CAPÍTULO I

Introdução e Objetivos

Neste capítulo, estão apresentadas as justificativas que levaram à escolha do prednicarbato como fármaco de estudo, além de contextualizá-lo no tratamento da dermatite atópica. Apresentam-se, também, as aplicações da análise térmica voltada à tecnologia farmacêutica e os objetivos específicos do trabalho.

> "(...) Se um homem elogia a decisão de caráter, mas não elogia o estudo, sua falta será obstinação ou teimosa crença em si mesmo."

(Confúcio)

1.1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica é uma forma de eczema caracterizada por tornar a pele seca, inflamada e com intenso prurido, e sua prevalência e gravidade, em geral, declinam com a idade (FLEISCHER, 1999). A diminuição na função de barreira exercida pela epiderme e as inflamações cutâneas são as duas características mais marcantes desta doença. A redução da função protetora exercida pela epiderme pode estar correlacionada a diversos fatores tais como a atividade desregulada de alguns genes responsáveis pela formação de proteínas, à redução dos níveis de ceramida na pele, o aumento de enzimas cutâneas proteolíticas endógenas e o aumento da perda de água transepidermal (PALMER et al., 2006; CORK et al., 2006). Esta função de barreira da epiderme pode ser ainda mais comprometida pela falta de alguns inibidores cutâneos de proteases endógenas, pela presença de proteases exógenas proveniente de *Staphylococcus aureus* e pelo uso de detergentes e sabões que elevem o pH da pele aumentando a atividade das proteases endógenas (MIEDZOBRODZKI et al., 2002; YASUEDA et al., 1993). Com a função protetora reduzida, a epiderme passa a absorver maior quantidade de substâncias alergênicas para dentro da pele e permite a colonização da mesma por outros microorganismos (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2008).

A inflamação da pele, por sua vez, é mediada por uma complexa expressão de citocinas e quimiocinas. Danos mecânicos originados, por exemplo, por traumas, infecções ou, simplesmente, por lesões provocadas pelo ato de coçar a pele, simulam a produção local de citocinas pró-inflamatórias tais como a interleucina I (IL-I) e o fator α de necrose tumoral (TNF- α). As citocinas originadas desencadeiam uma série de reações que por fim originam o extravasamento de células inflamatórias para a pele (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2008; TODA et al., 2003). O intenso prurido gerado pela dermatite atópica freqüentemente resulta, além das infecções secundárias e danos na pele, sangramento e perda de sono especialmente em crianças. Cerca de 60% dos casos de dermatite atópica começam no primeiro ano de vida e 90% se manifestam até o quinto ano. Importante destacar ainda que nos últimos 30 anos a incidência da dermatite atópica aumentou de 4% para 12% em toda população mundial, aumentando significativamente os custos envolvidos para o tratamento tanto para as famílias quanto para os sistemas de saúde (WILLIANS, 1995; MACNALLY; PHILLIPS; WILLIAMS, 1998; FLEISCHER, 1999; FENNESSY et al., 2000; KRAKOWSKI; EICHENFIELD; DOHIL, 2008).

Deste modo, as causas da dermatite atópica ainda não estão bem definidas. Esta doença pode ser originada por uma série de fatores genéticos, imunológicos, ambientais,

infecciosos e neuroendócrinos (EICHENFIELD et al., 2003). Resíduos provenientes do ar (pólen, poeira), de diferentes tipos de comida, agentes irritantes (solventes, detergentes, lã), micróbios (*Staphylococcus aureus*) e o próprio aumento do nível de *stress* psicológico podem se tornar fatores agravantes (FLEISCHER, 1999). A escolha do medicamento para o tratamento da dermatite atópica deve ser realizada de acordo com a severidade da doença, e o seu sucesso está muito relacionado à melhoria em relação ao estágio inicial observado. Diversos tipos de medicamentos e terapias são utilizados para o tratamento desta doença, dentre os quais estão os medicamentos emolientes (mantém a função de barreira da pele, agentes oclusivos), os corticosteróides tópicos (atividade antiinflamatória), fototerapias, os medicamentos anti-histamínicos (reduzem o prurido no local inflamado) e os imunossupressores de uso tópico (por exemplo, o tacrolimus) (FLEISCHER, 1999; KRAKOWSKI; EICHENFIELD; DOHIL, 2008).

Para a dermatite que ocorre de maneira suave à moderada os corticosteróides de uso tópico e estratégias preventivas são usualmente utilizados (FLEISCHER, 1999). Estes corticosteróides, que predominam no tratamento da dermatite atópica por mais de quatro décadas, apresentam ações antiinflamatórias, anti-proliferativas, imunossupressora e vasoconstritora (CHARMAN; WILLIAMS, 2003). Estas substâncias agem suprimindo a liberação de citocinas inflamatórias, atuando também em uma variedade de células imunológicas tais como linfócitos T, monócitos, macrófagos, células dendríticas e seus precursores (NORRIS, 2005). Deve-se ter, entretanto, certa precaução quanto ao uso dos corticosteróides no tratamento crônico de doenças de pele, pois estes fármacos podem causar alguns efeitos adversos locais e sistêmicos tais como atrofia da pele e supressão do sistema hipotálamo-pituitária-adrenal (GUPTA; CHOW, 2004). Por este motivo, deve-se ter um acompanhamento médico freqüente para os pacientes com dermatite atópica, de forma que existam reavaliações quanto à eficácia do medicamento e à tolerabilidade do paciente em relação à terapia adotada (LONG; MILLS; FINLAY, 1998). Vale ressaltar que os corticosteróides permanecem até os dias de hoje como a primeira-linha no tratamento da dermatite, inclusive em crianças (KRAKOWSKI; EICHENFIELD; DOHIL, 2008).

