

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**SUMAIA ARAÚJO PIRES**

**ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE DOS FÁRMACOS FENOFIBRATO,  
CIPROFIBRATO E CITALOPRAM COM ALGUNS EXCIPIENTES**

Belo Horizonte - MG

2016

**SUMAIA ARAÚJO PIRES**

**ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE DOS FÁRMACOS FENOFIBRATO,  
CIPROFIBRATO E CITALOPRAM COM ALGUNS EXCIPIENTES**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências - Química.

Área de concentração: Química Analítica.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Irene Yoshida

Co-orientador: Prof. Dr. Marcelo Antônio de Oliveira

Belo Horizonte - MG

2016

P667e    Pires, Sumaia Araújo  
2016       Estudos de compatibilidade dos fármacos  
T       fenofibrato, ciprofibrato e citalopram com alguns  
excipientes [manuscrito] / Sumaia Araújo Pires. 2016.  
[xix], 98 f. : il.

Orientadora: Maria Irene Yoshida.  
Coorientador: Marcelo Antônio de Oliveira.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas  
Gerais - Departamento de Química.  
Inclui bibliografia.

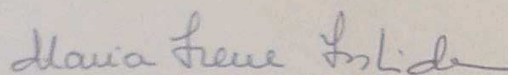
1. Química analítica - Teses 2. Análise Térmica -  
Teses 3. Fármacos - Teses 4. Excipientes - Teses 5.  
Incompatibilidades medicamentosas - Teses I. Yoshida,  
Maria Irene, Orientadora II. Oliveira, Marcelo Antônio  
de, Coorientador III. Título.

CDU 043

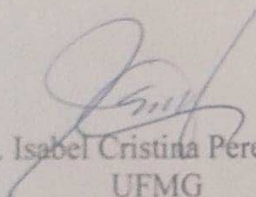
""Estudos de Compatibilidade dos Fármacos Fenofibrato, Ciprofibrato e Citalopram com alguns excipientes". "

Sumaia Araújo Pires

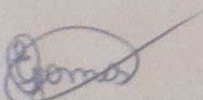
Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:



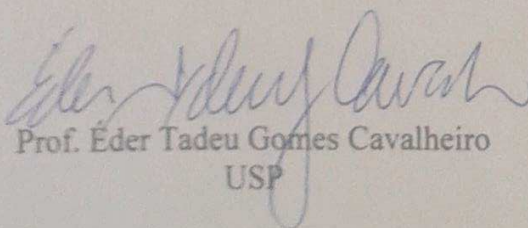
Profa. Maria Irene Yoshida - Orientadora  
UFMG



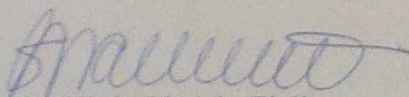
Profa. Isabel Cristina Pereira Fortes  
UFMG



Profa. Elionai Cassiana de Lima Gomes  
UFMG



Prof. Eder Tadeu Gomes Cavalheiro  
USP



Profa. Silvia Ligório Fialho  
FUNED

Belo Horizonte, 05 de outubro de 2016.

## AGRADECIMENTOS

Uma tese de doutorado é uma jornada de trabalho científico e acadêmico que, pela exigência de originalidade, é de natureza individual. Entretanto, no decorrer de sua elaboração, são recebidas preciosas contribuições científicas, apoio emocional e sem toda esta ajuda a conclusão estaria prejudicada. Motivo pelo qual eu quero expressar meus sinceros agradecimentos:

Agradeço, primeiramente, a Deus a quem muitas vezes recorri solicitando a paz e a tranquilidade necessárias para a realização deste trabalho.

Aos meus pais, Graça e Miguel, e aos meus irmãos, Taísa e Ciro, pelo apoio, pelas orações, carinho, confiança e por acreditarem que eu poderia chegar neste momento em que vou receber o título de doutora em Química. Minha singela e humilde retribuição pelo amor e por tudo que fizeram e fazem por mim.

Ao meu futuro esposo, Marcos, pelo amor, paciência e pelas longas conversas sobre química e sobre “as minhas interações”, que me ajudaram nas discussões de meus resultados.

