UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

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

Hélio Salvio Neto

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:

Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos

São Paulo
2010

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

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

Hélio Salvio Neto

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:

Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos

São Paulo
2010

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Salvio Neto, Hélio
S267e 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 / Hélio Salvio
Neto. -- São Paulo, 2010.
206p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Matos, Jivaldo do Rósario

1. Análise de medicamentos 2. Estabilidade : Medicamento: Análise
farmacêutica 3. Análise térmica: Química 4. Sílica I. T. II. Matos,
Jivaldo do Rosário, orientador.

615.19015 CDD

Hélio Salvio Neto

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

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

3º. examinador

4º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

A Deus

Devemos tudo Àquele que nos deu sabedoria para descobrirmos a nossa vocação e força para que pudéssemos transformar um sonho em realidade.

O sábio

“Aquele que conhece os outros é sábio.

Aquele que conhece a si mesmo é iluminado.

Aquele que vence os outros é forte.

Aquele que vence a si mesmo é poderoso.

Aquele que conhece a alegria é rico.

Aquele que conserva o seu caminho tem vontade.

Seja humilde, e permanecerás íntegro.

Curva-te, e permanecerás ereto.

Esvazia-te, e permanecerás repleto.

Gasta-te, e permanecerás novo.

O sábio não se exhibe, e por isso brilha.

O sábio não se faz notar, e por isso é notado.

O sábio não se elogia, e por isso tem mérito.

E, porque não está competindo, ninguém no mundo pode competir com ele.”

(Lao Tsé)

Agradeço,

A Raquel, minha eterna companheira, pelo amor, carinho, amizade e compreensão que sempre estiveram presentes em minha vida desde que nós nos conhecemos.

Aos meus amados pais, Valdete e Hélio, pelo amor incondicional e por dedicarem suas vidas à educação dos seus filhos.

A minha querida irmã, Isabela, por seu carinho e por compreender a minha ausência e me apoiar em muitos momentos desta jornada.

A vocês, exemplos de minha vida, meu eterno agradecimento.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e amigo, Professor Dr. Jivaldo do Rosário Matos, por sua orientação, pelos ensinamentos profissionais e pessoais em todos esses anos de vida acadêmica, por acreditar em meu trabalho e me mostrar os verdadeiros caminhos da ciência.

“Não há modo de ensinar mais forte, e suave, do que o exemplo.”

Manuel Bernardes

À Dra. Ivana Conte Cosentino, do Centro de Ciência e Tecnologia de Materiais do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) da Universidade de São Paulo, pela grande colaboração na realização dos ensaios de medida de adsorção de nitrogênio.

Ao professor Dr. Csaba Novák da Universidade de Tecnologia e Economia de Budapeste, Hungria, pelos ensinamentos e pela contribuição científica prestada neste trabalho.

Ao Dr. Flávio Machado de Sousa Carvalho do Instituto de Geociências da Universidade de São Paulo, por ter me recebido em seu laboratório de difratometria de raios X para a realização de inúmeros ensaios e pela amizade que criamos neste período.

Ao Dr. Fábio Alessandro Proença Barros e ao Mestre Hélio Alves Martins Júnior, pelas contribuições científicas e por terem me introduzido no mundo da espectrometria de massas.

À família LATIG: Professora Dra. Lucildes Pita, Dr. Luis Carlos Cides, Renato, Hitomi, Dulce, Magali, Dra. Floripes, Bete, Tami, Ricardo Alves, Elder e todos os outros, pela colaboração em diversos momentos e pelas intensas discussões que tanto me fizeram aprender.

Aos meus amigos Leandro, Lizziane, Rafael Maranhão, Furuya, Saulo, Clarissa, Érika, Sueli, Cláudio, Reginaldo e Elizabeth, dos Laboratórios Stiefel LTDA, pelo apoio, incentivo e companheirismo durante todo o tempo em que trabalhamos juntos.

Aos meus amigos Miller, Gabriel, Olga, Silvia, Nelson e Marco Antônio da Libbs Farmacêutica LTDA, pelas inúmeras discussões científicas, pela amizade e pelo exemplo de dedicação e profissionalismo sempre presentes em nosso dia-a-dia.

Aos Laboratórios Stiefel LTDA e Libbs Farmacêutica LTDA, por possibilitarem meu desenvolvimento profissional e pessoal, por fornecerem os recursos necessários para o desenvolvimento deste trabalho e pelo incentivo à pesquisa em nosso país.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas e ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo, pela oportunidade.

A todos aqueles que, de alguma forma, participaram da execução deste trabalho, tornando possível sua realização.

