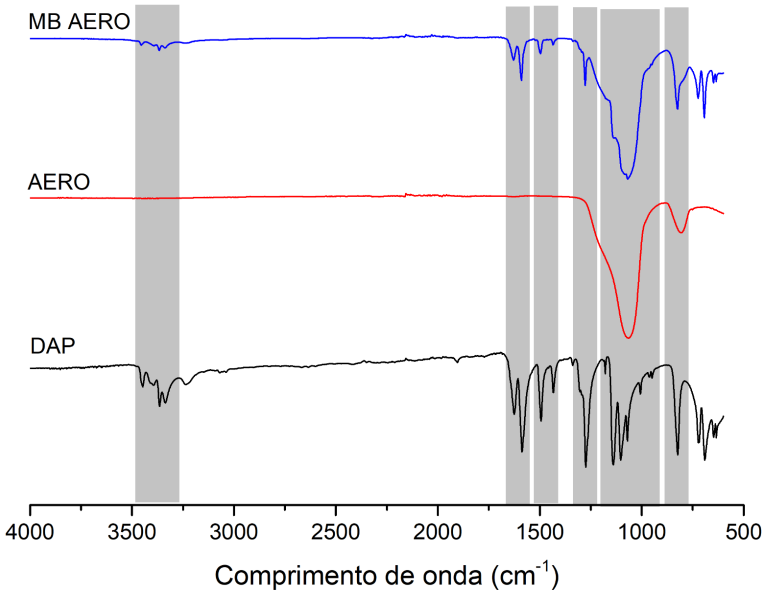


Fonte: A autora, 2024.

Para avaliar a interação entre as moléculas, realizou-se a análise de FT-IR. De acordo com os espectros (Figura 51), é possível observar uma redução na intensidade das principais bandas da DAP na MB. Na faixa de 1200 a 920 cm^{-1}, prevalece a banda do AERO que se sobrepõe ao da DAP, devido a sua intensidade e largura dessa banda.

De acordo com a literatura, os espectros de FT-IR devem ser considerados como a superposição dos espectros individuais sem ausência, mudança ou alargamento nas bandas de vibração (Tita *et al.*, 2011). De acordo com a análise realizada, é possível inferir a ausência de interações químicas entre a DAP e AERO. Contudo, análises adicionais podem vir a ser realizadas para maior aprofundamento das interações térmicas observadas.

Figura 51 - Espectros de FT-IR da DAP e MB com AERO

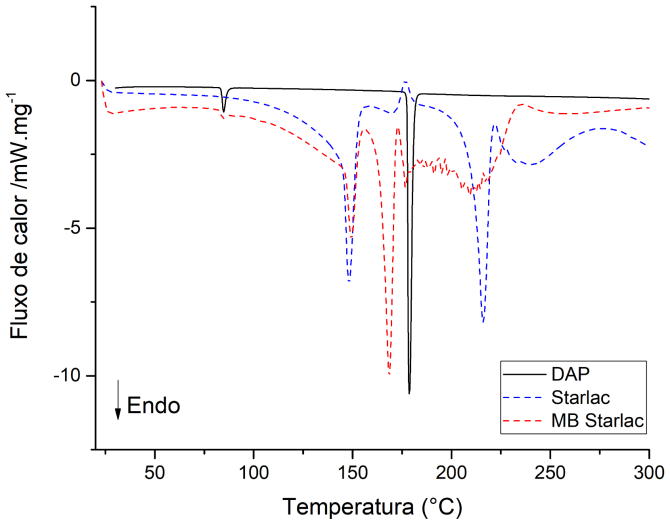


Fonte: A autora, 2024.

5.3.1.5 Dapsona e Starlac©

A curva de DSC da MB com Starlac© apresenta uma antecipação do T*onset fusão* (ΔT=-13,27°C), sendo observado também um alargamento do pico (Figura 52), confirmado por meio do aumento da entalpia do processo da MB, em relação à DAP isolada (Tabela 3).

Figura 52 - Curvas de DSC da DAP e MB com Starlac©, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.

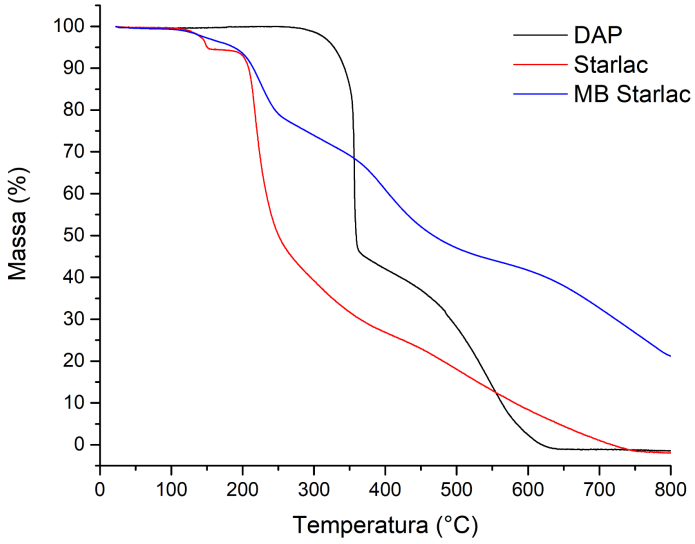


Fonte: A autora, 2024.

Para a curva de TG, não houve processo de antecipação da decomposição da DAP na MB, sendo observado um aumento da temperatura inicial desse processo (ΔT=+5,29) (Figura 53). De acordo com Benaducci (2016), quanto maior a temperatura de início de decomposição, melhor a estabilidade térmica.

Adicionalmente, houve uma redução da massa degradada que passou de 90,72% para 78,26%, por meio da maior estabilidade térmica promovida pela presença do excipiente, demonstrando que trata-se de uma associação que não interfere negativamente na estabilidade da DAP.

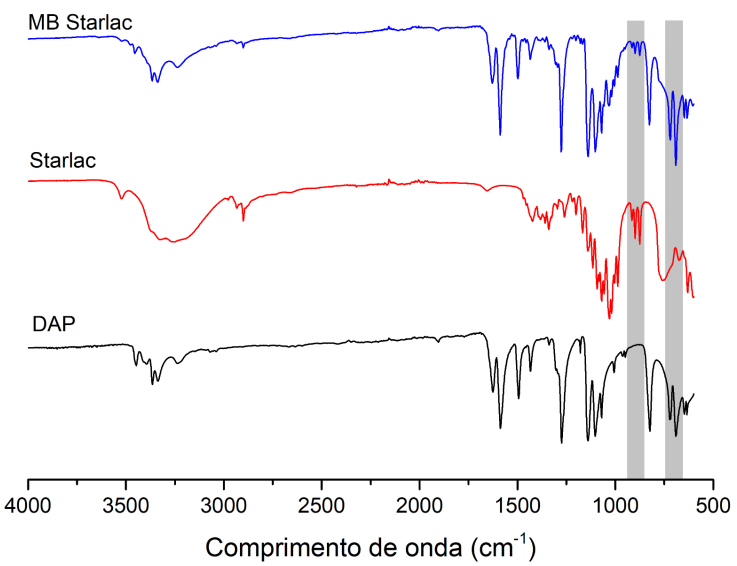
Figura 53 - Curvas de TG da DAP e MB com Starlac©, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.



Fonte: A autora, 2024.