Dentre os agentes corticosteróides de uso tópico está o prednicarbato, molécula não halogenada e com potente atividade antiinflamatória, proveniente da diesterificação da prednisolona. Este fármaco se destaca em relação às outras moléculas de sua classe química por apresentar um efeito diferenciado em queratinócitos e fibroblastos. Em queratinócitos, este corticosteróide produz uma alta supressão da interleucina (IL)-1α. Em contraste, o prednicarbato tem um menor efeito na supressão de IL-1α e IL-6 em fibroblastos, resultando

em um menor potencial em causar atrofia de pele (LANGE et al., 1997; GYSLER; KLEUSER, SIPPL, 1999; LANGE; KLEUSER; GYSLER, 2000).

No organismo, o prednicarbato é hidrolisado e convertido em prednisolona-17-etilcarbonato (P17EC), a qual sofre ainda uma conversão em prednisolona-21-etilcarbonato (P21EC) e finalmente é hidrolisado em prednisolona. A prednisolona-17-etilcarbonato tem atividade similar a do 17-valerato de betametasona para supressão da interleucina 1-α. Deste modo, enquanto o prednicarbato origina os efeitos iniciais antiinflamatórios, a prednisolona-17-etilcarbonato, outro potente composto antiinflamatório, continua esta ação durante horas (GUPTA; CHOW, 2004). A Figura 1.1 ilustra a transformação do prednicarbato no organismo humano.

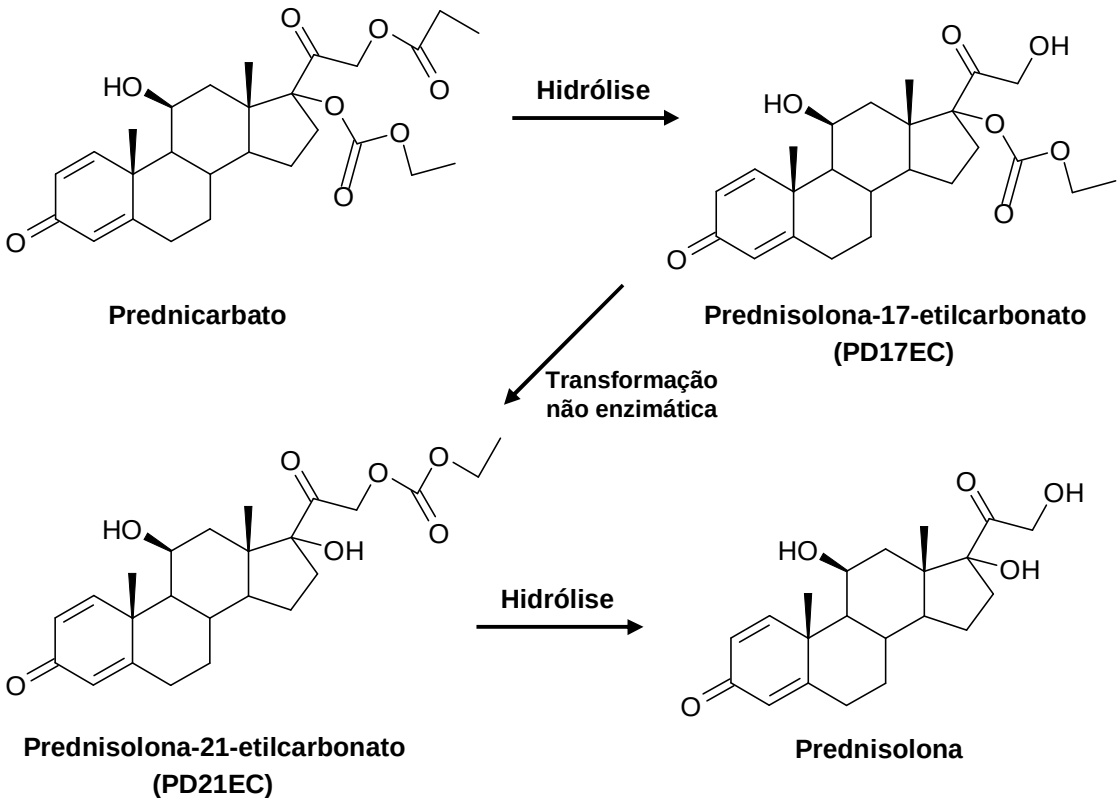

Figura 1.1. Transformação do prednicarbato no organismo humano

Na Europa, o prednicarbato na concentração de 0,25% tem sido utilizado na forma de creme desde 1980, enquanto o creme emoliente contendo esta substância na concentração de 0,1% tornou-se disponível nos Estados Unidos para o tratamento da dermatite atópica em crianças (GUPTA; CHOW, 2004). Devido ao seu baixo potencial em causar atrofia de pele quando comparado às demais espécies químicas de sua classe, o prednicarbato é muito

