

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Stephania Graziani Barbosa Lima

Estudos de pré-formulação de finasterida para elaboração de sistemas matriciais para
administração tópica

Brasília
2018

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Estudos de pré-formulação de finasterida para elaboração de sistemas matriciais para
administração tópica

Orientanda: Stephania Graziani Barbosa Lima

Matrícula: 13/0037559

Orientador: Prof. Dr. Marcílio Sérgio Soares Cunha
Filho

Co-orientadora: MSc. Ludmila Alvim Gomes Pinho

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade de Brasília como requisito parcial
para obtenção de grau Farmacêutico.

Brasília

2018

FOLHA DE APROVAÇÃO

Stephania Graziani Barbosa Lima

Estudos de pré-formulação de Finasterida para elaboração de sistemas matriciais para administração tópica.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção de grau Farmacêutico.


Dr. Marcílio Cunha Filho
Prof. Adjunto do Curso de Farmácia 

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA UnB

Prof. Dr. Marcílio Sérgio Soares Cunha Filho

Universidade de Brasília



MSc. Ludmila Alvim Gomes Pinho

Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

À toda minha família, por todo o carinho e incentivo a mim dados para continuar a seguir a minha formação. Em especial à minha mãe Rita, por me proporcionar todo amor, incentivo e apoio, para que eu pudesse me dedicar aos estudos e conquistar meus objetivos, às minhas primas Luciana e Daniela e aos meus tios Geraci e Regina, por sempre estarem ao meu lado para me ajudar e torcerem por mim.

Às minhas amigas, Carina Freitas e Maíra Miranda, que estiveram presente todos esses anos durante a minha graduação. Muito obrigada por cada palavra, pelos incentivos e ajudas e pelo companheirismo. Vocês foram uma parte muito importante de tudo isso.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcílio Cunha Filho, pela orientação para realização deste trabalho, por todos os seus ensinamentos e pelas oportunidades a mim oferecidas.

À minha co-orientadora Ludmila, que esteve comigo desde o início e durante toda esta jornada, pela amizade e por sempre ser solícita em me ajudar e me incentivar.

À Maíra Nunes, pela amizade e por todo o aprendizado em conjunto e pelas ajudas durante experimentos que tornaram possível este trabalho.

RESUMO

Um estudo de pré-formulação foi realizado com finasterida (FIN) a fim de permitir o desenvolvimento de um sistema para a administração tópica para o tratamento da alopecia androgênica. A compatibilidade do fármaco com a hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) e os polímeros hidrofílicos Klucel EXF® (KLU) e Soluplus® (SOL) foram avaliadas de acordo com um delineamento de mistura centroide simplex. Um estudo analítico completo foi realizado para abranger a estabilidade do fármaco nas diferentes misturas. Os excipientes selecionados mostraram interação térmica intensa com FIN dependente da composição da amostra, deslocando o pico de fusão de FIN para temperaturas reduzidas juntamente com a diminuição de sua entalpia associada. O desenho da mistura permitiu medir as interações entre os componentes, mostrando que o KLU aumenta a capacidade de formar complexos de inclusão de HP β CD, enquanto o SOL promove o efeito oposto. A estabilidade das amostras foi preservada mesmo após um tratamento térmico usado para simular o processamento farmacêutico. De fato, nenhum decaimento do conteúdo de FIN foi observado, corroborando a estabilidade química dos sistemas como indicado pela termogravimetria e ensaios cromatográficos, morfológicos e espectroscópicos. A fase cristalina original do fármaco (forma ortorrômbica I) não se alterou após o tratamento térmico das amostras, comprovando sua estabilidade física. Assim, o estudo realizado pode orientar o desenvolvimento de sistemas matriciais para uso tópico de FIN, mostrando quais combinações e proporções de componentes podem levar a melhores resultados.

Palavras-chaves: finasterida; alopecia; desenho de mistura; análise térmica; polimorfismo; administração tópica.

ABSTRACT

A preformulation study was conducted with finasteride (FIN) in order to enable the development of a topical matrix system to treat androgenic alopecia. The compatibility of the drug with hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD) and the hydrophilic polymers Klucel EXF[®] (KLU) and Soluplus[®] (SOL) were evaluated according to a simplex centroid mixture design. A complete analytical arsenal was used to encompass the stability of the drug in the different mixtures. Selected excipients showed intense thermal interaction with FIN depending on the composition of the sample, shifting FIN melting peak to reduced temperatures along with the decrease of its associated enthalpy. The mixture design allowed to measure the interactions between components, showing that KLU enhances the ability to form inclusion complexes of HP β CD, while SOL promotes the opposite effect. The stability of samples was preserved even after a thermal treatment used to simulate pharmaceutical processing. Indeed, no drug content decay was observed, corroborating the chemical stability of the systems as indicated by thermogravimetry and chromatographic, morphological and spectroscopic assays. The original crystalline phase of the drug (orthorhombic form I) did not change after the heating treatment of the samples, proving its physical stability. Thus, the study conducted may guide the development of matrix systems for topical use of FIN, showing which combinations and proportions of components can lead to better results.