Os espectros obtidos por meio do FT-IR é possível observar a sobreposição das bandas, predominando as bandas da DAP (Figura 54). É possível observar a redução da intensidade de algumas bandas, de forma pouco significativa, tais como as bandas em torno de 740 a 650 cm^{-1}, relacionado às vibrações fora do plano C-H, características de anéis aromáticos substituídos, como ocorre na DAP. Assim como a em torno de 938 a 853 cm^{-1}, pode ser atribuída principalmente a vibrações de deformação de ligações C–O–C e C–O–H relacionado ao Starlac©.

Figura 54 - Espectros de FT-IR da DAP e MB com Starlac©



Fonte: A autora, 2024.

5.3.2 Clofazimina e excipientes

Os dados das curvas DSC e TG/DTG das misturas binárias entre o CLZ e os excipientes farmacêuticos selecionados estão representados na Tabela 4.

Tabela 4: Dados termoanalíticos de CLZ e MB com excipientes

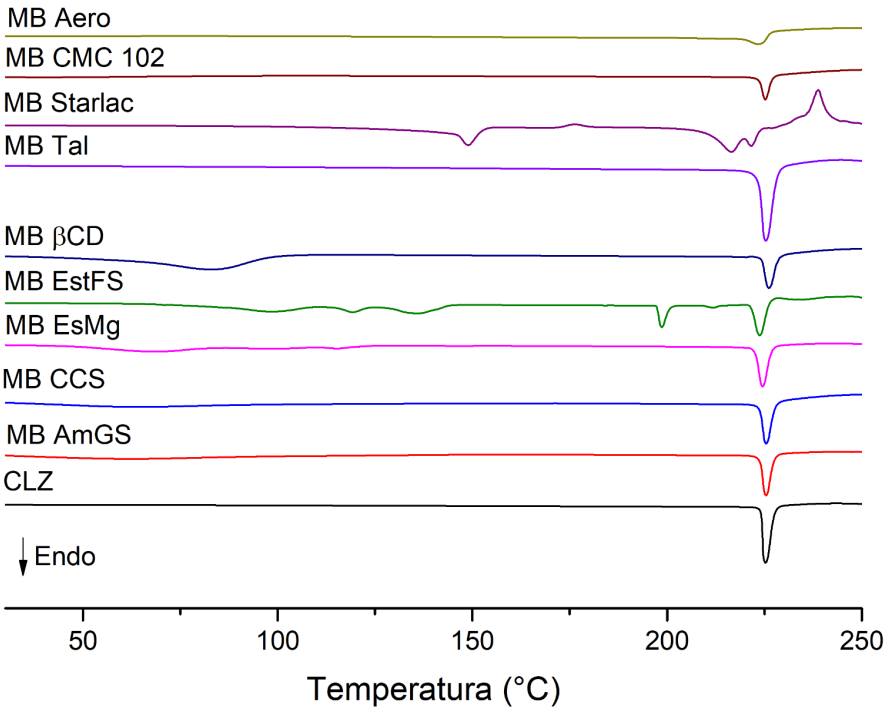
Amostras	**DSC**					**TG/DTG**			
Fármaco	$T_{onset\ (fusão)}$/°C	$T_{endset\ (fusão)}$/°C	$T_{pico\ (fusão)}$/°C	ΔH/ J/g	Interação térmica	$T_{onset\ (decomposição}$ /°C	$T_{endset(decomposição}$/°C	Δm/ %	DTG pico
CLZ	224,20	227,64	225,17	-73,58	N/A	285,46	331,7	7,96	313,41
Fármaco/Excipiente									
CLZ/EsMg	222,68	226,87	224,60	-37,85	(+)	319,92	369,91	12,32	315,37
CLZ/EstFS	221,68	226,23	223,75	-31,82	(+)	229,53	288,82	35,32	252,27
CLZ/AmGS	223,99	227,65	225,45	-33,55	(-)	273,80	314,48	27,36	291,81
CLZ/CCS	223,82	227,92	225,39	-35,89	(-)	280,20	320,81	23,73	300,65
CLZ/SP 80	**216,46**	227,85	223,64	-168,86	(++)	296,21	382,82	27,03	335,66
CLZ/SEP 4000	**201,29**	227,18	214,98	-145,66	**(+++)**	298,65	333,56	12,74	322,07
CLZ/βCD	224,36	228,60	226,12	-30,84	(-)	306,18	342,98	41,49	326,49
CLZ/LSS	**215,59**	222,69	219,57	-26,55	(++)	257,45	287,39	33,94	261,83
CLZ/CMC 102	223,70	227,32	225,11	-23,04	(-)	309,98	366,06	40,73	342,46
CLZ/AmPG	224,02	227,94	225,38	-34,39	(-)	300,62	341,51	44,11	317,90
CLZ/MAN	222,03	226,28	223,78	-38,41	(+)	301,89	335,91	60,68	313,24
CLZ/PVP K30	**218,39**	225,83	222,83	-29,60	(++)	330,75	352,95	4,91	308,28
CLZ/AERO	219,77	227,45	223,52	-1,92	(+)	287,95	328,64	4,25	310,94
CLZ/Tal	223,65	228,40	225,50	-84,49	(-)	292,51	330,94	3,35	312,88
CLZ/StarLac	219,72	223,89	221,53	-6,36	(+)	226,03	260,46	29,69	244,48

Legenda: (-):não foi possível verificar; (+): mínima; (++): média; (+++): forte.

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

A partir dos resultados obtidos, observa-se que não houve mudança significativa no T*onset* de fusão da CLZ nas associações com AERO, CMC 102, Starlac, Tal, *β*CD, EsMg, EstFS, CCS, AmGS (Tabela 4). Logo, quando confrontados os resultados obtidos tanto pela CLZ quanto pelo excipiente de forma isolada, observou-se que os eventos térmicos na curva correspondem ao somatório dos eventos térmicos que ocorrem com as substâncias analisadas isoladamente (Figura 55). Dessa forma podemos sugerir que não houve interação entre os componentes dessas MBs.

Figura 55 - Curvas de DSC da CLZ e MB com EsMg, EstFS, AmGS, Aero, CCS, *β*CD, CMC 102, AmPG, Starlac e Tal, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.



Fonte: A autora, 2024.

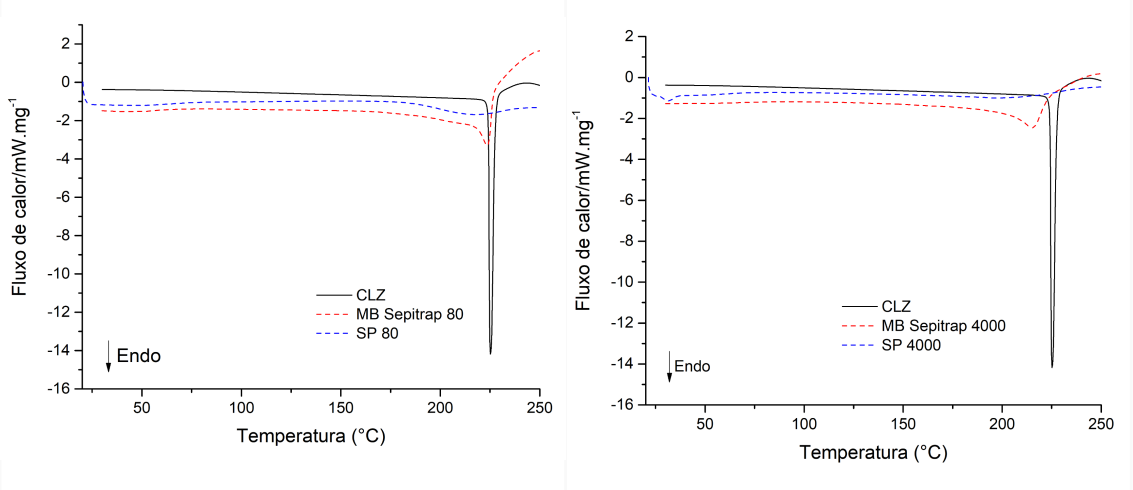
Paralelamente, para as MB com SP 80, SP 4000, LSS e PVP K-30, observou-se a redução do T*onset* de fusão, indicando uma forte interação térmica. Será realizada a análise em cada um desses casos, seguindo o fluxograma da Figura 10.

