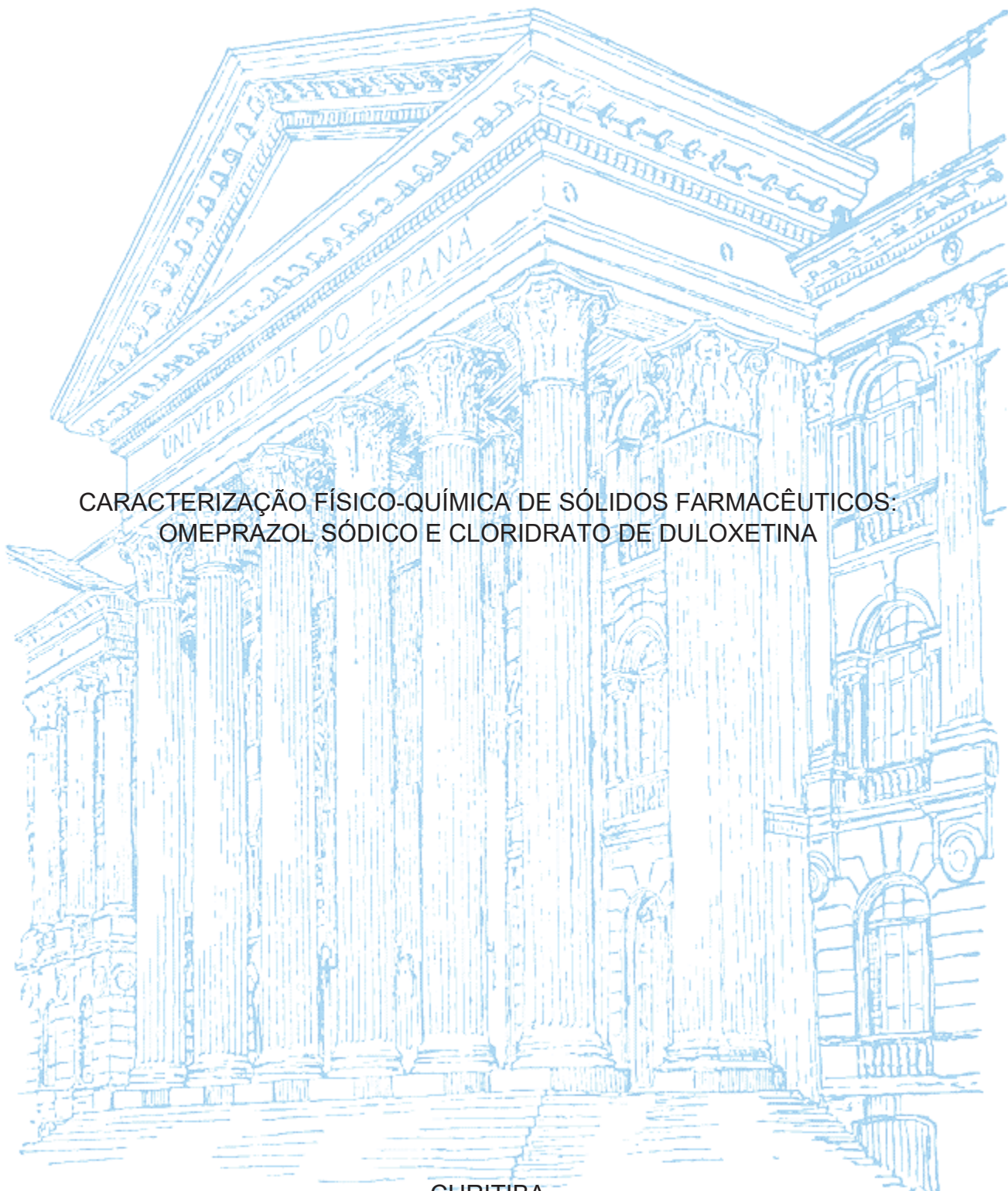


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANDRESSA VEIGA



CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE SÓLIDOS FARMACÊUTICOS:
OMEPRAZOL SÓDICO E CLORIDRATO DE DULOXETINA

CURITIBA

2022

ANDRESSA VEIGA

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE SÓLIDOS FARMACÊUTICOS:
OMEPRAZOL SÓDICO E CLORIDRATO DE DULOXETINA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Seigi Murakami

CURITIBA
2022

Veiga, Andressa

Caracterização físico-química e estudos de pré-formulação de sólidos farmacêuticos [recurso eletrônico]: Omeprazol sódico e cloridrato de Duloxetine / Andressa Veiga – Curitiba, 2022.

1 recurso online: PDF.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Seigi Murakami

1. Fármacos. 2. Excipientes. 3. Omeprazol. I. Murakami, Fabio Seigi. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 615.1



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **ANDRESSA VEIGA** intitulada: **CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE SÓLIDOS FARMACÊUTICOS: OMEPRAZOL SÓDICO E CLORIDRATO DE DULOXETINA**, sob orientação do Prof. Dr. FÁBIO SEIGI MURAKAMI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 21 de Fevereiro de 2022.

Assinatura Eletrônica
08/03/2022 12:35:14.0
FÁBIO SEIGI MURAKAMI
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
08/03/2022 19:53:41.0
JAQUELINE CARNEIRO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA)

Assinatura Eletrônica
08/03/2022 18:26:25.0
THAIS MARTINS GUIMARÃES
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
08/03/2022 14:08:50.0
ITAMAR FRANCISCO ANDREAZZA
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Paraná e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela oportunidade de formação. À Fundação de Coordenação e Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro concedido.

Ao meu orientador Prof.º Dr. Fábio Murakami, pela excelente orientação na condução do trabalho, pelos ensinamentos compartilhados, e pela compreensão e paciência diante das minhas limitações.

Ao Centro de Microscopia Eletrônica da UFPR e ao Centro de Estudos em Biofarmácia da UFPR por permitir utilizar suas instalações e equipamentos.

À Universidade Positivo, e em especial ao professor Marco Aurélio da Silva Carvalho-Filho, por disponibilizar seu laboratório e equipamentos para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas e amigos do grupo de pesquisa QUALITEC, Elisa, Aline, Gracinha, Raul, Claudia, Susana e Mariana pela amizade, companhia e convivência. Ao professor Itamar Francisco Andreazza pela convivência, pelos ensinamentos e pela disposição em ajudar sempre que necessário. À Inez, que sempre estava presente com um cafezinho e uma boa conversa.

Às minhas amigas Aline Bonetti e Mariana Fachi pela amizade e por sempre me ajudarem e apoiarem em tudo o que precisei nesta trajetória tão importante.

À minha família, que tanto amo, por todo apoio, incentivo e compreensão durante minha trajetória acadêmica. Em especial a minha mãe Dirce que esteve ao meu lado nos momentos mais difíceis.

A Alexandra Asanovna Elbakyan, criadora do site Sci-Hub, que permitiu acesso livre e gratuito a inúmeros trabalhos publicados fundamentais para o desenvolvimento e finalização deste projeto.

“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original”

Albert Einstein

RESUMO

Formas farmacêuticas sólidas representam, de modo geral, a maior porção das preparações de uso oral fabricadas pela indústria farmacêutica, por apresentarem facilidade de ingestão, dosagem correta e precisa, boa estabilidade e reprodutibilidade. São constituídas, geralmente, por excipientes em maior proporção, que auxiliam no processo de produção, proteção e biodisponibilidade do fármaco, e os Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs), também conhecidos como fármacos, que de fato exercem a função farmacológica. Os IFAs, também conhecidos como sólidos farmacêuticos, podem se apresentar em diferentes formas cristalinas, sendo classificados como amorfos ou polimorfos. Tais formas cristalinas ou amorfas podem alterar diversas características como a dissolução, estabilidade, ponto de fusão e até mesmo mecanismo de ação. Portanto, são cruciais para o desenvolvimento racional de uma nova forma farmacêutica a etapa de caracterização físico-química do IFA e estudos de pré-formulação para uma adequada seleção de excipientes, que possam ser utilizados de forma segura e que não possuam qualquer tipo interação indesejada com o fármaco na formulação final. No presente trabalho foram utilizadas técnicas instrumentais analíticas como termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial (TG/DSC), cromatografia à líquido de alta eficiência (HPLC), espectroscopia de infravermelho por reflexão difusa com transformada de Fourier (DRIFT), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e difração de raios-X de pó (XRPD) para caracterizar dois diferentes sólidos farmacêuticos: Omeprazol sódico (OMS) e cloridrato de Duloxetine (DLX). Através da DSC foi verificada a compatibilidade entre o fármaco com diferentes excipientes comumente utilizados na produção de comprimidos. As propriedades do fármaco puro foram comparadas com as de uma mistura binária fármaco-excipiente (1:1, p/p). No caso do OMS, por se tratar de um fármaco sem evento de fusão, a evidência de incompatibilidade sólido-sólido entre o fármaco e Acryl-Eze®, ácido esteárico e ácido cítrico foi observada desde a primeira etapa de decomposição na curva DSC e posteriormente confirmada por análises DRIFT e HPLC. Para a DLX a caracterização do fármaco foi realizada revelando se tratar de um polimorfo do tipo A. Já a análise por DSC permitiu a identificação do ponto de fusão ($T_{\text{pico}} = 168,93^{\circ}\text{C}$) e determinação de pureza de $98,74 \pm 0,03\%$. As curvas de termogravimetria (TG) revelaram uma perda de massa de aproximadamente 58% durante a decomposição térmica e a cinética não isotérmica revelou Energia de Ativação (E_a) estimada de $62,73 \text{ kJ mol}^{-1}$ com uma ordem de reação de zero, indicando que a decomposição térmica de DLX é constante ao longo do tempo, independentemente de sua concentração. Os resultados de compatibilidade sugerem uma interação entre DLX e excipientes selecionados (amido glicolato de sódio (SSG), croscarmelose sódica (CS), dióxido de silício coloidal (CSD), celulose microcristalina (MCC) evidenciados pelo deslocamento do ponto de fusão DLX nas curvas DSC. Através desse estudo foi possível verificar que as técnicas termo analíticas aliadas a outras técnicas instrumentais são ferramentas eficazes tanto na caracterização de fármacos quanto nos estudos de compatibilidade entre fármacos e excipientes, sendo etapas essenciais no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas.

Palavras-chave: Caracterização no Estado-sólido; Estudo de compatibilidade; Omeprazol; Análise térmica; Duloxetina; Interação no estado sólido; Fármacos; Excipientes.

ABSTRACT

Solid oral dosage forms represent the largest portion of preparations manufactured by the pharmaceutical industry, as they are easy to swallow, present precise dosage, stability, and reproducibility. They are usually constituted by excipients in greater proportion in order to help in the process of production, protection and bioavailability of the drug, and the properly Active Pharmaceutical Ingredients (APIs), which in fact exert a therapeutic function. APIs may exist in different forms, being classified as amorphous or polymorphs. Such forms can change several characteristics such as dissolution, stability, melting point and even mechanism of action. Therefore, for the development of a new dosage form, a correct drug characterization is required, as well as the selection of appropriate excipients that do not have any undesired interaction with the drug. In the present work, thermogravimetry and differential scanning calorimetry analysis (TG/DSC), High Performance Liquid Chromatography (HPLC), diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy (DRIFT), scanning electron microscopy (SEM) and X-ray powder diffraction (XRPD) techniques were used to characterize two different drugs: Omeprazole sodium (OMS) and Duloxetine hydrochloride (DLX). The DSC technique was used to verify the compatibility of API with different excipients commonly used in tablet production. The pure drug properties were compared with those binary drug-excipient mixture (1:1, w/w). In the OMS case, as it is a drug without a melting event, evidence of solid-solid incompatibility between the drug and Acryl-Eze[®], stearic acid and citric acid were observed from the first decomposition step in the DSC curve and subsequently confirmed by DRIFT and HPLC analyses. For the DLX, the characterization of the drug was performed, revealing that it was a polymorph type A. The DSC analysis allowed the identification of the melting point ($T_{\text{peak}} = 168.93^{\circ}\text{C}$) and the purity determination ($98.74 \pm 0.03\%$). The TG curves revealed a mass loss about 58% during thermal decomposition and the non-isothermal kinetics revealed an estimated E_a of $62.73 \text{ kJ mol}^{-1}$ with a zero reaction order, indicating that the thermal decomposition of DLX is constant over time, regardless of its concentration. Compatibility results suggest interaction between DLX and three selected excipients sodium starch glycolate (SSG), croscarmellose sodium (CS), colloidal silicon dioxide (CSD), microcrystalline cellulose (MCC) evidenced by the shift of the DLX melting point on the DSC curves. Through this study, it was possible to verify that thermoanalytical techniques combined with other analytical techniques are effective tools both in the characterization of drugs and in the compatibility studies between drugs and excipients, being these essential steps in the development of new pharmaceutical forms.

Keywords: Solid-state characterization; Compatibility study; Omeprazole; Thermal analysis; Duloxetine; Solid state interaction; Drugs; Excipients.

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DE LITERATURA

FIGURA 1 - ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO NOS VÁRIOS ESTÁGIOS DE DESENVOLVIMENTO	23
---	----

CAPÍTULO I

Fig. 1 DSC and TG/DTG curves of OMS obtained under synthetic air atmosphere (50 mL min ⁻¹) at a heating rate of 10 °C min ⁻¹	32
--	----

Fig. 2 DSC curves of pure OMS (A) and binary mixture of OMS with microcrystalline cellulose (B); croscarmellose sodium (C); colloidal silicon dioxide (D); starch 1500_ (E); sodium starch glycolate (F); magnesium stearate (G); sodium carbonate (H); Acryl-Eze® (I); stearic acid (J); and citric acid (K).....	33
---	----

Fig. 3 Differential DRIFT procedure for the physical mixture (H). The differential spectrum was obtained by subtraction of the pure component spectrum from that of the binary mixture.....	35
--	----

Fig. 4 Differential DRIFT spectrum of each binary mixture.....	35
---	----

Fig. 5 Chemical structures of pharmaceutical excipients which showed interaction with omeprazole sodium.....	36
---	----

Fig. 6 HPLC chromatogram of OMS (A) and OMS–excipient mixtures; microcrystalline cellulose (B); croscarmellose sodium (C); colloidal silicon dioxide (D); starch 1500_ (E); sodium starch glycolate (F); magnesium stearate (G); sodium carbonate (H); Acryl-Eze® (I); stearic acid (J); and citric acid (K).....	37
--	----

CAPÍTULO II

Fig. 1. Chemical structure of DLX.....	41
---	----

Fig. 2. SEM micrographs of DLX at (A) 1000x and (B) 4000x magnification....	42
--	----

Fig. 3. Melting point analysis of DLX: (A) initial stage; (B) final melting stage...43

Fig. 4. TG, DTG and DSC curves of DLX measured under synthetic air flow (100 mL min ⁻¹) at a heating rate of 10 K min ⁻¹	43
--	----

Fig. 5. TG kinetics curves of pure DLX measured at different heating rates. The inset shows the linear tendency and correlation of the Ozawa plots for the TG curves.....	43
--	----

Fig. 6. DSC curves of pure DLX and combined (1:1 w/w) with excipients CS, CSD, LAC, MCC, MS or SSG.....	44
--	----

Fig. 7. DSC curve of DLX measured under synthetic air flow at 100 mL min ⁻¹ and a heating rate of 2 K min ⁻¹ indicating the melting event.....	45
---	----

Fig. 8. XRD pattern of DLX.....	45
--	----

Fig. 9. DRIFT spectrum of DLX.....	46
---	----

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Table 1 DSC measurements showing T_{onset} , T_{peak} and enthalpy values of omeprazole sodium and various drug-excipient binary mixtures and HPLC data of omeprazole sodium content in different binary mixtures after 0-h and 72-h storage.....34

CAPÍTULO II

Table 1. DSC Results for DLX/Excipient (1:1 w/w) Interaction Analysis.....44

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Δm	Variação de massa
Ag	Prata
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APG	Amido pré-gelatinizado
API	<i>Active Pharmaceutical Ingredients</i>
ATR	Reflexão total atenuada
BCS	Classificação biofarmacêutica
CMC	Celulose microcristalina
CS	<i>Croscarmellose sodium</i> (Croscarmelose sódica)
CSD	<i>Colloidal Silicon Dioxide</i> (Dióxido de silício coloidal)
CO ₃	Carbonato
Cr	Cromo
Cu	Cobre
DLX	<i>Duloxetine hydrochloride</i> (Cloridrato de duloxetina)
DTG	<i>Derivative thermogravimetry</i> (Derivada termogravimétrica)
DRIFT	<i>Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy</i> (Espectroscopia de Infravermelho por reflexão difusa com Transformada de Fourier)
DRX	Difração de raios-X
DRXP	Difração de raios-X de pó
DSC	<i>Differential scanning calorimetry</i> (Calorimetria exploratória diferencial)
DXS	Dióxido de silício coloidal
Ea	Energia de ativação
EGA	Detecção de gás desprendido
EXCIP	Excipientes
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FT	<i>Fourier transform</i> (transformada de Fourier)
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier)
FWO	Flynn-Wall-Ozawa
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Cromatografia a líquido de alta eficiência)
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
IFA	Ingrediente farmacêutico ativo
IR	<i>Infrared</i> (Infravermelho)
IUPAC	União internacional de química pura e aplicada
KBr	Brometo de potássio
LAC	Lactose
MAOIs	<i>Monoamine oxidase inhibitors</i> (Inibidores da monoamino oxidase)
MCC	<i>Microcrystalline cellulose</i> (Celulose microcristalina)
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MIR	<i>Mid-infrared</i> (Infravermelho médio)
Mo	Molibdênio
MS	<i>Magnesium stearate</i> (estearato de magnésio)
N	Newton