Keywords: *finasteride; alopecia; mixture design; thermal analysis; polymorphism; topical delivery.*

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Curvas do DSC de Finasterida (FIN) e suas misturas com excipientes de acordo com o desenho da mistura. O pico de fusão da FIN se encontra sombreado e os desvios neste pico em cada mistura são indicados por linha tracejada. 14
- Figura 2.** Diagramas de contorno para variações nos parâmetros de pico de fusão de finasterida (T_{peak} e entalpia) juntamente com a sua equação preditiva e valores estatísticos. Áreas com cor vermelha mais intensa indicam maiores interações térmicas. SOL, Soluplus KLU, Klucel; HPβCD, hidroxipropil- β-ciclodextrina. 14
- Figura 3.** Cromatogramas da finasterida como fornecida (FIN), produtos de degradação térmica de finasterida, excipientes selecionados e FIN na presença de cada um desses contaminantes. O pico de FIN é sombreado. 16
- Figure 4.** Difrátogramas de DXRP de finasterida (FIN) e suas misturas com excipientes de acordo com o desenho de mistura e misturas antes e depois do tratamento térmico. Os picos médios da fase cristalina FIN são sombreados e sua posição indicada. 18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sumário das combinações de desenho de mistura..... 10

Tabela 2. Conteúdo de Finasterida, fotomicrografia e coeficiente de correlação FTIR para FIN e misturas antes e após o tratamento térmico. A ampliação para microscopia óptica foi de 4,5x. DP, desvio padrão..... 17

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

FIN	Finasterida
HP β CD	Hidroxipropil- β -ciclodextrina
KLU	Klucel EXF [®]
SOL	Soluplus [®]
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura
CLAE	Cromatografia líquida de alta performance
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
ATR	Reflectância total atenuada
XRPD	Difração de raio X do pó

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. MATERIAL E MÉTODOS	10
2.1. Substâncias e Reagentes	10
2.2. Desenho de Mistura	10
2.3. Análise Térmica	11
2.4. Quantificação da Finasterida	11
2.5. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	12
2.6. Análise Morfológica	12
2.7. Difração de raio X do pó (XRPD)	12
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
3.1. Estudos exploratórios baseados na análise térmica	13
3.2. Avaliação de compatibilidade por diferentes técnicas	15
4. CONCLUSÃO	19
5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS	20

1. INTRODUÇÃO

A finasterida (FIN) é uma 4-aza-esteróide sintética administrada por via oral para tratar alopecia androgênica, hiperplasia benigna da próstata e câncer prostático (MADHESWARAN et al., 2013). Seu uso clínico crônico causa muitos efeitos adversos, como distúrbios do humor, ginecomastia, diminuição da libido, disfunção erétil e distúrbios da ejaculação (MONTI et al., 2014).

No caso do tratamento da alopecia androgênica, tais efeitos adversos podem ser reduzidos ou mesmo totalmente eliminados com o desenvolvimento de sistemas de administração tópicos, uma vez que a ação da FIN seria assim direcionada ao couro cabeludo (CASERINI et al., 2016; TABBAKHIAN et al., 2006). Considerada umas das suas propriedades físico-químicas mais desfavoráveis, a baixa solubilidade de FIN (11.7 mg L⁻¹ em água) é um dos maiores obstáculos a serem superados (ALMEIDA; CABRAL MARQUES, 2011).

Entre as abordagens tecnológicas para superar este obstáculo, a complexação de FIN com ciclodextrinas e formação de dispersões sólidas usando matrizes de polímeros hidrofílicos aparece como a melhor perspectiva para viabilizar sua administração tópica (ALMEIDA; CABRAL MARQUES, 2011; MADY; ALY, 2017).

Um estudo detalhado da interação de FIN com outros componentes da formulação é o primeiro passo para obter formas farmacêuticas tópicas de FIN com boas perspectivas de comercialização, uma vez que muitos problemas de estabilidade poderiam ser previstos. Nesse sentido, uma simulação mais realista da formulação farmacêutica é realizada quando os estudos de pré-formulação são realizados combinando os componentes da formulação de maneira planejada usando delineamentos de misturas experimentais. Assim, possíveis interações, mesmo entre os próprios excipientes, podem ser previstas (FERREIRA-NUNES et al., 2018; PIRES et al., 2017).

Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a compatibilidade da FIN com uma ciclodextrina selecionada e polímeros hidrofílicos usados em sistemas matriciais para aplicação tópica usando um desenho de mistura centroide simplex. Um estudo analítico completo envolvendo análises térmicas e cromatográficas, espectroscópicas, morfológicas e difractométricas foi realizado para compreender a estabilidade física e química do fármaco nas diferentes misturas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Substâncias e Reagentes

FIN lote FSD-20170301 foi adquirida da Purifarma (Anápolis, Brasil); 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (HP β CD) lote BCBQ9423V foi obtido da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA); Klucel EXF[®] (KLU) lote 52609 e Soluplus[®] (SOL) lote 84414368EO foram doados pela Ashland (Covington, KY, EUA) e BASF (Ludwigshafen, Alemanha), respectivamente. Todas as outras substâncias e solventes foram de grau analítico.