SUMÁRIO

Sumário	viii
Resumo	xii
<i>Abstract</i>	xiv
Lista de Figuras	xvi
Lista de Tabelas	xxiv
Lista de Abreviaturas e Siglas	xxvi
Lista de Símbolos	xxviii
 CAPÍTULO I - Introdução e Objetivos	 30
1.1 Introdução	31
1.2 Objetivos	38
1.2.1 Objetivo geral	38
1.2.2 Objetivos específicos	38
1.3 Referências Bibliográficas	40
 CAPÍTULO II - Determinação do comportamento térmico do prednicarbato e excipientes, e caracterização estrutural do produto sólido originado na primeira etapa do processo de decomposição térmica do fármaco	 46
2.1 Introdução	47
2.1.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) e Termogravimetria / Termogravimetria derivada (TG/DTG)	48
2.1.2 Aplicações da análise térmica na área farmacêutica	51
2.2 Material e Métodos	54
2.2.1 Material	54
2.2.2 Equipamentos	55
2.2.3 Métodos	55
2.3 Resultados e Discussão	58
2.3.1 Comportamento térmico do prednicarbato	58
2.3.2 Comportamento térmico dos excipientes	59
2.3.3 Caracterização estrutural do produto sólido originado na primeira etapa do processo de decomposição térmica do prednicarbato	70

2.4	Conclusão	80
2.5	Referências Bibliográficas	81

CAPÍTULO III - Estudo de compatibilidade fármaco/excipiente por meio das técnicas de TG/DTG, DSC e IV, e entre os conservantes e excipientes por meio de técnicas termooanalíticas

		85
3.1	Introdução	86
3.2	Material e Métodos	91
3.2.1	Material	91
3.2.2	Equipamentos	91
3.2.3	Métodos	91
3.3	Resultados e Discussão	93
3.3.1	Estudo de compatibilidade entre prednicarbato e excipientes	93
3.3.2	Estudo de compatibilidade entre os conservantes metilparabeno e propilparabeno, e excipientes	108
3.4	Conclusão	119
3.5	Referências Bibliográficas	120

CAPÍTULO IV - Determinação de parâmetros cinéticos da reação de decomposição térmica do prednicarbato isolado e em mistura física 1:1 com o estearato de glicerila, por termogravimetria, empregando-se método isotérmico e não-isotérmico

		123
4.1	Introdução	124
4.1.1	Determinação de parâmetros cinéticos de reações por termogravimetria com a utilização de método isotérmico	125
4.1.2	Determinação de parâmetros cinéticos de reações por termogravimetria com a utilização de método não-isotérmico ou dinâmico	126
4.1.3	Aplicações da análise térmica na área farmacêutica para a determinação de parâmetros cinéticos de reações de decomposição de substâncias no estado sólido	127
4.2	Material e Métodos	130
4.2.1	Material	130
4.2.2	Equipamentos	130

4.2.3 Métodos	130
4.3 Resultados e Discussão	133
4.3.1 Estudo de compatibilidade entre o prednicarbato e o estearato de glicerila por meio das técnicas de TG/DTG, DSC e IV	133
4.3.2 Determinação de parâmetros cinéticos da reação de decomposição térmica do prednicarbato por termogravimetria, com a utilização de método isotérmico e não-isotérmico	138
4.4 Conclusão	144
4.5 Referências Bibliográficas	145

CAPÍTULO V - Encapsulação do prednicarbato em sílica mesoporosa do tipo SBA-15 e avaliação dos perfis de liberação do fármaco livre e encapsulado, ambos incorporados em formulação placebo na forma de creme	148
5.1 Introdução	149
5.1.1. Aplicações das sílicas mesoporosas na encapsulação de fármacos	150
5.2 Material e Métodos	158
5.2.1 Material	158
5.2.2 Equipamentos	159
5.2.3 Métodos	160
5.2.3.1 Síntese da sílica do tipo SBA-15 e ensaio para encapsulação do fármaco	160
5.2.3.2 Caracterização do material mesoporoso obtido no processo de encapsulação	161
5.2.3.3 Desenvolvimento e validação do método analítico por CLAE-EM/EM, e determinação do perfil de liberação do fármaco livre e encapsulado em sílica, incorporados em produto na forma de creme	163
5.3 Resultados e Discussão	167
5.3.1 Análise termogravimétrica	167
5.3.2 Análise elementar e IV	168
5.3.3 Medidas de adsorção de N ₂	169
5.3.4 Microscopia eletrônica de varredura	171
5.3.5 Difractometria de raios X e DSC	172

5.3.6 Desenvolvimento e validação do método analítico por CLAE-EM/EM, e determinação do perfil de liberação do fármaco livre e encapsulado	174
5.4 Conclusão	182
5.5 Referências Bibliográficas	184
CAPÍTULO VI - Considerações Finais	189
6.1 Considerações Finais	190
6.2 Referências Bibliográficas	193
CAPÍTULO VII – Perspectivas	194
7.1 Perspectivas	195
7.2 Referências Bibliográficas	196
ANEXOS OBRIGATÓRIOS	197
ANEXO A - Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado	198
ANEXO B - Currículo Lattes	199
ANEXO C - Ficha do aluno emitida pelo Sistema Janus	205

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. 206 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