OMS	<i>Omeprazole sodium</i> (Omeprazol sódico)
PO ₄	Fosfato
SEM	<i>Scanning Electron Microscopy</i> (Microscopia eletrônica de varredura)
SD	<i>Standard Deviation</i> (Desvio padrão)
SNRIs	<i>Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i> (Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina)
SSG	<i>Sodium Starch Glycolate</i> (Amido glicolato de sódio)
SSRIs	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i> (Inibidores seletivos de recaptação de serotonina)
TADs	<i>Tricyclic antidepressants</i> (Antidepressivos tricíclicos)
TG	Termogravimetria
TG-MS	Termogravimetria e espectrometria de massas
TMA	Termomecânica
USP	<i>United States Pharmacopeia</i> (Farmacopéia dos Estados Unidos da América)
UV	Ultravioleta
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)
w/w	<i>Weight per weight</i> (peso sobre peso)
XRD	<i>X-ray diffraction</i> (Difração de raios-X)
XRPD	<i>X-ray powder diffraction</i> (Difração de raios-X de pó)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3 REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS	19
3.2 POLIMORFISMO EM SÓLIDOS FARMACÊUTICOS	20
3.3 ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO	21
3.4 CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO	24
3.4.1 Análise Térmica	24
3.4.2 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier e reflexão difusa (DRIFT)	26
3.4.3 Difração de raios-x de pó (XRPD)	28
3.4.4 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	29
3.5 ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE ENTRE FÁRMACOS E EXCIPIENTES	30
CAPÍTULO I - Publicação Científica: Solid-State Compatibility Studies of a Drug Without Melting Point: The Case of Omeprazole Sodium	29
Abstract	30
Introduction	30
Materials and Methods	31
Materials	31
Preparation of Physical Mixtures	31
Thermogravimetric and Differential Scanning Calorimetry Analysis	31
Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy Analysis	31
High-Performance Liquid Chromatography Analysis	31
Results and Discussion	32
Thermal Analysis	32
DRIFT Analysis	33
HPLC Analysis	35
Conclusions	37
References	38

CAPÍTULO II - Publicação Científica: Thermal Analytical Approaches to Characterization and Compatibility Studies of Duloxetine Hydrochloride	41
Abstract	40
1. Introduction	40
2. Materials and Methods	41
2.1. Materials.....	41
2.2. Methods.....	41
2.2.1 Solubility.....	41
2.2.2 Scanning Electron Microscopy.....	41
2.2.3 Melting Point.....	41
2.2.4 Thermal Analysis.....	41
2.2.5 Thermogravimetric Kinetics.....	41
2.2.6 Drug - Excipient Compatibility Analysis.....	42
2.2.7 Determination of Purity.....	42
2.2.8 X-Ray Powder Diffraction Analysis.....	42
2.2.9 Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectrophotometry.....	42
3. Results and Discussion	42
3.1. Solubility.....	42
3.2. Scanning Electron Microscopy.....	42
3.3. Melting Point.....	42
3.4. Thermal Analysis.....	43
3.5. Thermogravimetric Kinetics.....	44
3.6. Drug - Excipient Compatibility Analysis.....	44
3.7. Determination of Purity.....	44
3.8. X-Ray Powder Diffraction Analysis.....	44
3.9. Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectrophotometry.....	45
References	46
4 DISCUSSÃO GERAL	50
5 CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO GERAL

Formas farmacêuticas sólidas de uso oral incluem, basicamente, pós, grânulos, cápsulas e comprimidos, sendo as mais utilizadas na prática clínica devido às suas vantagens em relação às outras formas farmacêuticas, como a facilidade da administração oral, alta estabilidade e reprodutibilidade (AULTON; TAYLOR, 2016; DEBOTTON; DAHAN, 2016).

Tais formas farmacêuticas são constituídas por sólidos farmacêuticos que são ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs), também conhecidos como princípios ativos, os quais existem em diversas formas sólidas, como polimorfos, solvatos e hidratos, sais, co-cristais e amorfos. Cada uma dessas formas possui propriedades físico-químicas únicas que impactam na solubilidade, taxa de dissolução, biodisponibilidade, estabilidade entre outras características (KADAM; CHAVAN, 2016).

A caracterização de sólidos farmacêuticos consiste na determinação das propriedades físico-químicas dos fármacos ou adjuvantes em seu estado sólido, diferindo da caracterização de fármacos em solução, visto que sólidos na forma de pó são sistemas heterogêneos constituídos de partículas com tamanho e composição variadas. Além disso, muitas propriedades exclusivas do estado sólido, como a forma cristalina, ou a interação fármaco excipiente, desaparecem quando o material é solubilizado. No entanto, a quantidade de informações obtidas por técnicas analíticas normalmente é menor quando se trata de um sólido em relação a uma solução, por esta razão a combinação de diversas técnicas geralmente é utilizada para a completa caracterização de sólidos (MUNSON, 2009).

A caracterização de sólidos farmacêuticos no estado sólido abrange tanto a caracterização de componente único, que pode ser o ingrediente farmacêutico ativo (IFA), ou excipiente, quanto a caracterização multicomponente ou da formulação. Para tanto, é necessário compreender os prós e contras das técnicas analíticas utilizadas na caracterização (LAW; ZHOU, 2017). A completa caracterização do IFA, bem como a compreensão das interações físico-químicas

com os excipientes, são necessárias para o desenvolvimento racional de formas farmacêuticas seguras, eficazes e estáveis (CHADHA; BHANDARI, 2014).

Para tanto, estudos de pré-formulação são realizados a partir da caracterização das propriedades do estado sólido, que pode ser realizada por diversas técnicas analíticas associadas como, por exemplo, através da análise térmica, utilizando as técnicas de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG) conjuntamente às técnicas de espectroscopia, como Infravermelho (IR) e Difração de Raios-X (DRX), e também utilizando-se técnicas de microscopia como a microscopia eletrônica de varredura (MEV). Essas técnicas permitem verificar características intrínsecas das substâncias e, além disso, tornam possível a investigação de diferentes formas polimórficas e graus de cristalinidade. Tais alterações podem interferir diretamente nas características físico-químicas e, conseqüentemente, na eficácia terapêutica (biodisponibilidade), qualidade e segurança do medicamento desenvolvido (SACHIN; DEODHAR; PRAKYA, 2014; LAW; ZHOU, 2017).

Diante do exposto, para o desenvolvimento racional de novas formas farmacêuticas, a etapa de caracterização dos IFAs, bem como a realização de estudos de pré-formulação para verificar a compatibilidade entre o fármaco e os excipientes a serem utilizados, são imprescindíveis para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas. Neste trabalho foram realizados estudos de pré-formulação e caracterização de dois diferentes IFAs (Omeprazol Sódico e Cloridrato de Duloxetina), verificando-se a compatibilidade de cada um deles com excipientes comumente utilizados em formas farmacêuticas sólidas, utilizando-se técnicas termo analíticas (DSC/TG) e outras técnicas analíticas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar estudos de pré-formulação e caracterização físico-química de dois fármacos modelos: omeprazol sódico e cloridrato de duloxetine.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Realizar as misturas físicas entre o fármaco e cada um dos excipientes para investigar possíveis interações no estado sólido;
- ✓ Utilizar técnicas termo analíticas para investigar a compatibilidade entre o fármaco e os excipientes;
- ✓ Realizar a caracterização físico-química do fármaco e das misturas fármaco-excipientes por diferentes técnicas analíticas;
- ✓ Analisar e comparar os resultados obtidos pelas diferentes técnicas utilizadas com os resultados obtidos por análise térmica;
- ✓ Publicar os resultados obtidos;

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

As formas farmacêuticas sólidas são as mais comumente utilizadas para administração de fármacos por via oral, sendo os comprimidos em geral a forma sólida mais utilizada. Sua popularidade decorre de diversas vantagens, como: administração de fármacos por via conveniente e segura (oral); estabilidade química, física e microbiológica; dosagem precisa do fármaco; fácil manuseio; produção massiva relativamente barata, com procedimentos robustos e com controle de qualidade; preparação elegante e de qualidade consistente (AULTON; TAYLOR, 2016).

No entanto, apesar das inúmeras vantagens, os comprimidos também podem proporcionar desvantagens, como a baixa biodisponibilidade de fármacos que apresentam baixa solubilidade e/ou propriedades ruins de absorção e instabilidade no trato gastrointestinal. Além disso, alguns fármacos podem causar efeitos irritantes locais ou, ainda, danificar a mucosa gastrointestinal. Na tentativa de mitigar tais desvantagens, possível utilizar adjuvantes, também chamados de excipientes, os quais podem auxiliar na solubilização e na liberação prolongada do fármaco evitando efeitos irritantes ao sistema digestório, na formação de filme de proteção gástrica (revestimento entérico) e diversas outras funções (AULTON; TAYLOR, 2016).

Os excipientes são usualmente os constituintes majoritários das formas de dosagem sólidas e desempenham diversas funções na formulação, desde a produção e conservação, até a liberação do IFA após sua ingestão. No entanto, os excipientes também são reconhecidos como potenciais causadores de variabilidade no produto final. A criticidade está relacionada à funcionalidade dos excipientes, que pode ser alterada pela interação com os demais componentes da formulação, e também de acordo com as condições fisiológicas após ingestão. Apesar de crescente a preocupação sobre a variabilidade dos excipientes, ainda é pouco reportado seu papel na dissolução de medicamentos (ZARMPI et al., 2017).

Os excipientes mais frequentemente utilizados em formulações sólidas são: lactose (diluente), celulose microcristalina (aglutinante/diluente), hidroxipropilmetilcelulose (aglutinante), estearato de magnésio (lubrificante), amido glicolato de sódio, croscarmelose sódica e crospovidona (superdesintegrantes) (ZARMPPI et al., 2017).

3.2 POLIMORFISMO EM SÓLIDOS FARMACÊUTICOS

Sólidos farmacêuticos são ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs), também conhecidos como princípios ativos, e existem em diversas formas sólidas, como polimorfos, solvatos e hidratos, sais, co-cristais e amorfos. Cada uma dessas formas possui propriedades físico-químicas únicas que impactam na solubilidade, taxa de dissolução, biodisponibilidade, higroscopicidade, ponto de fusão, estabilidade, compressibilidade, entre outras características.

O que define a forma sólida de cada IFA é a última etapa de síntese, chamada de cristalização. Nesta etapa, podem ser definidos determinados procedimentos que direcionam e controlam o tipo de forma sólida a ser formada. Portanto, para o preparo dos polimorfos mais adequados e estáveis de um IFA a ser utilizado em uma formulação, é necessário compreender a relação entre a forma sólida específica do IFA e seu processo de cristalização (KADAM; CHAVAN, 2016).

Polimorfismo tem origem grega (*polis* = muitos e *morf* = formas), definindo-se como a habilidade de uma substância existir em duas ou mais formas sólidas (cristalinas) que possuem diferentes arranjos (polimorfismo de empacotamento) ou conformações (polimorfismo conformacional) das moléculas na rede cristalina. Apesar da identidade química permanecer inalterada entre polimorfos, sua estrutura pode alterar sua atividade e, portanto, pode-se estabelecer uma relação entre estrutura e atividade. Como resultado do polimorfismo, as moléculas apresentam diferentes arranjos na célula unitária de seu cristal e, em decorrência disso, exibem diferentes propriedades físicas que podem alterar fundamentalmente o seu uso final na indústria farmacêutica (PUROHIT; VENUGOPALAN, 2009).

Formas cristalinas polimórficas podem exibir um ponto de transição comum em que uma forma admite se transformar reversivelmente em outra. Para tanto, a temperatura desse ponto de transição deve ser menor que o ponto de fusão do polimorfo, caso contrário, ao passar para o estado líquido, nenhuma transição cristalina poderia ser detectada (BRITTAİN, 2009).

Os polimorfos podem ser classificados em monotrópicos e enantiotrópicos, dependendo da sua estabilidade em diferentes faixas de temperatura e pressão. Se um dos polimorfos é estável em uma certa faixa de temperatura e pressão enquanto outro polimorfo é estável em outra faixa de temperatura e pressão, então os dois polimorfos são enantiotrópicos. Por outro lado, se somente um polimorfo é estável em todas as temperaturas abaixo do ponto de fusão, sendo os demais polimorfos instáveis, esses polimorfos são chamados de monotrópicos (PUROHIT; VENUGOPALAN, 2009).

Cristais polimorfos podem exibir um ponto de transição no qual uma forma é capaz de se transformar reversivelmente em outra. Tais sistemas caracterizam-se por um polimorfo considerado mais estável em determinadas condições pré-definidas e outro mais estável em diferentes condições. Estes sistemas polimórficos exibem enantiotropia e os dois polimorfos são considerados enantiótopos um do outro (BRITTAİN, 2009).

Para distinguir polimorfos enantiotrópicos de monotrópicos pode-se verificar os eventos de fusão. Enquanto a transição polimórfica endotérmica indica a presença de polimorfos enantiotrópicos, a transição exotérmica indica monotrópicos. Além da análise Calorimétrica Exploratória Diferencial (DSC), existem outras maneiras eficientes de caracterizar polimorfos como, por exemplo, difração de raios-x de monocristal e de pó, e técnicas de microscopia (PUROHIT; VENUGOPALAN, 2009).

3.3 ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO

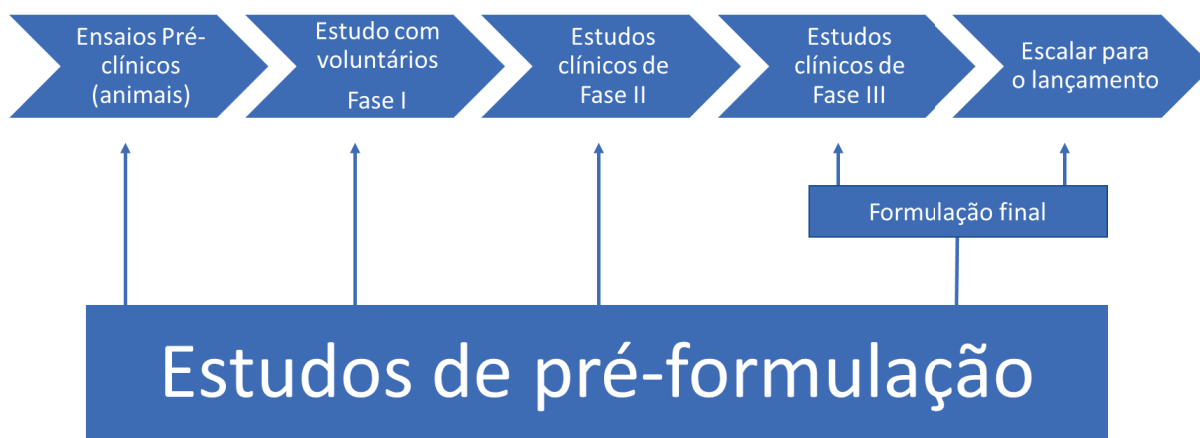
O descobrimento e ou desenvolvimento de novos medicamentos é um processo longo, complexo, caro, e com altíssima taxa de insucesso. No intuito de minimizar o desgaste durante este processo é essencial entender as

características físico-químicas dos compostos candidatos ao desenvolvimento do novo produto (TOVEY, 2018).

O estudo de pré-formulação é a primeira etapa no desenvolvimento racional de formas farmacêuticas e consiste na investigação das propriedades físicas e químicas de um fármaco, tanto isoladamente como quando combinado com excipientes. O principal objetivo é fornecer informações úteis para o desenvolvimento de formas farmacêuticas estáveis e biodisponíveis passíveis de produção em grande escala. Os ensaios realizados e, portanto, o tipo de informação gerada, depende do fármaco e da forma farmacêutica a ser desenvolvida (GOLHAR et al., 2020).

Em vários estágios durante o desenvolvimento do produto, o candidato a fármaco deve ser incorporado a formas farmacêuticas apropriadas para cada fase do estudo. Por exemplo, testes pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*, e estudos clínicos em humanos. A natureza e a composição das formulações serão diferentes em cada estágio do desenvolvimento, sendo necessários estudos de pré-formulação nas diversas etapas, conforme apresenta-se na Figura 1. É importante que a formulação escolhida para estudos clínicos em grande escala seja, na medida do possível, igual ao produto que se destina à comercialização. Pois, caso a formulação seja alterada para viabilizar a produção em grande escala, são necessários extensos ensaios clínicos comparativos para demonstrar a similaridade entre as formulações utilizadas (TOVEY, 2018; GOLHAR et al., 2020).

FIGURA 1 - ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO NOS VÁRIOS ESTÁGIOS DE DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS



FONTE: Adaptado de TOVEY (2018).

Para assegurar que as formulações sejam otimizadas para o uso pretendido, estudos de pré-formulação devem ser realizados para avaliar as características dos fármacos e dos excipientes que serão utilizados, verificando-se possíveis interações destes com o fármaco, a fim de selecionar os ingredientes apropriados. Além disso, os estudos de pré-formulação devem avaliar os possíveis efeitos das condições de preparo, fabricação e armazenamento, na estabilidade do medicamento, visando uma avaliação confiável durante o desenvolvimento, o transporte, e no uso regular pós comercialização do candidato a medicamento (TOVEY, 2018).

Os dados adquiridos nos estudos de pré-formulação também constituem uma base importante para a compreensão da potencial farmacocinética do medicamento em animais e humanos, e também de futuras oportunidades e/ou limitações para a ampliação da produção, utilizando-se novos equipamentos ou tecnologias. Para tanto, são realizados estudos laboratoriais para determinação das características da substância ativa e dos excipientes, as quais podem influenciar na formulação, nos processos e no desempenho final do medicamento. Tais como, ensaios de avaliação de: solubilidade, difusão, coeficiente de partição, permeabilidade, umidade (higroscopicidade), polimorfismo e cristalinidade, estabilidade, propriedades físico-técnicas do estado sólido, entre outras (SHAIKH et al., 2018; TOVEY, 2018).

3.4 CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO

O conhecimento das propriedades do estado sólido em um estágio inicial do desenvolvimento de medicamentos ajuda a evitar problemas de fabricação, melhora o desempenho dos medicamentos e oferece espaço para inovações (PUROHIT; VENUGOPALAN, 2009).

A caracterização de sólidos farmacêuticos consiste na determinação das propriedades físico-químicas dos fármacos ou adjuvantes em seu estado sólido e difere da caracterização de fármacos em solução, visto que sólidos na forma de pó são sistemas heterogêneos constituídos de partículas com tamanho e composição variadas. Além disso, muitas propriedades exclusivas do estado sólido, como a forma cristalina, ou a interação fármaco excipiente, desaparecem quando o material é solubilizado. No entanto, a quantidade de informações obtida por técnicas analíticas normalmente é menor quando se trata de um sólido em relação a uma solução, por esta razão a combinação de diversas técnicas geralmente é utilizada para a completa caracterização de sólidos (MUNSON, 2009).