2.2. Desenho de Mistura

FIN foi combinada com excipientes selecionados (HP β CD, KLU e SOL) de acordo com um desenho de mistura centroide simplex com pontos axiais sem limitações. As misturas foram preparadas usando 200 mg de FIN e 200 mg dos excipientes como descrito na Tabela 1. As respostas obtidas da análise térmica foram analisadas usando o software Design Expert 8.0 (Stat-Ease, Minneapolis, MN, EUA). Além disso, todas as misturas, bem como os compostos separados foram submetidos a um tratamento térmico, aquecendo as amostras até 130 ° C, temperatura acima da transição vítrea dos polímeros, com intuito de simular o processamento térmico farmacêutico.

Tabela 1. Sumário das combinações de desenho de mistura.

Misturas	Composição (% p/p)				Modelo de Representação
	FIN	HPBCD	KLUCEL	SOLUPLUS	
<i>F1</i>	50	50	0	0	
<i>F2</i>	50	0	50	0	
<i>F3</i>	50	0	0	50	
<i>F4</i>	50	25	25	0	
<i>F5</i>	50	25	0	25	
<i>F6</i>	50	0	25	25	

Misturas	Composição (% p/p)				Modelo de Representação
	FIN	HPBCD	KLUCEL	SOLUPLUS	
<i>F7</i>	50	16.66	16.66	16.66	
<i>F8</i>	50	33.35	8.325	8.325	
<i>F9</i>	50	8.325	33.35	8.325	
<i>F10</i>	50	8.325	8.325	33.35	

2.3. Análise Térmica

Análise térmica diferencial e análise termogravimétrica foram simultaneamente realizada em um DTG-60H (Shimadzu, Kyoto, Japão) usando 3-4 mg de amostra colocada em uma pan de platina. A Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) acoplada à microscopia óptica foi realizada usando 3-4 mg de amostra colocada em pan de alumínio fechada usando DSC-60A Plus (Shimadzu, Kyoto, Japão). Compostos individuais e misturas pouco tempo antes preparadas foram analisadas a partir de 25 a 500°C utilizando uma taxa de aquecimento de 5 °C min⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL min⁻¹. Todas as misturas binárias e ternárias foram analisadas em duplicada.

2.4. Quantificação da Finasterida

Um método indicativo de estabilidade foi desenvolvido para a determinação de FIN por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) por meio de uma LC-20AT (Shimadzu, Kyoto, Japão) usando uma coluna RP-C18 (150 mm × 4.6 mm, 10 μm) como fase estacionária e uma mistura de acetonitrila:ácido fosfórico 0,01 mol L⁻¹ (40:60, v/v) como fase móvel. Com as seguintes condições de operação: fluxo de solvente de 1,0 mL min⁻¹, volume de injeção de 10 μL e detecção UV a 215 nm. O método foi validado seguindo a Conferência Internacional sobre Parâmetros de Harmonização. A seletividade foi analisada em relação aos excipientes (HPβCD, KLU e SOL), bem como aos produtos de degradação térmica de FIN obtidos pela exposição de uma amostra sólida de FIN ao aquecimento até sua completa decomposição. Este teste foi realizado em sextuplicatas utilizando a concentração nominal (7 μg mL⁻¹) e os resultados de área de pico e tempo de

retenção foram analisados segundo ANOVA unidirecional com nível de significância de 0,05 (PINHO et al., 2016). O teor de FIN em cada mistura antes e depois do tratamento térmico descrito na seção 2.2 foi determinado usando o método validado. As amostras foram analisadas em triplicata.

2.5. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

As análises de FTIR foram realizadas usando um espectrômetro Varian 640-IR FTIR (Varian Inc., Palo Alto, CA, EUA). Os espectros foram gravados entre 650 e 4000 cm^{-1} usando acessório de imagem ATR. Compostos individuais e misturas de FIN e excipientes foram avaliados antes e após o tratamento térmico descrito anteriormente. Os espectros resultantes foram analisados considerando o coeficiente de correlação (r) entre amostras usando o software Essential FTIR (Operant LLC, Madison, WI, EUA).

2.6. Análise Morfológica

A morfologia de compostos individuais e misturas de FIN e excipientes antes e após o tratamento térmico anteriormente descritos foram avaliados por microscopia ótica utilizando um estereoscópio (Laborana / SZ-SZT, São Paulo, Brasil) acoplado a uma câmera de vídeo.