RESUMO

Nos últimos 30 anos, a incidência da dermatite atópica aumentou de 4 para 12% em toda população mundial, acarretando um aumento significativo nos custos envolvidos no seu tratamento, tanto para as famílias, quanto para os sistemas de saúde. Para a dermatite atópica que ocorre de maneira suave à moderada, os corticosteróides de uso tópico são usualmente utilizados. Dentre eles, o prednicarbato se destaca por ser um potente agente antiinflamatório e por ter um baixo potencial em causar atrofia de pele. Neste trabalho, inúmeras técnicas de análise e de caracterização, em especial as técnicas de DSC e TG, foram utilizadas para auxiliar no desenvolvimento racional de uma formulação farmacêutica semi-sólida de uso tópico contendo o prednicarbato como ingrediente ativo. Diversas aplicações da análise térmica voltada à tecnologia farmacêutica foram apresentadas. A estrutura química do produto sólido intermediário originado na primeira etapa do processo de decomposição térmica do prednicarbato foi determinada a partir da associação dos resultados termoanalíticos àqueles obtidos pelas técnicas de RMN, CLAE-EM/EM e espectroscopia de absorção na região do infravermelho. Avaliando-se os resultados, foi possível correlacionar à etapa de decomposição térmica do fármaco com a eliminação do grupo químico carbonato ligado ao seu C₁₇. As curvas TG/DTG das misturas físicas 1:1 entre o prednicarbato e os excipientes álcool estearílico e estearato de glicerila mostraram uma redução da temperatura em que o processo de decomposição térmica do fármaco se inicia ($T_{onset\ TG}$), enquanto que para a mistura prednicarbato/pirrolidona carboxilato sódio, a presença do excipiente pouco interferiu no início do processo ($\Delta T_{dm/dt=0}^{Máx\ DTG} = 3\ ^\circ\text{C}$), mas originou um aumento da taxa de decomposição ($\Delta T_{pico\ DTG} = 35\ ^\circ\text{C}$). A alteração da estabilidade térmica do prednicarbato evidenciada no estudo de compatibilidade com o excipiente estearato de glicerila foi também observada na avaliação da E_a desta reação de decomposição. A redução do valor da E_a da reação de decomposição do fármaco na mistura binária em relação à amostra do fármaco isolado confirmou a alteração. Os resultados obtidos no estudo cinético a partir do método não-isotérmico (OZAWA, 1965) e isotérmico (equação de *Arrhenius*) apresentaram

semelhante redução percentual do valor de E_a , aproximadamente igual a 45%. A análise térmica também foi utilizada na avaliação da amostra proveniente do processo de encapsulação do prednicarbato em sílica mesoporosa altamente ordenada do tipo SBA-15. Com a redução da taxa de decomposição térmica do fármaco encapsulado ($\Delta m_{600-850^\circ\text{C}} \text{ TG} = 20\%$) foi possível atribuir à encapsulação, uma função protetora. Os resultados obtidos pela técnica de adsorção de N_2 confirmaram a presença do prednicarbato no interior dos poros da sílica. Assim como a função protetora fornecida pela sílica ao prednicarbato, a avaliação comparativa entre os perfis de liberação do fármaco livre e encapsulado permitiu atribuir à encapsulação o diferente perfil de liberação observado. Deste modo, a partir dos resultados obtidos no decorrer deste trabalho, foi possível observar que a análise térmica atuou como parte integrante de diversas etapas do extenso processo que envolve o desenvolvimento de um medicamento.

Palavras-chave: Prednicarbato. Análise Térmica. Compatibilidade. Cinética. SBA-15.

SALVIO NETO, H. **Compatibility drug/excipient and stability studies of prednicarbate by thermal analysis, and loading of drug in mesoporous silica type SBA-15**. 2010. 206 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

ABSTRACT

In the last 30 years the incidence of atopic dermatitis increased from 4 to 12% around the world, resulting in a significant increase in costs involved to its treatment, both for families and for health systems. For atopic dermatitis that occurs on a weak to moderate way, the topical corticosteroids are frequently used. Among them, the prednicarbate has special attention due to its potent anti-inflammatory activity and due to its low potential in causing skin atrophy. In this work, several analytical and characterization techniques, especially the DSC and TG, were used to assist in the rational development of a semi-solid pharmaceutical formulation for topical use containing prednicarbate as active ingredient. A lot of applications of thermal analysis focused on pharmaceutical technology were presented. The elucidation of chemical structure of the solid product formed at the first thermal decomposition step of the prednicarbate was performed using the thermoanalytical results and results obtained by NMR, HPLC-MS/MS and infrared spectroscopy. Assessing the results, it was possible to correlate the thermal decomposition step of prednicarbate with to elimination of carbonate group bonding to its C₁₇, and subsequent formation of double-bond between C₁₇ and C₁₆. The TG/DTG curves of the binaries mixtures between the drug and stearyl alcohol and glyceryl stearate showed a significant change in the first thermal decomposition step of prednicarbate. For the 1:1 physical mixture between prednicarbate and sodium pirrolidone carboxylate, the TG/DTG curves showed an increase in the thermal decomposition rate of the drug ($\Delta T_{\text{pico DTG}} = 35 \text{ }^{\circ}\text{C}$), but the presence of pirrolidone almost did not interfere at the beginning of this first thermal decomposition stage ($\Delta T_{\text{dm}/dt=0 \text{ DTG}}^{\text{Máx}} = 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$). The change of thermal stability of prednicarbate observed in the compatibility study with glyceryl stearate excipient was also observed during the evaluation of E_a value of this decomposition reaction. The reduction of E_a value to this reaction in binary mixture, when compared with E_a obtained by the sample of the prednicarbate alone, confirmed this modification. The results obtained in kinetic study using the isothermal method (*Arrhenius* equation) and non-isothermal method (OZAWA, 1965) showed a similar reduction of E_a value, approximately equal to 45%. Thermal analysis was