5.3.2.1 Clofazimina e SP 80 e 4000

Nas curvas DSC das MB com SP 80 e SP 4000, observou-se o mesmo comportamento do pico de fusão da CLZ: antecipação do evento, diminuição e alargamento do pico, aumento da entalpia de fusão (Figura 56). Esse comportamento pode ser explicado pela possível solubilização parcial da DAP SP 80 e SP 4000 dos constituintes lipofílicos presentes nesses excipientes (polissorbato 80 e óleo de rícino hidrogenado, respectivamente), que juntamente com a matriz amorfa desses sistemas, reduziram o grau de cristalinidade do fármaco, que possui baixa solubilidade em água.

Contudo, ao contrário do que ocorreu com a DAP, o T*endset fusão* manteve-se igual ao da CLZ isolada (Tabela 4), demonstrando que o processo de solubilização dos cristais de CLZ não se deu de forma completa, e que a energia requerida para a fusão foi superior para realizar esse processo térmico. Considerando que a solubilidade da CLZ é muito limitada em comparação a DAP, pode-se explicar essa diferença.

Figura 56 - Curvas de DSC da CLZ e MB com SP 4000 (A), SP 80 (B), na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.

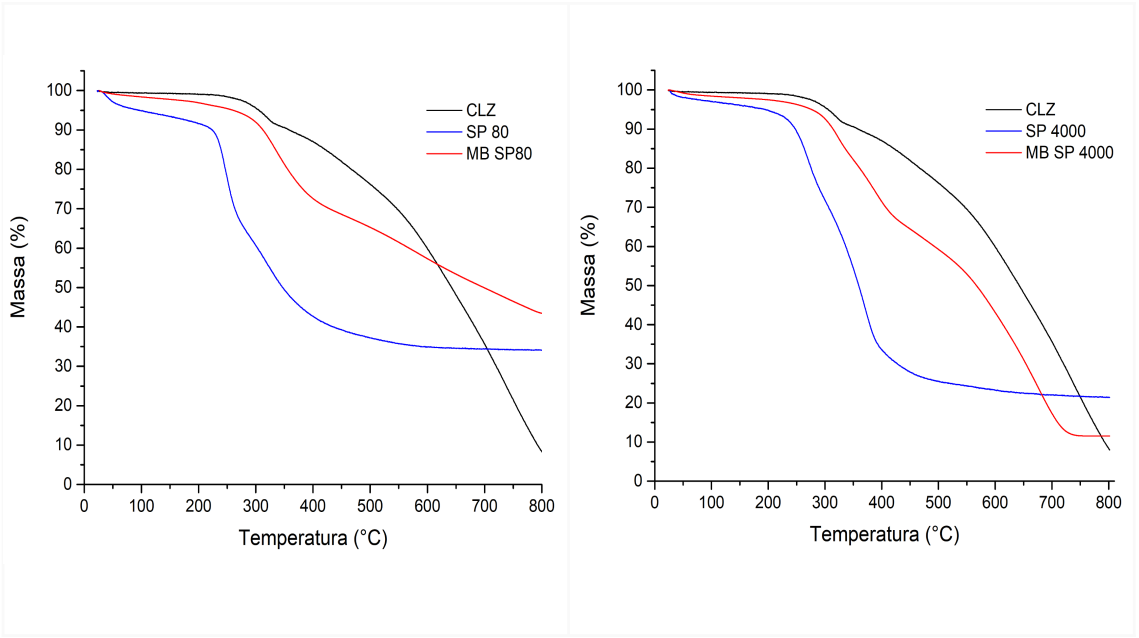


Fonte: A autora, 2024.

Para análise das curvas TG/DTG dessas MB, observou-se que houve um aumento da T*onset* de decomposição da CLZ, com um aumento de 10,75°C para a MB SP 80 e 13,19°C para a MB com SP 4000 (Tabela 4). Adicionalmente, o T*endset* de ambas as MB foram estendidas, com destaque para a MB com SP 80 em que a variação de temperatura observada em relação a CLZ foi muito elevada (ΔT=+51,12), demonstrando uma maior proteção no processo de degradação da CLZ quando

associado com esses excipientes (Figura 57).

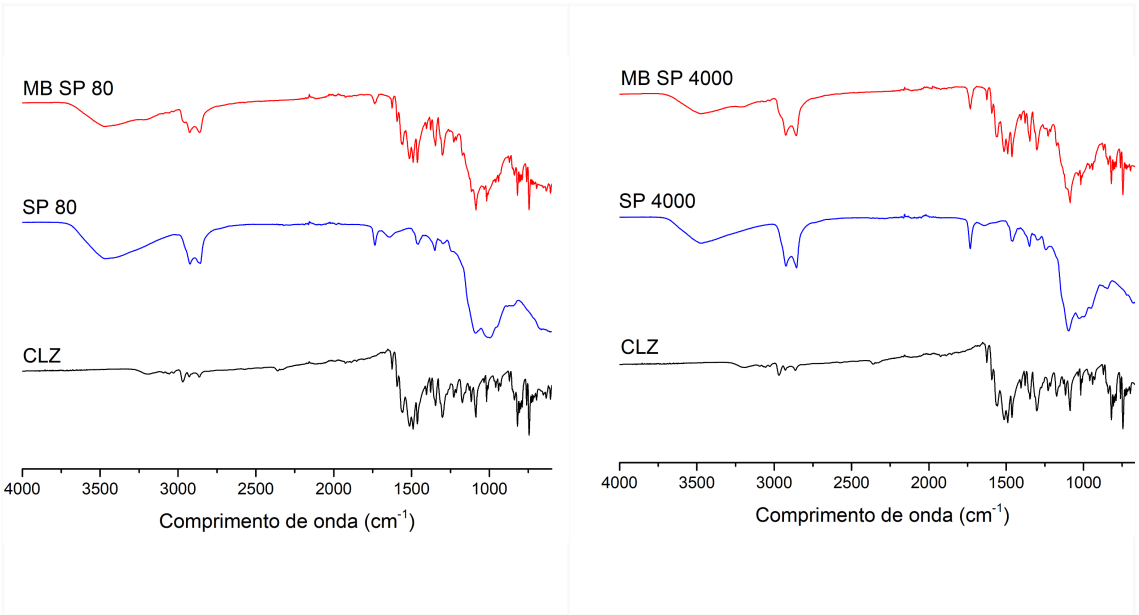
Figura 57 - Curvas de TG da CLZ e MB com SP 80 e SP 4000, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

Por meio do FT-IR, não foi identificado mudanças vibracionais, sendo as MBs um somatório das bandas presentes e características do IFA e excipientes isolados (Figura 58).