2.7. Difração de raio X do pó (XRPD)

Os espectros de XRPD foram feitos utilizando um D8 FOCUS XRPD (Bruker, Madison, WI, EUA) a partir de compostos individuais e misturas de FIN e excipientes antes e depois do tratamento térmico, como descrito anteriormente. A velocidade de varredura foi de 2°min^{-1} com incremento de 0.02° . Os padrões de difração foram obtidos em ângulos entre 5° entre 60° ($\theta-2\theta$).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Estudos exploratórios baseados na análise térmica

Individualmente, tanto o FIN como os excipientes selecionados para este estudo mostraram alta estabilidade térmica, como indicado pelos resultados de termogravimetria. Teoricamente, isso permitiria que esses materiais passassem por aquecimento durante o processamento farmacêutico, como pode ocorrer na produção de dispersões sólidas ou complexos de inclusão com ciclodextrinas (MALAQUIAS et al., 2018). Especificamente, a FIN começou a se decompor a partir de 265°C, enquanto que os excipientes selecionados iniciaram seu processo de decomposição entre 270 e 290°C (dados não mostrados). Nenhuma redução importante neste parâmetro foi observada nas diferentes combinações desses materiais elaborados de acordo com o desenho de mistura, que mostrou flutuações mínimas na temperatura inicial da amostra em torno de $\pm 5^\circ\text{C}$. Esses resultados sugerem que mesmo em amostras mais complexas, como as misturas quaternárias, não há evidências de degradação de FIN em altas temperaturas.

Enquanto isso, os resultados do DSC revelaram modificações pronunciadas no comportamento térmico esperado das misturas, e essas modificações foram aparentemente dependentes de sua composição (Figura 1).

A FIN como fornecida apresentou um perfil térmico correspondente ao polimorfo II que, aquecendo, passou por transição cristalina ($T_{\text{peak}} = 202,9^\circ\text{C}$; entalpia = $7,2 \text{ J g}^{-1}$), dando origem ao polimorfo I que fundiu imediatamente antes de sua decomposição ($T_{\text{peak}} = 259,6^\circ\text{C}$, $74,4 \text{ J g}^{-1}$) (DA SILVA et al., 2015; FRELEK et al., 2014). De acordo com as fotomicrografias obtidas simultaneamente com a análise de DSC, a transição polimórfica do FIN no intervalo de 200-220°C não causou alterações no aspecto da amostra, no entanto, foi possível visualizar claramente a liquefação do sólido na fusão de FIN (Figura 1).

Mudanças importantes nos parâmetros térmicos relacionados ao pico de fusão da FIN foram observadas em todas as misturas preparadas. Especificamente, ocorreu uma mudança no pico de fusão da FIN para temperaturas reduzidas, juntamente com a diminuição de sua entalpia associada (Figura 1). A análise estatística do delineamento da mistura envolvendo esses dados térmicos mostrou que ambas as respostas (variações de T_{peak} e entalpia de fusão) ajustaram-se a um modelo quadrático com alta capacidade preditiva (Figura 2).

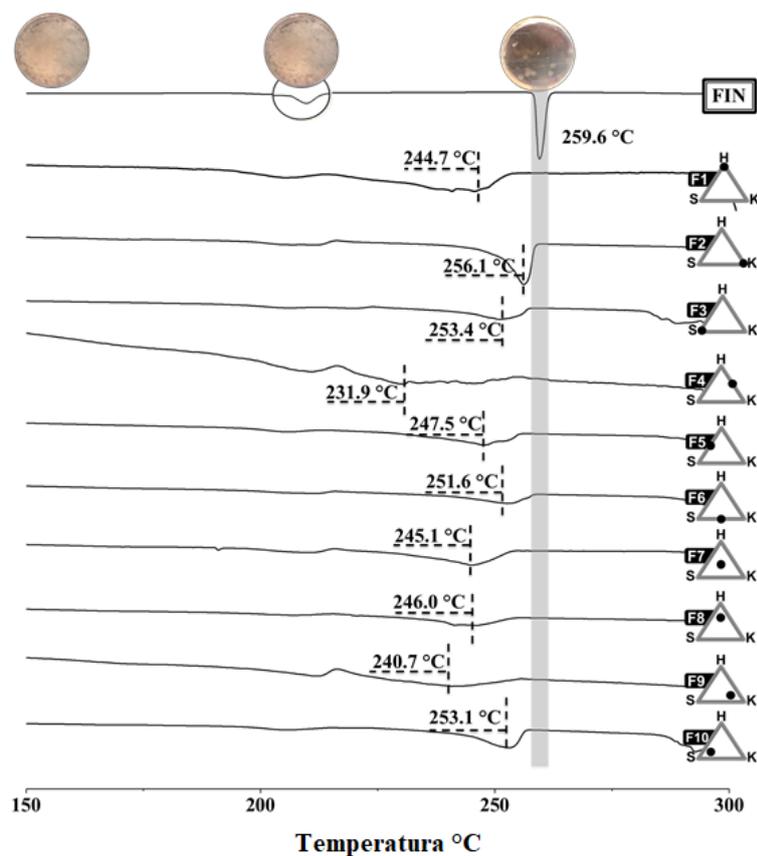


Figura 1. Curvas do DSC de Finasterida (FIN) e suas misturas com excipientes de acordo com o desenho da mistura. O pico de fusão da FIN se encontra sombreado e os desvios neste pico em cada mistura são indicados por linha tracejada.