A caracterização de sólidos farmacêuticos abrange tanto a caracterização de componente único, que pode ser o ingrediente farmacêutico ativo (IFA), ou o excipiente, quanto a caracterização multicomponente ou formulação. Para tanto, é necessário compreender os prós e contras das técnicas analíticas utilizadas na caracterização (LAW; ZHOU, 2017).

A caracterização físico-química e os estudos de compatibilidade dos fármacos e excipientes presentes em uma formulação são uma importante etapa no desenvolvimento de formulações farmacêuticas (MEIRA et al., 2019).

3.4.1 Análise Térmica

A análise térmica é definida como “um grupo de técnicas nas quais uma propriedade física de uma substância e ou seus produtos de reação é medida como função da temperatura, enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura”. Tal definição é aceita pela Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria (IONASHIRO, 2004).

As técnicas termoanalíticas mais amplamente difundidas e utilizadas são: Termogravimetria (TG), Termogravimetria Derivada (DTG), Análise Térmica Diferencial (DTA), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Análise termomecânica (TMA) e Detecção de gás desprendido (EGA). Essas técnicas permitem a obtenção de dados sobre: a variação de massa, estabilidade térmica; água livre e água ligada; pureza, ponto de fusão, ponto de ebulição, calores de transição, calores específicos, diagrama de fase, cinética da reação, estudos de catalisadores, transições vítreas e diversas outras, podendo ser utilizadas com uma abordagem multidisciplinar e com aplicações em vários setores científicos e tecnológicos (IONASHIRO, 2004).

A termogravimetria (TG) fornece informações relativas às variações de massa em função do tempo e/ou temperatura sob determinadas condições atmosféricas. É apropriada para obter parâmetros cinéticos químicos, oferecendo informações sobre as propriedades térmicas do material, e também relacionadas a fenômenos químicos, como: quimiosorção, dessolvatação, decomposição, degradação oxidativa, degradação redutiva, reações em estado sólido (IONASHIRO, 2004; SILVA; PAOLA; MATOS, 2007; DE LA FUENTE et al., 2011; DING et al., 2016).

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) analisa a diferença de energia fornecida à substância e a um material referência (termicamente estável) em função da temperatura, enquanto a substância e o material referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura. A DSC permite determinações quantitativas, estando a área dos picos relacionada com a energia envolvida no processo, sendo utilizados padrões para calibração do equipamento (BERNAL et al., 2002; IONASHIRO, 2004; SILVA; PAOLA; MATOS, 2007).

Desta forma, através da DSC é possível identificar fenômenos físicos ou químicos, como: transições cristalinas, fusão evaporação e sublimação, ou qualquer outra modificação na variação de entalpia, além de avaliar a pureza e compatibilidade entre fármaco e excipientes (BRITTAIN; BRUCE, 2006; MEIRA et al., 2019).

A técnica de DSC tem sido amplamente utilizada para a avaliação da interação entre fármacos e excipientes. Tais estudos utilizam usualmente alterações no evento de ponto de fusão para verificar a compatibilidade entre o fármaco e os excipientes (PATEL et al., 2015; TELEGINSKI et al., 2015; ATTIA; ABDEL-MOETY; ABDEL-HAMID, 2017; DING et al., 2017; LEDETI et al., 2017; MEIRA et al., 2019).

3.4.2 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier e reflexão difusa (DRIFT)

A espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) é uma ferramenta semiquantitativa, que utiliza radiação infravermelho, registrando a fração de luz incidente que é absorvida em determinado comprimento de onda. O espectro resultante caracteriza as vibrações das ligações intramoleculares, permitindo a análise da estrutura de vários materiais, fornecendo, assim, uma impressão digital química que pode ser utilizada para obter informações exclusivas sobre a estrutura. Avanços na instrumentação geraram técnicas alternativas de preparo das amostras para espectroscopia vibracional que são menos caras e trabalhosas. Tais técnicas, como ATR e DRIFT, fornecem os mesmos espectros, mas mostram menos variação quando comparadas ao método que envolve o preparo manual de pastilhas para FTIR de transmissão (BEASLEY et al., 2014; CHEN et al., 2015).

Os fótons da radiação IR são transmitidos através de uma amostra e excitam as moléculas para estados rotacionais ou vibracionais superiores. Isso resulta na absorção de alguns comprimentos de onda da luz, enquanto outros passam sem serem afetados. A estrutura molecular determina os comprimentos de onda que são transmitidos ou absorvidos, e os comprimentos de onda absorvidos promovem ligações atômicas para entrar em estados vibracionais excitados que podem ser interpretados na saída de espectro coletada por um detector. O FTIR utiliza um algoritmo matemático, transformada de Fourier (FT), para converter os dados brutos de comprimento de onda coletados em espectros. Portanto, um espectro é o produto das vibrações das ligações intramoleculares produzidas pela radiação de um feixe de infravermelho ao

passar por uma amostra e coletar os comprimentos de onda resultantes. As bandas de absorção observadas podem ser atribuídas às vibrações internas de grupos moleculares específicos, como carbonato (CO_3) e fosfato (PO_4) (BEASLEY et al., 2014).

Tradicionalmente, as amostras em pó são misturadas com KBr e uma pastilha é feita com uma prensa hidráulica. O KBr é usado para o preparo de amostras porque tem uma ampla faixa espectral, não possuindo comprimentos de onda significativos na região do IR médio (MIR) e produzindo um disco liso e transparente quando misturado com um sólido em pó (CHEN et al., 2015). Mudanças na estrutura molecular de compostos são detectadas pelo FTIR porque os diferentes raios iônicos dos substituintes causam mudanças nos ambientes dos grupos moleculares, resultando em alterações nos modos de vibração característicos que são refletidos em seus espectros de absorção no infravermelho (STUART, 2004; CHEN et al., 2015).

A técnica de preparo para análises de DRIFT é comumente usada em química para amostras sólidas e em pó. Quando as amostras são penetradas com um feixe de infravermelho, existem dois tipos de energia refletida geradas: refletância especular e difusa. A refletância especular ocorre na superfície da amostra e não tem interação absorptiva com a amostra, enquanto a refletância difusa resulta da penetração na amostra interagindo com as partículas da amostra. A refletância difusa contém a informação espectral da absorção de IR. O acessório DRIFT otimiza a captação da energia difusa refletida, ao mesmo tempo em que minimiza a energia especular refletida (STUART, 2004; BEASLEY et al., 2014).

A técnica de preparo DRIFT ainda exige que as amostras sejam misturadas ao KBr, mas evita a peletização com prensa hidráulica. Os resultados do DRIFT podem ser afetados adversamente por problemas decorrentes de diferenças de tamanho de partícula e comprimentos de onda de infravermelho incidentes. Para compensar tais problemas, as amostras são misturadas com KBr a fim de obter espectros DRIFT precisos na região de 1200 e 400 cm^{-1} da região do infravermelho médio (MIR). A técnica DRIFT pode resultar no aumento da resolução dos espectros e redução da interferência das bandas de água em comparação com as técnicas de transmissão (BEASLEY et al., 2014).

3.4.3 Difração de raios-x de pó (XRPD)

Os raios-x ocupam a parte do espectro eletromagnético com comprimentos de onda entre 10^{-7} e 10^{-11} m. Na cristalografia em geral utiliza-se a medida em Å onde $1 \text{ \AA} = 10^{-10}$ m, então essa faixa é normalmente expressa de $1000 - 0,1 \text{ \AA}$. A extremidade superior dessa faixa, raios-x “moles” ou suaves, não é útil no contexto cristalográfico, sendo utilizada somente a região de raios-x “duros” ou fortes e de alta energia, situada entre $0,5 - 2,0 \text{ \AA}$ (STOREY; YMÉN, 2011).

Em laboratório, usualmente, os raios-x são gerados utilizando-se um tubo selado contendo um filamento aquecido (o cátodo) como fonte de elétrons, que são então acelerados através de uma tensão de 40-50 kV e atingem um alvo (o ânodo) que é geralmente Cu, Mo, Cr ou Ag. Cada um desses alvos produz um espectro de raios-x característico (STOREY; YMÉN, 2011).

A difração ocorre quando a luz é espalhada por uma matriz periódica com ordem de longo alcance, produzindo interferência construtiva em ângulos específicos. Os átomos em um cristal são periodicamente dispostos e, portanto, difratam a luz. O comprimento de onda dos raios-x é semelhante à distância entre os átomos, e esses princípios são aplicados nas técnicas de XRPD para elucidar a natureza cristalina dos materiais (CHAUHAN, 2014).

Desta forma, quando um feixe de raios-x incide na amostra, uma fração será dispersa em todas as direções pelos elétrons, que estão relacionados a cada átomo ou íon presente na trajetória do feixe, determinando, assim, a estrutura intrínseca do cristal de acordo com o ângulo que foi desviado na análise. Quando a dispersão do feixe tem o mesmo comprimento de onda do feixe incidente, a interferência é construtiva e satisfaz a Lei de Bragg, a qual expressa uma relação matemática em relação a este desvio (SKOOG; HOLLER; CROUCH, 2017).

Os feixes difratados geram difratogramas, os quais fornecem informações quanto às propriedades fundamentais dos materiais no estado cristalino, bem

como das características da unidade celular do cristal e sua simetria (SKOOG; HOLLER; CROUCH, 2017).

Em ciências farmacêuticas, a difração de pó é tão importante quanto a difração de cristal único para a caracterização no estado sólido. Em linhas gerais, os pós farmacêuticos podem ser classificados como pós microcristalinos, compostos por micro cristais com dimensões máximas de cerca de 1 μm , e pós amorfos, nos quais as partículas não possuem ordem de longo alcance e, portanto, não fornecem picos de difração de Bragg no feixe de raios-x. E, sabe-se que existem muitas situações intermediárias entre os pós cristalinos e amorfos (STOREY; YMÉN, 2011). No caso de materiais amorfos, como o vidro, que não possuem matriz periódica com ordem de longo alcance, não produzem nenhum pico significativo no padrão de difração (CHAUHAN, 2014).

3.4.4 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A microscopia óptica é mais limitada em sua faixa de magnificação (2.000 x), enquanto a microscopia eletrônica de varredura pode ser empregada a níveis elevados de magnificação (250.000 x). Apesar desta diferença, as duas técnicas se apresentam eficazes na caracterização de materiais polimórficos e solvatos (BRITTAIN, 2009; STOREY; YMÉN, 2011).

A imagem eletrônica da microscopia eletrônica de varredura (MEV) é formada pela incidência de um feixe de elétrons sobre a amostra, transmitindo o sinal do detector para uma tela catódica onde a varredura está sincronizada com aquele feixe incidente. A imagem gerada a partir do sinal captado na varredura eletrônica de uma superfície pode apresentar diferentes características, uma vez que a imagem resulta da amplificação de um sinal obtido de uma interação entre o feixe eletrônico e o material da amostra. Este sinal pode apresentar níveis elevados de magnificação auxiliando na caracterização de materiais polimórficos e solvatos (DUARTE et al., 2003; BRITTAIN, 2011).

A MEV é uma técnica utilizada em várias áreas do conhecimento. Além de permitir a identificação morfológica a partir da obtenção de informações acerca das formas dos cristais, ou seja, os hábitos das estruturas cristalinas,

também possibilita uma avaliação qualitativa e quantitativa de cristais através da observação da homogeneidade e determinação do tamanho e forma das partículas (MURAKAMI et al., 2009).

3.5 ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE ENTRE FÁRMACOS E EXCIPIENTES

O desenvolvimento de novas formulações deve levar em consideração a variabilidade nas propriedades dos insumos utilizados. Especificamente, a variabilidade entre os fabricantes deve ser considerada, tanto para os IFAs quanto para os excipientes. Portanto, a caracterização no estado sólido de IFAs e a avaliação da compatibilidade entre o fármaco e os excipientes são essenciais (ZARMPI et al., 2017).

Os estudos de compatibilidade fármaco-excipiente tratam das interações físicas e químicas entre o fármaco e os excipientes e são essenciais para os estudos de pré-formulação (SHAIKH et al., 2018). Tais estudos de caracterização e compatibilidade são realizados utilizando-se diversas técnicas para avaliação das características físico-químicas das formulações. As técnicas mais comumente utilizadas são calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), difração de raios-x de pó (XRPD), espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), e microscopia eletrônica de varredura (MEV) (MONAJJEMZADEH et al., 2009; TELEGINSKI et al., 2015; LEDETI et al., 2017; MEIRA et al., 2019).

Interações entre fármacos e excipientes nem sempre são consideradas incompatibilidades. Para tanto, são necessárias análises com diferentes técnicas a fim de confirmar a incompatibilidade ou estabilidade do fármaco na formulação (MEIRA et al., 2019).

CAPÍTULO I

Estudos de compatibilidade no estado sólido de um fármaco sem ponto de fusão: O caso do Omeprazol sódico

PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA: Veiga, A., Oliveira, P.R., Bernardi, L.S. et al. Solid-state compatibility studies of a drug without melting point. *J Therm Anal Calorim.* 131, 3201–3209 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10973-017-6756-8>



Solid-state compatibility studies of a drug without melting point

The case of omeprazole sodium

Andressa Veiga¹ · Paulo R. Oliveira² · Larissa S. Bernardi² · Cassiana Mendes³ ·
 Marcos A. S. Silva³ · Maximiliano S. Sangoi⁴ · Paulo R. Janissek⁵ ·
 Fábio S. Murakami¹

Received: 10 July 2017 / Accepted: 28 September 2017 / Published online: 12 October 2017
 © Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 2017

Abstract In preliminary pre-formulation studies, the evaluation of solid-state interactions between an active pharmaceutical ingredient and different excipients is essential to guarantee the quality of the final product. Studies of drug–excipient compatibility represent an important phase in the development of all dosage forms. In this study, to evaluate the possible solid-state interaction from thermal events other than the usual melting point, physical mixtures (1:1, w/w) of a model drug without melting point (omeprazole sodium) and a number of pharmaceutical excipients were investigated. Differential scanning calorimetry (DSC), differential diffuse reflectance infrared Fourier transform (DRIFT) and high-performance liquid chromatography (HPLC) methods were used. The properties of the pure drug were compared with those of a binary drug–excipient mixture (1:1; w/w). Evidence of solid–solid incompatibility of omeprazole sodium and Acryl-Eze[®], stearic acid and citric acid was observed from

the first decomposition step in the DSC curve and subsequently confirmed by DRIFT and HPLC analyses.

Keywords Drug without melting point · Omeprazole sodium · Pharmaceutical excipients · Solid-state interactions · Compatibility studies

Introduction

Characterization of solid-state properties at an early stage, using appropriate analytical methodologies, is a prerequisite in the development of solid dosage forms from both scientific and regulatory points of view. Variations in the physicochemical properties of the active pharmaceutical ingredient (API) may have an impact at the therapeutic, manufacturing, commercial and legal levels [1, 2]. In the pre-formulation studies of new solid dosage forms, it is essential to have readily available knowledge of the physicochemical properties of the active component and excipients. The excipients are pharmacologically inert, but they can interact with drugs in the dosage form (solid-state incompatibilities) and may affect product stability in physical aspects such as organoleptic properties, dissolution slow down or chemically by causing drug degradation [3]. The inadequate use of pharmaceutical excipients in solid oral dosage forms can cause serious biopharmaceutical implications, modifying the release mechanism and absorption characteristics as well as the bioavailability [2, 4–6]. Differential scanning calorimetry (DSC) has been increasingly used for quick evaluation of possible incompatibility through comparison of the melting point of pure substances with those obtained from a 1:1 (w/w) binary mixture [7–9]. The novelty of this work is to evaluate the possible solid-state interaction using differential scanning

✉ Fábio S. Murakami
 fsmurakami@gmail.com

¹ Department of Pharmacy, Federal University of Paraná, Av. Prof. Lothário Meissner, 632, Jardim Botânico, Curitiba, PR 80210-170, Brazil

² Post Graduation Program in Pharmaceutical Sciences, Universidade Estadual do Centro Oeste - UNICENTRO, Guarapuava, PR 85040-080, Brazil

³ Quality Control Laboratory, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-900, Brazil

⁴ Laboratory of Quality Control and Pharmaceutical Analysis, Faculty of Pharmacy, Federal University of Rio de Janeiro, Macaé, RJ 27930-560, Brazil

⁵ Positivo University – UP, Pedro R. Prof. Viriato Parigot de Souza, Curitiba, PR 5300 - 81280-330, Brazil

calorimetry measurements with a model drug without melting point, in this case omeprazole sodium.

In addition, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) is a valuable tool in verifying the existence of the solid–solid interactions [10–16]. High-performance liquid chromatography (HPLC) is commonly used to identify chemical interaction (incompatibility) which is evidenced through a loss of drug content and increasing amounts of degradation products [3, 12, 17, 18].

Omeprazole sodium monohydrate (OMS, $C_{17}H_{18}N_3 \cdot NaO_3S \cdot H_2O$), 5-methoxy-2-[(RS)-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl) methyl] sulfinyl]-1H-benzimidazole sodium monohydrate, is a potent non-reversible inhibitor of the gastric proton pump enzyme $H^+ / K^+ - ATPase$. It is widely used for the prophylaxis and treatment of gastroduodenal ulcers and for the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux. OMS is lipophilic and a weak base with a pK_{a1} of 7.07 and pK_{a2} of 14.73, and it is degraded when not protected against gastric acid conditions [19, 20], and does not have a melting point [20]. Studies have shown that moisture, temperature, organic solvents, metal ions and some degree of light decrease the stability of omeprazole and should be avoided in pharmaceutical formulations [21–23].

Thus, the aim of this study was to investigate possible solid–solid incompatibilities of a drug without melting point, OMS, with a range of commonly used pharmaceutical excipients by means of DSC, DRIFT and HPLC.