Figura 58 - Espectros de FT-IR da CLZ e MB com SP 80 e SP 4000

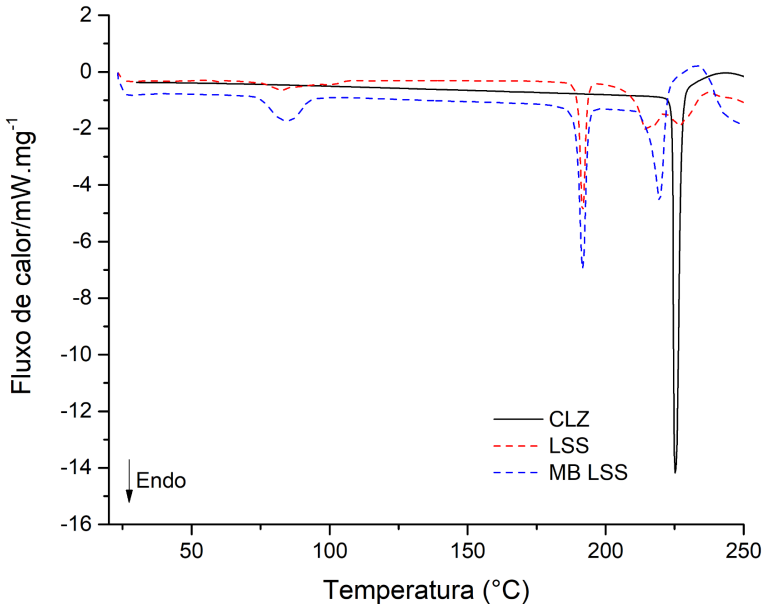


Fonte: A autora, 2024.

5.3.2.2 Clofazimina e LSS

Na curva de DSC da MB de CLZ com LSS foi observado uma antecipação de cerca de 9°C no T*onset fusão* referente a CLZ. Também houve uma diminuição da intensidade do pico e da energia de entalpia, provavelmente relacionado a interferência da fusão do LSS que ocorre em uma temperatura inferior a CLZ (189,88-193,54°C), levando a uma provável solubilização parcial do fármaco no tensoativo (Figura 59).

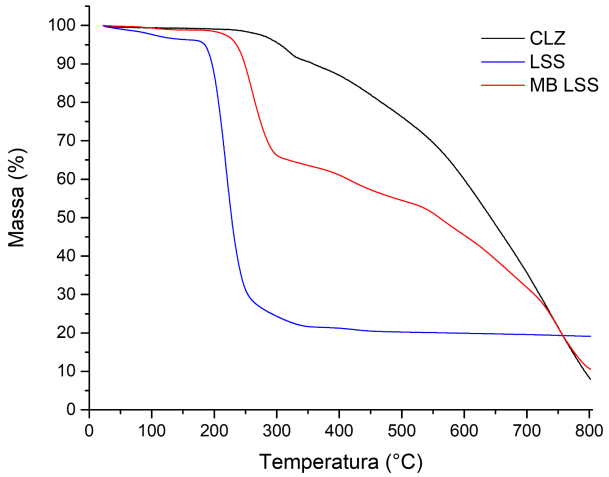
Figura 59 - Curvas de DSC da CLZ e MB com LSS, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.



Fonte: A autora, 2024.

Adicionalmente, o processo de decomposição térmica também é antecipado em cerca de 28°C, tendo a primeira etapa de degradação grande influência do comportamento térmico do LSS, demonstrado pela maior variação de massa e perfil da curva, seguindo com o comportamento da CLZ, com o percentual de massa final degradado ao final da análise similar ao fármaco isolado (Figura 60). Dessa forma, não houve uma influência positiva da presença do LSS no comportamento térmico da CLZ. Mas para a avaliação de uma possível incompatibilidade, seguiu-se com a análise por FT-IR.

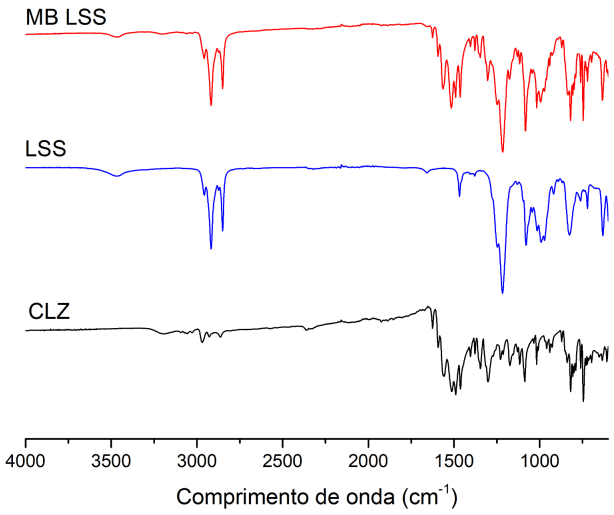
Figura 60 - Curvas de TG da CLZ e MB com LSS, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

Por meio do FT-IR, não foi identificado mudanças vibracionais, sendo as MBs um somatório das bandas presentes e características da CLZ e LSS isolados (Figura 61), não indicando interações de incompatibilidade entre os mesmos.

Figura 61 - Espectros de FT-IR da CLZ e MB com LSS

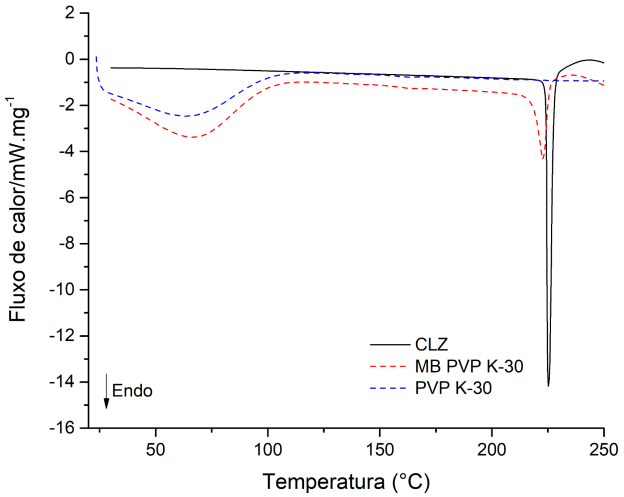


Fonte: A autora, 2024.

5.3.2.3 Clofazimina e PVP K-30

A curva DSC da MB com PVP K-30 evidenciou um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura entre 24 e 99°C, referente a perda de água presente no PVP K-30. Após esse evento, observou-se a antecipação da fusão da CLZ em cerca de 6°C e diminuição da intensidade e energia de entalpia (Figura 62). Semelhante ao descrito para a MB com DAP e PVP K-30, pode ocorrer em misturas físicas, especialmente com polímeros amorfos, a conversão parcial ou total do fármaco para uma fase amorfa, que é termodinamicamente menos estável do que sua forma cristalina, resultando em um pico de fusão alargado e menos nítido no DSC (Rusdin et. al., 2024).

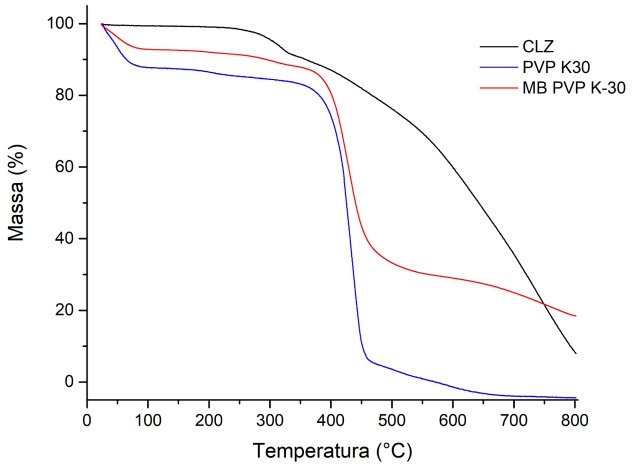
Figura 62 - Curvas de DSC da CLZ e MB com PVP K-30, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min.



Fonte: A autora, 2024.