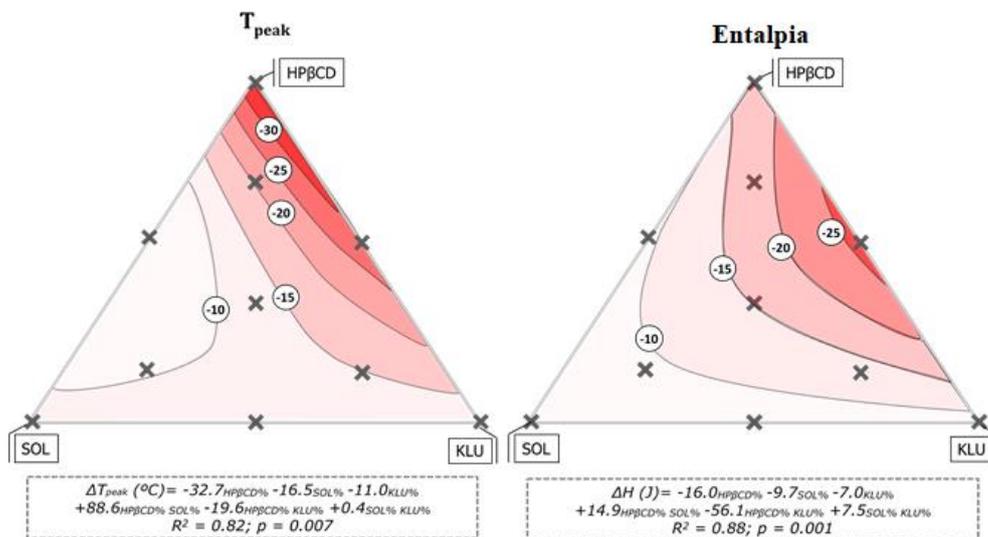


Figura 2. Diagramas de contorno para variações nos parâmetros de pico de fusão de finasterida (T_{peak} e entalpia) juntamente com a sua equação preditiva e valores estatísticos. Áreas com cor vermelha mais intensa indicam maiores interações térmicas. SOL, Soluplus KLU, Klucel; HPβCD, hidroxipropil-β-ciclodextrina.

Os coeficientes envolvendo HP β CD nas equações preditivas foram até duas vezes superiores aos observados para os componentes poliméricos do desenho. Esse resultado era esperado considerando a afinidade entre essa ciclodextrina e a FIN, já relatada na literatura (MADY; ALY, 2017). Durante o aquecimento das amostras de HP β CD no teste de DSC, houve uma formação in situ de complexos de inclusão, que foi evidenciada pela redução do pico de fusão endotérmico do fármaco, parcialmente anulado pelo fenômeno exotérmico de complexação (CUNHA-FILHO; MARTÍNEZ-PACHECO; LANDÍN, 2007).

Baseado nos coeficientes das equações preditivas o SOL sozinho exerceu maior interação com a FIN em comparação com o KLU, (Figura 2). No entanto, de acordo com os gráficos de contorno, as maiores interações térmicas ocorrem nas combinações de HP β CD e KLU (áreas vermelhas na Figura 2). De fato, em misturas dentro dessas regiões, o pico de fusão da FIN quase desaparece (F4 e F9, Figura 1). Possivelmente a maior afinidade de HP β CD e KLU é devido à sua similaridade química, já que ambas apresentam pentoses como base de suas estruturas, com a possibilidade de formação de ligações de hidrogênio, promovendo o aumento da cavidade hidrofóbica da ciclodextrina, favorecendo a capacidade de encapsular FIN, similarmente como descrito para outros polímeros (CHEN; JIANG, 2011).

Em contrapartida, o SOL possui volumosos grupos de polivinil caprolactama em sua estrutura química que ao interagir com o HP β CD, pode promover um impedimento estérico dificultando a complexação de FIN. De fato, um coeficiente positivo foi estimado para o termo HP β CD-SOL nas equações preditivas, anulando parcialmente a forte interação térmica causada apenas pela ciclodextrina. Assim, as regiões mais claras do gráfico de contorno (baixa interação) estão exatamente na associação desses componentes, especialmente no caso da resposta Tpeak (Figura 2).

3.2. Avaliação de compatibilidade por diferentes técnicas

A alta interação térmica entre os excipientes e FIN demonstram a necessidade de avaliar a compatibilidade desses materiais, utilizando testes mais específicos sobre a estabilidade química e física de FIN. Além disso, as diferentes misturas foram submetidas a um estresse térmico para avaliar a repercussão que esse tratamento, comumente utilizado no processamento farmacêutico dos sistemas matriciais poderia trazer ao fármaco.