Materials and methods

Materials

The omeprazole sodium monohydrate (bulk material) was kindly donated by Eurofarma (São Paulo—Brazil). The pharmaceutical excipients tested in the compatibility studies were: microcrystalline cellulose (Microcel[®] 200) and croscarmellose sodium (Solutab[®]) obtained from Blanver (São Paulo—Brazil); stearic acid from Mallinckrodt (St. Luis—U.S.A); colloidal silicon dioxide (Aerosil[®]) from Galena (Campinas—Brazil); magnesium stearate from Valdequímica (São Paulo—Brazil); sodium carbonate from Lafan (Várzea Paulista—Brazil); citric acid from Nuclear (Diadema—Brazil); sodium starch glycolate from J. Rettenmaier & Söhne (Holzmühle—Germany); and methacrylic acid copolymer of type C (Acryl-Eze[®]) and starch 1500[®] kindly donated by Colorcon (Cotia—Brazil).

Preparation of physical mixtures

The compatibility study was performed using a physical mixture of OMS and excipients in equal amounts (1:1;

w/w). The physical mixtures were prepared by gently mixing the components in an agate mortar with a spatula at room temperature. The binary mixture was kept in amber glass vials and submitted to thermal, spectroscopic and chromatographic analysis.

Thermogravimetric and differential scanning calorimetry analysis

The TG/DTG curves of OMS were obtained on a Shimadzu thermobalance TGA-60 (Kyoto, Japan), under synthetic air atmosphere with the flow rate of 50 mL min^{-1} . Approximately 5 mg of sample was placed in platinum crucibles and heated from 30 to $800 \text{ }^\circ\text{C}$ at a heating rate of $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. The equipment was previously calibrated with a calcium oxalate calibration standard.

The DSC measurements of OMS, each excipient and all binary mixtures were taken using a Shimadzu DSC-60 cell (Kyoto, Japan). Approximately 3 mg of the samples was weighed out and placed in a sealed aluminum pan. The curves were obtained from 30 to $300 \text{ }^\circ\text{C}$ at a heating rate of $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ under synthetic air atmosphere with the flow rate of 50 mL min^{-1} . The DSC cell was previously calibrated with an indium calibration standard (mp $158.1 \text{ }^\circ\text{C}$; $\Delta H_{\text{fusion}} = 28.54 \text{ J g}^{-1}$).

Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy analysis

The DRIFT spectra were recorded using a Shimadzu spectrometer, model FTIR Prestige (Kyoto, Japan), over the wavenumber range of $4000\text{--}400 \text{ cm}^{-1}$, using a nominal resolution of 4 cm^{-1} and averaging of 32 scans. The pure omeprazole sodium and all binary mixture were diluted with approximately 2% spectroscopic grade potassium bromide (KBr) (w/w). A background spectrum was obtained for each experimental condition. In order to evaluate band shift on the spectrum of the physical mixture, a factored subtraction of each pure component spectrum was performed. Before performing the subtraction, all spectra were normalized by Kubelka–Munk model. The data processing was performed by using GRAMS/32 version 4.04 software (Galactic Industries Corporation, Salem, NH, USA).

High-performance liquid chromatography analysis

The HPLC analysis was performed on a Shimadzu LC-10A system (Kyoto, Japan). The method was based on the literature and validated in the laboratory [17]. Briefly, the experiments were carried out in a reversed-phase $C_{18}A$ Merck column ($150 \text{ mm} \times 4 \text{ mm i.d.}$, $5\text{-}\mu\text{m}$ particle size) with a mobile phase comprised of phosphate buffer (pH

7.4; 50 mM)—acetonitrile (70:30; v/v) eluted isocratically at a flow rate of 1.5 mL min^{-1} with UV detection at 280 nm. The HPLC system was operated at $40 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$, and the injection volume was $20 \text{ }\mu\text{L}$ for all standards and samples. Data acquisition was performed using CLASS-VP software by measurement of detected peak areas.

The sample solutions were prepared by accurately weighing about 200 mg of the binary mixture (equivalent to 100 mg of OMS), transferred to individual 250-mL amber volumetric flasks, dissolved with 150 mL of phosphate buffer (pH 11.0; 50 mM), sonicated for 10 min and diluted to volume with the same buffer. A 5 mL aliquot of this solution was diluted with mobile phase in a 100-mL volumetric flask, to obtain a final concentration of $20 \text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$ of OMS. All solutions were stored protected from light.

Results and discussion

Thermal analysis

The TG/DTG and DSC curves of pure omeprazole sodium are given in Fig. 1. The DSC curve shows an endothermic peak corresponding to the dehydration process of OMS ($T_{\text{onset}} = 127.26 \pm 0.50 \text{ }^\circ\text{C}$; $T_{\text{peak}} = 147.07 \pm 0.50 \text{ }^\circ\text{C}$ and $\Delta H = 115.09 \pm 0.27 \text{ J g}^{-1}$). The additional exothermic peak ($T_{\text{onset}} = 198.42 \pm 0.42 \text{ }^\circ\text{C}$; $T_{\text{peak}} = 212.87 \pm 1.93 \text{ }^\circ\text{C}$ and $\Delta H = -247.31 \pm 1.90 \text{ J g}^{-1}$) corresponds to the decomposition process. The first mass loss observed in the TG/DTG curve refers to the release of crystallization water ($\Delta m \sim 6.6\%$) in a distinct way between 120 and $165 \text{ }^\circ\text{C}$. The additional mass loss events are related to the decomposition from $194 \text{ }^\circ\text{C}$ to $800 \text{ }^\circ\text{C}$. Ignition ($\Delta m \sim 50\%$) occurs between 500 and $600 \text{ }^\circ\text{C}$ with $\text{DTG}_{\text{peak}} = 569.60 \text{ }^\circ\text{C}$. Although

omeprazole sodium is a typical pure crystalline substance, this drug does not exhibit a melting point [20].

The selection of adequate pharmaceutical excipients in the pre-formulation studies was based on the drug physicochemical characteristics and the compatibility with other components. Nowadays, a large number of excipients are available on the market and it is known that the same active substance when produced with different excipients can cause serious biopharmaceutical implications, such as modifying the dissolution mechanism, absorption characteristics and bioavailability [5].

Differential scanning calorimetry has been exhaustively used in pharmaceutical applications, particularly in relation to the evaluation of drug–excipient interactions [7, 14, 24, 25].

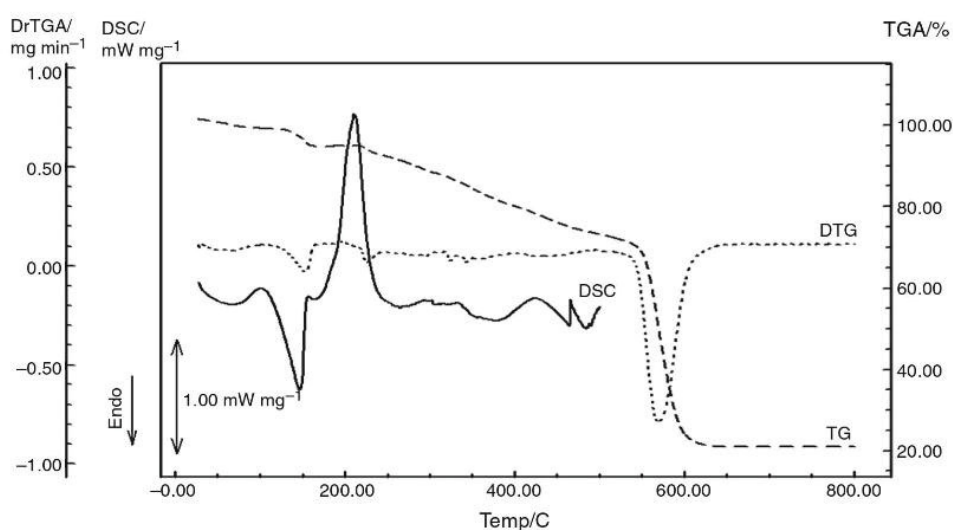
Through this technique, it is assumed that the thermal properties (melting point) of blends are the sum of the individual components if the components are compatible with each other. An absence, a significant shift in the melting of the components or appearance of a new exo-/endothermic peak and/or variation in the corresponding enthalpies of reaction in the physical mixture indicates incompatibility [3, 8, 9].

The DSC curves of OMS and all binary mixtures (1:1; w/w) are demonstrated in Fig. 2. The thermoanalytical curves of the mixtures can be considered as a superposition of the curves of the drug and each excipient. The data obtained are given in Table 1.

Usually many studies reported DSC compatibility investigations through changes in the melting event of the active pharmaceutical ingredient; however, a compatibility study using a drug without melting point has not yet been described [7–9, 14, 16, 24, 25].

In this case, since omeprazole sodium has no melting event [20], the possible solid–solid interactions was

Fig. 1 DSC and TG/DTG curves of OMS obtained under synthetic air atmosphere (50 mL min^{-1}) at a heating rate of $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$



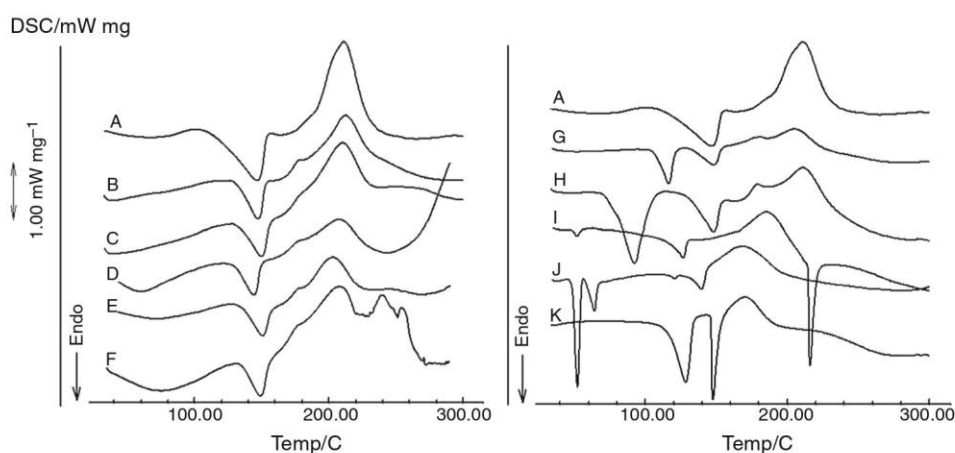


Fig. 2 DSC curves of pure OMS (A) and binary mixture of OMS with microcrystalline cellulose (B); croscarmellose sodium (C); colloidal silicon dioxide (D); starch 1500[®] (E); sodium starch

glycolate (F); magnesium stearate (G); sodium carbonate (H); Acryl-Eze[®] (I); stearic acid (J); and citric acid (K)

evaluated using the exothermic degradation event, by searching appearance, shift, disappearance or variations in the relevant enthalpy values.

The DSC curves labeled B, C, D, E, F, G and H correspond to the mixtures of OMS and microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, starch 1500[®], sodium starch glycolate, magnesium stearate and sodium carbonate, respectively. In these mixtures, it was observed that the thermal profile of the drug did not undergo significant changes. Some broadening of the peaks leading to changes in the onset and peak temperatures occurs simply due to the physical mixing of the components and does not indicate interactions with these excipients.

Moreover, the DSC curves I, J and K correspond to the binary mixtures with Acryl-Eze[®], stearic acid and citric acid, respectively. The DSC curves showed differences in the thermal behavior of OMS, more specifically, in the exothermic event characteristic of the decomposition process. The degradation temperatures of the drug in these binary mixtures were significantly shifted to a lower range, showing a probable solid–solid interaction.

In the OMS–stearic acid mixture (Fig. 2J), it was observed that the exothermic event (decomposition) have greatly shifted the onset and peak temperature as follows: $T_{\text{onset}} = 198.42$ °C and $T_{\text{peak}} = 212.87$ °C to $T_{\text{onset}} = 144.30$ °C and $T_{\text{peak}} = 168.37$ °C, indicative of solid–solid interaction. In fact, incompatibility was also observed for binary mixtures of Acryl-Eze[®] ($T_{\text{onset}} = 117.00 \pm 1.20$ °C; $T_{\text{peak}} = 127.09 \pm 0.25$ °C) and citric acid ($T_{\text{onset}} = 120.54 \pm 1.36$ °C; $T_{\text{peak}} = 147.44 \pm 0.52$ °C (Table 1).

By comparison, the DSC curves of physical mixture using magnesium stearate, the differences in the enthalpies

of the dehydration peak and the decomposition peak were visible lower. In fact, it must consider that magnesium stearate is useful raw material for lubricating properties in capsules and tablets in pharmaceutical industry, and normally is a mixture of magnesium salts of different fatty acids (mainly stearic acid and palmitic acid). Both stearic and palmitic acids give endothermic melting event in temperature approximately 60–70 °C and thus may be effect the T_{onset} and the enthalpy's values of the drug on this binary mixtures [26].

Several works have been described compatibility studies using magnesium stearate, and a similar behavior was noted by Bertol et al. and Peres-Filho et al. [27, 28].

It was carefully observed if changes on the endothermic (dehydration) event could be used as an indicative solid–solid interaction. However, Fig. 2 and Table 1 show that the endothermic T_{onset} and T_{peak} for citric acid were very close to the OMS and, for stearic acid, it was dislocated in about only ± 6 °C, making difficult the prediction of an interaction or incompatibility. Only for Acryl-Eze[®] the interaction was evident. Thus, for OMS, only the decomposition exothermic event should be used for compatibility studies; however, for other drugs, other events could be useful.

DRIFT analysis

Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy (DRIFT) was used as a supplementary technique to investigate the drug–excipient interaction and to confirm the results obtained from the thermal analysis. DRIFT was applied in this study because it is the most suitable technique of the nondestructive spectroscopic methods and has become an attractive method in the analysis of

Table 1 DSC measurements showing T_{onset} , T_{peak} and enthalpy values of omeprazole sodium and various drug–excipient binary mixtures and HPLC data of omeprazole sodium content in different binary mixtures after 0-h and 72-h storage

Samples	Endothermic event*			Exothermic event*			OMS content (HPLC**)		
	$T_{\text{onset}}/^{\circ}\text{C} \pm \text{SD}$	$T_{\text{peak}}/^{\circ}\text{C} \pm \text{SD}$	Enthalpy $\Delta H/\text{J/g} \pm \text{SD}$	$T_{\text{onset}}/^{\circ}\text{C} \pm \text{SD}$	$T_{\text{peak}}/^{\circ}\text{C} \pm \text{SD}$	Enthalpy $\Delta H/\text{J/g} \pm \text{SD}$	0 h/% $\pm \text{RSD}$	72 h/% $\pm \text{RSD}$	
Pure drug									
(A)—OMS	127.26 \pm 0.50	147.07 \pm 0.50	115.09 \pm 0.27	198.42 \pm 0.42	212.87 \pm 1.93	-247.31 \pm 1.90	100.9 \pm 0.15	100.3 \pm 0.12	
Drug–excipient									
(B)—microcrystalline cellulose	130.29 \pm 1.68	150.18 \pm 1.14	54.46 \pm 1.30	199.23 \pm 0.52	213.53 \pm 0.92	-138.93 \pm 1.61	99.5 \pm 0.05	99.3 \pm 0.44	
(C)—croscarmellose sodium	126.57 \pm 1.25	148.30 \pm 1.85	56.30 \pm 0.73	197.21 \pm 0.94	210.60 \pm 0.43	-144.68 \pm 1.04	100.9 \pm 0.17	99.6 \pm 0.27	
(D)—colloidal silicon dioxide	131.65 \pm 0.54	145.86 \pm 1.47	50.50 \pm 0.67	197.30 \pm 0.96	208.33 \pm 1.25	-125.54 \pm 1.66	100.7 \pm 0.08	100.3 \pm 0.17	
(E)—starch 1500®	130.70 \pm 1.23	149.24 \pm 1.57	50.40 \pm 0.69	196.39 \pm 1.11	209.29 \pm 0.98	-125.18 \pm 1.18	100.2 \pm 1.40	99.8 \pm 0.19	
(F)—sodium starch glycolate	131.47 \pm 1.07	148.47 \pm 0.87	61.37 \pm 1.20	194.26 \pm 1.09	206.67 \pm 1.92	-115.58 \pm 0.83	100.8 \pm 0.58	100.9 \pm 0.18	
(G)—magnesium stearate	133.10 \pm 1.63	148.29 \pm 0.35	30.99 \pm 0.75	192.36 \pm 1.30	204.45 \pm 0.85	-68.33 \pm 0.89	100.1 \pm 0.32	99.7 \pm 0.15	
(H)—sodium carbonate	134.00 \pm 0.62	147.18 \pm 1.67	65.08 \pm 0.74	196.48 \pm 1.39	211.81 \pm 0.63	-167.44 \pm 1.65	99.9 \pm 0.23	99.6 \pm 0.27	
(I)—Acryl-Eze®	117.00 \pm 1.20	127.09 \pm 0.25	26.01 \pm 1.90	134.61 \pm 0.92	183.02 \pm 1.12	-141.61 \pm 1.62	100.4 \pm 0.58	91.0 \pm 0.52	
(J)—stearic acid	129.16 \pm 1.73	140.15 \pm 0.45	38.88 \pm 1.29	144.30 \pm 0.53	168.37 \pm 0.55	-91.16 \pm 0.49	100.8 \pm 0.95	81.9 \pm 0.25	
(K)—citric acid	120.54 \pm 1.36	147.44 \pm 0.52	46.01 \pm 0.36	140.74 \pm 0.49	170.21 \pm 0.21	-77.54 \pm 0.76	100.3 \pm 0.20	72.0 \pm 0.55	

* Mean of three DSC measurements

** Mean of three replicates

Bold value indicates the degradation of the drug with this excipients

pharmaceutical solids, since the materials are not subject to thermal or mechanical energy during sample preparation, thereby preventing solid-state transformations [3, 29].

For the binary mixtures, which present compatibility according the DSC results, the FTIR spectra is a superposition of the individual ones without absence, shift or broadening in the vibration bands of OMS. Therefore, it confirms the absence of physical or chemical interactions between omeprazole sodium and the corresponding excipients.