indicado para aqueles pacientes cuja razão risco/benefício é maior como é o caso das crianças, idosos e pessoas que necessitam de um tratamento crônico (CORNELL; CHERILL; ABRAMS, 1994; GUPTA; CHOW, 2004).

Grande investimento tem sido feito nas indústrias e em instituições de pesquisa para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos. O ponto de partida no desenvolvimento de um medicamento recebe o nome de etapa de "pré-formulação", estágio no qual são obtidas diversas informações físicas e químicas sobre o fármaco em estudo e deste associado a excipientes (FIESE; HAGEN, 2001). Interações físicas e químicas entre o ingrediente ativo e os excipientes da formulação podem afetar a natureza química, a estabilidade e a biodisponibilidade do fármaco e, por conseqüência, a eficácia do medicamento (ARAÚJO et al., 2003; OLIVEIRA; FERRAZ; MATOS, 2005). Deste modo, a utilização de técnicas de análise e de caracterização que permitam evidenciar tais interações entre substâncias nesta etapa do desenvolvimento adquire uma enorme importância. A predição de eventuais incompatibilidades químicas entre o fármaco e o(s) excipiente(s) torna-se necessária para que se possa garantir a integridade química do fármaco na formulação (HARDY, 1982; SMITH, 1982; GIRON, 1986; GIRON, 2002; ARAÚJO et al., 2003; TOMASSETTI et al., 2005; REZENDE; SANTORO; MATOS, 2008; SALVIO NETO; NOVAK; MATOS, 2009). A degradação de um ou mais fármacos no medicamento pode levar à perda parcial ou total da atividade destas substâncias, ou ainda levar à formação de compostos cuja toxicidade seja mais elevada que a do fármaco original.

Dentre as técnicas de caracterização utilizadas no desenvolvimento farmacêutico a análise térmica tem ganhado grande destaque, uma vez que permite observar interações físicas e/ou químicas, quando existentes, entre diferentes substâncias de uma formulação. Por definição, análise térmica é um "grupo de técnicas por meio das quais uma propriedade física de uma substância e/ou de seus produtos de reação é medida em função da temperatura, enquanto essa substância é submetida a um programa controlado de temperatura (IONASHIRO; GIOLITO, 1980; WENDLANDT, 1986) sob uma atmosfera específica (HAINES, 1995; MATOS; MERCURI; ARAUJO, 2009)". As técnicas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG) vêm sendo utilizada pelos farmacêuticos há mais de 30 anos para este propósito. Estas técnicas permitem avaliar a estabilidade térmica e, com isto, determinar as temperaturas em que ocorrem as etapas de decomposição térmica da substância e dos produtos intermediários que se formam durante os processos térmicos, quando estão associadas ou não a outras substâncias. Permitem, também, determinar a energia envolvida em cada um dos eventos observados, avaliar a presença de

diferentes formas cristalinas de uma única substância (estudo de polimorfismo) e ainda podem ser utilizadas para a realização de estudos cinéticos de reações no estado sólido. Os resultados obtidos nos estudos cinéticos são de grande interesse prático para um vasto número de processos tecnológicos, pois permitem determinar através de cálculos e procedimentos experimentais (HUANG et al., 2001; GALWEY; BROWN, 2002) alguns parâmetros cinéticos de reação tais como a energia de ativação (E_a), a ordem da reação e o fator freqüência (BROWN, 2001; CHENG et al., 2001; RODANTE et al., 2001; RODANTE; CATALANI; VECCHIO, 2002; OLIVEIRA; FERRAZ; MATOS, 2005; CIDES et al., 2006). Possibilitam, ainda, estender-se para a determinação de modo não empírico da estabilidade térmica de fármacos (FERNANDES et al., 1999; SOME et al., 1999; HUANG et al., 2001; BURNHAM; DOLLIMORE; ALEXANDER, 2002; SOUZA; MACEDO; VERAS, 2002; SKARIA et al., 2005; FELIX et al., 2009). Assim, a análise térmica tem se tornado ao longo dos anos uma importante ferramenta na área farmacêutica, atuando como parte integrante de diferentes etapas do desenvolvimento de medicamentos.

Em muitos casos, para que se possa alcançar o objetivo proposto, faz-se necessário associar os resultados da análise térmica com aqueles obtidos por outras técnicas físico-químicas e analíticas, como por exemplo, os resultados adquiridos nos ensaios por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV), análise elementar de C, H e N, difratometria de raios X (DRX) de alto e baixo ângulo, e cromatografia gasosa acoplada ao detector de espectrometria de massas (CG-EM) (GIRON, 2002; ARAÚJO et al., 2003; TOMASSETTI et al., 2005; SALVIO NETO; NOVAK; MATOS, 2009; SALVIO NETO et al., 2009).

O desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos tem ganhado grande destaque na área farmacêutica, principalmente por apresentar inúmeras vantagens sobre as formas convencionais de liberação de substância. Dentre estas vantagens, pode-se citar a permanência da concentração plasmática destes compostos em sua concentração terapêutica por um período de tempo maior, a redução de efeitos colaterais e o aumento da biodisponibilidade destas substâncias (UHRICH et al., 1999), além de fornecer, muitas vezes, uma maior proteção frente às reações de degradação (QIU et al., 2001). Desde o início dos anos 2000, as sílicas mesoporosas amorfas (MCM-41, MCM-48, SBA-15, FDU-1, etc.) têm sido pesquisadas como suportes de fármacos e vêm adquirindo grande importância neste cenário devido à sua natureza atóxica, estrutura mesoporosa ordenada, diâmetros e volumes de poros ajustáveis (diâmetros que podem variar de 2 a 50 nm, e volume de poro que pode atingir até 2,2 $cm^3.g^{-1}$) e grandes áreas superficiais (400 a 1500 $m^2.g^{-1}$) com a presença de

muitos grupos silanóis na superfície dos poros. Estas características estruturais permitiram a encapsulação de inúmeras moléculas com atividade biológica (MERCURI et al., 2006), originando também caminhos para a sua difusão (ZHU et al., 2005), fato que tornou estas matrizes promissoras no desenvolvimento destes sistemas de liberação modificada de fármacos (VALLET-REGI et al., 2001; CHENG-YU et al., 2003; RÁMILA et al., 2003; SONG; HIDAJAT; KAWI, 2005; QU et al. 2006a,b; HEIKKILA et al., 2007).

As técnicas de DSC e TG têm sido muito empregadas na avaliação das matrizes mesoporosas contendo fármacos encapsulados. Os resultados obtidos por estas técnicas quando associados aos resultados obtidos por medidas de adsorção de N_2, MEV, MET, DRX de alto e baixo ângulo, permitem determinar a quantidade da substância encapsulada (LEHTO et al., 2005; SALONEN et al., 2005a,b; HEIKKILA et al., 2007). A utilização de sistemas de células de difusão e/ou em equipamentos de dissolução permite ainda avaliar o impacto da encapsulação do fármaco em seu perfil de liberação (CHARNAY et al., 2004; DOADRIO et al., 2004; QU et al. 2006a,b).

Por fim, torna-se evidente a importância em se utilizar técnicas de análise e de caracterização aplicadas à tecnologia farmacêutica. Tendo em vista a grande incidência da dermatite atópica em toda a população mundial, e sabendo-se da importância do prednicarbato no tratamento desta doença, buscou-se explorar diversas aplicações da análise térmica no desenvolvimento de uma formulação farmacêutica para veiculação deste fármaco. Neste contexto, especial atenção foi dedicada na avaliação do comportamento térmico das substâncias, no estudo de compatibilidade entre o prednicarbato e excipientes normalmente utilizados em formulações semi-sólidas na forma de creme, na determinação de parâmetros cinéticos da reação de decomposição térmica do fármaco e no desenvolvimento de um sistema de liberação modificada a partir da encapsulação desta substância em sílica mesoporosa do tipo SBA-15.

O fluxograma apresentado na Figura 1.2 ilustra todas as etapas do trabalho realizado e as respectivas técnicas de análise e de caracterização utilizadas em cada uma delas. O trabalho está apresentado em capítulos de acordo com os objetivos propostos (item 1.2). Cada capítulo contém uma breve introdução e a revisão bibliográfica referente ao tópico a ser tratado, os materiais e condições experimentais utilizados, os resultados obtidos e a respectiva discussão e conclusão.