Para a determinação de FIN, foi necessário validar um método de CLAE indicativo de estabilidade. O método de CLAE foi linear ($r = 0,99$) na faixa de concentração de $0,5-25 \mu\text{g mL}^{-1}$, preciso e acurado. Os limites de detecção e quantificação foram $0,4$ e $1,2 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. A seletividade (Figura 3) foi determinada comparando-se os cromatogramas da FIN na presença e ausência dos interferentes. Os produtos de degradação da FIN aparecem antes e depois do seu tempo de retenção, que ocorreu aos $12,7$ min, enquanto os picos correspondentes aos excipientes aparecem antes dos 10 min. Nenhuma diferença entre áreas de pico ou tempo de retenção da FIN eluída isoladamente e em combinação com interferências foi observado, atribuindo todas as variações observadas ao erro aleatório. Desta forma, o método proposto foi adequado para ser utilizado na determinação da FIN em amostras expostas a estresse térmico.

Os dados do teor de FIN nas misturas antes e depois do tratamento térmico estão

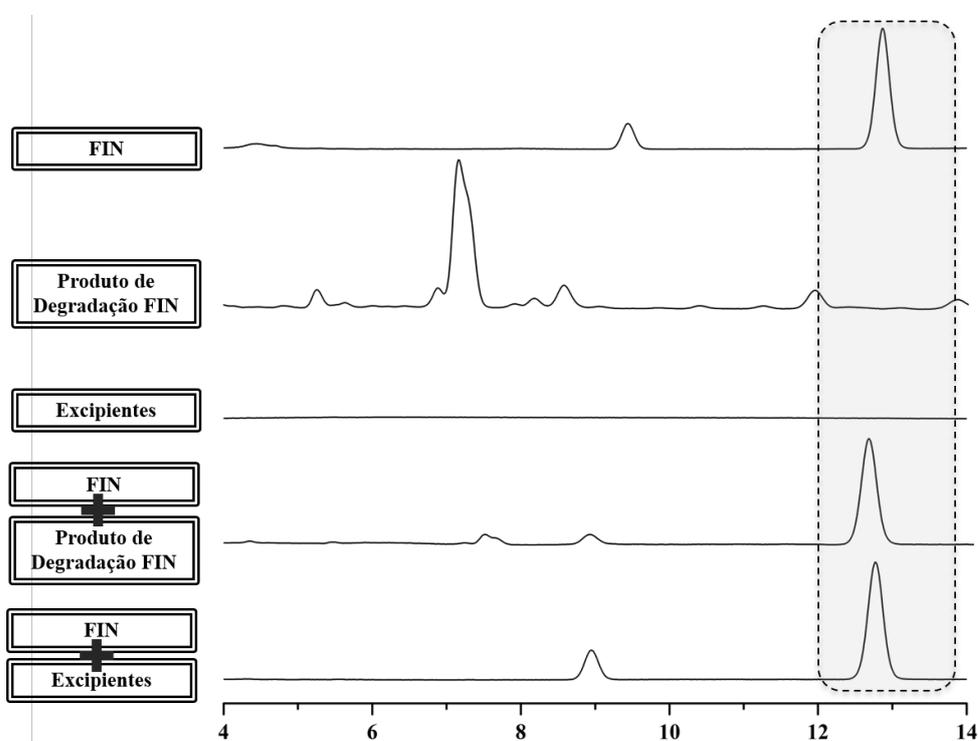


Figura 3. Cromatogramas da finasterida como fornecida (FIN), produtos de degradação térmica de finasterida, excipientes selecionados e FIN na presença de cada um desses contaminantes. O pico de FIN é sombreado.

descritos na Tabela 2, juntamente com os resultados da microscopia óptica e de FTIR.

Devido a uma baixa uniformidade das misturas, foi observado um alto desvio padrão dos dados de teor de FIN. No entanto, não há evidência de degradação do fármaco, uma vez que não se apresentou nenhum decaimento significativo, o que corrobora com os achados termogravimétricos anteriores. O coeficiente de correlação da análise de FTIR calculado comparando os espectros antes e após o tratamento térmico mostrou valores na

faixa de 0,968 e 0,996, o que indicou a ausência de reações de degradação nas amostras (PIRES et al., 2017). Por fim, as fotomicrografias da microscopia óptica não apresentaram alterações morfológicas nas amostras antes e após o aquecimento. Além disso, não foram observadas mudanças de coloração (Tabela 2). A soma dessas evidências experimentais atestou a estabilidade química das misturas após o estresse térmico realizado.

Tabela 2. Doseamento de Finasterida, fotomicrografia e coeficiente de correlação FTIR para FIN e misturas antes e após o tratamento térmico. A ampliação para microscopia óptica foi de 4,5x. DP, desvio padrão.