À minha orientadora Professora Maria Irene Yoshida: uma pessoa sensacional a quem tenho muita admiração, carinho, respeito. Muito obrigada pela paciência, pelo bom humor e por compartilhar seus conhecimentos e seu tempo comigo.

Ao Professor Wagner da Nova Mussel pela execução tão minuciosa das análises de difração de raios X, por todas as conversas agradáveis, incentivo e por estar sempre presente e disponível para me ajudar. Aprendi com você que é sempre um bom momento para adquirir conhecimento e aprender algo novo.

Ao meu co-orientador, Professor Marcelo Antônio de Oliveira, pelo fornecimento de amostras para meu trabalho e pela contribuição científica.

Ao Professor Liu Wen Yu pelas longas conversas agradáveis de incentivo pelos corredores do DQ. Seus conselhos sobre a vida e sobre a pesquisa me ajudaram muito.

À todos os professores da graduação, mestrado e doutorado que contribuíram para minha formação e inspiração para seguir a área de pesquisa.

Às companheiras de laboratórios, Lili, Olívia e Virgínia, pela convivência, pelas idéias e por todas as nossas conversas sobre a vida e sobre química.

A todos os colegas e amigos do Departamento de Química que tive a graça de conhecer e conviver durante todo este período na UFMG.

A todos os técnicos de laboratório a quem recorri para execução de análises ou manutenção no laboratório: Ana Cristina Morgado, Ivana Silva Lula, Mirra Angelina, Wolmar Gabirobertz Pimenta, Rogério Mesquita Fonte Boa, Rubio Alves Moreira, Marley Alisson Perdigão de Assis, Anderson Perpétuo de Souza, Geraldo Magela de Senna e Lucas Rocha da Costa.

Aos funcionários da secretaria de pós-graduação do DQ pela paciência e disponibilidade em ajudar e esclarecer dúvidas: Paulete Maria Pitangueira Gerken, Tatiane Cantanhêde Mattos, Lillian Fátima Bréscia, Alessandra Braga Dinotte, Marane Moreira e Fernanda Alves.

Aos funcionários da portaria pela recepção com sorrisos e conversas que sempre deixaram meus dias mais agradáveis.

Aos funcionários da limpeza que mantém nosso ambiente de trabalho no DQ sempre limpo e organizado.

Às minhas colegas de apartamento e meus queridos vizinhos por tornarem minha vida fora da UFMG e longe de minha família mais leve e alegre.

À Universidade Federal de Minas Gerais e ao Programa de Pós Graduação em Química da UFMG pela oportunidade de realizar este trabalho científico e pela infraestrutura fornecida.

Ao CNPq, CAPES e FAPEMIG pelo apoio financeiro que possibilitou a minha permanência na pesquisa que tanto amo.

*”A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.*

*Albert Einstein*



## RESUMO

Com a finalidade de avaliar possíveis interações existentes entre os fármacos ciprofibrato, fenofibrato e citalopram e os excipientes comumente empregados nas formulações comerciais, os excipientes e as misturas binárias entre cada fármaco e excipiente foram avaliados por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Difração de raios X em pó (DRXP), Espectroscopia na Região do Infravermelho Médio com Transformada de Fourier (FTIR) e Ressonância Magnética Nuclear no estado sólido (ssNMR). Os excipientes estudados foram o amido, celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, lactose mono-hidratada, lauril sulfato de sódio. As misturas binárias de excipientes com citalopram não apresentaram indícios de interação por DSC, apesar da mistura com lactose ter mostrado alterações no perfil térmico. Entretanto, o ciprofibrato apresentou uma possível interação com o excipiente hidroxipropilmetilcelulose e o fenofibrato com o estearato de magnésio. O estudo de compatibilidade empregando FTIR não evidenciou qualquer modificação no espectro de ciprofibrato das misturas binárias, mas evidenciaram interação química entre fenofibrato e estearato de magnésio. As análises por ssNMR não indicaram interações químicas entre citalopram e excipientes. O estudo por DRXP mostrou que os excipientes avaliados não alteram a forma cristalina dos fármacos fenofibrato, ciprofibrato e citalopram.

.

Palavras-Chave: Bromidrato de Citalopram. Fenofibrato. Ciprofibrato. Análise Térmica. Compatibilidade Fármaco-Excipiente.