Na curva de TG da MB com o PVP K-30, a primeira etapa de decomposição referente a CLZ é muito sutil, com um T*onset* e *endset* estendidos para faixa superior ao fármaco isolado (Δ*Tonset*=+45,29), e com menor perda de massa (Δm=-3,05). Isso indica uma possível proteção do polímero em relação ao fármaco, tornando essa influência térmica positiva. Considerando o processo total de decomposição, a MB demonstrou um comportamento mais estável do que os isolados, mantendo uma perda de massa menor ao final de 800°C (Figura 63).

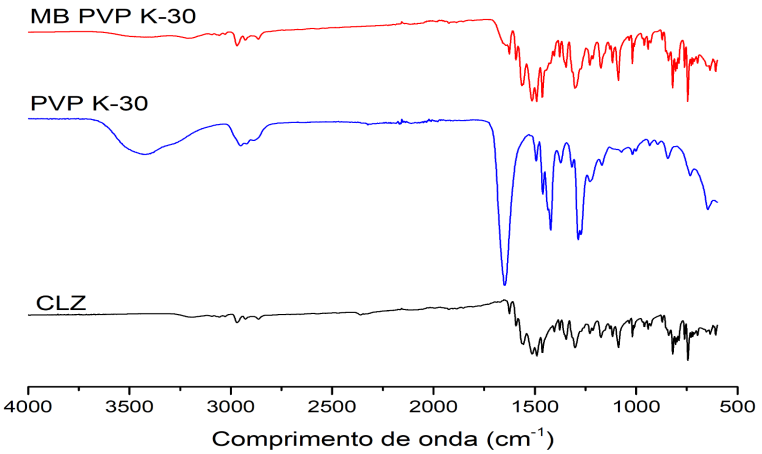
Figura 63 - Curvas de TG da CLZ e MB com PVP K-30, na razão de 10°C/min em atmosfera de N_2 a 50 mL/min



Fonte: A autora, 2024.

Por meio do FT-IR, não foi identificado mudanças vibracionais, sendo as MBs um somatório das bandas presentes e características da CLZ e PVP K-30 isolados (Figura 64), prevalecendo o espectro de absorção da CLZ. É importante ressaltar que a banda em 1.649 cm^{-1} está relacionada à vibração de estiramento do grupo C=O (carbonila) presente na estrutura da pirrolidona, que é altamente polar e, portanto, apresenta uma absorção intensa nessa região. Apesar de a CLZ não possuir grupos clássicos doadores de hidrogênio como hidroxilas ou aminas primárias, ela tem grupos aromáticos que podem participar de interações do tipo π-hidrogênio, com menor intensidade. Logo, a carbonila do PVP K-30 pode atuar como um aceptor de prótons, interagindo com grupos disponíveis na CLZ, como os hidrogênios ligados ao anel de fenazina substituído. Esse fato não indica incompatibilidade, apenas um tipo de interação química.

Figura 64 - Espectros de FT-IR da CLZ e MB com PVP K-30



Fonte: A autora, 2024.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este é um estudo preliminar e faz parte de um projeto maior de desenvolvimento tecnológico de medicamentos orais para co-liberação dos fármacos dapsona e clofazimina para otimização do tratamento diário e ambulatorial da hanseníase, conforme as recomendações posológicas do relatório da Guia Prático sobre a Hanseníase do Ministério da Saúde e da Comissão Nacional Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

Neste trabalho, de acordo com os resultados obtidos, foi possível realizar uma caracterização térmica da DAP e CLZ, sendo confirmado os polimorfos utilizados por meio de DRX. Também foi possível avaliar o comportamento térmico dos excipientes e das misturas binárias. Não foi confirmada incompatibilidade entre os IFAs e os excipientes previamente selecionados.

Portanto, as informações obtidas são relevantes para garantir o desenvolvimento farmacotécnico de uma associação em dose fixa (ADF) contendo DAP e CLZ para o tratamento da hanseníase.

Para etapas futuras, será necessário aprofundar o estudo da compatibilidade fármaco-fármaco através de avaliação da cinética de degradação por meio não-isotérmico e pela predição de possível interação pelo software Zeneth®.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, U. N. *et al*. Preparação e caracterização do complexo de inclusão do óleo essencial de Croton zehntneri com β-ciclodextrina. Química Nova, v. 37, n. 1, p. 50–55, 2014.

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, n. 1, p. 385-396, 2018.

ALVES-SILVA, I. *et al*. Preformulation studies of itraconazole associated with benznidazole and pharmaceutical excipients. Thermochimica Acta, v. 575, p. 29–33, jan. 2014.

ANDRADE, K. V. F. Efeitos de estratégias de proteção social e dos determinantes sociais na tuberculose e hanseníase. 2019. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2019.

ANDRICOPULO, A. D. *Métodos em química medicinal*. 2019. Disponível em: http://www.gradadm.ifsc.usp.br/dados/20122/FF10763-1/Modulo_20_1.pdf. Acesso em: 12 fev. 2024.

AULTON, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

ARAUJO, G. L. B. Caracterização no estado sólido dos polimorfos de Tibolona. 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

ARAUJO, G. L. B. *et al.* "Polimorfismo na produção de medicamentos," Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada, vol. 33, no. 1, pp. 27–36, 2012.

ARAUJO, S. *et al.* Molecular evidence for the aerial route of infection of *Mycobacterium leprae* and the role of asymptomatic carriers in the persistence of leprosy. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 63, n. 11, p. 1412–1420, 2016.

BARBOSA, L. C. D. A. *Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*, Ed. Viçosa: UFV, 2007.

BARRETO GOMES, A. P.; SOUZA, F. S.; MACEDO, R. O. Evaluating drug delivery of solid dose tablets by isothermal mechanical analysis. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 72, p. 545, 2003.

BARRY, V. G. *et al*. *Absorption, Distribution and Retention of the Rimino-Compounds in the Experimental Animal*. *Irish Journal of Medical Science*. n. 416, p. 345–352, 1960.

BAZZO, G. C.; SILVA, M. A. S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 41, n. 3, p. 315–322, set. 2005.

BENADUCCI, D.; BRANCIFORTI, M. C. Estudo da estabilidade térmica e propriedades mecânicas de nanocompósitos de poliamida 6,6 com nanofibras de celulose. Matéria (Rio de Janeiro), v. 21, n. 4, p. 898–905, dez. 2016.

BENET, L.Z.; CUMMINS, C.L.; WU, C.Y. Unmasking the dynamic interplay between efflux transporters and metabolic enzymes. Int. J. Pharm., v.277, p.3-9, 2004

BENTO, C. M. *et al*. Aperfeiçoamento do antimicobacteriano clofazimina através da formação de sais orgânicos por combinação com fluoroquinolonas. *Revista Internacional de Ciências Moleculares*, v. 24, n. 2, p. 1402, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms24021402.

BHARATE, S. S.; BHARATE, S. B.; BAJAJ, A. N. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *Journal of Excipients and Food Chemistry*, v. 1, n. 3, p. 1–25, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa. 1ª edição, Brasília-DF. p.20., 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI. *Boletim Epidemiológico de Hanseníase: Número Especial*. Brasília, DF, 2023. ISSN: 9352-7864.

BRASIL. Boletim Epidemiológico. Hanseníase. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília, DF, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Tratamento para hanseníase ganha nova opção terapêutica no SUS. Brasília, DF, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Guia prático sobre a hanseníase* [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 68 p. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_hanseniase.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2024.

BRITTAIN, H. G. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. New York: Marcel Dekker, 1999.

BROWN, M. E. *Introduction to thermal analysis: techniques and applications*. 2nd ed. New York: Kluwer Academic Publishers, 2001.