The spectra of the drug and all excipients used in this study were collected for pure compounds as well for binary mixtures (1:1; w/w). An additional so-called differential method was carried out using the scaled subtraction function of the GRAMS software. In differential treatment, the spectra of the pure substances (drug or excipient) were subtracted from that of the corresponding binary mixture, and the resulting spectrum was analyzed to verify the existence of a residual band that would be assigned as evidence of an interaction. Differential analysis offers a greater potential in this experiment since in the absence of interaction all bands are suppressed in the resultant spectrum [3, 16, 30].

The DRIFT spectra of OMS, individual excipients and all binary mixtures were obtained. Evidence of interactions was investigated using the most important functional groups of OMS. Characteristic bands (Fig. 3) of benzimidazole and pyridyl rings at 1643–1600 cm^{-1} , corresponding to the stretching vibrations of C=C–N and S–C=N, along with benzimidazole –O–CH₃ stretching between 1214 and 1191 cm^{-1} and sulfoxide group vibration (S=O) at 1155 cm^{-1} .

A differential DRIFT procedure is demonstrated in Fig. 3 for OMS with sodium carbonate. No significant residual band was found in the differential spectrum

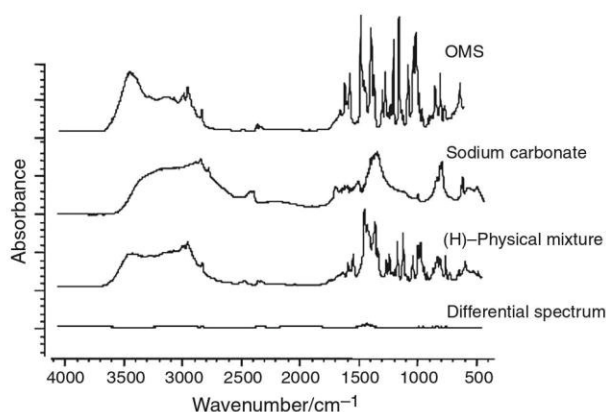


Fig. 3 Differential DRIFT procedure for the physical mixture (H). The differential spectrum was obtained by subtraction of the pure component spectrum from that of the binary mixture

obtained by scaled subtraction of the pure OMS spectrum from that obtained for the physical mixture.

All of the differential spectra obtained for the binary mixtures are shown in Fig. 4. It can be observed that the spectra B, C, D, E, F and G represent the results obtained for the mixtures which had no drug–excipient interaction. There is no evidence of residual bands; smooth differential spectra were obtained.

On the other hand, an incompatibility was found for the systems with Acryl-Eze[®] (I), stearic acid (J) and citric acid (K) (Fig. 4). There are clear residual bands found on the spectra between 3400 and 3100 cm^{-1} (OH acid group), and the more intense ones in the region 1700–1200 cm^{-1} relate to the involvement of the acid groups present in these excipients.

The vibrational bands are in agreement with the compound structures given in Fig. 5, evidencing the acid characteristic of these excipients. The infrared region 1750–1650 cm^{-1} arises from stretching of the C=O bond of the carboxylic acids. The residual peaks in the differential spectra (J) between 2900 and 2700 cm^{-1} are related to the stronger absorption of the aliphatic chain C–H in the stearic acid. The results obtained from the DSC were confirmed by infrared spectroscopy evidencing interaction with the acid excipients. Neither method appears to have sufficient sensitivity to detect the impurities. Thus, HPLC investigations were carried out.

HPLC analysis

Proton pump inhibitors are unstable at low pH. OMS degradation is acid catalyzed, and the degradation rate decreases as the pH is increased [18]. In aqueous media,

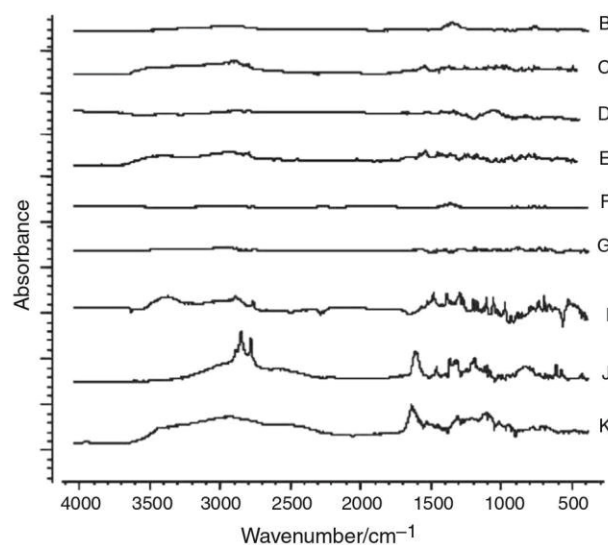
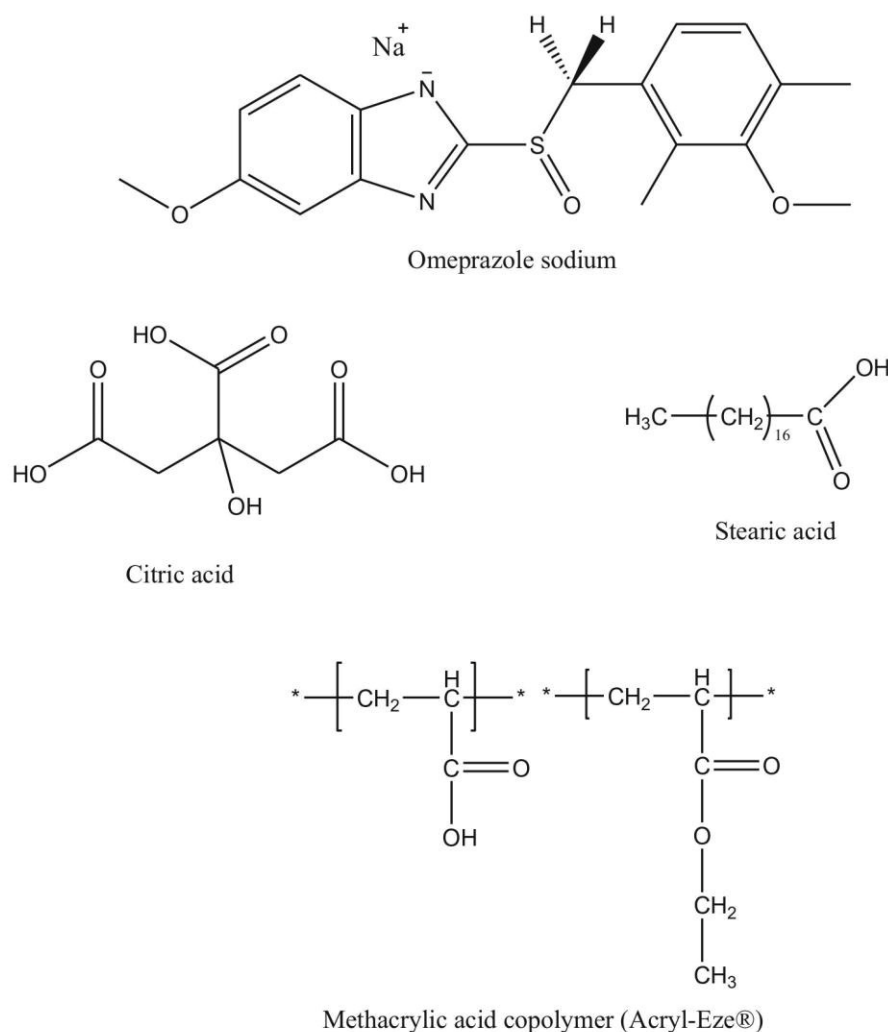


Fig. 4 Differential DRIFT spectrum of each binary mixture

Fig. 5 Chemical structures of pharmaceutical excipients which showed interaction with omeprazole sodium



the degradation rate proceeds with a half-life of less than 10 min at pH < 4.3. At pH 6.5, omeprazole has a half-life of approximately 18 h, and at a pH = 11, it is around 300 days [31]. Therefore, the physicochemical properties must be considered when carrying out the chromatographic analysis. To assure the stability of OMS during the analysis, the mobile phase was composed of phosphate buffer at pH 7.4 and the flow rate was 1.5 mL/min. OMS was considered compatible with the evaluated excipient if no additional peak was detected and no significant decrease in the OMS content was calculated. The binary mixtures (1:1; w/w) were analyzed immediately after preparation (0 h) and after 72 h of storage. The chromatograms obtained (after 72 h) and assay results are shown in Fig. 6 and Table 1, respectively.

Omeprazole sodium was found to be compatible with microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, starch 1500[®], sodium starch glycolate, magnesium stearate and sodium carbonate, since no

significant difference in its assay and no additional peaks were observed. The assay of OMS showed values of around 72, 82 and 91% for the binary mixtures with citric acid, stearic acid and Acryl-Eze[®], respectively.

Moreover, it was observed in these mixtures that the OMS powder has an off-white discoloration subsequently turning yellow, purple, brown and then very dark. The results are in agreement with those obtained using DSC and DRIFT techniques. However, these methods appeared not to have sufficient sensitivity to evaluate quantitatively the degree of incompatibility or the amount of decomposition products generated. With HPLC analysis, a sufficient quantification of the OMS content was possible. Citric acid caused the highest degree of OMS degradation (around 28%), followed by stearic acid (18%) and Acryl-Eze[®] (9%).

It can be assumed that this degradation (incompatibility) was originated from the acidic characteristic of the excipients and that the rate of OMS degradation was related to

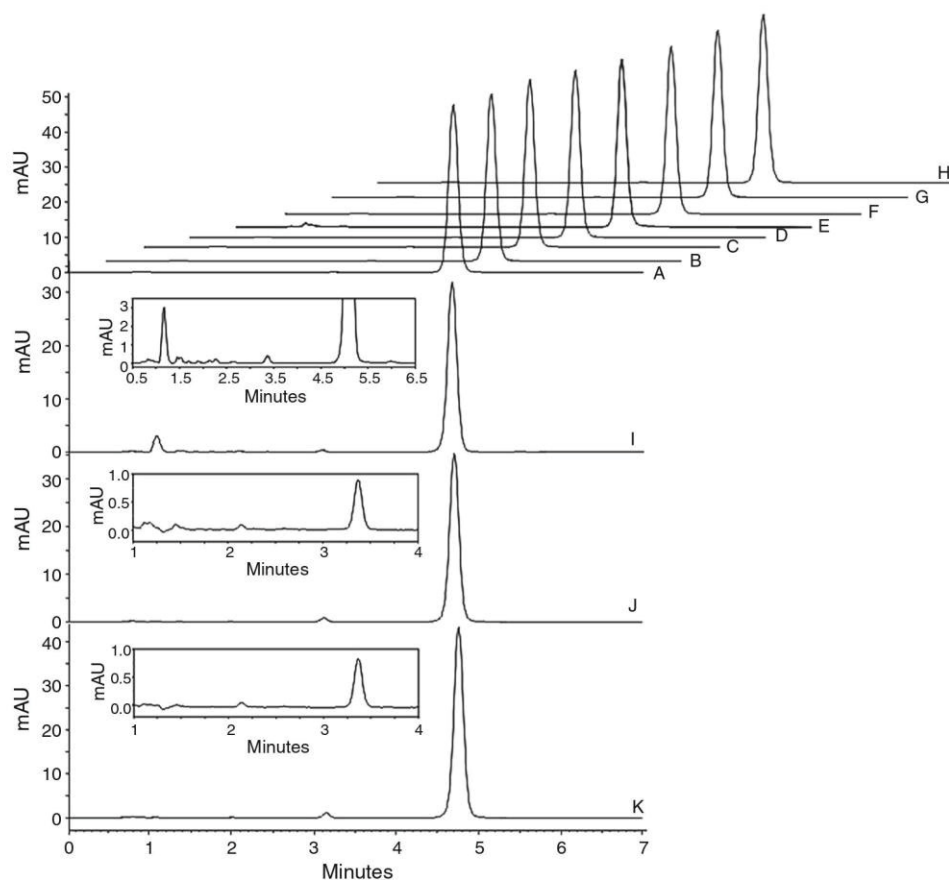


Fig. 6 HPLC chromatogram of OMS (A) and OMS–excipient mixtures; microcrystalline cellulose (B); croscarmellose sodium (C); colloidal silicon dioxide (D); starch 1500[®] (E); sodium starch

glycolate (F); magnesium stearate (G); sodium carbonate (H); Acryl-Eze[®] (I); stearic acid (J); and citric acid (K)

the amount of free acidic H⁺ groups present in the molecule (Fig. 5). Citric acid and stearic acid have three and one free acidic H⁺, respectively, from the OH group in the carboxylic acid of the molecule. For Acryl-Eze[®], since it is a copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate, the amount of H⁺ depends on the degree of substitution in the molecule radicals. This result is in agreement with Stroyer et al. [18], who reported solid-state interactions of omeprazole with acid enteric coating polymers. Although the enteric coating is necessary to protect the drug from the stomach acids, another (inner) layer of coating seems to be necessary to improve the stability of solid OMS formulations.

Conclusions

Solid-state interactions of omeprazole sodium and various pharmaceutical excipients were investigated. The DSC and differential DRIFT technique proved to be valuable screening tools for the selection of appropriate excipients

in the early stages of pre-formulation design. Only HPLC allowed a quantification of the instability of OMS in the binary mixtures, since additional peaks were observed in the chromatograms and decreasing drug content. It was observed that OMS degradation is pronounced in excipients with an acid character and that the stability is dependent on the amount of free acidic groups present in the excipients used. Among all pharmaceutical excipients used, Acryl-Eze[®], stearic acid and citric acid presented solid–solid incompatibility with omeprazole sodium.

Studies on drug–excipient compatibility represent an important step in the formulation stage for the development of all dosage forms. The DSC stands to benefit over other conventional techniques in requirement of short time of analysis and low sample consumption and commonly uses changes in the melting point of the drug. However, in some circumstances, the selection of other thermal event is necessary. In this case, since omeprazole sodium has no melting event the solid–solid interactions were evaluated using the exothermal degradation event.

References

- Gandhi R, Pillai O, Thilagavathi R, Gopalakrishnan B, Kaul CL, Panchagnula R. Characterization of azithromycin hydrates. *Eur J Pharm Sci.* 2002;16(3):175–84.
- Tomassetti M, Catalani A, Rossi V, Vecchio S. Thermal analysis study of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. *J Pharm Biomed Anal.* 2005;37(5):949–55.
- Patel P, Ahir K, Patel V, Manani L, Patel C. Drug-excipient compatibility studies: first step for dosage form development. *Pharm Innov J.* 2015;4(5):14–20.
- Ahuja S. Assuring quality of drugs by monitoring impurities. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(1):3–11.
- Kovaleski J, Kraut B, Mattiuz A, Giangiulio M, Brobst G, Cagno W, Kulkarni P, Rauch T. Impurities in generic pharmaceutical development. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(1):56–63.
- Mura P, Gratteri P, Fucci MT. Compatibility studies of multi-component tablet formulations: DSC and experimental mixture design. *J Therm Anal Calorim.* 2002;68(2):541–51.
- Attia AK, Abdel-Moety MM, Abdel-Hamid SG. Thermal analysis study of antihypertensive drug doxazosin mesilate. *Arab J Chem.* 2017;10:S334–8.
- Ding T, Chen L, Zhai L-H, Fu Y, Sun B-W. Compatibility study of rivaroxaban and its pharmaceutical excipients. *J Therm Anal Calorim.* 2017;. doi:10.1007/s10973-017-6412-3.
- Ledeti I, Bolintineanu S, Vlase G, Circioban D, Ledeti A, Vlase T, Suta L, Caunii A, Murariu M. Compatibility study between antiparkinsonian drug Levodopa and excipients by FTIR spectroscopy, X-ray diffraction and thermal analysis. *J Therm Anal Calorim.* 2017;. doi:10.1007/s10973-017-6393-2.
- Cides LCS, Araújo AAS, Santos-Filho M, Matos JR. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. *J Therm Anal Calorim.* 2006;84(2):441–5.
- Cunha-Filho MSS, Martínez-Pacheco R, Landín M. Compatibility of the antitumor β -lapachone with different solid dosage forms excipients. *J Pharm Biomed Anal.* 2007;45(4):590–8.
- Liltorp K, Larsen TG, Willumsen B, Holm R. Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods. *J Pharm Biomed Anal.* 2011;55:424–8.
- Santos AFO, Basílio ID Jr, Souza FS, Medeiros AFD, Pinto MF, Santana DP, Macêdo RO. Application of thermal analysis in study of binary mixtures with metformin. *J Therm Anal Calorim.* 2008;93(2):361–4.
- Silva MAS, Kelmann RG, Foppa T, Cruz AP, Bertol CD, Sartori T, Granada A, Carmignan F, Murakami FS. Thermoanalytical study of fluoxetine hydrochloride. *J Therm Anal Calorim.* 2007;87(2):463–7.
- Verma RK, Garg S. Selection of excipients for extended release formulations of glipizide through drug-excipient compatibility testing. *J Pharm Biomed Anal.* 2005;38:633–44.
- Zaroni M, Ramos DT, Murakami FS, Carvalho Filho MAS, Janissek PR, Andrezza IF, Sato MEO. Thermal behavior and interaction studies of theophylline with various excipients. *Lat Am J Pharm.* 2008;27(2):191–6.
- Murakami FS, Cruz AP, Pereira RN, Valente BR, Silva MAS. Development and validation of a RP-HPLC method to quantify omeprazole in delayed release tablets. *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 2007;30:113–21.
- Stroyer A, McGinity JW, Leopold CS. Solid state interactions between the proton pump inhibitor omeprazole and various enteric coating polymers. *J Pharm Sci.* 2006;95(6):1342–53.
- Bosch ME, Sánchez AJR, Rojas FS, Ojeda CB. Analytical methodologies for the determination of omeprazole: an overview. *J Pharm Biomed Anal.* 2007;44(4):831–44.
- Murakami FS, Lang KL, Mendes C, Cruz AP, Carvalho Filho MAS, Silva MAS. Physico-chemical solid-state characterization of omeprazole sodium: thermal, spectroscopic and crystallinity studies. *J Pharm Biomed Anal.* 2009;49(1):72–80.
- DellaGreca M, Iesce MR, Previtera L, Rubino M, Temussi F, Brigante M. Degradation of lansoprazole and omeprazole in the aquatic environment. *Chemosphere.* 2006;63(7):1087–93.
- Mathew M, Das Gupta V, Bailey RE. Stability of omeprazole solutions at various pH values as determined by high-performance liquid chromatography. *Drug Dev Ind Pharm.* 1995;21(8):965–71.
- Riedel A, Leopold CS. Degradation of omeprazole induced by enteric polymer solutions and aqueous dispersions: HPLC investigations. *Drug Dev Ind Pharm.* 2005;31(2):151–60.
- Oliveira PR, Bernardi LS, Murakami FS, Mendes C, Silva MAS. Thermal characterization and compatibility studies of norfloxacin for development of extended release tablets. *J Therm Anal Calorim.* 2009;97:741–5.
- Teleginski LK, Maciel AB, Mendes C, Silva MAS, Bernardi LS, Oliveira PR. Fluconazole-excipient compatibility studies as the first step in the development of a formulation candidate for bio-waiver. *J Therm Anal Calorim.* 2015;120:771–81.
- Țița B, Fuliș A, Bandur G, Marian E, Țița D. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *J Pharm Biomed Anal.* 2011;56:221–7.
- Bertol CD, Cruz AP, Stulzer HK, Murakami FS, Silva MAS. Thermal decomposition kinetics and compatibility studies of primaquine under isothermal and non-isothermal conditions. *J Therm Anal Calorim.* 2010;102:187–92.
- Peres-Filho MJ, Gaeti MPN, de Oliveira SR, Marreto RN, Lima EM. Thermoanalytical investigation of olanzapine compatibility with excipients used in solid oral dosage forms. *J Therm Anal Calorim.* 2011;104:255–60 (internet).
- Stephenson GA, Forbes RA, Reutzel-Edens SM. Characterization of the solid state: quantitative issues. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;48(1):67–90.
- Iwamoto R, Murase H. Infrared spectroscopic study of the interactions of nylon-6 with water. *J Polym Sci B Polym Phys.* 2003;41(14):1722–9.
- Pilbrat Å, Cederberg C. Development of an oral formulation of omeprazole. *Scand J Gastroenterol.* 1985;108:Suppl 113–20.