## ABSTRACT

In order to assess possible existing interactions of ciprofibrate, fenofibrate and citalopram drugs with the commonly used excipients in commercial formulations, each (1:1 m/m) binary mixtures were evaluated by Differential Scanning Calorimetry (DSC), X-ray Powder Diffraction (XRPD), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Solid State Nuclear Magnetic Resonance (ssNMR). The excipients studied were starch, microcrystalline cellulose, crospovidone, magnesium stearate, hydroxyl propyl methylcellulose, lactose monohydrate and sodium lauryl sulfate. The binaries for citalopram has shown no evidences of any interaction by DSC, nevertheless, blending it with lactose show visible changes in the thermal behavior profile. However, ciprofibrate have presented a possible interaction with hydroxylpropylmethylcellulose and fenofibrate with magnesium stearate. The FTIR compatibility study of ciprofibrate has shown no spectrum change for its binaries, the only observable effect was on the binary of fenofibrate with magnesium stearate. The ssNMR analyses did not indicate chemical interactions between citalopram and the chosen excipients. XRPD show that those excipients do not alter the crystalline form of the drugs fenofibrate, ciprofibrate and citalopram in (1:1 m/m) binary mixtures.

Keywords: Citalopram Hydrobromide. Fenofibrate. Ciprofibrate. Thermal analysis. Drug-Excipient compatibility.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fórmulas estruturais plana do bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato e genfibrozila. .....	28
Figura 2 - Fórmula estrutural plana do ciprofibrato. ....	29
Figura 3 - Fórmula estrutural plana do fenofibrato. ....	30
Figura 4 - Fórmulas estruturais plana dos fármacos fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina e citalopram que pertencem à classe farmacológica dos inibidores seletivos de receptação de serotonina.....	32
Figura 5 - Fórmula estrutural plana de bromidrato de citalopram.....	32
Figura 6 - Curvas DSC dos excipientes amido e celulose microcristalina utilizados no estudo de compatibilidade obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	40
Figura 7 - Curvas DSC dos excipientes croscarmelose sódica e crospovidona utilizados no estudo de compatibilidade obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumina. ....	41
Figura 8 - Curvas DSC dos excipientes estearato de magnésio e HPMC utilizados no estudo de compatibilidade obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	42
Figura 9 - Curvas DSC dos excipientes lactose mono-hidratada e lauril sulfato de sódio utilizados no estudo de compatibilidade obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	43
Figura 10 - Padrão de difração de raios X em pó dos excipientes utilizados no estudo de compatibilidade. ....	44
Figura 11 - Curva DSC e TG/DTG do ciprofibrato obtida sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho de alumina. ....	45

Figura 12 - HSM de ciprofibrato mostrando o fármaco a) antes, b) no início, c) durante e d) no final da fusão e sua e) degradação térmica. ....	46
Figura 13 - Padrão de difração de raios X em pó de ciprofibrato. ....	47
Figura 14 - Fotomicrografia eletrônica de varredura de ciprofibrato a) 250x e b) 1000x.....	48
Figura 15 - Espectro na região do infravermelho médio do ciprofibrato. ....	49
Figura 16 - Curva DSC e TG/DTG do fenofibrato obtida sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio. .	50
Figura 17 - HSM de ciprofibrato mostrando o fármaco a) antes, b) no início, c) durante e d) no final da fusão e e) o início e f) após sua degradação térmica. ....	51
Figura 18 - Padrão de difração de raios X em pó de fenofibrato. ....	52
Figura 19 - Fotomicrografia eletrônica de varredura de fenofibrato com aumento de a) 250x e b) 1000x.....	53
Figura 20 - Espectro do fenofibrato na região do infravermelho médio. ....	53
Figura 21 - Curva DSC e TG/DTG do bromidrato de citalopram obtida sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho aberto de alumina.....	55
Figura 22 - HSM do bromidrato de citalopram mostrando o fármaco a) antes, b) no início, c) durante e d) ao iniciar o processo de degradação térmica. ....	56
Figura 23 - Padrão de difração de raios X em pó do bromidrato de citalopram. ....	57
Figura 24 - Fórmula estrutural plana do fármaco citalopram mostrando os átomos de carbono enumerados.....	57
Figura 25 - Espectro de ssNMR do bromidrato de citalopram obtido à 27 °C mostrando os carbonos numerados. ....	58
Figura 26 - Curvas DSC do ciprofibrato e de cada excipiente obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	60