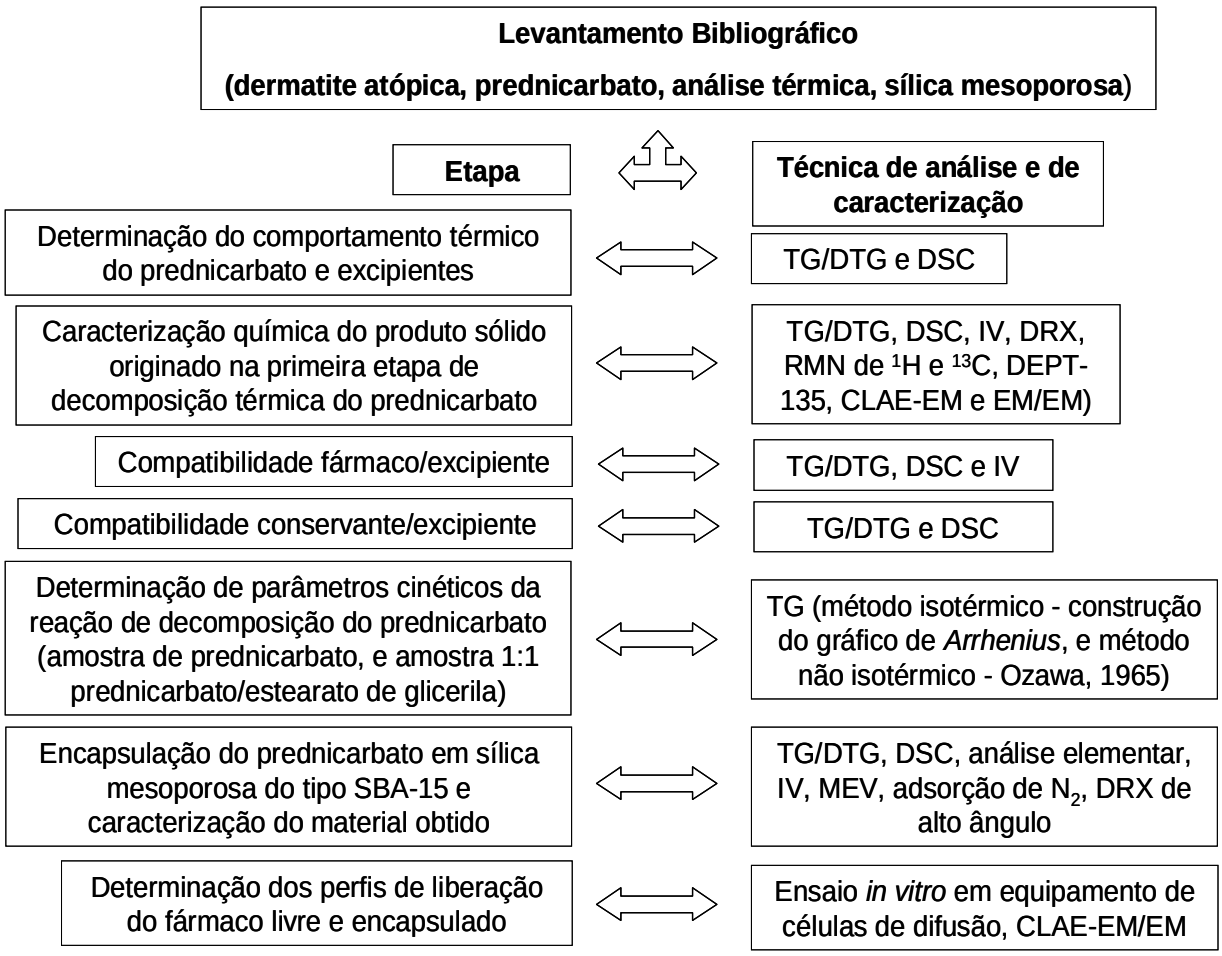

Figura 1.2. Fluxograma das etapas realizadas e as respectivas técnicas de análise e de caracterização utilizadas

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo a utilização de inúmeras técnicas de análise e de caracterização, em especial as técnicas termoanalíticas de TG e DSC, para auxiliar no desenvolvimento de uma formulação farmacêutica na forma de creme, que contém o prednicarbato, livre ou encapsulado em sílica mesoporosa do tipo SBA-15, como ingrediente ativo.

1.2.2 Objetivos específicos

- Determinação do comportamento térmico do prednicarbato e excipientes normalmente utilizados em formulação farmacêutica na forma de creme, por meio das técnicas de TG/DTG e DSC.

- Caracterização da estrutura química do produto sólido originado na primeira etapa do processo de decomposição térmica do prednicarbato, empregando-se as técnicas de TG/DTG, DSC, CLAE acoplado a espectrometria de massas, RMN, IV e DRX.

- Avaliação das possíveis interações em função do aquecimento entre o prednicarbato e excipientes a partir de estudo de compatibilidade realizado com amostras na proporção 1:1 (massa/massa) fármaco/excipiente, empregando-se as técnicas de TG/DTG, DSC e IV.

- Avaliação das possíveis interações em função do aquecimento entre os conservantes metilparabeno e propilparabeno, e excipientes, a partir de estudo de compatibilidade realizado com amostras na proporção 1:1 (massa/massa) conservante/excipiente, empregando-se as técnicas termoanalíticas de TG/DTG e DSC.

- Determinação de parâmetros cinéticos da reação de decomposição térmica do prednicarbato isolado e associado ao excipiente estearato de glicerila, a partir do estudo cinético isotérmico por termogravimetria com construção do gráfico de *Arrhenius*, e a

partir do estudo cinético não-isotérmico termogravimétrico, conforme metodologia descrita por OZAWA (1965).

- Desenvolvimento de um processo de encapsulação do prednicarbato em sílica mesoporosa altamente ordenada (SMAO) do tipo SBA-15 e caracterização do material obtido no processo nanotecnológico empregando-se as técnicas de TG/DTG, DSC, análise elementar, IV, MEV, medidas de adsorção/dessorção de N_2 e DRX de alto ângulo.