Amostra	Teor (% ± DP)		Fotomicrografia		FTIR Coeficiente de Correlação
	Antes	Após	Antes	Após	
FIN	103.5 ± 0.8	103.4 ± 3.1			0.996
 F1	96.0 ± 4.5	107.8 ± 6.7			0.996
 F2	108.5 ± 12.7	101.6 ± 12.2			0.986
 F3	94.9 ± 7.6	98.9 ± 1.3			0.996
 F4	83.4 ± 5.6	106.4 ± 2.4			0.986
 F5	110.2 ± 6.1	116.5 ± 3.1			0.991
 F6	119.6 ± 8.6	107.2 ± 6.7			0.983
 F7	117.5 ± 0.7	105.2 ± 4.2			0.983
 F8	100.5 ± 3.6	99.9 ± 2.1			0.991
 F9	102.0 ± 4.0	89.4 ± 3.9			0.968
 F10	113.5 ± 2.2	111.6 ± 2.8			0.984

Por fim, foi avaliada a estabilidade física da FIN contra os excipientes selecionados, pois, segundo a literatura, a FIN pode ser organizada em diferentes fases cristalinas com importantes repercussões farmacêuticas, com diferenças nas suas propriedades físico-químicas, como solubilidade aquosa (DA SILVA et al., 2015; FRELEK et al., 2014; OTHMAN et al., 2007). Neste estudo, a forte interação da FIN com os excipientes, como verificado pela análise térmica, pode levar a transições polimórficas que precisam ser cuidadosamente monitoradas, especialmente após um tratamento de

aquecimento. É importante compreender que a forma ortorrômbica I da FIN é aquela utilizada comercialmente e também empregada neste estudo, embora a forma II monoclinica da FIN seja sua forma mais estável, esta é mais insolúvel e não empregada na produção farmacêutica (DA SILVA et al., 2015; OTHMAN et al., 2007).

A diferença entre os polimorfos da FIN pode ser facilmente identificada pelo XRPD. Enquanto a Forma I tem picos de difração posicionados em 14,0°; 15,8°; 17,0° e 20,0° 2teta; a forma II revelou picos de alta intensidade em 13,0° e 27,0° 2teta (DA SILVA et al., 2015). A Figura 4 mostra que a fase cristalina original do fármaco (Forma I) não se alterou após o tratamento de aquecimento das amostras. De fato, foi possível identificar os picos de difração característicos da Forma I em todas as misturas após o tratamento térmico. Desta forma, a interação polímero-ciclodextrina com FIN estabiliza o polimorfo da Forma I, dificultando a transição cristalina.

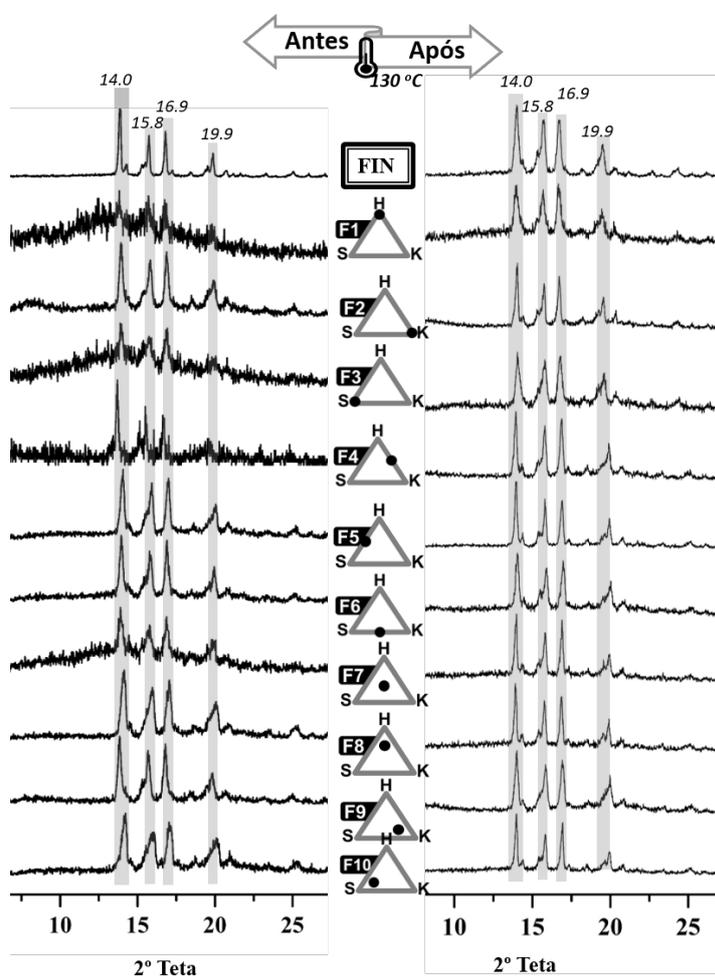


Figure 4. Difractogramas de DXRP de finasterida (FIN) e suas misturas com excipientes de acordo com o desenho de mistura e misturas antes e depois do tratamento térmico. Os picos médios da fase cristalina FIN são sombreados e sua posição indicada.

4. CONCLUSÃO

De acordo com a análise térmica, os excipientes selecionados exibiram intensa interação com a FIN, e essas interações foram dependentes da composição de cada amostra. O desenho da mistura permitiu medir as interações entre os componentes, mostrando que o KLU aumentou a capacidade da HP β CD de formar complexos de inclusão. Os ensaios cromatográficos, espectroscópicos, morfológicos e difractométricos comprovaram a estabilidade química e física do fármaco nas matrizes, mesmo quando submetidas ao estresse térmico. Dessa forma, os resultados podem orientar o desenvolvimento de sistemas de liberação tópica de FIN, mostrando, por exemplo, quais combinações e proporções de componentes podem levar a melhores resultados em termos de estabilidade e administração.