Figura 27 - Curvas DSC do ciprofibrato e de cada mistura binária com excipiente (1:1 m/m) obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	61
Figura 28 - Curvas DSC do ciprofibrato, amido e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	62
Figura 29 - Curvas DSC do ciprofibrato, celulose microcristalina e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	63
Figura 30 - Curvas DSC do ciprofibrato, HPMC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	64
Figura 31 - Ampliação da região de ocorrência do evento de fusão da mistura CIP:HPMC na curva DSC. ....	65
Figura 32 - HSM da mistura binária entre ciprofibrato e HPMC mostrando a) antes, b) no início, c) durante e d) no final da fusão do ciprofibrato evidenciando a solubilização/intumescimento do HPMC no fármaco fundido. ....	65
Figura 33 - Curvas DSC do ciprofibrato, lactose mono-hidratada e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	66
Figura 34 - Curva TG da mistura binária de ciprofibrato e lactose mono-hidratada obtida sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	67
Figura 35 - Curvas DSC do ciprofibrato, lauril sulfato de sódio e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	67
Figura 36 - Espectro FTIR de ciprofibrato e de suas misturas binárias. ....	68
Figura 37 - Padrão de difração de raios X de ciprofibrato e de suas misturas binárias.....	69

Figura 38 - Curvas DSC do fenofibrato e de cada excipiente obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	70
Figura 39 - Curvas DSC do fenofibrato e de cada mistura binária com excipiente (1:1 m/m) obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	70
Figura 40 - Curvas DSC do fenofibrato, amido e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	72
Figura 41 - Curvas DSC do fenofibrato, crospovidona e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	73
Figura 42 - Curvas DSC do fenofibrato, estearato de magnésio e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	74
Figura 43 - Curvas DSC do fenofibrato, lactose mono-hidratada e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	75
Figura 44 - Curvas DSC do fenofibrato, lauril sulfato de sódio e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.....	76
Figura 45 - Espectro FTIR do fenofibrato e de suas misturas binárias. ....	77
Figura 46 - Padrão de difração de raios X de fenofibrato e de suas misturas binárias.....	78
Figura 47 - Curvas DSC do bromidrato de citalopram e de cada excipiente obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho aberto de alumina para o fármaco e cadinho fechado de alumínio para os excipientes. ....	79

Figura 48 - Curvas DSC do bromidrato de citalopram e de cada mistura binária com excipiente (1:1 m/m) obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho aberto de alumina. ....	79
Figura 49 - Curvas DSC e TG/DTG de A) lactose mono-hidratada e B) CIT:LMO obtidas sob atmosfera dinâmica de N <sub>2</sub> (50 mL min <sup>-1</sup> ) e razão de aquecimento de 10 °C min <sup>-1</sup> utilizando cadinho aberto de alumina. ....	82
Figura 50 - Padrão de difração de raios X de ciprofibrato e de suas misturas binárias. ....	83
Figura 51 - Espectros de RMN no estado sólido de bromidrato de Citalopram e suas misturas binárias a 27 °C. ....	85

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Excipientes Composição das formulações referência de CIP, CIT e FEN e a função de cada excipiente na formulação.....	38
Tabela 2 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho médio de ciprofibrato atribuídas de acordo com a literatura (PAVIA <i>et al.</i> , 2012; BARBOSA, 2007).....	49
Tabela 3 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho médio de fenofibrato atribuídas de acordo com a literatura (PAVIA <i>et al.</i> , 2012; BARBOSA, 2007).....	54
Tabela 4 - Valores de deslocamento químico de <sup>13</sup> C observados para bromidrato de Citalopram. ....	59
Tabela 5 - Variação da entalpia ( $\Delta H$ ), $T_{onset}$ , $T_{endset}$ e $T_{pico}$ para as misturas binárias com ciprofibrato. ....	61
Tabela 6 - Variação da entalpia ( $\Delta H$ ), $T_{onset}$ , $T_{endset}$ e $T_{pico}$ para as misturas binárias com fenofibrato. ....	71
Tabela 7 - Variação da entalpia ( $\Delta H$ ), $T_{onset}$ , $T_{endset}$ e $T_{pico}$ para as misturas binárias com o fármaco bromidrato de citalopram. ....	80
Tabela 8 - Valores de deslocamento químico de <sup>13</sup> C observados no espectro de RMN no estado sólido para bromidrato de Citalopram puro e em mistura binária.....	86



**LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS**

$\Delta H$	-	Variação de entalpia
AMD	-	Amido de milho
ANVISA	-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CMC	-	Celulose microcristalina
CIP	-	Ciprofibrato
CIP:AMD	-	Mistura binária de Ciprofibrato e amido de milho
CIP:CMC	-	Mistura binária de Ciprofibrato e Celulose Microcristalina
CIP:HPMC	-	Mistura binária de Ciprofibrato e Hidroxipropilmetilcelulose
CIP:LMO	-	Mistura binária de Ciprofibrato e Lactose mono-hidratada
CIP:LSS	-	Mistura binária de Ciprofibrato e Lauril Sulfato de Sódio
CIT	-	Citalopram
CIT:AMD	-	Mistura binária de Ciprofibrato e amido de milho
CIT:CMC	-	Mistura binária de Ciprofibrato e Celulose Microcristalina
CIT:CRSC	-	Mistura binária de Ciprofibrato e Croscarmelose Sódica
CIT:EMG	-	Mistura binária de Ciprofibrato e Estearato de Magnésio
CIT:HPMC	-	Mistura binária de Ciprofibrato e Hidroxipropilmetilcelulose
CIT:LMO	-	Mistura binária de Ciprofibrato e Lactose mono-hidratada
CPD	-	Crospovidona
CRSC	-	Croscarmelose Sódica
CT	-	Colesterol Sérico Total
DRXP	-	Difração de raios X em Pó
DSC	-	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTG	-	Termogravimetria Derivada

EMG	-	Estearato de Magnésio
FEN	-	Fenofibrato
FEN:AMD	-	Mistura binária de Fenofibrato e amido de milho
FEN:CPD	-	Mistura binária de Fenofibrato e Crospovidona
FEN:EMG	-	Mistura binária de Fenofibrato e Estearato de Magnésio
FEN:LMO	-	Mistura binária de Fenofibrato e Lactose Mono-hidratada
FEN:LSS	-	Mistura binária de Fenofibrato e Lauril Sulfato de Sódio
FTIR	-	Espectroscopia na Região do Infravermelho Médio com Transformada de Fourier
GBZ	-	Genfibrozila
HDL	-	Lipoproteína de alta densidade
HPMC	-	Hidroxipropilmetilcelulose/Hipromelose
HSM	-	<i>Hot-Stage Microscopy</i>
LDL-C	-	Lipoproteína de baixa densidade
LMO	-	Lactose mono-hidratada
LSS	-	Lauril sulfato de sódio
MB	-	Mistura Binária
Min	-	Minuto
m/m	-	Proporção de massa/massa
mp	-	<i>Mega pixels</i>
MEV	-	Microscopia Eletrônica de Varredura
OMS	-	Organização Mundial de Saúde
Pf	-	Ponto de Fusão
PVP	-	Polivinilpirrolidona
SBC	-	Sociedade Brasileira de Cardiologia
ssNMR	-	Ressonância Magnética Nuclear no estado sólido

TOA	-	Termo optometria
$T_{\text{endset}}$	-	Temperatura de término do evento (endset)
$T_{\text{onset}}$	-	Temperatura de início do evento (onset)
$T_{\text{pico}}$	-	Temperatura de intensidade máxima do evento (pico)
TG	-	Termogravimetria

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>IV</b>
<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES</b> .....	<b>IX</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>XIV</b>
<b>LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS</b> .....	<b>XV</b>
<b>SUMÁRIO</b> .....	<b>XVIII</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>20</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>22</b>
2.1 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE .....	22
2.2 DISLIPIDEMIAS .....	25
2.2.1 FIBRATOS .....	26
2.2.1.1 CIPROFIBRATO .....	29
2.2.1.2 FENOFIBRATO .....	29
2.3 DEPRESSÃO .....	30
2.2.1 INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS) .....	31
2.2.1.1 CITALOPRAM .....	32
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>33</b>
3.1 OBJETIVOS GERAIS .....	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	33
<b>4 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>35</b>
4.1 REAGENTES .....	35
4.2 METODOLOGIA .....	35