also used in the assessment of sample from loading process of prednicarbate in mesoporous silica type SBA-15. The reduction observed in the rate of thermal decomposition reaction to the drug-loaded ($\Delta m_{600-850^{\circ}\text{C}} \text{ TG} = 20\%$) allowed attributing the protective function to the loading. The results obtained by N_2 absorption technique confirmed the presence of drug absorption into SBA-15 pores. The comparative evaluation of drug release profiles between prednicarbate free and loaded allows assigning to loading the different release profile observed. Therefore, the results obtained in this work showed thermal analysis as an important tool in several stages of the extensive process that involves the development of a pharmaceutical formulation.

Keywords: Prednicarbate. Thermal Analysis. Compatibility. Kinetic. SBA-15.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I - Introdução e Objetivos

Figura 1.1. Transformação do prednicarbato no organismo humano	33
Figura 1.2. Fluxograma das etapas realizadas e as respectivas técnicas de análise e de caracterização utilizadas	37

CAPÍTULO II - Determinação do comportamento térmico do prednicarbato e excipientes, e caracterização estrutural do produto sólido originado na primeira etapa do processo de decomposição térmica do fármaco

Figura 2.1. Figura representativa de uma curva TG ideal e uma curva TG prática, e suas respectivas curvas DTG	50
Figura 2.2. Estrutura química do prednicarbato	54
Figura 2.3. Curvas TG/DTG e DSC do prednicarbato obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	58
Figura 2.4. Curvas TG/DTG e DSC do metilparabeno obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	60
Figura 2.5. Curvas TG/DTG e DSC do propilparabeno obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	60
Figura 2.6. Curvas TG/DTG e DSC do lactato de miristila obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	61
Figura 2.7. Curvas TG/DTG e DSC da pirrolidona carboxilato de sódio obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	62
Figura 2.8. Curvas TG/DTG e DSC do palmitato de isopropila obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	63
Figura 2.9. Curvas TG/DTG e DSC do óleo mineral <i>light</i> obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	64
Figura 2.10. Curvas TG/DTG e DSC do estearato de glicerila obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	65
Figura 2.11. Curvas TG/DTG e DSC do álcool estearílico obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	66
Figura 2.12. Curvas TG/DTG e DSC do álcool cetílico obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	67

Figura 2.13. Curvas TG/DTG e DSC do carbopol 940 obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	68
Figura 2.14. Curvas TG/DTG e DSC do crosspolímero de acrilato C ₁₀₋₃₀ obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	69
Figura 2.15. Curvas TG/DTG e DSC do ácido láctico obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	70
Figura 2.16. Curvas TG/DTG do prednicarbato obtidas sob atmosfera dinâmica de ar e N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	71
Figura 2.17. Espectro de massas do prednicarbato, obtido por ionização no modo positivo (ESI ⁺), e espectro de massas de íons produto do íon <i>m/z</i> 489	71
Figura 2.18. Espectro de massas (ESI ⁺) do produto de decomposição térmica do prednicarbato originado em atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹), e espectro de massas de íons produto do íon <i>m/z</i> 399	72
Figura 2.19. Espectro de massas (ESI ⁺) do produto de decomposição térmica do prednicarbato originado em atmosfera dinâmica de ar (50 mL.min ⁻¹), e espectro de massas de íons produto do íon <i>m/z</i> 399	73
Figura 2.20. Espectros de RMN de ¹³ C e DEPT-135 do prednicarbato (a) e do produto originado na primeira etapa de decomposição térmica deste fármaco (b), obtidos em CDCl ₃	75
Figura 2.21. Espectros de RMN de ¹ H do produto originado na primeira etapa de decomposição térmica do prednicarbato (a) e do prednicarbato (b), obtidos em CDCl ₃	76
Figura 2.22. Espectros FTIR do prednicarbato (a) e do produto originado na primeira etapa de decomposição térmica deste fármaco em atmosfera dinâmica de N ₂ (b) e ar (c)	77
Figura 2.23. Difrátogramas de raios X obtidos para as amostras de prednicarbato (a) e do produto originado na primeira etapa de decomposição térmica deste fármaco em atmosfera dinâmica de N ₂ (b) e ar (c)	78
Figura 2.24. Primeira etapa do processo de decomposição térmica do prednicarbato obtida por termogravimetria	79

