CAPÍTULO VI

Considerações Finais

Neste capítulo, estão correlacionados de modo sucinto os resultados obtidos nas diversas etapas do presente trabalho, provenientes da utilização da análise térmica e de outras técnicas de análise e de caracterização que se fizeram necessárias no decorrer do estudo. Com isto, foi possível demonstrar a importância adquirida por estas técnicas neste extenso processo que envolve o desenvolvimento de um medicamento.

> "É muito melhor arriscar coisas grandiosas, alcançar triunfo e glória, mesmo expondo-se à derrota, do que formar fila com os pobres de espírito, que nem sofrem muito e nem gozam muito, porque vivem nesta penumbra cinzenta dos que não conhecem a vitória nem a derrota."

(Franklin Roosevelt)

6.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, as técnicas de TG/DTG e DSC foram utilizadas em diversas etapas do desenvolvimento de uma formulação farmacêutica na forma de creme contendo o prednicarbato como princípio ativo. As técnicas termoanalíticas foram utilizadas, também, para auxiliar no desenvolvimento de um sistema de liberação modificada a partir da encapsulação deste fármaco em sílica mesoporosa do tipo SBA-15 (CHEN et al., 2004; LEHTO et al., 2005). Neste contexto, inúmeras aplicações da análise térmica voltadas à tecnologia farmacêutica foram apresentadas (GIRON, 2002), envolvendo desde etapas que trataram da caracterização de substâncias até etapas que demonstraram aplicações em estudo de cinética de reação e isolamento de produto do processo de decomposição térmica, contribuindo até mesmo para a quantificação do fármaco encapsulado em material inorgânico. Tendo em vista a grande incidência da dermatite atópica em toda a população mundial (FLEISCHER, 1999), somado à importância do prednicarbato neste processo (KRAKOWSKI; EICHENFIELD; DOHIL, 2008) e o destaque adquirido pela análise térmica no desenvolvimento farmacotécnico, optou-se por utilizar a termogravimetria e a calorimetria exploratória diferencial no estudo do fármaco isolado e associado a outras substâncias normalmente utilizadas como excipientes de formulações farmacêuticas na forma de creme.

A rápida aquisição das curvas termoanalíticas aliada à diversidade de informações físicas e químicas obtidas a partir destes resultados demonstraram a importância adquirida pela análise térmica no controle de qualidade de substâncias. A estreita faixa de temperatura de fusão ($\Delta T = T_{pico} - T_{onset}$) observada na curva DSC do prednicabato demonstrou se tratar de uma amostra com elevado grau de pureza. A partir das curvas TG/DTG deste material, foi possível observar que a substância permaneceu termicamente estável até 195 ºC ($T^{Máx}_{dm/dt=0\,DTG}$). A termogravimetria permitiu, ainda, isolar o produto sólido proveniente da primeira etapa do processo de decomposição térmica do prednicarbato. A associação dos resultados termoanalíticos aos resultados obtidos por outras técnicas de caracterização, tais como a espectroscopia de absorção na região do infravermelho, RMN e CLAE-EM/EM, se fez necessária para auxiliar na interpretação do fenômeno de maior complexidade. A partir destes resultados, foi possível correlacionar à etapa de decomposição térmica do fármaco com a eliminação do grupo químico carbonato ligado ao seu C_{17}.

A utilização das técnicas de TG/DTG e DSC na avaliação do comportamento térmico de misturas físicas na proporção 1:1 (massa/massa) entre o prednicarbato e os excipientes,

mostrou-se como uma importante ferramenta no estudo de compatibilidade entre substâncias, pois permitiu observar a ocorrência ou não de interações físicas e/ou químicas, em função do aquecimento, existentes entre o fármaco e alguns destes compostos. As curvas TG/DTG das misturas binárias entre o prednicarbato e os excipientes álcool estearílico e estearato de glicerila, mostraram uma redução do valor de 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 deste processo ($\Delta T^{Máx}_{dm/dt=0\ DTG}$ = 3 ºC), mas desencadeou um aumento da taxa de decomposição térmica referente a esta etapa ($\Delta T_{pico\ DTG}$ = 35 ºC). Com isto, a associação do prednicarbato com estes excipientes não é recomendada.

A alteração da estabilidade térmica do prednicarbato observada no estudo de compatibilidade com o excipiente estearato de glicerila foi avaliada a partir da E_a obtida para esta reação de decomposição, em ensaios realizados com o fármaco isolado e com a mistura física binária (1:1) entre estas substâncias. A redução do valor da E_a da reação de decomposição térmica do fármaco observada na mistura binária em relação à amostra do fármaco isolado confirmou a alteração da estabilidade térmica desta substância. Os resultados obtidos neste estudo a partir dos dois métodos utilizados, método não-isotérmico (OZAWA, 1965) e isotérmico (equação de *Arrhenius*), apresentaram uma redução percentual semelhante da E_a (aproximadamente 45%). A rápida aquisição dos resultados e sua interpretação de um modo não empírico, aliada ao fato de não existir qualquer necessidade de estocagem das amostras por longos períodos sob condições de estresse pré-determinadas, apresentaram-se como as principais vantagens sobre os estudos convencionais de estabilidade térmica.

A utilização bem sucedida das técnicas termoanalíticas na avaliação da amostra proveniente do processo de encapsulação demonstrou, mais uma vez, a versatilidade na aplicação destas técnicas voltada à tecnologia farmacêutica. A partir destes resultados, foi possível determinar que a encapsulação promoveu uma maior proteção do prednicarbato, fato evidenciado pela análise comparativa das curvas TG do fármaco isolado e desta substância encapsulada em sílica. Com a redução da taxa de decomposição térmica do fármaco encapsulado ($\Delta m_{\ TG\ 600\text{-}850^{o}C}$ = 20%) foi possível atribuir à encapsulação, a função protetora. Por se tratar novamente de um estudo de maior complexidade, a associação de outras técnicas de caracterização se fez necessária. Com a associação dos resultados termoanalíticos aos resultados vindos da espectroscopia de absorção na região do infravermelho e da análise elementar, foi possível determinar a presença do prednicarbato na amostra obtida no final do

processo de encapsulação. Os resultados obtidos na avaliação desta amostra por meio da técnica de adsorção de N_2 foram de extrema importância para demonstrar a presença do fármaco no interior dos poros da sílica. A permanência das características morfológicas do material mesoporoso obtido após o processo de encapsulação foi observada a partir das micrografias obtidas por MEV. 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 análise térmica mostrou-se como uma importante ferramenta para o desenvolvimento deste trabalho, demonstrando atuar como parte integrante do extenso processo que envolve o desenvolvimento de um medicamento.

6.2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHEN, J.F.; DING, H.M.; WANG, J.X.; SHAO, L. Preparation and characterization of porous hollow silica nanoparticles of drug delivery application. *Biomaterials*, v.25, p.723-727, 2004.

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

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

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.

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.

OZAWA, T. A new method of analyzing thermogravimetric data. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, v.38, n.11, p.1881-86, 1965.