

Estudo de compatibilidade do anti-histamínico loratadina com excipientes farmacêuticos por calorimetria exploratória diferencial

Luiz Antonio Ramos (PG), Éder Tadeu Gomes Cavalheiro (PQ)*

Departamento de Química e Física Molecular, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo
Av. Trabalhador São-Carlense, 400 Centro, Caixa Postal 780, CEP: 13560-970 São Carlos, SP, Brasil

*E-mail: cavalheiro@iqsc.usp.br

Palavras Chave: anti-histamínico, loratadina, calorimetria exploratória diferencial (DSC), compatibilidade.

Introdução

Loratadina, etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]cicloheptano[1,2-b]piridino-11-ilideno)-1-piperidinocarboxilato, é um potente antialérgico e anti-histamínico triclico, não-sedativo de ação prolongada, com atividade seletiva, antagônica, nos receptores H_1 periféricos. É um derivado clorado de benzociclohepta-piridinopiperidina e tem ação broncodilatadora suave¹. A estabilidade dos princípios ativos de fármacos, assim como sua compatibilidade com excipientes presentes em suas formulações é necessária a fim de que as propriedades terapêuticas sejam mantidas. Os estudos de compatibilidade por calorimetria exploratória diferencial (DSC) podem ser utilizados para contribuir na etapa de pré-formulação de modo a prever possíveis interações físicas ou químicas entre este princípio ativo e excipientes utilizados em formulações farmacêuticas.

Neste trabalho, realizou-se o estudo de compatibilidade do anti-histamínico loratadina por DSC, visando à possibilidade de ocorrência de interações entre o fármaco e os excipientes: amido de milho, Carbopol®, celulose microcristalina, estearato de magnésio, ácido esteárico, gelatina, HPMC, lactose, manitol, PVP, PVP-P, Neosyl®, sorbitol e talco, os quais foram utilizados na preparação de uma mistura física na proporção de 1:1 (m/m) fármaco-excipiente.

Resultados e Discussão

O padrão de loratadina, grau farmacêutico, com pureza de 100,00% (Cadila Pharmaceuticals Limited) foi usada nos estudos das interações fármaco-excipiente. As misturas físicas binária foram preparadas e homogeneizadas a partir de 50 mg de cada componente, com auxílio de um gral na proporção de 1:1 (m/m) fármaco-excipiente.

As curvas DSC foram obtidas em um módulo calorimétrico DSC Q10 (TA Instruments), sob as seguintes condições experimentais: atmosfera dinâmica de N_2 com vazão de 25 mL min^{-1} ; razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, no intervalo de temperatura de 0 até $250 \text{ }^\circ\text{C}$; em cápsula de alumínio (tapadas com furo no centro) e massa de amostra de 2 mg. A célula DSC foi calibrada utilizando padrão de

índio metálico com pureza de 99,99% ($T_{\text{fusão}} = 156,6 \text{ }^\circ\text{C}$). Para a quantidade de calor empregou-se o $\Delta H_{\text{fusão}}$ do índio metálico ($28,54 \text{ J g}^{-1}$).

Nas curvas DSC do anti-histamínico loratadina observou-se um evento endotérmico a $134,3 \text{ }^\circ\text{C}$, correspondente à fusão do fármaco, apresentando valor de entalpia de $77,3 \text{ J g}^{-1}$. Nas curvas DSC correspondentes às misturas do fármaco com os excipientes observou-se que os eventos térmicos do anti-histamínico loratadina e dos excipientes citados estão nas mesmas temperaturas em que ocorrem nas curvas DSC das espécies puras. Nenhum evento adicional foi observado, sugerindo a não ocorrência de interação entre o fármaco e estes adjuvantes.

Em todos os casos houve alteração no valor da entalpia de fusão do anti-histamínico loratadina de 77 J g^{-1} para 37 J g^{-1} quando associado aos excipientes (mistura física). Este valor equivale a praticamente a metade do valor de ΔH do anti-histamínico loratadina puro, visto que se trata de misturas físicas na proporção 1:1. (m/m). A fusão do fármaco nessas misturas ocorreu de forma inalterada, apenas apresentando um pequeno abaixamento. Estas pequenas alterações estão relacionadas à presença dos excipientes na formulação, porém, não caracterizam a ocorrência de interações.

Conclusões

Os resultados obtidos usando DSC evidenciaram ausência de interações entre o anti-histamínico loratadina e os excipientes estudados: amido de milho, Carbopol®, celulose microcristalina, estearato de magnésio, ácido esteárico, gelatina, HPMC, lactose, manitol, PVP, PVP-P, sílica Neosyl®, sorbitol e talco. Os resultados sugerem que estes excipientes podem ser utilizados em formulações contendo o fármaco.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPESP (Nº processo 02/03448-8) e ao programa PROCONTES/USP.

¹ Kay, G.G.; Harris, A.G. *Clin. Expert Allergy*. **1999**, 29, 147.