



## **ESTUDO DE COMPATIBILIDADE PRÉ-FORMULAÇÃO DE CLOROQUINA E COLCHICINA POR ANÁLISE TÉRMICA**

Isabelle Lopes Carrera, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguiana

Tamara Ramos Maciel, discente de pós-graduação, Universidade Federal de Santa Maria, Campus Santa Maria

Camila Oliveira Cardoso, discente de pós-graduação, Universidade de Brasília, Campus Brasília

Marcílio Sérgio Soares da Cunha-Filho, docente, Universidade de Brasília, Campus Brasília

Guilherme Martins Gelfuso, docente, Universidade de Brasília, Campus Brasília

Sandra Elisa Haas, docente, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguiana

isabellecarrera.aluno@unipampa.edu.br

A malária é uma doença parasitária causada pelo parasita do gênero *Plasmodium*, transmitida através picada do mosquito fêmea do gênero *Anopheles*, se não for tratada pode levar à morte. A cloroquina (CQ) foi utilizada mundialmente por muitos anos como monoterapia e profilaxia para a malária em áreas endêmicas, por ser um fármaco barato, eficaz e acessível. Porém, apresenta diversos efeitos adversos e, atualmente, o principal problema relacionado a CQ é a resistência frente a cepas de *P. falciparum*. A colchicina (CC) suprime a ativação da caspase-1, que tem sido estudada para o tratamento de diversas doenças, porém demonstra efeitos graves, baixa biodisponibilidade oral e baixo índice terapêutico. Assim, a co-encapsulação da CQ e CC em sistemas nanoparticulados poderá melhorar as características físico-químicas e farmacocinéticas dos fármacos e, além disso, promover um efeito sinérgico para o tratamento da malária. Como estudo de pré-formulação, é necessário avaliar a compatibilidade química desses fármacos, para assim, realizar a co-encapsulação da CQ e CC em sistemas nanoparticulados inovadores. Portanto, o objetivo do estudo foi avaliar a compatibilidade fármaco-fármaco da CQ e CC através de análises térmicas. As análises de calorimetria diferencial de varredura (DSC) foram realizadas com a CQ e CC isolados e combinados (1:1 p/p) utilizando o equipamento calorímetro DSC-60 (Shimadzu®), equipado com cooler e acoplado a um microscópio óptico. 3 mg das amostras foram pesadas em capsulas de alumínio, seladas, e analisadas na faixa de temperatura de 25 a 230 °C, taxa de aquecimento de 10 °C/min, em atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL.min<sup>-1</sup>. Para avaliar a morfologia, as amostras foram colocadas em capsulas de platina destampadas. Foram realizados ciclos de aquecimento (25 a 230 °C) – resfriamento (até -40°C) - aquecimento (até 230 °C). A análise termogravimétrica (TGA) e análise térmica diferencial (DTA) foram realizadas utilizando o equipamento DTC-60H (Shimadzu®), com a CQ e CC isolados e combinados (1:1 p/p), em atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL.min<sup>-1</sup>. 3 mg das amostras foram analisadas em cápsulas de platina na faixa de temperatura de 25 a 500 °C, taxa de aquecimento de 10 °C/min. A curva de DTG teórica da mistura de CQ e CC foi calculada com base nas curvas experimentais dos fármacos individuais. O pico endotérmico da CC foi de 158 °C envolvendo uma entalpia de 59,1 J/g, o que coincide com a fusão do fármaco encontrada na literatura. O perfil da CQ demonstrou picos de fusão em 177,6 °C e 194,8 °C, com entalpias de 9,7 e 31,5 J/g, respectivamente, o perfil térmico encontrado para a CC é típico de uma mistura de hidratos diferentes desse fármaco. O perfil de DSC da mistura física de CQ e CC indicou uma baixa

interação térmica entre ambos. No ciclo de aquecimento-resfriamento-aquecimento demonstraram que a CC e CQ isoladas não cristalizam após a fusão inicial, permaneceram em estado amorfo mesmo a temperaturas de até  $-40^{\circ}\text{C}$ . Esse comportamento também foi observado na mistura dos fármacos, confirmando a baixa interação ente os fármacos, mesmo sob estresse térmico repetido. A decomposição da CC ocorreu após  $250^{\circ}\text{C}$  em única etapa, envolvendo uma perda de massa de 37,6%. A CQ apresentou um início de decomposição a  $270^{\circ}\text{C}$ , com uma única etapa de perda de peso de 35,3%, cerca de 5% foi na primeira perda de massa da CQ indicando a saída de água proveniente da mistura de hidratos. A curva de DTG da mistura de CQ e CC, coincide com seus perfis teóricos, porém apresentando perda de massa por decomposição  $10^{\circ}\text{C}$  antes do previsto, demonstrando uma leve perda de estabilidade a elevadas temperaturas. Considerando os resultados de manutenção do perfil de decomposição da CQ e CC, bem como, os demais achados térmicos, pode-se concluir que a CQ e CC são compatíveis e podem ser formuladas conjuntamente.

**Agradecimentos:** CAPES, FAPERGS, CNPq, UFSM, UNIPAMPA.

**Palavras-chave:** Cloroquina; colchicina; nanocápsulas; DSC; TGA.