CAPÍTULO II

Abordagens termo-analíticas para estudos de caracterização e compatibilidade do cloridrato de duloxetina

PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA: Veiga, A., Stofella, N.C.F., Oliveira, L.J. et al. Thermal Analytical Approaches to Characterization and Compatibility Studies of Duloxetine Hydrochloride. *Pharm Chem. J* 54, 659–666 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02249-0>

THERMAL ANALYTICAL APPROACHES TO CHARACTERIZATION AND COMPATIBILITY STUDIES OF DULOXETINE HYDROCHLORIDE

Andressa Veiga,¹ Nayana C. F. Stofella,¹ Laiane J. Oliveira,¹
Elisa F. Montin,² Tábata Bauab,² Lucca C. Malucelli,²
Marco Aurélio S. C. Filho,² Paulo R. Oliveira,³
and Fábio S. Murakami^{1,*}

Original article submitted November 30, 2019.

Duloxetine hydrochloride (DLX) is a serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor mostly used for the treatment of major depressive and anxiety disorders. Physicochemical characterization of this drug and compatibility studies with excipients are particularly important during pharmaceutical technology development in order to guarantee the quality, safe and effective dosage form. Duloxetine is acid labile, thus the final product must be formulated with enteric coating to prevent degradation in the stomach for proper drug delivery. The major purpose of this work was to characterize this drug in solid-state form through thermal analytical techniques (TG/DTG, DSC), diffuse reflectance infrared Fourier transform (DRIFT) spectrophotometry, morphological analysis by scanning electron microscopy (SEM) and x-ray diffraction (XRD) analysis. The compatibility studies with excipients (1:1 w/w) was carried out using sodium starch glycolate (SSG), lactose (LAC), magnesium stearate (MS), croscarmellose sodium (CS), colloidal silicon dioxide (CSD) and microcrystalline cellulose (MCC). For DLX, the DSC analysis showed a sharp endothermic peak corresponding to the melting process ($T_{\text{peak}} = 168.93^{\circ}\text{C}$) and purity determination of $98.74 \pm 0.03\%$. Thermogravimetry (TG) curves revealed a mass loss of approximately 58% during thermal decomposition and the non-isothermal kinetics revealed estimated E_a of $62.73 \text{ kJ mol}^{-1}$ with a reaction order of zero, indicating that DLX thermal decomposition is constant over time, regardless of its concentration. The compatibility results suggest an interaction between DLX and selected excipients (SSG, CS, CSD, MCC) evidenced by the DLX melting point dislocation on the DSC curves.

Keywords: duloxetine; depression; compatibility assay; thermal analysis.

1. INTRODUCTION

According to World Health Organization (WHO), over 300 million people in the world suffer from depression, which is considered the prevalent cause to functional disability worldwide. There are several characteristic symptoms of this disease including sadness, lack of joy and pleasure, low self-esteem, sleeping and eating disorders, fatigue and inability

to concentrate. In addition, advanced stages of depression may lead to suicide. Although depression may affect people at different life stages, it is often prevalent for the elder ones [1].

Antidepressant drugs are widely used for treatment of depressive disorders. Since the 1950s, two types were more recurrent, the tricyclic antidepressants (TADs) and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs). Despite high efficacy, the low pharmacological specificity, in addition to overdose, may lead to adverse reactions when using these drugs. In turn, the search for alternative medications is necessary to overcome these drawbacks [2]. Nowadays the most used antidepressants are the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) [3].

Duloxetine hydrochloride (DLX), chemically (S)-N-methyl-3-(naphthalen-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-

¹ Universidade Federal do Paraná - UFPR, Departamento de Farmácia, Av. Prof. Lothário Meissner, 632 - Jardim Botânico, 80210-170, Curitiba-PR, Brazil.

² Universidade Positivo - UP, R. Prof. Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300-81280-330, Curitiba-PR, Brazil.

³ Universidade Estadual do Centro-Oeste - UNICENTRO, Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03 - Vila Carli, 85040-080, Guarapuava-PR, Brazil.

* e-mail: fsmurakami@gmail.com

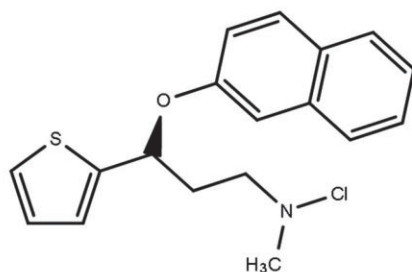


Fig. 1. Chemical structure of DLX.

amine hydrochloride (Fig. 1), is an SNRI indicated for treatment of major depressive disorder, generalized anxiety disorder, diabetic neuropathic pain, urinary incontinence, irritable bowel syndrome, night sedation and fibromyalgia [4–6]. Duloxetine is in the 10 leading most used psychiatric drugs, being the sixth among antidepressants [7].

DLX exhibits fast absorption in the organism, reaching maximum plasmatic concentration approximately 6 h after dosing, and the metabolized drug is eliminated mainly through urine along with its metabolites in about 12 h. This unstable pharmaceutical is readily degraded when exposed to acid conditions [8, 9]. Therefore, pharmaceutical technology development requires a proper enteric coating to preserve active compound transport, to promote chemical stability and ensure its release and dissolution in alkaline conditions, which is necessary for drug absorption through the enteric mucosa. In turn, this drug must be evaluated in respect of its physicochemical properties, polymorphism, stability and, particularly, compatibility of excipients [10, 11]. Several analytical techniques are used for solid-state characterization of drugs, which include thermal analysis such as differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetry (TG) [12]. The DSC has been increasingly used for quick evaluation of possible incompatibility through comparison of the melting point of pure substances with those obtained for a 1:1 (w/w) binary mixture [13–16].

In this context, the purpose of this study was to characterize the physicochemical properties of DLX in a solid-state form and to define the proper conditions for designing tablets, in accordance to quality control so as to meet the development requirements for solid-state drugs. This task was accomplished through the physicochemical study of DLX in solid state, evaluating purity and drug-excipient compatibility by DSC, non-isothermal kinetic analysis, spectroscopy techniques, and SEM examination.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Materials

The bulk DLX was obtained from Infinity Pharma (lot: DUL1BJA01A). Sodium starch glycolate (SSG, Blanver), lactose (LAC, DFE Pharma), magnesium stearate (MS,

Pharmaceutical), croscarmellose sodium (CS, Blanver), colloidal silicon dioxide (CSD, Evonik), and microcrystalline cellulose (MCC, Blanver) were used as excipients for the interaction studies. All other reagents used in this study were of reagent grade.

2.2. Methods

Solubility. The solubility of DLX was investigated using water in a drug/solvent (w/v) proportion of 1:10, 1:30 or 1:100, at 25 and 100°C according to USP/NF general methods [17]. The solubility was expressed in terms of the volume of solvent required to dissolve 1 g of the drug at a specified temperature.

Scanning electron microscopy. SEM measurements were carried out with TESCAN VEGA3 LMU instrument using samples precoated with gold and analyzed in low-vacuum regime at an acceleration voltage of 15 kV and magnifications of 1K \times and 4K \times .

Melting range. The melting point of DLX was measured in duplicate on Mettler Toledo MP 70 melting point apparatus. The heating rate was 10 C min⁻¹ in a temperature range from 155 to 170°C.

Thermal analysis. The TG curves were obtained in TGA-60 (Shimadzu, Japan) thermobalance using samples weighing about 4.0 mg in platinum crucibles, under synthetic air flow of 100 mL min⁻¹ at a heating rate of 10 C min⁻¹ in a temperature range from 30 to 600°C. All mass loss percentages were determined using TA-60 WS data analysis software. The DSC curves were obtained in DSC-60 (Shimadzu, Japan) instrument using sealed aluminum crucibles with about 2 mg sample each, under synthetic air flow of 100 mL min⁻¹ at a heating rate of 10 K min⁻¹ in ad temperature range from 30 to 600°C.

Thermogravimetric kinetics. The Kinetics of DLX degradation was assessed in non-isothermal decomposition regime using the Flynn-Wall-Ozawa (FWO) method [18–20]. Briefly, TG-DTG curves were recorded in TGA-60 (Shimadzu, Japan) instrument with samples weighing about 4.0 mg in platinum crucibles, under synthetic air flow of 100 mL min⁻¹ at variable heating rate (5, 10, 15, 20 or 25 C min⁻¹) in a temperature range from 30 to 500°C. The activation energy was estimated from the following relation:

$$k = Ae^{(-Ea/RT)} \quad (1)$$

where k is the rate constant, A is the Arrhenius constant, Ea is the activation energy for the reaction; R is the universal gas constant (8.3143 J K⁻¹ mol⁻¹), and T is the absolute temperature (K). In turn, the activation energy, reaction order, and pre-exponential factor were determined from the relation

$$\log\beta = \lg[Ae/R g(\alpha)] - 2.315 - 0.4567 E/RT \quad (2)$$

where β is the heating rate, A is the pre-exponential factor, E is the activation energy, R is the universal gas constant, α is

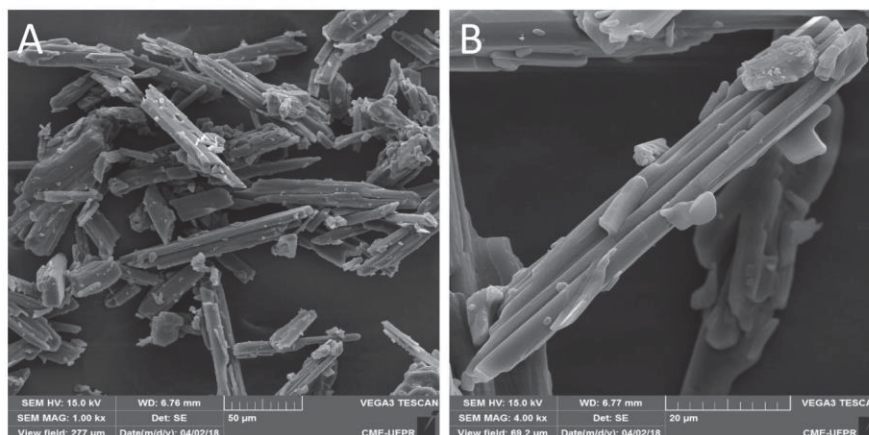


Fig. 2. SEM micrographs of DLX at (A) 1000x and (B) 4000x magnification.

the decomposition fraction, and T is the absolute temperature (K) [18, 19].

Drug – excipient compatibility analysis. DLX interaction with various excipients used in formulations was studied by DSC. Different classes of excipients were assessed, as follows: disintegrating agent (SSG and CS), diluent (LAC and MCC), glidant (MS), and sorbent (CSD). First, DLX and each excipient were ground (mortar and pestle) and mixed at a 1:1 (w/w) ratio that is most recommended for compatibility assays [12, 21 – 27]. DSC curves were obtained in DSC-60 instrument in sealed aluminum crucibles with about 2 mg sample under synthetic air flow of 100 mL min^{-1} at a heating rate of 10 K min^{-1} in a temperature range from 30 to 400°C .

Determination of purity. DLX purity was estimated through DSC. The curves were obtained in DSC-60 instrument in sealed aluminum crucibles with about 2 mg sample each, under synthetic air flow of 100 mL min^{-1} at a heating rate of 2 K min^{-1} in a temperature range from 30 to 400°C . The Van't Hoff equation was used to estimate DLX purity [17] using data determined from DSC curves and the following relation:

$$X_2 = \frac{(T_0 - T_m)\Delta H_f}{RT_0^2} \quad (3)$$

where X_2 is the impurity content, T_m is the compound melting temperature, T_0 is the onset temperature (K), R is the universal gas constant ($8.3143 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$), and ΔH_f is the heat of melting (J mol^{-1}).

Powder x-ray diffraction. The XRD patterns were obtained using XRD-7000 (Shimadzu) diffractometer under the following conditions: monochromatic x-ray radiation, x-ray tube with Cu anode, voltage 40.0 kV , current 20.0 mA , $\theta - 2\theta$ continuous scan, scan range $2.0 - 40.0^\circ$, scan speed $2.0000 \text{ (deg min}^{-1}\text{)}$, sampling pitch 0.0200° , preset scan time 0.60 sec , software XRD 6100/7000 Version 7.00. The sample was packed into 20 mm diameter stainless steel holder.

Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectrophotometry. DRIFT measurements were performed on FTIR-8400 (Shimadzu, Japan) spectrophotometer in the diffuse reflectance mode in a wavelength range $3500 - 800 \text{ cm}^{-1}$ at a resolution of 4 cm^{-1} for a total of 32 scans. The ground sample for analysis was mixed with KBr at a 2% (w/w) consistency.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Solubility

The solubility of a solid active pharmaceutical ingredient is one of the most important physical parameters to achieve an optimum concentration of the drug in systemic circulation for desired pharmacological response. Different crystalline forms or polymorphs of the same drug were reported to have different aqueous solubilities [28]. To be absorbed, any drug must be in solution form at the site of absorption. The DLX solubility was classified according to United States Pharmacopoeia [17] and the criteria defined as sparingly soluble in water at 25°C and freely soluble in boiling water ($\sim 100^\circ\text{C}$).

3.2. Scanning Electron Microscopy

According to literature, the crystallographic structure determination of DLX revealed a monoclinic form that could be a stable form used for pharmaceutical formulations [29, 30]. The SEM micrographs showed a major crystalline arrangement with irregular crystals of varying size (Fig. 2) and a monoclinic form in agreement with the literature [29, 30].

3.3. Melting Point

The melting point was determined using a digital MP 70 melting point system (Mettler Toledo). The melting process of DLX can be visualized at captured images. The initial and final steps of fusion process are shown at Fig. 3A and 3B, respectively. The average melting point was determined

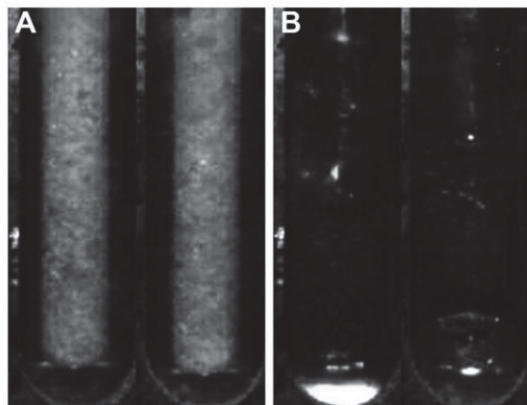


Fig. 3. Melting point analysis of DLX: (A) initial stage; (B) final melting stage.

at $166.88\text{ }^{\circ}\text{C}$ (± 1.72) and the melting range was between 164 and 167°C .

3.4. Thermal Analysis

The DSC and TG/DTG curves of pure DLX are shown in Fig. 4. The thermal decomposition was observed in the TG curve ranging from 170 to 330°C , with a mass loss corresponding to 58% . The derivative thermogravimetric (DTG) curve showed three consecutive endothermic peaks, where the first occurred in a wider temperature range between from 174 to 263°C , followed by the second (263 to 299°C with

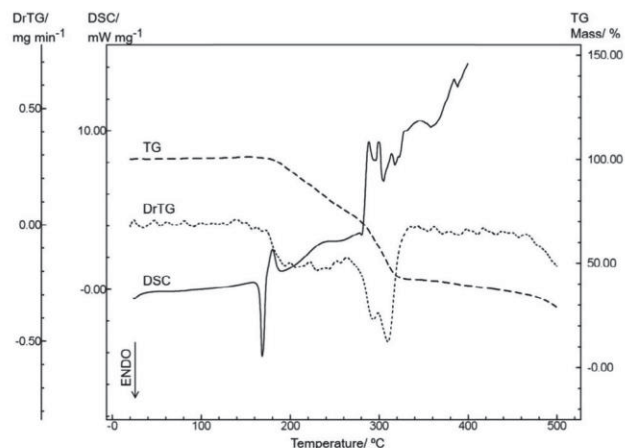


Fig. 4. TG, DTG and DSC curves of DLX measured under synthetic air flow (100 mL min^{-1}) at a heating rate of 10 K min^{-1} .

$DTG_{peak} = 293.27^{\circ}\text{C}$) and the third (299 to 327°C with $DTG_{peak} = 309.71^{\circ}\text{C}$). The mass loss was higher in the last temperature range, probably related to the thermal degradation of DLX.