5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, H. M.; CABRAL MARQUES, H. M. Physicochemical characterization of finasteride: PEG 6000 and finasteride: Kollidon K25 solid dispersions, and finasteride: β -cyclodextrin inclusion complexes. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, v. 70, n. 3–4, p. 397–406, 2011.

CASERINI M.; RADICIONI M.; LEURATTI C.; TERRAQNI E.; IORIZZO M. PALMIERI R. Effects of a novel finasteride 0.25 % topical solution on scalp and serum dihydrotestosterone in healthy men with androgenetic alopecia. *Int J Clin Pharmacol Ther*, v.54, n.1, p.19–27, jan. 2016.

CHEN, G.; JIANG, M. *Cyclodextrin-based inclusion complexation bridging supramolecular chemistry and macromolecular self-assembly* Chemical Society Reviews, 2011.

CUNHA-FILHO, M. S. S.; MARTÍNEZ-PACHECO, R.; LANDÍN, M. Compatibility of the antitumoral β -lapachone with different solid dosage forms excipients. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 45, n. 4, p. 590–598, 2007.

DA SILVA, L. M.; MONTANARI, C. M.; SANTOS, O. M. M.; CAZEDEY, E. C. L.; ÂNGELO, M. L.; ARAÚJO, M. B. Quality evaluation of the Finasteride polymorphic forms I and II in capsules. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 105, p. 24–31, 2015.

FERREIRA-NUNES, R.; GRATIERI, T.; GELFUSO, G. M.; CUNHA-FILHO, M. Mixture design applied in compatibility studies of catechin and lipid compounds. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 149, p. 612–617, 2018.

FRELEK, J.; GÓRECKI, M.; DZIEDZIC, A.; JABŁOŃSKA, E.; KAMIEŃSKI, B.; WOJCIESZCZY, R.; LUBORADZKI, R.; SZCZEPEK, W. J.. Comprehensive spectroscopic characterization of finasteride polymorphic forms. Does the form X exist? *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 104, n. 5, p. 1650–1657, may. 2014.

MADHESWARAN, T.; BASKARAN, R.; THAPA, R. K.; RHYU, J. Y.; CHOI, H. Y.; KIM, J. O.; YONG, C. S.; YO, B. K. Design and In Vitro Evaluation of Finasteride-Loaded Liquid Crystalline Nanoparticles for Topical Delivery. *AAPS PharmSciTech*, v. 14, n. 1, p. 45–52, 4 mar. 2013.

MADY, F. M.; ALY, U. F. Experimental, molecular docking investigations and bioavailability study on the inclusion complexes of finasteride and cyclodextrins. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 11, p. 1681–1692, 2017.

MALAQUIAS, L. F. B.; SÁ- BARRETO, L. C. L.; FREIRE, D. O.; SILVA, I. C. R.; KARAN, K.; DURING, T.; LIMA, E. M.; MARRETO, R. N.; GELFUSO, G. M.; GRATIERI, T.; CUNHA-FILHO, M. Taste masking and rheology improvement of drug complexed with beta-cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin by hot-melt extrusion. *Carbohydrate Polymers*, v. 185, p. 19–26, 2018.

MONTI, D.; TAMPUCCI, S.; BURGALASSI, S.; CHETONI, P.; LENZI, C.; PIRONE, A.; MAILLAND, F. Topical formulations containing finasteride. Part I: In vitro permeation/penetration study and in vivo pharmacokinetics in hairless rat. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 103, n. 8, p. 2307-2314, 2014.

OTHMAN, A.; EVANS, J. S.; EVANS, I. R.; HARRIS, R. K.; HODGKINSON, P. Structural Study of Polymorphs and Solvates of Finasteride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 96, n. 5, p. 1380–1397, maio 2007.

PINHO, L. A. G.; SÁ- BARRETO, L. C. L.; INFANTE, C. M.; CUNHA-FILHO, M. S. S. Simultaneous determination of benzimidazole and itraconazole using spectrophotometry applied to the analysis of mixture: A tool for quality control in the development of formulations. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 159, p. 48–52, 2016.

PIRES, F. Q.; ANGELO, T.; SILVA, J. K. R.; SÁ-BARRETO, L. C. L.; LIMA, E. M.; GELFUSO, G. M.; GRATIERI, T.; CUNHA-FILHO, M. S. S.. Use of mixture design in drug-excipient compatibility determinations: Thymol nanoparticles case study. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 137, p. 196–203, 2017.

TABBAKHIAN, M.; TAVAKOLI, N.; JAAFARI, M. R.; DANESHAMOUZ, S. Enhancement of follicular delivery of finasteride by liposomes and niosomes. 1. In vitro permeation and in vivo deposition studies using hamster flank and ear models. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 323, n. 1–2, p. 1–10, 2006.