BYRN, S. T.; PFEIFFER, R. R.; STOWELL, J.G. Solid-State Chemistry of Drugs. SSCI Inc: West Lafayette. 2 ed., 1999. 450 p.

CARMO, W. R. Análise de fármacos anti-hipertensivos por difração de raios X por policristais. 2012. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012.

CERESOLE, R. *et al*. Drug–excipient compatibility studies in binary mixtures of Avobenzone. J Cosmet Sci, v. 64, p. 317-28, 2013.

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

CHAVES, L. L. *et al*. *pH-sensitive Nanoparticles for Improved Oral Delivery of Dapsone: Risk assessment, design, Optimization and Characterization. Nanomedicine*, v. 12, n. 16, p. 1975–1990, 26 ago. 2017.

CHAVES, L. L. *et al*. Development of PLGA nanoparticles loaded with clofazimine for oral delivery: Assessment of formulation variables and intestinal permeability. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 112, p. 28–37, jan. 2018.

CHAVES, L. L. *et al*. Nanosystems as modulators of intestinal dapsone and clofazimine delivery. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 103, p. 1392–1396, 1 jul. 2018.

CHAVES, L. L. *et al*. Overcoming clofazimine intrinsic toxicity: statistical modelling and characterization of solid lipid nanoparticles. *Journal of the Royal Society, Interface,* v. 15, n. 139, 2018.

CHOLO, M. C. *et al*. Mechanisms of action and therapeutic efficacies of the lipophilic antimycobacterial agents clofazimine and bedaquiline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 72, n. 2, p. 338–353, fev. 2017.

CHOLO, M. C. *et al*. Clofazimine: current status and future prospects. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 67, n. 2, p. 290–298, 1 fev. 2012.

CLOFAZIMINA. Banco de dados do Sistema de Classificação Biofarmacêutica. Disponível em: <http://www.ddfint.org/bcs-database/>. Acesso em: 17 nov. 2024.

CONITEC. Disponível em: <http://antigo-conitec.saude.gov.br/aprovada-a-ampliacao-do-uso-de-medicamento-para-hanseniase-no-sus>. Acesso em: 12 ago. 2024.

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

DAMIEN G. Compatibility of the antitumoral lapachone with different solid dosage forms excipients. *STP Pharma Pratiques*, v 14, p. 303-310, 2004.

DE LIMA GOMES, E.C et al. Mixing method influence on compatibility and polymorphism studies by DSC and statistical analysis. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v. 131, n. 3, p. 2123-2128, 2018.

DESIRAJU, Gautam R.Polymorphism: The Same and Not Quite the Same. Crystal Growth & Design, v.8(1), 2008.

DEY, T.; BRIGDEN, G.; COX, H. *et al*. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, v. 68, n. 2, p. 284–293, fev. 2013.

DOMINIK, M. *et al*. *Comparison of Flow and Compression Properties of Four Lactose-Based Co-Processed Excipients: Cellactose® 80, CombiLac®, MicroceLac® 100, and StarLac®. Pharmaceutics*, v. 13, n. 9, p. 1486, 16 set. 2021.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. Parte 1. 5.2.27 Análise térmica. Brasília: ANVISA, 2010. p. 146–148.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 6. ed. Vol. II. Monografias. Insumos Farmacêuticos e Especialidades. Clofazimina. Brasília: ANVISA, 2019. p. IF101-00, 432–434.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 6. ed. Vol. II. Monografias. Insumos Farmacêuticos e Especialidades. Dapsona. Brasília: ANVISA, 2019. p. IF154-00, 699–701.

FERNANDES, F. H. A. *et al*. Evaluation of compatibility between Schinopsis brasiliensis Engler extract and pharmaceutical excipients using analytical techniques associated with chemometric tools. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 123, n. 3, p. 2531–2542, 1 mar. 2016.

FERREIRA, V. L. O. Avaliação de funcionalidade de excipientes lubrificantes em comprimidos em compressora instrumentada. Dissertação (mestrado). Farmanguinhos – FIOCRUZ . Rio de Janeiro, 2013.

FONTES, D. A. F. Desenvolvimento farmacotécnico industrial da forma farmacêutica comprimido associação dose fixa para tratamento da AIDS. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Ciências Farmacêuticas, 2011.

FROES JUNIOR, L. A. R.; SOTTO, M. N.; TRINDADE, M. A. B. Leprosy: clinical and immunopathological characteristics. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 97, p. 338–347, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.08.006.

GASCHIGNARD, J. *et al*. *Pauci- and Multibacillary Leprosy: Two Distinct, Genetically Neglected Diseases. PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 5, p. e0004345, 24 maio 2016.

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

GIRÓN, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. *Thermochimica Acta*, v. 248, n. 2, p. 1-59, 1995.

GOOBO, L. S. Os compostos de clínquer Portland: sua caracterização por difração de raios-X e quantificação por refinamento de Rietveld. 2003. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

GREBOGI, I.H.; TIBOLA, A. P. O. V.; BARISON, A. *et al.* Complexos de inclusão binários e ternários de dapsona em ciclodextrinas e polímeros: preparação, caracterização e avaliação. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* **73** , 467–474 (2012). DOI: https://doi.org/10.1007/s10847-011-0034-3

HAACK, M. D. S. Análise de materiais por espectroscopia no infravermelho dentro do sistema de gestão de qualidade ABNT NBR ISO/IEC 17025. 2010. Dissertação (Mestrado em Engenharia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

HÃDÃRUGÃ, N. G.; BANDUR, G. N.; DAVID, I.; HÃDÃRUGÃ, D. I. A review on thermal analyses of cyclodextrins and cyclodextrin complexes Environmental Chemistry Letters. *Springer Nature Switzerland*, 2019. DOI: https://doi.org/10.1007/s10311-018-0806-8.

HASTINGS, R. C. Leprosy. Singapore: Churchill Livingstone, 1994.

HILKIFER, R. Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry. Ed. John Wiley & Sons, 433p.; 2006.

HUANG, L. F.; TONG, W. Q. T. Impact of solid state properties on evaluating the developability of drug candidates. ScienceDirect. Volume 56, Edição 3 (2004) Páginas 321-334.

IONASHIRO, M. *Princípios básicos da termogravimetria e análise térmica diferencial / Calorimetria exploratória diferencial*. Araraquara: Giz Editorial, 2004.

JESUS, I. L. R.; MONTAGNER, M. I.; MONTAGNER, M. A.; ALVES, S. M. C.; DELDUQUE, M. C. Hanseníase e vulnerabilidade: uma revisão de escopo. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 28, n. 1, p. 143–154, 2023. DOI: https://doi.org/10.1590/1413-81232023281.09722022.

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

KAUR, R.; SINHA, V. R. Use of thermal and non thermal techniques for assessing compatibility between mirtazapine and solid lipids. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, n. 161 p.144-158, 2018.

KOGA, N. Ozawa's kinetic method for analyzing thermoanalytical curves. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 113, 1527–1541 (2013). DOI: https://doi.org/10.1007/s10973-012-2882-5

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. Dicionário terapêutico Guanabara 21. ed.. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2014/2015.

LAVOR, E. P. *et al*. Application of thermal analysis to the study of anti-tuberculosis drug compatibility. Part 1. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 108, n. 1, p. 207–212, 7 abr. 2012.

LEGENDRE, D. P.; MUZNY, C. A.; SWIATLO, E. Hansen's disease (leprosy): current and future pharmacotherapy and treatment of disease-related immunologic reactions. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, v. 32, n. 1, p. 27–37, 2012.