Furthermore, DSC curves revealed two well-defined thermal events: first, an endothermic peak around 170°C , and the second approximately at 300°C , representing two consecutive exothermic peaks (Fig. 4). The endothermic peak is characteristic of pharmaceutical melting ($T_{peak} =$

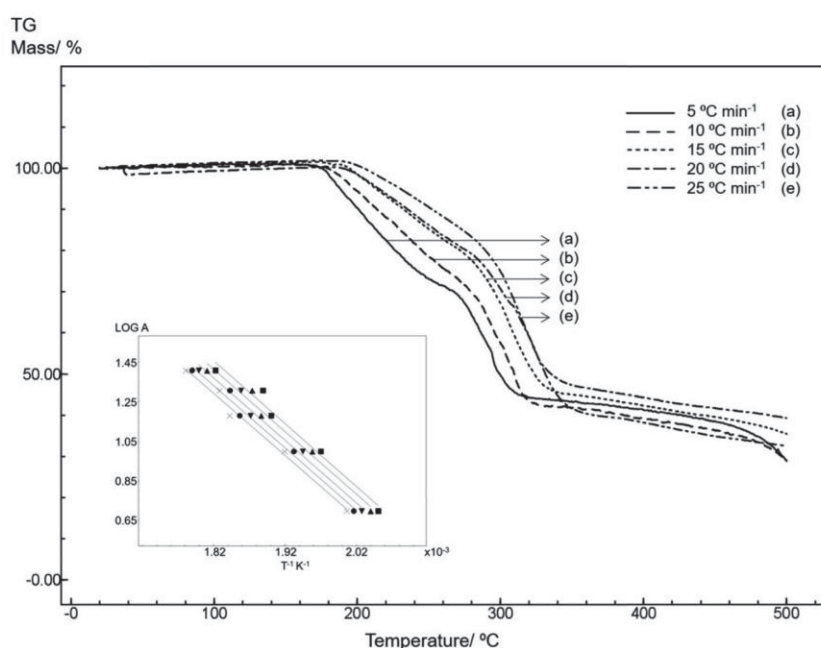


Fig. 5. TG kinetics curves of pure DLX measured at different heating rates. The inset shows the linear tendency and correlation of the Ozawa plots for the TG curves.

168.93°C; $\Delta H = -109.18$ J/g). This was further confirmed by comparing DSC T_{peak} (168.93°C) to the melting range estimated using MP 70 melting point system (164 – 167°C). This melting point variation between two methods is at minimum, considering that these are different techniques and DSC is a much more accurate and precise method, particularly for this application.

3.5. Thermogravimetric Kinetics

The non-isothermal kinetics studied at increasing heating rates (5, 10, 15, 20 and 25 K min⁻¹) and plots of $\log A$ vs. $1/T$, where A refers to the heating rate and T to the temperature, are presented in Fig. 5.

The decomposition activation energy E_a , reaction order, and pre-exponential factor were determined using the model proposed by Ozawa [18] and data obtained from TG kinetics curves. Variation of the heating rate resulted in TG curves with temperature dislocations within the thermal events without, however, modifying their patterns. It may be concluded that the thermal degradation of DLX takes place up to 500°C, with higher mass loss in a range from 180 to 340°C. In turn, E_a decreased with increasing heating rate, thus reducing DLX thermal stability in higher heating rates. The estimated E_a calculated was 62.73 KJ mol⁻¹. The reaction order was equal to zero, indicating that DLX thermal decomposition is constant over time, regardless of its concentration. Finally, the pre-exponential factor (1.607 10⁵ min⁻¹) revealed the required number of collisions with kinetic energy available to react.

3.6. Drug – Excipient Compatibility Analysis

The DSC compatibility studies is a rapid method for evaluating physicochemical interactions between components of a drug formulation through the comparison of thermal curves of pure substances with the curve obtained for a 1:1 (w/w) binary mixture and thus selecting adequate excipients with suitable compatibility. The DSC curves of binary mixtures are shown in Fig. 6 and the collected data obtained from these thermal curves are presented in Table 1.

The binary mixtures of DLX and excipients showed no relevant modifications in melting point in LAC and MS mixtures (Fig. 6). Therefore, the association between DLX and diluent and glidant did not interfere on the pharmaceutical physical properties. However, melting point of DLX changed when combined with SSG, CS, CSD and MCC (particularly for the last), as melting point increased by more than 30 K.

In DSC analysis, interactions between the pharmaceutical and excipient may be indicated by dislocation in the melting point, change in the design or area of peaks, rising of a transition or the addition/exclusion of a peak after mixing these components [13, 14]. Modifications in the peak shape, T_{onset} or T_{peak} temperatures may indicate a solid-state interaction, but not necessarily an incompatibility. Chemical incompatibility may be further investigated using more robust analytical characterization, such as High Efficiency Liquid

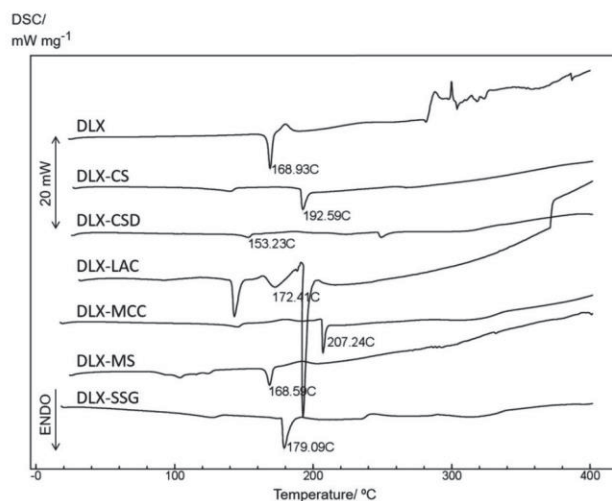


Fig. 6. DSC curves of pure DLX and combined (1:1 w/w) with excipients CS, CSD, LAC, MCC, MS or SSG.

Chromatography (HPLC), as DSC is limited to detect a possible interaction between pharmaceutical and excipient, but not incompatibility [31, 32].

3.7 Determination of Purity

DLX purity was also determined through DSC curves (Fig. 7). Application of the Van't Hoff equation showed a purity level of 98.74% (± 0.03) with a calculated correction factor of 9.45%. This method is mainly used for the detection of impurities in pharmaceuticals, as the presence of impurities reduces their melting point and increases the thermal event temperature range [17], which can be detected through the Van't Hoff equation.

3.8. X-ray Powder Diffraction Analysis

According to Stimac, et al. [33] DLX can exist in two distinct polymorphs (A and T) that can be detected by XRD,

TABLE 1. DSC Results for DLX/Excipient (1:1 w/w) Interaction Analysis

Sample	T_{peak} (°C)	T_{onset} (°C) \pm SD	T_{endset} (°C) \pm SD
DLX	168.93	166.80 \pm 0.11	171.49 \pm 0.17
DLX-CS	192.59	190.98 \pm 0.07	196.31 \pm 0.07
DLX-CSD	153.23	147.33 \pm 0.70	156.12 \pm 0.17
DLX-LAC	172.41	165.24 \pm 0.60	186.16 \pm 0.42
DLX-MCC	207.24	206.21 \pm 0.07	209.27 \pm 0.09
DLX-MS	168.59	165.77 \pm 0.11	171.13 \pm 0.03
DLX-SSG	179.09	177.57 \pm 0.14	183.93 \pm 0.43

SD = Standard Deviation

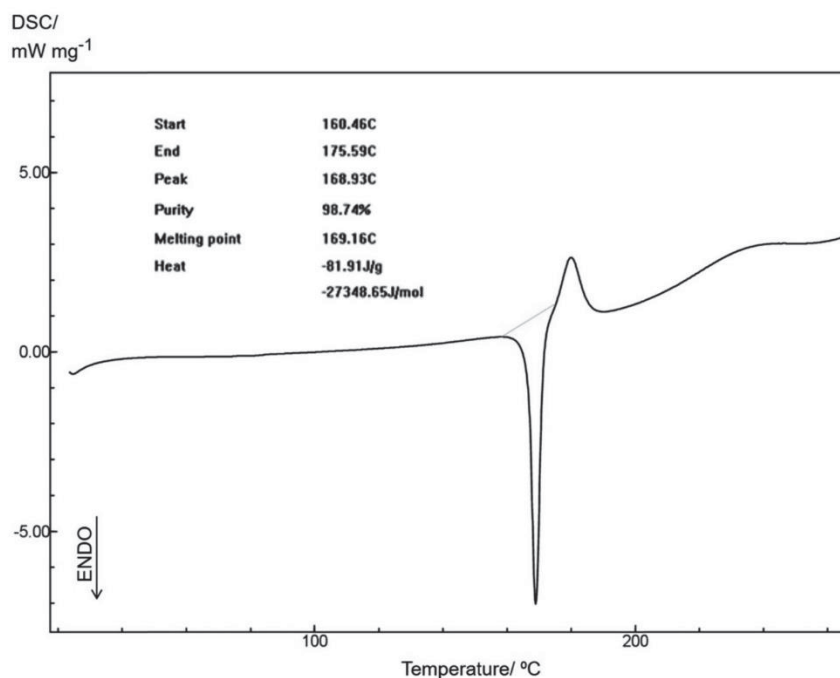


Fig. 7. DSC curve of DLX measured under synthetic air flow at 100 mL min^{-1} and a heating rate of 2 K min^{-1} indicating the melting event.

showing peaks (2θ) at 9.6, 13.9, 18.0, 18.8, 19.2, 20.8, 27.4, 27.9 (DLX-A) and 12.0, 14.8, 19.8, 21.3, 21.6, 22.1, 22.4, 23.1, 24.1 (DLX-T). The XRD pattern presented in Fig. 8 indicates that the DLX sample used in this study represents polymorph A, since the main observed peaks corresponded to the A-type XRD pattern [33].

3.9 Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectrophotometry

The DRIFT spectroscopy has become an attractive method for the characterization of solid-state drugs, since the sample materials are not subject to thermal or mechanical energy action during sample preparation, therefore preventing

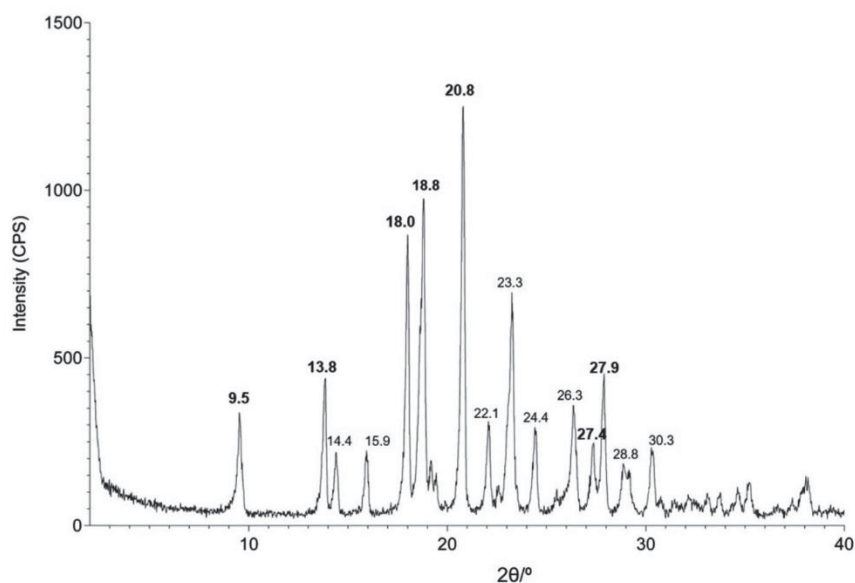


Fig. 8. XRD pattern of DLX.

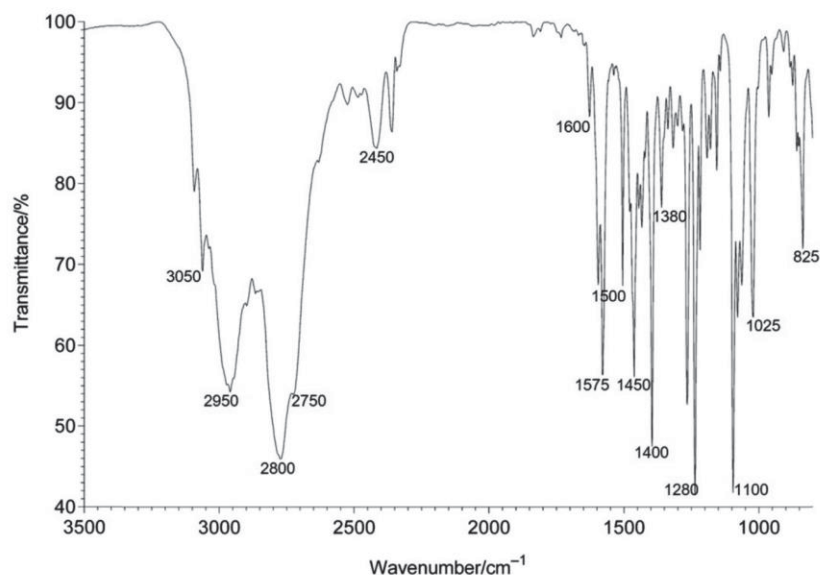


Fig. 9. DRIFT spectrum of DLX.

solid-state transformations. The spectrum analysis enabled the identification of DLX functional groups (Fig. 9). The peak at 3050 cm^{-1} indicates the presence of secondary amine. In addition, this peak may also suggest the presence of aromatic ring hydrogens within the compound structure. Furthermore, the peaks at 1600 and 1500 cm^{-1} are probably attributed to the C=C of DLX aromatic rings. The two peaks around 1600 cm^{-1} indicate the presence of additional double bonds, which refers to the heterocycle containing S (sulfur). This is further confirmed by the broad peak at 2800 cm^{-1} , which is characteristic of C-S bonds, and the peak at 1380 cm^{-1} indicative of the presence of methyl groups. The C-O Σ (sigma) bond is evidenced by the broad peaks at 1270 and 1100 cm^{-1} . The lack of broad peaks at 3650 cm^{-1} and 3200 cm^{-1} indicates the absence of alcohol groups, thus confirming the presence of aryl-alkyl ether within the DLX structure. In addition, the lack of peaks at 1700 cm^{-1} , which suggests π (pi) C=O bonds, also evidences the presence of ether.

The physicochemical characterization carried out in this study represents an important step for pharmaceutical industry, since we reported important information for the quality control and pre-formulation development to guide gastroresistant dosage forms formulations and for further studies of this antidepressant drug.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES), Finance Code 001.

REFERENCES

1. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*, WHO (2017). http://www.who.int/mental-health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/. Accessed 15 Apr 2018.
2. R. DeLucia, R. M. Oliveira-Filho, C. S. Planeta, et al., *Farmacologia integrada*, 3rd ed., Revinter, Rio de Janeiro (2007).
3. C. Mencacci, E. Aguglia, G. Biggio, et al., *Clinicoecon Outcomes Res.*, **5**, 611 – 621 (2013).
4. M. Lesley, L. M. Arnold, *Pain Med.*, **8**(2), S63-S74 (2007).
5. A. Darowski, S. C. F. Chambers, D. J. Chambers, *Drugs Aging*, **26**(5), 381 – 394 (2009).
6. P. Srinivasulu, K. S. V. Srinivas, R. S. Reddy, et al., *Pharmazie*, **64**, 10 – 13 (2009).
7. T. J. Moore, D. R. Mattison, *JAMA Intern Med.*, **177**(2), 274 – 275 (2017).
8. V. R. Sinha, Anamika, R. Kumria, et al., *J. Chromatogr. Sci.*, **47**, 589 – 593 (2009).
9. M. P. Knadler, E. Lobo, J. Chappell, and R. Bergstrom, *Clin Pharmacokinet.*, **50**(5), 281 – 294 (2011).
10. P. Patel, K. Ahir, V. Patel, et al., *Pharma Innov. J.*, **4**(5), 14 – 20 (2015).
11. D. Giron, *Pharm. Sci. Technol. Today*, **1**(5), 191 – 199 (1998).
12. R. Chadha and S. Bhandari, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **87**, 82 – 97 (2014).
13. T. Ding, L. Chen, L. H. Zhai, et al., *J. Therm. Anal. Calorim.*, **130**(3), 1569 – 1573 (2017).
14. I. Ledeti, S. Bolinteanu, G. Vlase, et al., *J. Therm. Anal. Calorim.*, **130**(1), 433 – 441 (2017).
15. A. Veiga, P. R. Oliveira, L. S. Bernardi, et al., *J. Therm Anal Calorim.*, **131**(3), 3201 – 3209 (2017).
16. L. J. Oliveira, N. C. F. Stofella, A. Veiga, et al., *J. Therm Anal Calorim.*, **133**(3), 1521 – 1533 (2018).

17. *United States Pharmacopeia and National Formulary*, USP 38-NF 33, Rockville, United States Pharmacopeia Convention (2015).
18. T. Ozawa, *Bull. Chem. Soc.*, **38**, 1881 – 1886 (1965).
19. J. H. Flynn and L. A. Wall, *J. Res. Natl. Bur. Stand. A: Phys. Chem.*, **70A**(6), 487 – 523 (1966).
20. F. S. Murakami, L. S. Bernardi, R. N. Pereira, et al., *Pharm. Chem. J.*, **43**(12), 716 – 720 (2009).
21. B. Tița, A. Fuliș, G. Bandur, et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **56**, 221 – 227 (2011).
22. M. Douša, P. Gibala, J. Havlíček, et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **55** 5), 949 – 956 (2011).
23. L. A. D. Silva, F. V. Teixeira, R. C. Serpa, et al., *J. Therm. Anal. Calorim.*, **123**(3), 2337 – 2344 (2016).
24. M. S. Cunha-Filho, R. Martínez-Pacheco, and M. Landín, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **45**(4), 590 – 598 (2007).
25. K. Liltorp, T. G. Larsen, B. Willumsen, et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **55**, 424 – 428 (2011).
26. F. Monajjemzadeh, D. Hassanzadeh, H. Valizadeh, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **73**(3), 404 – 413 (2009).
27. E. Roumeli, A. Tsiapranta, E. Pavlidou, et al., *J. Therm. Anal. Calorim.*, **111**, 2109 – 2115 (2013).
28. S. Ini, Y. Shmueli, T. Koltai, and A. Gold, *Duloxetine Hydrochloride Polymorphs*, Patent WO2006081515 A2 (2006).
29. M. Bhadbhade, J. Hook, C. Marjo, et al, *Acta Cryst.*, **E65**, o2294 (2009).
30. C. E. Marjo, M. Bhadbhade, J. M. Hook, and A. M. Rich, *Mol. Pharm.*, **8**, 2454 – 64 (2011).
31. M. A. Oliveira, *Quim. Nova*, **34**, 1224 – 1230 (2011).
32. A. P. S. Matos, J. S. Costa, J. Boniatti, et al., *J. Therm. Anal. Calorim.*, **127**(2), 1675 – 1682 (2017).
33. A. Stimac, R. Jakse, N. Zajc, et al., *Crystalline Forms of Duloxetine Hydrochloride and Processes for Their Preparation*, Patent EP1820800 A1 (2006).