4.2.1 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL E TERMOGRAVIMETRIA.....	35
4.2.2 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO MÉDIO COM TRANSFORMADA DE FOURIER.....	36
4.2.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM PÓ .....	36
4.2.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA.....	37
4.2.5 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR NO ESTADO SÓLIDO (ssNMR).....	37
4.2.6 HOT-STAGE MICROSCOPY (HSM).....	37
4.2.7 PREPARO DAS MISTURAS BINÁRIAS .....	38
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>39</b>
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA .....	39
5.1.1 EXCIPIENTES.....	39
5.1.1.1 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL .....	39
5.1.1.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM PÓ .....	44
5.1.2 CIPROFIBRATO.....	45
5.1.2.1 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) E TERMOGRAVIMETRIA (TG).....	45
5.1.2.2 HOT-STAGE MICROSCOPY (HSM).....	46
5.1.2.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM PÓ .....	47
5.1.2.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA.....	47
5.1.2.5 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO MÉDIO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	48
5.1.3 FENOFIBRATO .....	49
5.1.3.1 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) E TERMOGRAVIMETRIA (TG).....	50

5.1.3.2 HOT-STAGE MICROSCOPY .....	51
5.1.3.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM PÓ .....	51
5.1.3.3 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA.....	52
5.1.3.4 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO MÉDIO (FTIR) .....	53
5.1.4 CITALOPRAM .....	55
5.1.4.1 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) E TERMOGRAVIMETRIA (TG).....	55
5.1.4.2 HOT-STAGE MICROSCOPY .....	56
5.1.4.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM PÓ .....	56
5.1.4.4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR NO ESTADO SÓLIDO.....	57
5.2 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE.....	59
5.2.1 CIPROFIBRATO .....	59
5.2.2 FENOFIBRATO .....	69
5.2.3 BROMIDRATO DE CITALOPRAM.....	78
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>87</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Para que uma formulação de uma forma farmacêutica sólida seja considerada bem sucedida, ela deve apresentar uma série de características como ser: estável e eficaz, dependendo da cuidadosa seleção dos excipientes que podem ser utilizados para facilitar a administração. Além disso, deve melhorar a adesão do paciente, promover liberação e biodisponibilidade adequada do fármaco e protegê-lo da degradação (TITA *et al.*, 2011; JACKSON, 2000). Portanto, no desenvolvimento de formulações, a etapa de pré-formulação onde, dentre outras análises, se investiga potenciais interações físicas e químicas entre fármaco e excipientes, é uma fase decisiva, já que possíveis interações podem afetar a natureza química, a estabilidade, solubilidade, a absorção *in vivo* e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica e segurança dos medicamentos (MOURA *et al.*, 2009; PICCIOCHI; DIOGO; PIEDADE, 2010).

Vários fatores afetam a estabilidade de uma formulação, tais como: estrutura química, tamanho de partícula, armazenamento, umidade e processo de fabricação, presença de solvente ou umidade residual de granulação úmida, a umidade absorvida em excipientes ou no invólucro de uma cápsula e até mesmo a fusão do fármaco ou de algum outro componente da formulação (HUANG; TONG, 2004; ROUMELI *et al.*, 2013). Estes e outros fatores podem levar à formação de hidratos ou solvatos, transição polimórfica, cristalização de material amorfo, vaporização, dentre outros (ROUMELI *et al.*, 2013).

Embora os excipientes sejam tradicionalmente conhecidos por serem inertes, estudos têm mostrado que eles podem interagir com o fármaco e afetar a sua absorção e biodisponibilidade (JACKSON, 2000). Sendo assim, o conhecimento prévio do comportamento fármaco-excipiente é considerado fundamental e deve ser examinado na etapa de desenvolvimento de uma formulação (HUANG; TONG, 2004; BRUNI *et al.*, 2002).