LEITE, R, S. Caracterização do estado sólido e determinação dos parâmetros térmicos e de dissolução da nifedipina. Dissertação (Mestrado). Centro de Ciências Farmacêuticas-Universidade Federal de Pernambuco, 2012.

LI, S.; CHAN, J. Y.; LI, Y.; BARDELANG, D.; ZHENG, J.; YEW, W. W.; CHAN, D. P.; LEE, S. M.; WANG, R. Complexation of clofazimine by macrocyclic cucurbit[7]uril reduced its cardiotoxicity without affecting the antimycobacterial efficacy. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 14, n. 31, p. 7563–7569, 2016.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered medicines in the World Health Organization Model List of Essential Medicines according to the biopharmaceutical classification system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2004; 58(2):265-78.

LUCIANI-G, GUZMAN, M.L, MANZO, R.H, OLIVERA, M.E. Validation of a simple isocratic HPLC-UV method for rifampicin and isoniazid quantification in human plasma. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, v. 8, p. 093-099, 2018.

LUDVIGSSON, J. W. *et al*. Degradation caused by incompatibility between sodium stearyl fumarate (PRUV) and AZD7986 in the drug product. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, v. 158, p. 82-87, 2018.

LUNA, I. T. ; BEZERRA, E.P. ; ALVES, M. D. S. ; PINHEIRO, P. N. C. Adesão ao tratamento da Hanseníase: dificuldades inerentes aos portadores. *Revista Brasileira de Enfermagem* (Impresso), v. 63, p. 983-990, 2010.

MACEDO, R. O.; do NASCIMENTO, T. G.; VERAS, J. W. E. Comparison of generic hydrochlorothiazide formulation by means of TG and DSC coupled to a photovisual system. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.64, 757-763, 2001.

MARTINS, F. T. Aplicações tecnológicas do polimorfismo farmacêutico. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2010.

MATOS, A. P. Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente e sua importância no desenvolvimento de formulações farmacêuticas. 2013. Dissertação (Mestrado em

Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

MATOS, J. R.; MACHADO, L. D. B. Análise térmica termogravimetria. In: CANEVAROLO JUNIOR, S. V. (Org.). *Técnicas de caracterização de polímeros*. São Paulo: Artliber, 2004. p. 209–228.

MATOS, J. R.; MERCURI, l.; BARROS, G. A análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos. In: STORPIRITIS, S. *et al*. *Biofarmacotécnica.* I ed. Rio de Janeiro> Guanabara Koogan, 2009, cap 4. pág. 32-51.

MELO, J .V. S.; SILVA; CJB, BAIA; EWC, CAVALCANTE, IFC; LIMAS, YMM. A importância das análises térmicas na estabilidade de medicamentos. *Revista FT. Ciências da Saúde*, Vol. 28. Ed 135/2024. DOI: 10.5281/zenodo.12214696. Acesso em: 07 jul. 2024

MELO, C. M. *et al*. A compatibility study of the prototype epiisopiloturine and pharmaceutical excipients aiming at the attainment of solid pharmaceutical forms. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 120, n. 1, p. 689–697, 2015.

MEIRELLES, L. M. A. Estabilidade de medicamentos: estado da arte. *Revista Eletrônica de Farmácia*, Piauí, p. 12–14, 2014.

MENCZEL, J. D., & Prime, R. B. (Eds.). Thermal Analysis of Polymers: Fundamentals and Applications. John Wiley & Sons, 2009. DOI: 10.1002/9780470423837

MIRNEJAD, R. *et al.*. Clofazimine: A useful antibiotic for drug-resistant tuberculosis. *Biomedicine Pharmacotherapy*, v. 105, p. 1353-1359, 2018.

MISTRY, P.; BATCHELOR, H. Evidence of acceptability of oral pediatric medicines: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 69, n. 4, p. 361–376, 2017.

MOHAN, S. Compression Physics of Pharmaceutical Powders: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 3, n. 06, p. 1580–1592, 2012.

MOURA, A. C. *et al.*. Caracterização estrutural e estudo termoanalítico do hansenostático clofazimina. 72ª Reunião Anual da SBPC - 2020 4.03.04 – Farmácia / Análise e Controle de Medicamentos, 2020.

MOYANO *et al*. Thermal analysis of lipoic acid and evaluation of the compatibility with excipients. Journal of thermal analysis and calorimetry, v. 99, n. 2, p. 631-637, 2009.

MUKHERJEE, S.; GOWEN, A. A review of recent trends in polymer characterization using non-destructive vibrational spectroscopic modalities and chemical imaging. *Analytica Chimica Acta*, v. 895, p. 12–34, 2015. DOI: 10.1016/j.aca.2015.09.006.

NARANG, A. S.; DESAI, D.; BADAWY, S. Impact of Excipient Interactions on Solid Dosage Form Stability. *Pharmaceutical Research*, v. 29, n. 10, p. 2660–2683, 2012.

NARANG, A. S.; MANTRI, R. V., RHAVAGAN, K.S. Excipient Compatibility and Functionality. *Development of solid oral dosage forms* (pp.151-179) (2017). DOI: 10.1016/B978-0-12-802447-8.00006-6.

NASCIMENTO, D. D.; PRADO, L. D.; GONÇALVES, K. M.; MAGALHÃES, J. L. Fixed-dose combined tuberculosis medicines: an overview of the drugs rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 6, n. 4, p. 15780–15802, jul./ago. 2023. ISSN 2595-6825. DOI: https://doi.org/10.34119/bjhrv6n4-143.

NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION. Lamprene® (Clofazimine). Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019500s013lbl.pdf>. Acesso em: 18 jan. 2024.

O'CONNOR, R.; O'SULLIVAN, J. F.; O'KENNEDY, R. A farmacologia, metabolismo e química da clofazimina. *Drug Metabolism and Disposition*, v. 27, p. 591–614, 1995.

OLIVEIRA, F.R. *et al.* Clinical Applications and Methemoglobinemia Induced by Dapsone. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 25, n. 10, p. 1770-1779, oct. 2014.

OLIVEIRA, P. S. M.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. V. N.; CARVALHO, E. M. Síntese de aminoácido derivados do D-manitol. Scielo Brasil. Química Nova, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000400013> Acesso em: 15 mai. 2024.

OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; COELHO, P. Ciclodextrinas:formação de complexos e sua aplicação farmacêutica. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde.* Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa, 2005. ISSN 1646-0480.6 (2009) 70-83

OLIVEIRA, T. C. Estudo de solubilidade e técnicas de incremento de solubilidade para 3 fármacos preconizados nas TARV. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica) - Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Ciências Farmacêuticas, 2017

OMS. Hanseníase (Doença de Hansen). 2024. Disponível em: <https://www.who.int/lep/en/>. Acesso em: 25 jan. 2024.

OSMAN, Y. B.; LIAVITSKAYA, T.; VYAZOVKIN, S.. Polyvinylpyrrolidone affects thermal stability of drugs in solid dispersions, I*nternational Journal of Pharmaceutics*, v. 551 (1–2), p. 111-120, 2018.

PAINA, *F. A. et al.* Alterações hematológicas, hemostáticas e bioquímicas induzidas pela clofazimina e claritromicina, em doses únicas e múltiplas, em ratos. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 41 (3), 2008. DOI: https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000300011.

PROPÉRCIO, A. N.; OLIVEIRA, F. A.; VALE, T. N.; BANDEIRA, D. R.; MARINHO, A. M. S. The treatment of leprosy from an integrative review. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 4, n. 2, p. 8076–8101, mar./abr. 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n2-339.