CAPÍTULO III – Estudo de compatibilidade fármaco/excipiente por meio das técnicas de TG/DTG, DSC e IV, e entre os conservantes e excipientes por meio de técnicas termoanalíticas

Figura 3.1. Curva TG do prednicarbato e dos excipientes utilizados no estudo de compatibilidade, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	93
Figura 3.2. Curva DTG do prednicarbato e dos excipientes utilizados no estudo de compatibilidade, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	94
Figura 3.3. Curva DSC do prednicarbato e dos excipientes utilizados no estudo de compatibilidade, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	94
Figura 3.4. Curva DSC do prednicarbato, do carbopol 940 e da mistura física 1:1 entre estas substâncias, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	95
Figura 3.5. Curva DSC do prednicarbato e das misturas físicas 1:1 entre este fármaco e os excipientes carbopol 940, crospolímero de acrilato e óleo mineral <i>light</i> , obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	96
Figura 3.6. Curva DSC do prednicarbato, da pirrolidona carboxilato de sódio e da mistura física 1:1 entre estas substâncias, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	96
Figura 3.7. Curva DSC do prednicarbato e das misturas físicas 1:1 entre este fármaco e os excipientes ácido láctico, pirrolidona carboxilato de sódio e palmitato de isopropila, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	98
Figura 3.8. Curva DSC do prednicarbato, do álcool estearílico e da mistura física 1:1 entre estas substâncias, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	99
Figura 3.9. Curva DSC do prednicarbato e das misturas físicas 1:1 entre este fármaco e os excipientes metilparabeno, propilparabeno, álcool estearílico, lactato de miristila, estearato de glicerila e álcool cetílico, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	99
Figura 3.10. Curva TG/DTG do prednicarbato, do metilparabeno e da mistura física 1:1 entre estas substâncias, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	101

Figura 3.11. Curva TG do prednicarbato e das misturas físicas 1:1 entre este fármaco e os excipientes metilparabeno, propilparabeno, carbopol 940, crosspolímero de acrilato, ácido láctico, óleo mineral <i>light</i> , palmitato de isopropila, lactato de miristila e álcool cetílico, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	102
Figura 3.12. Curva DTG do prednicarbato e das misturas físicas 1:1 entre este fármaco e os excipientes metilparabeno, propilparabeno, carbopol 940, crosspolímero de acrilato, ácido láctico, óleo mineral <i>light</i> , palmitato de isopropila, lactato de miristila e álcool cetílico, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	102
Figura 3.13. Curva TG/DTG do prednicarbato, do estearato de glicerila e da mistura física 1:1 entre estas substâncias, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	103
Figura 3.14. Curva TG/DTG do prednicarbato e das misturas físicas 1:1 entre este fármaco e os excipientes álcool estearílico, pirrolidona carboxilato de sódio e estearato de glicerila, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	104
Figura 3.15. Curva TG/DTG do prednicarbato, da pirrolidona carboxilato de sódio e da mistura física 1:1 entre estas substâncias, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	105
Figura 3.16. Espectro FTIR do prednicarbato, do prednicarbato submetido a 220°C e das misturas físicas 1:1 submetidas a 220 °C entre este fármaco e os excipientes álcool estearílico, pirrolidona carboxilato de sódio e estearato de glicerila	106
Figura 3.17. Espectro FTIR da mistura física 1:1 entre o prednicarbato e o álcool estearílico, mantida em temperatura ambiente e submetida a 50, 220 e 264 °C	107
Figura 3.18. Curva DSC do metilparabeno e das misturas físicas 1:1 entre esta substância e os excipientes carbopol 940, crosspolímero de acrilato e óleo mineral <i>light</i> , obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	108
Figura 3.19. Curva DSC do metilparabeno e das misturas físicas 1:1 entre esta substância e os excipientes pirrolidona carboxilato de sódio, palmitato de isopropila, lactato de miristila e estearato de glicerila, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	109