Neste sentido, empregar um método de rastreio rápido é considerado essencial pela indústria farmacêutica. Há inúmeras maneiras de avaliar a compatibilidade fármaco-excipiente, e todas elas envolvem a mistura de dois ou mais materiais em conjunto e o monitoramento de possíveis interações. Um estudo mais longo envolve o armazenamento de misturas fármaco-excipiente sob condições de estabilidade acelerada de umidade e temperatura, que são recomendadas pelas diretrizes de estabilidade de fármacos (ICH, 2003) e posterior avaliação por cromatografia líquida ou espectrofotometria (SCHMITT *et al.*, 2001;



VAN DOOREN; DUPHAR, 1983; DURIG; FASSIHI, 2003), mas para tal estudo, as reações devem ser monitoradas durante várias semanas e com grande precisão.

Por outro lado, as técnicas de análise térmica, tais como Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG) têm sido utilizadas para detectar interações no estado sólido há muitos anos (JACOBSON; REIER, 1969). As técnicas termoanalíticas apresentam várias vantagens, como o uso de pequena quantidade de amostra para os ensaios, variedade de resultados em um único gráfico e não requer pré-tratamento da amostra (ARAÚJO; MOTHÉ, 2003), se comparada a técnicas indicativas de estabilidade tradicionais como, por exemplo, a cromatografia (PERES-FILHO *et al.*, 2011; DUDA-SEIMAN *et al.*, 2011). DSC tem sido proposto como um método de avaliação rápida de interações físico-químicas entre os componentes da formulação e de seleção de excipientes adequados (CUNHA-FILHO; MARTINEZ-PACHECO; LANDIN, 2007; BARBOSA *et al.*, 2009; TITA *et al.*, 2010; KISS *et al.*, 2006; BERNARDI *et al.*, 2009).

Algumas condições, tais como um fármaco amorfo ou solúvel no excipiente podem causar alteração na entalpia de fusão do fármaco e isto interferir nos resultados de DSC, portanto, as curvas DSC devem ser interpretadas com cautela. A associação do DSC com outras técnicas como a Cromatografia Líquida ou Difração de Raios X, deve fornecer mais informações de interações no estado sólido. Esta estratégia deve minimizar conclusões errôneas (VERMA; GARG, 2004, JULIO *et al.*, 2013).

Portanto, outras técnicas analíticas têm, muitas vezes, de ser usadas para interpretação adequada das curvas DSC. Além de técnicas de análise térmica, a Espectroscopia na Região do Infravermelho e Difração de Raios X em Pó têm sido usadas como métodos complementares para a avaliação de possíveis interações entre os componentes (SHAMAMA, 2012; GOHEL; PATEL, 2012; STULZER *et al.*, 2008).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE

O estudo de compatibilidade fármaco-excipientes representa uma etapa importante no estágio de pré-formulação para o desenvolvimento de formas farmacêuticas (BARBOZA *et al.*, 2009; YU, 2007; VERMA; GARG,2005).

Os excipientes são constituintes essenciais de cápsulas e comprimidos por serem responsáveis por garantir o desempenho do medicamento, otimizar a obtenção do efeito terapêutico, conferir estabilidade, facilitar a administração e permitir um processo de produção mais eficiente (BARBOZA *et al.*, 2009; WELLS, 1988). Desta forma, a seleção adequada dos excipientes a serem utilizados em medicamentos é de suma importância para o cumprimento dos objetivos propostos de uma forma farmacêutica, pois possíveis interações entre estes componentes e o fármaco podem afetar a natureza química, a estabilidade e a biodisponibilidade do fármaco, o que pode comprometer a eficácia clínica e segurança (SINGH, 2013; FIESE; HAGEN, 2001; AULTON, 2005; SERAJUDDIN *et al.*, 1999; VERMA; GARG,2005).

A maioria dos excipientes não apresenta ação farmacológica, ou seja, são inócuos. Entretanto, não são considerados inertes, uma vez que são capazes de interagir física ou quimicamente com fármacos e, em consequência, alterar a biodisponibilidade, eficácia e segurança da formulação farmacêutica (BERNARDI *et al.*, 2009; SWAMIVELMANICKAM *et al.*, 2009)

Portanto, a qualidade dos medicamentos depende diretamente da qualidade e desempenho dos excipientes e não somente dos ingredientes ativos (princípio ativo/fármaco) e dos processos de preparação (FERREIRA, 2006). Apesar disso, não existem diretrizes globais definidas para a realização dos testes de compatibilidade e a escolha dos excipientes adequados para a formulação farmacêutica (PERES-FILHO *et al.*, 2011; LIMA *et al.*, 2014; VERMA; GARG, 2005; PANI; NATH; ACHARYA, 2011).