- Avaliação dos perfis de liberação do fármaco livre e do fármaco encapsulado, ambos incorporados em formulação placebo na forma de creme, por meio de ensaio *in vitro* em equipamento de células de difusão.

1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, A.A.S.; STORPIRTIS, S.; MERCURI, L.P.; CARVALHO, F.M.S.; SANTOS FILHO, M.; MATOS, J.R. Thermal analysis of the antiretroviral Zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, v.206, p.303-314, 2003.

BROWN, M.E., ed. *Introduction to thermal analysis*: techniques and applications. 2.ed. Dordrecht: Kluwer Academic, 2001. p.181-214. (Hot topics in thermal analysis and calorimetry, v.1).

BURNHAM, L.; DOLLIMORE, D.; ALEXANDER, K.S. Kinetic study of the drug acetazolamide using thermogravimetry. *Thermochimica Acta*, v.392, p.127-133, 2002.

CHARMAN, C.; WILLIAMS, H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clinical Dermatology*, v.21, n.3, p.193-200, 2003.

CHARNAY, C.; BÉGU, S.; TOURNÉ-PÉTEILH, L.; NICOLE, L.; LERNER, D.A.; DEVOISSELLE, J.M. Inclusion of ibuprofen in mesoporous templated silica: drug loafing and release property. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.57, p.533-540, 2004.

CHENG, Y.; HUANG, Y.; ALEXANDER, K.; DOLLIMORE, D. A thermal analysis study of methyl salicylate , *Thermochimica Acta*, v.367/68, p. 23-28, 2001.

CHENG-YU, L.; TREWYN, B.G.; JEFTINIJA, D.M., JEFTINIJA, K.; SHU, X.; JEFTINIJA, S.; LIN, V.S.Y. A mesoporous silica nanosphere-based carrier system with chemically removable CdS nanoparticle caps for stimuli-responsive controlled release of neurotransmitters and drug molecules. *Journal of the American Chemical Society*, v.125, n.15, p.4451-4459, 2003.

CIDES, L.C.S.; ARAÚJO, A.A.S.; SANTOS-FILHO, M.; MATOS, J.R. Thermal behaviour, compatibility study and decompositions kinetics of Glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.84, p.441-445, 2006.

CORK, M.J.; ROBINSON, D.A.; VASILOPOULOS, Y.; FERGUSON, A. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v.118, n.1, p.3-21, 2006.

CORNELL, R.C.; CHERILL, R.J.; ABRAMS, B.B. Safety of prednicarbate emollient cream 0.1% and ointment 0.1% nonhalogenated, midpotency topical steroid formulations. *Journal of Geriatric Dermatology*, v.2, p.57-65, 1994.

DOADRIO, A.L.; SOUSA, E.M.B.; DOADRIO, J.C.; PARIENTE, J.P.; IZQUIERDO-BARBA, I.; VALLET-REGI, M. Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery. *Journal of Controlled Release*, v.97, p.125-132, 2004.

EICHENFIELD, L.F.; HANIFIN, J.M.; LUGER, T.A.; STEVENS, S.R. PRIDE, H.B. Consensus conference and pediatric atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v.49, n.6, p.1088-1095, 2003.

FELIX, F.S.; CIDES, L.C.S.; ANGNES, L.; MATOS, J.R. Thermal behavior study and decomposition kinetics of Salbutamol under isothermal and non-isothermal conditions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.95, n.3, p.877-880, 2009.

FERNANDES, V. J. J.; ARAÚJO, A.S.; MEDEIROS R.A.; MATOS, J.R.; MERCURI, L.P.; SILVA, A.O.; MELO, D.M.A. Kinetic parameters of Polyethylene degradation by the natural zeolite chabazite. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.56, p.1279-1282, 1999.

FENNESSY, M.; COUPLAND, S.; POPAY, J.; NAYSMITH, K. The epidemiology and experience of atopic eczema during childhood: a discussion paper on the implications of current knowledge for health care, public health policy and research. *Journal of Epidemiology and Community Health*, v.54, p.581-589, 2000.

FIESE, E.F., HAGEN, T.A. Pré-formulação. *In*. LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L. *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v.2, p.651-683.

FLEISCHER, A.B. Atopic dermatitis: perspectives on a mangeable disease. *Postgraduate Medicine*, v.106, n.4, p.49-55, 1999.

GALWEY, A.K., BROWN, M.E. Application of the Arrhenius equation to solid state kinetics: can this be justified. *Thermochimica Acta*, v.386, p.91-98, 2002.

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

GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.68, p.335-357, 2002.

GUPTA, A.K.; CHOW, M. Prednicarbate (Dermatop): a review. *Journal of Drugs in Dermatology*, v.3, n.5, p.553-556, 2004.

GYSLER, A.; KLEUSER, B.; SIPPL, W. Skin penetration and metabolism of topical glucocorticoids in reconstructed epidermis and in excised human skin. *Pharmaceutical Research*, v.16, n.9, p.1386-1391, 1999.

HAINES, P.J. *Thermal Methods of Analysis*: principles, applications and problems. London: Blackie Academic, 1995. 286p.