RAROKAR, N. R. *et al.* Development of self-assembled nanocarriers to enhance antitumor efficacy of docetaxel trihydrate in MDA-MB-231 cell line. International journal of biological macromolecules, v. 125, p. 1056-1068, 2019.

REIS, D. C. N. S. P. Importância do estudo da área superficial específica e porosidade do estearato de magnésio para o setor farmacêutico . TCC (Especialização). Instituto de Tecnologia em Fármacos Farmanguinhos, Pós Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2013.

ROSASCO, M. A.; BONAFEDE, S. L.; FAUDONE, S. N.; SEGALL, A. Compatibility study of tobramycin and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, FTIR, DRX, and HPLC. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 134, n. 3, p. 1929-1941, 2018.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P.J.; QUINN, M.E. Handbook of pharmaceutical excipientes. 6° ed. Londres: *Pharmaceutical Press*, 2009. 917p

RUSDIN A.; MOHD G. A.; AIN T. N.; MEGANTARA S.; AULIFA D.L., BUDIMAN A., MUCHTARIDI M. Advancing Drug Delivery Paradigms: Polyvinyl Pyrolidone (PVP)-Based Amorphous Solid Dispersion for Enhanced Physicochemical Properties and Therapeutic Efficacy. *Polymers* (Basel). 2024 Jan 20;16(2):286. DOI: https://doi.org/10.3390/polym16020286.

SALVIO NETO, H. Estudo de compatibilidade fármaco/excipiente e de estabilidade do prednicarbato por meio de técnicas termoanalíticas, e encapsulação do fármaco em sílica mesoporosa do tipo SBA-15. 2010. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

SAINTS, M. A. S. D. *et al*. Análise dos aspectos clínicos de pacientes com hanseníase entre 2010-2017 em um centro de referência em Campinas. O Brace Dermatol, v. 95, p. 252-4, 2020.

SANTOS, F. C. M. Estudo de pré-formulação da ivermectina: caracterização e estabilidade do fármaco – Recife, 2013.101 f.: il.; tab.; gráf.; 30 cm.

SANTOS, F. L. A. Desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas dose-fixa-combinada à base de *Baccharis trimera (Less.)* – carqueja – e o imunomodulador hidroxicloroquina como alternativa terapêutica para o tratamento da

artrite reumatoide. 2015. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.

SANTOS, J. S. *et al*. Evolution of pediatric pharmaceutical forms for treatment of Hansen's disease (leprosy). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, v. 33, n. 1, p. 1–15, 2023.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, F. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 43, n. 4, out./dez., 2007.

SILVA, L. *et al*. The Global Leprosy Assessment Index (GLAI): A new approach for measuring the severity of disease in Brazil. Infectious Medicine, v. 2, p. 128–135, 2023.

SILVA, K.E.R. *et al.* Drug and Medicine Stability Assessment Models for the Pharmaceutical Industry. J*ournal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences.* Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Apl., 2009;30(2):129-135 ISSN 1808-4532 (2009).

STORPIRTIS, S.; MORI, A. L. P. M; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V. Biofarmacotécnica. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. Biofarmacotécnica. Guanabara Koogan, 2009.

SULZER, H. K.; RODRIGUES, P.O.; CARDOSO, T.M.; MATOS, J. S. R.; SILVA, M. A. S. Estudos de compatibilidade entre captopril e excipientes farmacêuticos usados em formulações de comprimidos. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 91, 323–328 (2008). DOI: https://doi.org/10.1007/s10973-006-7935-1.

SUAREZ, D. F. *et al.* Structural and thermodynamic characterization of doxycycline-cyclodextrin supramolecular complex and its bacterial membrane interactions. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, v. 118, n. April, p. 194–201, 2014. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2014.01.028

SAGO, J.; HALL, R. P. Dapsone. *Dermatologic Therapy*, v. 15, p. 340–351, 2002.

SALEM, I.; STEFFAN, G.; DÜZGÜNES, N. Eficácia da ciclodextrina modificada com clofazimina contra o complexo *Mycobacterium avium* em macrófagos humanos. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 260, p. 105–114, 2003.

SILVA, L. A. D. *et al*. Evaluation of carvedilol compatibility with lipid excipients for the development of lipid-based drug delivery systems. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 123, n. 3, p. 2337-2344, 2016.

SCOLLARD, D. M. Infection with *Mycobacterium lepromatosis*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 95, n. 3, p. 500–501, 2016.

SKOOG, D.; HOLLER, F.; NIEMAN, T. *Princípios de análise instrumental*. 5. ed. São Paulo: Bookman, 2002.

SOARES, M. F. Desenvolvimento tecnológico de comprimido antirretroviral em associação dose fixa de zidovudina, lamivudina e efavirenz. 2011. 194 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Ciências Farmacêuticas, Recife, 2011.

TALHARI, S.; NEVES, R. G. Dermatologia tropical: hanseníase. Manaus: Gráfica Tropical, 1997.

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

UNTEM, F. O. Estudo da cinética de degradação da resina benzoxazina e seus compósitos nanoestruturados. 2015. 86p. Trabalho de Graduação (Graduação em Engenharia de Materiais) – Faculdade de Engenharia do Campus de Guaratinguetá, Universidade Estadual Paulista, Guaratinguetá, 2015.

UZANNE, O. *The end of books*. Adelaide: University of Adelaide, 2014. Disponível em: https://ebooks.adelaide.edu.au/u/uzanne/octave/end/. Acesso em: 20 abr. 2019.

VAN BEERS, S. M.; DE WIT, M. Y. L.; KLASTER, P. R. The epidemiology of *Mycobacterium leprae*: recent insights. *FEMS Microbiology Letters*, v. 136, p. 221–230, 1996.

VEERASINGAM, S. *et al*. Contributions of Fourier transform infrared spectroscopy in microplastic pollution research: a review. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, v. 51, n. 22, p. 1–63, 2020. DOI: https://doi.org/10.1080/10643389.2020.1807450

VEIGA, F.; PECORELLI, C.; RIBEIRO, L.; As ciclodextrinas em tecnologia farmacêutica, Minerva Coimbra: Coimbra, 2006.

Veiga, A. *et al.* Solid-state compatibility studies of a drug without melting point. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v. 131, n. 3, p. 3201-3209, 2018.

VERMA, R. K.; GARG, S. Selection of excipients for extended release formulations of glipizide through drug–excipient compatibility testing. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 38, n. 4, p. 633-644, 2005.

VIEIRA A.C.; CHAVES L. L.; PINHEIRO M.; FERREIRA D.; SARMENTO B.; REIS S. Design e modelagem estatística de nanopartículas contendo dapsona decoradas com manose como estratégia de direcionamento de células M intestinais, *Int. J. Nanomed*. 11 (2016) 2601–2617.

WATERS. Guia para iniciantes em cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC, High-Performance Liquid Chromatography): Como funciona a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC, High Performance Liquid Chromatography)? Disponível em <https://www.waters.com/nextgen/br/pt/education/primers/beginner-s-guide-to-liquid-chromatography/how-does-high-performance-liquid-chromatography-work.html.> Acesso em: 25 out. 2023.

WHO. Guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of leprosy. Geneva: World Health Organization, 2018a. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/274127/9789290226383-eng.pdf.> Acesso em: 28 fev. 2024.

WOZEL, G.; BLASUM, C. Dapsone in dermatology and beyond. *Archives of Dermatological Research*, v. 306, n. 2, p. 103-124, 2014.

ZHANG, X. Applications of Kinetic Methods in Thermal Analysis: A Review. Eng. Sci., 2021, 14, 1–13

ZHU, Y. I.; STILLER, M. J. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 45, p. 420–434, 2001.