Figura 3.20. Curva DSC do metilparabeno e das misturas físicas 1:1 entre esta substância e os excipientes propilparabeno, álcool estearílico, ácido láctico e álcool cetílico, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	110
Figura 3.21. Curva TG do metilparabeno e das misturas físicas 1:1 entre esta substância e os excipientes álcool cetílico, lactato de miristila, propilparabeno, ácido láctico, carbopol 940, crosspolímero de acrilato, álcool estearílico, óleo mineral <i>light</i> , palmitato de isopropila, pirrolidona carboxilato de sódio e estearato de glicerila, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	111
Figura 3.22. Curva DTG do metilparabeno e das misturas físicas 1:1 entre esta substância e os excipientes álcool cetílico, lactato de miristila, propilparabeno, ácido láctico, carbopol 940, crosspolímero de acrilato, álcool estearílico, óleo mineral <i>light</i> , palmitato de isopropila, pirrolidona carboxilato de sódio e estearato de glicerila, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	112
Figura 3.23. Curva DSC do propilparabeno e das misturas físicas 1:1 entre esta substância e os excipientes carbopol 940 e crosspolímero de acrilato, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	113
Figura 3.24. Curva DSC do propilparabeno e das misturas físicas 1:1 entre esta substância e os excipientes álcool estearílico, óleo mineral <i>light</i> , pirrolidona carboxilato de sódio, palmitato de isopropila e estearato de glicerila, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	114
Figura 3.25. Curva DSC do propilparabeno e das misturas físicas 1:1 entre esta substância e os excipientes ácido láctico, lactato de miristila e álcool cetílico, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	115
Figura 3.26. Curva TG do propilparabeno e das misturas físicas 1:1 entre esta substância e os excipientes álcool cetílico, lactato de miristila, metilparabeno, ácido láctico, carbopol 940, crosspolímero de acrilato, álcool estearílico, óleo mineral <i>light</i> , palmitato de isopropila, pirrolidona carboxilato de sódio e estearato de glicerila, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	116
Figura 3.27. Curva DTG do propilparabeno e das misturas físicas 1:1 entre esta substância e os excipientes álcool cetílico, lactato de miristila, metilparabeno, ácido láctico, carbopol 940, crosspolímero de acrilato, álcool estearílico, óleo mineral <i>light</i> , palmitato de isopropila, pirrolidona carboxilato de sódio e estearato de glicerila, obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹)	117

CAPÍTULO IV – Determinação de parâmetros cinéticos da reação de decomposição térmica do prednicarbato isolado e em mistura física 1:1 com o estearato de glicerila, por termogravimetria, empregando-se método isotérmico e não-isotérmico

Figura 4.1 Curvas TG/DTG e DSC do prednicarbato obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL.min ⁻¹) e N ₂ (100 mL.min ⁻¹), respectivamente	133
Figura 4.2. Curvas TG/DTG e DSC do estearato de glicerila obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL.min ⁻¹) e N ₂ (100 mL.min ⁻¹), respectivamente	134
Figura 4.3. Curvas DSC do prednicarbato, do estearato de glicerila e da mistura física 1:1 entre estas substâncias obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL.min ⁻¹)	135
Figura 4.4. Curvas TG/DTG do prednicarbato, do estearato de glicerila e da mistura física 1:1 entre estas substâncias obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL.min ⁻¹)	136
Figura 4.5. Espectro FTIR do prednicarbato, do prednicarbato submetido a 220 °C e da mistura física 1:1, submetida a 220 °C, entre este fármaco e o estearato de glicerila	137
Figura 4.6. Curvas TG do prednicarbato obtidas em atmosfera dinâmica de ar (50 mL.min ⁻¹) sob condições isotérmicas nas temperaturas de 195, 200, 205, 210 e 215 °C	139
Figura 4.7. Curvas TG da mistura 1:1 (massa/massa) entre o prednicarbato e o estearato de glicerila obtidas em atmosfera dinâmica de ar (50 mL.min ⁻¹) sob condições isotérmicas nas temperaturas de 150, 155, 160, 165 e 170 °C	139
Figura 4.8. Gráfico de <i>Arrhenius</i> construído a partir dos resultados obtidos nas isotermas para 5% de perda de massa em amostras de prednicarbato	140
Figura 4.9. Gráfico de <i>Arrhenius</i> construído a partir dos resultados obtidos nas isotermas para 5% de perda de massa em misturas físicas 1:1 entre o prednicarbato e o estearato de glicerila	140
Figura 4.10. Curvas TG obtidas em atmosfera dinâmica de ar (50 mL.min ⁻¹) para o prednicarbato sob β de 2,5; 5,0; 10,0; 15,0 e 20,0 °C.min ⁻¹ , e respectivas curvas do logaritmo da razão de aquecimento (log β) em função do inverso da temperatura (K ⁻¹), e gráfico da função G(X) do inverso da temperatura	141

Figura 4.11. Curvas TG obtidas em atmosfera dinâmica de ar (50 mL.min^{-1}) para a mistura 1:1 entre o prednicarbato e o estearato de glicerila sob β de 2,5; 5,0; 10,0; 15,0 e 20,0 $^{\circ}\text{C.min}^{-1}$, e respectivas curvas do logaritmo da razão de aquecimento ($\log\beta$) em função do inverso da temperatura (K^{-1}), e gráfico da função $G(X)$ do inverso da temperatura	142
---	-----

CAPÍTULO V – Encapsulação do prednicarbato em sílica mesoporosa do tipo SBA-15 e avaliação dos perfis de liberação do fármaco livre e encapsulado, ambos incorporados em formulação placebo na forma de creme