HARDY, M.J. Drug-excipient compatibility prediction by DSC. *Analytical Proceedings*, v.19, p.556-557, 1982.

HEIKKILA, T.; SALONEN, J.; TUURA, J.; HAMDY, M.S.; MUL, G.; KUMAR, N.; SALMI, T.; MURZIN, D. YU.; LAITINEN, L.; KAUKONEN, A. M.; HIRNOVEN, J. LETHO, V.-P. Mesoporous silica material TUD-1 as a drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, v.331, p.133-138, 2007.

HUANG, Y., CHENG, Y., ALEXANDER, K., DOLLIMORE, D. The thermal analysis study of the drug captopril. *Thermochimica Acta*, v.367, p.43-58, 2001.

IONASHIRO, M.A.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. *Cerâmica*, v.26, n.121, p.17-24, 1980.

KRAKOWSKI, A.C.; EICHENFIELD, L.F.; DOHIL, M.A. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics*, v.122, n.4, p. 812-824, 2008.

LANGE, K.; GYSLER, A.; BADER, M.; KLEUSER, B.; KORTING, H.C.; SCHAFER-KORTING, M. Prednicarbate versus conventional topical glucocorticoids: pharmacodynamic characterization *in vitro*. *Pharmaceutical Research*, v.14, n.12, p.1744-1749, 1997.

LANGE, K.; KLEUSER, B.; GYSLER, A. Cutaneous inflammation and proliferation *in vitro* differential effects and mode of action of topical glucocorticoids. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, v.13, n.2, p.93-103, 2000.

LEHTO, V.P.; HEIKKILA, K.V.; PASKI, J.; SALONEN, J. Use of thermoanalytical methods in quantification of drug in mesoporous silicon microparticles. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.80, p.393-397, 2005.

LEUNG, D.Y.; EICHENFIELD, L.F.; BOGUNIEWICZ, M. Atopic dermatitis (atopic eczema). In: WOLFF, K.; GOLDSMITH, L.A.; KATZ, S.I.; GILCHREST, B.A.; PALLER, A.S. LEFFELL, D.J. eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7.ed. New York, London: McGraw-Hill, 2008. p.146-158.

LONG, C.C.; MILLS, C.M.; FINLAY, A.Y. A practical guide to topical therapy in children. *British Journal of Dermatology*, v.138, n.2, p.293-296, 1998.

MACNALLY, N.J.; PHILLIPS, D.R.; WILLIAMS, H.C. The problem of atopic eczema: aetiological clues from the environment lifestyles. *Social Science & Medicine*, v.46, n.6, p.729-741, 1998.

MATOS, J.R.; MERCURI, L.P.; ARAUJO, G.L.B. Aspectos gerais relativos ao desenvolvimento farmacotécnico de medicamento: análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. *Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p.32-65.

MERCURI, L.P.; CARVALHO, L.V.; LIMA, F.A.; QUAYLE, C.; FANTINI, M.C.A.; TANAKA, G.S.; CABRERA, W.H.; FURTADO, M.F.D.; TAMBOURGI, D.V.; MATOS, J.R.; JARONIEC, M.; SANTANNA, O.A. Ordered Mesoporous Silica SBA-15: A New Effective Adjuvant to Induce Antibody Response. *Small*, v.2, n.2, p.254-256, 2006.

MIEDZOBRODZKI, J.; KASZYCKI, P.; BIALECKA, A.; KAZPROWICZ, A. Proteolytic activity of *Staphylococcus aureus* strains isolated froam the colonized skin of patients with acute-phase atopic dermatitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 21, n.4, p.269-276, 2002.

NORRIS, D.A. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v.53, n.1, p.S17-S25, 2005.

OLIVEIRA, G.G.G., FERRAZ, H.G., MATOS, J.R. Thermoanalytical study of Glibenclamide and excipient. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.79, p.267-270, 2005.

OZAWA, T. A new method of analyzing thermogravimetric data. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, v.38, n.11, p.1881-1886, 1965.

PALMER, C.N.; IRVINE, A.D.; TERRON-KWIATKOWSKI, A.; ZHAO, Y.; LIAO, H.; LEE, S.P.; GOUDIE, D.R.; SANDILANDS, A.; CAMPBELL, L.E.; SMITH, F.J.D. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Genetics*, v.38, n.4, p.441-446, 2006.

QIU, X.; LEPORATTI, S.; DONATH, E.; MHWALD, H. Studies on the drug release properties of polysaccharide multilayers encapsulated Ibuprofen microparticles. *Langmuir*, v.17, p.5375-5380, 2001.

QU, F.; ZHU, G.; HUANG, S.; LI, S.; SUN, J.; ZHANG, D.; QIU, S. Controlled release of Captopril by regulating the pore size and morphology of ordered mesoporous silica. *Microporous and Mesoporous Materials*, v.92, p.1-9, 2006a.