4 DISCUSSÃO GERAL

A caracterização de IFAs, bem como a investigação e identificação de possíveis incompatibilidades entre o fármaco e os excipientes são etapas imprescindíveis no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas. No **Capítulo I**, apresentou-se o estudo de compatibilidade do omeprazol sódico (OMS) com dez excipientes (CMC, CS, CSD, starch 1500[®], SSG, MS, carbonato de sódio, Acryl-Eze[®], ácido esteárico e ácido cítrico) comumente utilizados na produção de comprimidos. Foram realizadas análises do fármaco puro e de misturas físicas fármaco-excipiente (1:1; p/p), utilizando-se as técnicas de DSC, DRIFT e HPLC.

Estudos de compatibilidade usando DSC comumente utilizam o ponto de fusão do fármaco como referência, sendo que alterações no evento de ponto de fusão indicam alguma interação entre o fármaco e o excipiente (PATEL et al., 2015; TELEGINSKI et al., 2015; ATTIA; ABDEL-MOETY; ABDEL-HAMID, 2017; DING et al., 2017; LEDETI et al., 2017; MEIRA et al., 2019). No entanto, conforme demonstrado no **Capítulo I**, o OMS não apresenta ponto de fusão, sofrendo degradação antes de alterar seu estado físico.

Em decorrência disso, a investigação das interações foi realizada através da avaliação de alterações no evento exotérmico de decomposição do fármaco. A análise diferencial por DRIFT foi utilizada como ferramenta complementar, na verificação das possíveis interações sólido-sólido nas distintas misturas binárias. Os resultados obtidos por DSC e DRIFT demonstraram interações do fármaco com ácido esteárico, Acryl-Eze[®] e ácido cítrico.

A técnica de cromatografia a líquido de alta eficiência (HPLC) também foi utilizada como ferramenta complementar, e apesar de não ser uma técnica de caracterização no estado-sólido, pois a amostra precisa estar em solução para ser analisada, trata-se de uma técnica quantitativa e amplamente utilizada na indústria farmacêutica.

Através das análises por HPLC, as incompatibilidades foram detectadas através da verificação da formação de produtos de degradação da substância

ativa, considerando o conteúdo de omeprazol (%) nas misturas binárias no tempo zero e após 72 horas de contato físico. Os cromatogramas obtidos demonstraram o aparecimento de novos picos referentes à degradação do fármaco, nas misturas binárias com ácido cítrico, ácido esteárico e Acryl-Eze®, sendo que, nestes sistemas, o conteúdo de omeprazol decresceu para 72 %, 82 % e 91 %, respectivamente.

Após minuciosa análise e confrontação dos resultados obtidos com as técnicas de DSC, DRIFT e HPLC, foi possível concluir que, de fato, há incompatibilidade entre o OMS e excipientes com características ácidas, como o Acryl-Eze®, o ácido esteárico e o ácido cítrico. E que quanto maior o número de grupamentos ácidos na molécula, maior a degradação. Tal resultado condiz com os dados da literatura que já afirmam se tratar de um fármaco ácido-lábil.

No **Capítulo II** foi apresentado o estudo de caracterização do cloridrato de duloxetine (DLX), que demonstrou ligeira solubilidade em água a 25 °C, e por meio de microscopia eletrônica de varredura (MEV) verificou-se presença de arranjo preferencialmente cristalino com sistema monoclínico. O estudo termo analítico permitiu a determinação do ponto de fusão (168,93 °C) e da pureza 98,74% ($\pm 0,03$) utilizando-se a técnica de calorimetria exploratória diferencial (DSC). Já por meio da termogravimetria (TG) foi possível verificar que a decomposição térmica ocorre entre 170 e 330 °C, em três eventos endotérmicos consecutivos, com perda de massa de 58%.

Através da análise de cinética termogravimétrica com diferentes razões de aquecimento (5 °C, 10 °C, 15 °C, 20 °C e 25 °C min⁻¹) foi possível determinar os valores de energia de ativação para decomposição ($E_a = 62,73 \text{ kJ mol}^{-1}$), além da ordem da reação igual a zero, indicando que a decomposição térmica da DLX independe da concentração do reagente, sendo constante com relação ao tempo. E o fator de frequência de $1.607,10^5 \text{ min}^{-1}$ revela o valor da fração de colisões que tem energia cinética suficiente para reagir.

A técnica de difração de raios-x de pó (XRPD) é amplamente utilizada na análise de fármacos tendo em vista ser capaz de detectar e identificar diferentes polimorfos. No caso da DLX existem dados na literatura de dois diferentes tipos de formas cristalinas (A e T), sendo os picos 9.6, 13.9, 18.0, 18.8, 19.2, 20.8,

27.4 e 27.9 correspondentes ao polimorfo “A”, e os picos ($2\theta/^\circ$) 12.0, 14.8, 19.8, 21.3, 21.6, 22.1, 22.4, 23.1, 24.1 correspondentes ao polimorfo “T”. A amostra utilizada no presente estudo apresenta a forma do tipo “A”, apresentando picos em 9.5, 13.8, 18.0, 18.8, 20.8, 27.4, e 27.9 conforme apresenta-se na Figura 8 (p.45).

A região do infravermelho (IR) médio ($4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$) é comumente utilizada para a confirmação estrutural de fármacos, tendo ampla aplicação na identificação e controle de qualidade de produtos farmacêuticos. Os compêndios oficiais (United States Pharmacopeia (USP) e Farmacopeia Brasileira), preconizam a espectroscopia no IR como um dos principais métodos para identificação de fármacos. Considerando o espectro obtido na região do infravermelho, representado na Figura 9 (p.46), foi possível confirmar a identidade do cloridrato de duloxetina através da presença dos grupamentos conhecidos em sua fórmula estrutural.

Após a completa caracterização da DLX foram realizados os estudos de compatibilidade por DSC. Para tanto, foram utilizadas misturas binárias (1:1; p/p) de DLX e excipientes. Os resultados apresentam-se na Tabela 1 do Capítulo II (p.44) e demonstraram que não houve alterações relevantes no ponto de fusão, do fármaco associado à lactose (diluente) e ao estearato de magnésio (deslizante), indicando a ausência de alterações físico-químicas da DLX.

No entanto, a associação com dióxido de silício coloidal (CSD), amido glicolato de sódio (SSG), celulose microcristalina (MCC) e croscarmelose sódica (CS), provocaram mudanças na temperatura de fusão do fármaco, sendo que a alteração térmica mais intensa foi provocada pela associação com celulose microcristalina, gerando uma variação na temperatura de fusão do fármaco de, aproximadamente, $30 \text{ }^\circ\text{C}$.

Na avaliação de compatibilidade por DSC, uma interação pode ser visualizada como uma mudança no ponto de fusão, na forma, na área de picos, no aparecimento de uma transição, e no aparecimento ou desaparecimento de picos após mistura de componentes (DING et al., 2017; LEDETI et al., 2017). No entanto, na análise de uma mistura binária de dois componentes, há invariavelmente alguma alteração na temperatura de transição, na forma e área

dos picos, o que pode não ser uma interação danosa, devendo ser interpretado com cautela. Quando há suspeita de uma reação química e/ou interação, mas as mudanças térmicas forem pequenas, a incompatibilidade deve ser confirmada por outras técnicas analíticas, como, por exemplo, a CLAE (cromatografia a líquido de alta eficiência). Tais alterações indicam, portanto, que há algum tipo de interação entre o fármaco e os excipientes, porém não se pode afirmar que há incompatibilidade (OLIVEIRA, 2011; MATOS et al., 2017).

No estudo de compatibilidade do OMS apresentado no Capítulo I foi possível afirmar a presença de incompatibilidade por meio da CLAE. Já no caso da DLX são necessárias maiores informações que podem ser adquiridas por meio de CLAE e outras técnicas a fim de comprovar a real incompatibilidade entre o fármaco e os excipientes CSD, SSG, MCC e CS (VEIGA et al., 2018, 2020).

5 CONCLUSÃO

A caracterização de fármacos no estado sólido, bem como o estudo de compatibilidade entre fármaco e excipientes, são etapas indispensáveis para o desenvolvimento de novos medicamentos e/ou novas formas farmacêuticas seguras e eficazes. Através do uso de diferentes técnicas analíticas, como DRX, FTIR, TG/DSC e MEV, foi possível realizar a caracterização de fármacos no estado sólido.

A técnica de DSC se demonstrou eficaz na verificação da interação entre fármacos e excipientes até mesmo para um fármaco sem evento de fusão, como o omeprazol sódico. Para tanto, foram avaliados os eventos de degradação do OMS e se confirmou, com técnicas de DRIFT e HPLC (que necessita de dissolução do fármaco), a incompatibilidade com os excipientes Acryl-Eze®, ácido esteárico e ácido cítrico.

O cloridrato de duloxetina foi caracterizado por meio das técnicas de TG/DSC, DRIFT, MEV, e DRX, sendo o polimorfo A encontrado na amostra. Dos seis excipientes testados no estudo de compatibilidade por DSC, quatro apresentaram interação com o fármaco (amido glicolato de sódio, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina). No entanto, para confirmar a incompatibilidade entre eles e a DLX, são necessárias outras análises de caracterização, para verificar a degradação do fármaco e/ou formação de impurezas na presença dos excipientes.

Portanto, para o desenvolvimento de formas farmacêuticas seguras e eficazes, a completa caracterização de fármacos bem como o estudo de compatibilidade entre IFAs e excipientes são etapas fundamentais no processo de pré-formulação, sendo necessária uma abordagem integrada com a associação de diferentes técnicas analíticas, como SEM, XRPD, DSC/TG, FTIR e HPLC.

REFERÊNCIAS

- ATTIA, A. K.; ABDEL-MOETY, M. M.; ABDEL-HAMID, S. G. Thermal analysis study of antihypertensive drug doxazosin mesilate. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. S334–S338, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.08.006>>.
- AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. v. 1
- BEASLEY, M. M. et al. Comparison of transmission FTIR, ATR, and DRIFT spectra: implications for assessment of bone bioapatite diagenesis. **Journal of Archaeological Science**, v. 46, n. 1, p. 16–22, jun. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305440314000879>>.
- BERNAL, C. et al. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais - DSC. **Química Nova**, v. 25, n. 5, p. 849–855, set. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422002000500023&lng=pt&nrm=iso&tling=pt>.
- BRITTAİN, H. G. **Polymorphism in Pharmaceutical Solids**. 2nd. ed. New York: Informa Healthcare, 2009. v. 192
- BRITTAİN, H. G. 2 - Characterization of Pharmaceutical Compounds in the Solid State. In: AHUJA, S.; SCYPINSKI, S. (Ed.). **Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis**. Separation Science and Technology. [s.l.] Academic Press, 2011. 10p. 11–58.
- BRITTAİN, H. G.; BRUCE, R. D. Chapter 4 Thermal analysis. In: AHUJA, S.; JESPERSEN, N. B. T.-C. A. C. (Ed.). **Modern Instrumental Analysis**. [s.l.] Elsevier, 2006. 47p. 63–109.
- CHADHA, R.; BHANDARI, S. Drug–excipient compatibility screening—Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 87, p. 82–97, jan. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708513002665>>.
- CHAUHAN, A. Powder XRD Technique and its Applications in Science and Technology. **Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques**, v. 5, n. 5, p. 212 (1–5), 2014. Disponível em: <<http://omicsonline.org/open-access/powder-xrd-technique-and-its-applications-in-science-and-technology-2155-9872.1000212.php?aid=33323>>.
- CHEN, Y. et al. Applications of Micro-Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) in the Geological Sciences—A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 12, p. 30223–30250, 18 dez. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694380>>.
- DE LA FUENTE, J. L. et al. Thermal characterization of HCN polymers by TG–MS, TG, DTA and DSC methods. **Polymer Degradation and Stability**, v. 96, n. 5, p. 943–948, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391011000620>>.
- DEBOTTON, N.; DAHAN, A. Applications of Polymers as Pharmaceutical

Excipients in Solid Oral Dosage Forms. **Medicinal Research Reviews**, v. 0, n. 0, p. 1–46, jan. 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/med.21403>>.

DING, T. et al. Compatibility study of rivaroxaban and its pharmaceutical excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10973-017-6412-3>>.

DING, Y. et al. Thermal degradation of beech wood with thermogravimetry/Fourier transform infrared analysis. **Energy Conversion and Management**, v. 120, p. 370–377, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196890416303739>>.

DUARTE, L. D. C. et al. Aplicações de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Sistema de Energia Dispersiva (EDS) no Estudo de Gemas: exemplos brasileiros. **Pesquisas em Geociências**, v. 30, n. 2, p. 3–15, 31 dez. 2003. Disponível em: <<https://seer.ufrgs.br/PesquisasemGeociencias/article/view/19585>>.

GOLHAR, A. R. et al. Preformulation Testing Studies of Solid Dosage Forms. **American Journal of PharmTech Research**, v. 10, n. 2, p. 19–32, 2020.

IONASHIRO, M. **Giolito: Fundamentos da Termogravimetria; Análise Térmica Diferencial; Calorimetria Exploratória Diferencial**. São Paulo: Giz Editorial, 2004.

KADAM, K. P.; CHAVAN, R. P. Influence of solid-state chemistry in drug substances in pharmaceutical products . A review. **International Journal of Chemical Studies**, v. 4, n. 4, p. 102–105, 2016.

LAW, D.; ZHOU, D. Solid-State Characterization and Techniques. In: **Developing Solid Oral Dosage Forms**. [s.l.] Elsevier, 2017. p. 59–84.

LEDETI, I. et al. Compatibility study between antiparkinsonian drug Levodopa and excipients by FTIR spectroscopy, X-ray diffraction and thermal analysis. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 2017.

MATOS, A. P. S. et al. Compatibility study between diazepam and tablet excipients. p. 1675–1682, 2017.

MEIRA, R. Z. C. et al. Solid-State Characterization and Compatibility Studies of Penciclovir, Lysine Hydrochloride, and Pharmaceutical Excipients. **Materials**, v. 12, n. 19, p. 3154, 27 set. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1996-1944/12/19/3154>>.

MONAJJEMZADEH, F. et al. Compatibility studies of acyclovir and lactose in physical mixtures and commercial tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 3, p. 404–413, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641109002045>>.

MUNSON, E. J. Analytical Techniques in Solid-state Characterization. In: QIU, Y. et al. (Ed.). **Developing Solid Oral Dosage Forms**. 1st. ed. [s.l.] Elsevier, 2009. 1p. 61–74.

MURAKAMI, F. S. et al. Physico-chemical solid-state characterization of omeprazole sodium: Thermal, spectroscopic and crystallinity studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 49, n. 1, p. 72–80, jan. 2009.

Disponível em:
<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708508005657>>. Acesso em:
22 jun. 2017.

OLIVEIRA, M. A. De. Análise Térmica Aplicada a Fármacos e Formulações Farmacêuticas na Indústria Farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224–1230, 2011.

PATEL, P. et al. Drug-Excipient compatibility studies : First step for dosage form development. **The Pharma Innovation Journal**, v. 4, n. 5, p. 14–20, 2015. Disponível em:
<<http://www.thepharmajournal.com/archives/2015/vol4issue5/PartA/4-4-9.pdf>>.

PUROHIT, R.; VENUGOPALAN, P. Polymorphism : An Overview. **Resonance**, v. 14, n. September, p. 882–893, 2009.

SACHIN, T. V; DEODHAR, M. N.; PRAKYA, V. Advances in Analytical Techniques Used in Predicting Drug-Excipient. **International Journal of Pharmacy e Technology**, v. 6, n. 1, p. 6388–6417, 2014.

SHAIKH, R. et al. The development of a pharmaceutical oral solid dosage forms. In: **Computer Aided Chemical Engineering**. [s.l.] Elsevier B.V., 2018. 41p. 27–65.

SILVA, E. C. da; PAOLA, M. V. R. V. de; MATOS, J. do R. Análise térmica aplicada à cosmetologia. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 3, p. 347–356, set. 2007. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322007000300004&lng=pt&nrm=iso&tling=pt>.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Principles of Instrumental Analysis**. 7th. ed. [s.l.] Cengage Learning, 2017.

STOREY, R. A.; YMÉN, I. **Solid State Characterization of Pharmaceuticals**. 1st. ed. [s.l.] Wiley-Blackwell, 2011.

STUART, B. H. **Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004. v. 8

TELEGINSKI, L. K. et al. Fluconazole-excipient compatibility studies as the first step in the development of a formulation candidate for biowaiver. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, n. 1, p. 771–781, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10973-014-4316-z>>.

TOVEY, G. D. **Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms**. 1st. ed. [s.l.] Royal Society of Chemistry, 2018.

VEIGA, A. et al. Solid-state compatibility studies of a drug without melting point. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 131, n. 3, p. 3201–3209, 12 mar. 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10973-017-6756-8>>.

VEIGA, A. et al. Thermal Analytical Approaches to Characterization and Compatibility Studies of Duloxetine Hydrochloride. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 54, n. 6, p. 659–666, 26 set. 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s11094-020-02249-0>>.

ZARMP, P. et al. Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 111, p. 1–15, 2017.