Figura 5.1. Síntese de sílica mesoporosa altamente ordenada do tipo SBA-15 ..	160
Figura 5.2. Curvas TG obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL.min^{-1}) para a amostra de sílica do tipo SBA-15 (a), amostra pred/SBA-15 (b) e amostra do prednicarbato isolado (c)	167
Figura 5.3. Espectro FTIR das amostras pred/SBA-15 (a), sílica mesoporosa do tipo SBA-15 (b) e prednicarbato (c)	169
Figura 5.4. Isoterma de adsorção/dessorção de N_2 e respectiva curva de distribuição de tamanho de poro para a sílica do tipo SBA-15 (a) e para a amostra pred/SBA-15 (b)	171
Figura 5.5. Imagens obtidas por MEV para a sílica do tipo SBA-15 (A e B) e para a amostra pred/SBA-15 (C e D)	172
Figura 5.6 Difrátogramas de raios X de alto ângulo obtidos para a amostra pred/SBA-15 (a), para a sílica mesoporosa do tipo SBA-15 (b) e para o prednicarbato (c)	173
Figura 5.7. Curvas DSC obtidas sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL.min^{-1}) para as amostras de prednicarbato (a), sílica do tipo SBA-15 (b), mistura física com 5% do fármaco em SBA-15 (c) e pred/SBA-15 (d)	173
Figura 5.8. Espectro de massas obtido no modo varredura (Q_1 full scan) para a solução de prednicarbato (a) e espectro de massas de íons produtos do íon precursor $m/z 489,5$, CE 25 eV (b)	174
Figura 5.9. Cromatograma obtido para a solução de prednicarbato na concentração de $1263,4 \text{ ng.mL}^{-1}$ em acetonitrila (a) e para o sistema diluente (b), no modo MRM, para as transições $m/z 489,3 > 381,2$ e $m/z 489,3 > 471,3$	175

Figura 5.10. Cromatograma obtido no modo MRM, sob infusão direta de uma solução de 75 ng.mL^{-1} de prednicarbato, para a solução da formulação placebo de prednicarbato (a) e da solução receptora do teste de liberação da matriz (b)	176
Figura 5.11. Curva de linearidade obtida para uma faixa de concentração de prednicarbato compreendida entre 1,5 e 1380 ng.mL^{-1} , para a transição m/z 489,3 > 381,2 e fator de peso $1/x^2$	177
Figura 5.12. Cromatograma obtido para a solução de prednicarbato na concentração do LD (a) e do LQ (b), no modo MRM, para a transição m/z 489,3 > 381,2	178
Figura 5.13. Perfis de liberação do prednicarbato encapsulado em sílica do tipo SBA-15 (a) e na forma livre (b), ambos incorporados em uma formulação placebo na forma de creme, obtidos no ensaio <i>in vitro</i> realizado em equipamento de célula de difusão	180

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II - Determinação do comportamento térmico do prednicarbato e excipientes, e caracterização estrutural do produto sólido originado na primeira etapa do processo de decomposição térmica do prednicarbato

Tabela 2.1 - Propriedades físicas medidas em análise térmica, técnica termoanalítica derivada e abreviaturas	47
Tabela 2.2 - Excipientes utilizados em formulações farmacêuticas semi-sólidas na forma de creme e respectiva classificação, fabricante e lote atribuídos	55
Tabela 2.3 - Resultados da análise térmica do prednicarbato	59
Tabela 2.4 - Dados obtidos por RMN do prednicarbato em CDCl ₃ . Deslocamento químico (δ) é dado em ppm; mutiplicidade e constante de acoplamento (J) em Hz	74

CAPÍTULO III – Estudo de compatibilidade fármaco/excipiente por meio das técnicas de TG/DTG, DSC e IV, e entre os conservantes e excipientes por meio de técnicas termoanalíticas

Tabela 3.1 - Valores de T_{onset} , T_{pico} e entalpia do evento de fusão do prednicarbato obtidos nas curvas DSC do estudo de compatibilidade fármaco/excipientes, misturas físicas 1:1	100
Tabela 3.2 - Valores de T_{onset} TG, T_{pico} DTG e $T_{dm/dt=0}^{Máx}$ da primeira etapa de decomposição térmica do prednicarbato isolado e em mistura física 1:1 com o álcool estearílico, pirrolidona carboxilato de sódio e estearato de glicerila	106
Tabela 3.3 - Valores de T_{onset} , T_{pico} e entalpia do evento de fusão do metilparabeno obtidos nas curvas DSC do estudo de compatibilidade entre esta substância e excipientes/fármaco, misturas físicas 1:1	110
Tabela 3.4 - Valores de $T_{dm/dt=0}^{Máx}$ e T_{pico} DTG obtidos para a etapa de perda de massa do metilparabeno isolado e em mistura física 1:1 com o fármaco e com excipientes	112
Tabela 3.5 - Valores de T_{onset} , T_{pico} e entalpia do evento de fusão do propilparabeno obtidos nas curvas DSC do estudo de compatibilidade entre esta substância e excipientes/fármaco, misturas físicas 1:1	115

Tabela 3.6 - Valores de $T_{dm/dt=0}^{Máx}$ e $T_{pico\ DTG}$ obtidos para a etapa de perda de massa do propilparabeno isolado e em mistura física 1:1 com o fármaco e com excipientes	118
---	-----