QU, F.; ZHU, G.; LIN, H.; ZHANG, W.; SUN, J.; LI, S.; QIU, S. A controlled release of ibuprofen by systematically tailoring the morphology of mesoporous silica materials. *Journal of Solid State Chemistry*, v.179, p.2027-2035, 2006b.

RÁMILA, A.; MUÑOZ, B.; PÉREZ-PARIENTE, J.; VALLET-REGÍ, M. Mesoporous MCM-41 as drug host system. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, v.26, p.1199-1202, 2003.

REZENDE, R.L.O.; SANTORO, M.I.R.M.; MATOS, J.R. Stability and compatibility study on enalapril maleate using thermoanalytical techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.93, n.3, p.881-886, 2008.

RODANTE, F., CATALANI, G., VECCHIO, S. Kinetic analysis of single or multi-step decomposition processes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 68, p.689-713, 2002.

RODANTE, F., VECCHIO, S., CATALANI, G., TOMASSETTI, M. Application of TA and Kinetic study to compatibility and stability problems in some commercial drugs. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 66, p.155-78, 2001.

SALONEN, J.; PASKI, J.; HEIKKILA, K.V.; HEIKKILA, T.; BJORKQVIST, M.; LETHO, V.P. Determination of drug load in porous silicon microparticles by calorimetry. *Physica Status Solidi*, v.202, n.8, p.1629-1633, 2005a.

SALONEN, J.; LAITINEN, L.; KAUKONEN, A.M.; TUURA, J.; BJORKQVIST, M.; HEIKKILA, T.; HEIKKILA, K.V.; HIRVONEN, J.; LETHO, V.P. Mesoporous silicon microparticles for oral drug delivery: loading and release of five model drugs. *Journal of Controlled Release*, v.108, p.362-374, 2005b.

SALVIO NETO, H.; NOVÁK, C.; MATOS, J.R. Thermal analysis and compatibility studies of prednicarbate with excipients used in semi solid pharmaceutical form. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.97, n.1, p.367-374, 2009.

SALVIO NETO, H.; BARROS, F.A.P.; CARVALHO, F.M.S.; MATOS, J.R. Thermal analysis of prednicarbate and characterization of thermal decomposition product. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2010. doi: 10.1007/s10973-009-0419-3. [No Prelo].

SKARIA, C.V.; GAISFORD, S.; O'NEILL, M.A.A.; BUCKTON, G.; BEEZER, A.E. Stability assessment of pharmaceuticals by isothermal calorimetry: two components systems. *International Journal of Pharmaceutics*, v.292, p.127-35, 2005.

SMITH, A. Use of thermal analysis in predicting drug-excipientes interaction. *Analytical Proceedings*, v.19, p.559-561, 1982.

SOME, I.T., BOGAERTS, P., HANUS, R., HANOCQ, M., DUBOIS, J. Incorporating batch effects in the estimation of drug stability parameters using an Arrhenius model. *International Journal of Pharmaceutics*, v.184, p.165-72, 1999.

SONG, S.W.; HIDAJAT, K.; KAWI, S. Funcionalized SBA-15 materials as carriers for controlled drug delivery: influence of surface properties on matrix-drug interactions. *Langmuir*, v.21, n.21, p.9568-9575, 2005.

SOUZA, F.S.; MACEDO, R.O.; VERAS, J.W.E. Studies of cimetidine pre-formulated and tablets for TG and DSC coupled to the photovisual system. *Thermochimica Acta*, v.392-93, p.99-106, 2002.

TODA, M.; LEUNG, D.Y.; MOLET, S.; BOGUNIEWICZ, M.; TAHA, R.; CHRISTODOULOPOULOS, P. Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v.111, n.4, p.875-881, 2003.

TOMASSETTI, M.; CATALANI, A.; ROSSI, V.; VECCHIO, S. Thermal analysis study of interaction between acetoaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.37, p.949-955, 2005.

UHRICH, K.E.; CANNIZZARO, S.M.; LANGER, R.S.; SHAKESHEFF, K.M. Polymeric systems for controlled drug release, *Chemical Reviews*, v. 99, n.11, p.3181-3198, 1999.

VALLET-REGI, M.; RÁMILA, A.; DEL REAL, R.P.; PÉREZ-PARIENTE, J. A new property of MCM-41: drug delivery system. *Chemistry of Materials*, v.13, n.2, p.308-311, 2001.

WENDLANDT, W.W. *Thermal analysis*. 3.ed. New York: Willey, 1986. 814p.

YASUEDA, H.; MITA, H.; AKIYAMA, K.; SHIDA, T.; SUGIYAMA, S.; YAMAKAWA, H. Allergens from *Dermatophagoides* mites from chymotryptic activity. *Clinical and Experimental Allergy*, v.23, .n5, p.384-390, 1993.

WILLIANS, H.C. On the definition and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatologic Clinics*, v.13, p.649-657, 1995.

ZHU, J.; SHI, J.; SHEN, W.; CHEN, H.; DONG, X.; RUAN, M. Preparation of novel hollow mesoporous silica spheres and their sustained-release property. *Nanotechnology*, v.16, p. 2633-2638, 2005.