CAPÍTULO IV – Determinação de parâmetros cinéticos da reação de decomposição térmica do prednicarbato isolado e em mistura física 1:1 com o estearato de glicerila, por termogravimetria, empregando-se método isotérmico e não-isotérmico

Tabela 4.1 - Valores de $T_{onset\ TG}$ e $T_{dm/dt=0}^{Máx}$ da primeira etapa do processo de decomposição térmica do prednicarbato isolado e em mistura 1:1 com o estearato de glicerila	136
---	-----

Tabela 4.2 - Valores de E_a , A e da ordem de reação obtidos no estudo cinético não-isotérmico, e E_a e r obtidos no estudo cinético isotérmico utilizando o gráfico de <i>Arrhenius</i>	143
---	-----

CAPÍTULO V – Encapsulação do prednicarbato em sílica mesoporosa do tipo SBA-15 e avaliação dos perfis de liberação do fármaco livre e encapsulado, ambos incorporados em formulação placebo na forma de creme

Tabela 5.1 - Resultados da análise elementar das amostras de SBA-15, prednicarbato e pred/SBA-15	168
Tabela 5.2 - Parâmetros estruturais obtidos para a sílica do tipo SBA-15 e para a amostra pred/SBA-15	170
Tabela 5.3 - Resultados dos testes de precisão e exatidão do método analítico	177
Tabela 5.4 - Quantidades acumuladas de prednicarbato (μg) obtidas no ensaio <i>in vitro</i> para a determinação do perfil de liberação do fármaco encapsulado em sílica e incorporada em produto na forma de creme	179
Tabela 5.5 - Quantidades acumuladas de prednicarbato (μg) obtidas no ensaio <i>in vitro</i> para a determinação do perfil de liberação do fármaco livre incorporado em produto na forma de creme	179

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
CE	<i>Colision Energy</i> (Energia de colisão)
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CLAE-EM	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas
CLAE-EM/EM	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas triplo quadrupolar
DPR	Desvio Padrão Relativo
DTG	<i>Derivative thermogravimetry</i> (Termogravimetria derivada)
DSC	<i>Diferencial Scanning Calorimetry</i> (Calorimetria exploratória diferencial)
DTA	Differential Thermal Analysis (Análise térmica diferencial)
DRX	Difratometria de Raios X
DEPT-135	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer 135 in ¹³C-NMR</i>
E_a	Energia de ativação
ESI	<i>Electrospray Ionisation</i>
EM	Espectrometria de Massas
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared</i> (Infravermelho com Transformada de Fourier)
HPLC	<i>High Performance Liquid chromatography</i> (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência)
ICH	<i>International Conference of Harmonisation</i>
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
IV	Infravermelho
LD	Limite de Detecção
LQ	Limite de Quantificação
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MM	Massa Molecular
MRM	<i>Multiple Reaction Monitoring</i> (Monitoramento de reações múltiplas)

pred/SBA-15	Amostra obtida no processo de encapsulação do prednicarbato em sílica do tipo SBA-15
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
rpm	Rotações por minuto
SIM	<i>Selected Ion Monitoring</i>
SMAO	Sílica Mesoporosa Altamente Ordenada
TG	<i>Thermogravimetry</i> (Termogravimetria)
Tr	Tempo de retenção
u.a.	Unidades arbitrárias
UV/Vis	Ultravioleta/Visível

LISTA DE SÍMBOLOS

N_2	Gás nitrogênio
^{13}C	Isótopo do carbono
H	Hidrogênio (elemento químico)
ΔE	Variação de energia
β	Razão de aquecimento
Δm	Variação de massa
dm/dT	Razão entre a derivada da massa e a derivada da temperatura
dm/dt	Razão entre a derivada da massa e a derivada do tempo
C	Carbono (elemento químico)
In^0	Índio metálico
Zn^0	Zinco metálico
T_{fus}	Temperatura de fusão
ΔH_{fus}	Entalpia de fusão
ΔE	Variação de energia
ΔH	Variação de entalpia
ΔT	Variação de temperatura
Al	Alumínio (elemento químico)
Pt	Platina (elemento químico)
mM	Milimolar
kV	Quilovolts
MHz	Megahertz
KBr	Brometo de potássio
N	Nitrogênio (elemento químico)
μA	Microampere
$^{\circ}C$	Graus Celsius
mW	Miliwatt
T_{onset}	Temperatura do início extrapolado do evento
$T_{dm/dt=0}^{Máx}$	Maior valor de temperatura em que dm/dt é igual a zero
T_{pico}	Temperatura de pico
mL	Mililitro
m	Massa

m/z	Razão massa/carga
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
δ	Deslocamento químico (ppm)
J	Constante de acoplamento
C_{sp}^2	Carbono com hibridização do tipo sp^2
Da	Dalton
kJ	Quilojoule
K	Kelvin
ln	Logaritmo neperiano
nm	Nanômetros
C_{18}	Octadecilsilano
ms	Milissegundo
S_{BET}	Área superficial calculada pelo modelo de Brunauer-Emmett-Teller
V	Volume