Recentemente, diversos trabalhos têm sido publicados empregando técnicas de análise térmica aplicadas a estudos de pré-formulação, como caracterização e estabilidade térmica de fármacos e interações fármaco-excipientes (SCHMITT, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) é uma técnica termoanalítica comumente usada na avaliação de interações entre os componentes de formulações farmacêuticas por fornecer resultados rápidos e emprego de pequenas quantidades de amostra (CHAVES *et al.*, 2013; PANI *et al.*, 2012; KUMAR *et al.*, 2013; MOTHÉ; AZEVEDO, 2002).

A seleção de excipientes é realizada através da avaliação das curvas térmicas de misturas binárias entre o fármaco e os excipientes, na proporção de 1:1 (m/m) para maximização de interações e comparação com as curvas térmicas individuais do fármaco e de cada excipiente (BERNARDI *et al.*, 2009; AIGNER *et al.*, 2010). O aparecimento, deslocamento ou desaparecimento de eventos endotérmicos ou exotérmicos e/ou variações relevantes na entalpia são critérios para determinar a ocorrência de possíveis interações entre os componentes (PERES-FILHO *et al.*, 2011; VERMA; GARG, 2005; VERMA; GARG, 2004; TOMASSETTI *et al.*, 2005).

Além disso, o DSC e também a termogravimetria (TG) são consideradas ferramentas importantes para obtenção de informações como cinética da estabilidade térmica, pureza, polimorfismo de fármacos (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Entretanto, resultados obtidos somente por DSC podem ser inconclusivos ou equivocados e devem ser interpretados com cautela (SINGH, 2013; GAO *et al.* 2014; SIMS *et al.*, 2003). A confirmação de interações empregando técnicas complementares é necessária já que a evidência de interação no estado sólido por DSC não necessariamente está relacionada à incompatibilidade química (VAN DOOREN; DUPHAR, 1983).

A Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) pode ser empregada na investigação de interações químicas como técnica complementar para confirmar os resultados obtidos por DSC (TITA *et al.*, 2011). Possíveis interações podem ser evidenciadas, principalmente, pelo aparecimento, desaparecimento ou deslocamento de bandas e por alteração na intensidade das bandas no espectro da mistura binária (ABBAS *et al.*, 2008).

O emprego da técnica de difração de raios X no estudo de compatibilidade é essencial no desenvolvimento de uma formulação. Assim, é necessário avaliar a cristalinidade e o polimorfo utilizado na formulação, já que a escolha da forma polimórfica errada pode tornar o produto ineficaz, devido ao comprometimento da dissolução do fármaco e, conseqüentemente, de sua biodisponibilidade (STORPIRTIS *et al.*, 2004).

Os materiais cristalinos em pó, ou policristalinos, apresentam padrões característicos de difração de raios X. As distâncias interplanares e suas respectivas intensidades relativas

são características e específicas para cada substância cristalina (YU; REUTZEL; STERPHENSON, 1998).

Modificações na estrutura do cristal resultam em sólidos que apresentam diferentes propriedades físico-químicas, incluindo ponto de fusão e entalpia de fusão, solubilidade, estabilidade, velocidade de dissolução, índice de refração, densidade, dureza, compressibilidade e cor que podem interferir diretamente no processo de produção e na qualidade e desempenho da formulação farmacêutica (GIRON, 1995; BOTTOM, 1999; FLORENCE, ATTWOOD, 2003). Isto faz com que seja indispensável o conhecimento da forma cristalina do fármaco.

As técnicas microscópicas tem se mostrado úteis na caracterização e diferenciação morfológica de polimorfos. A morfologia dos cristais pode ser observada por microscopia eletrônica muito rapidamente e, em combinação com outros métodos de análise, é possível diferenciar formas polimórficas uma vez que polimorfos geralmente diferem quanto à sua morfologia (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

Budiul e colaboradores (2016) estudaram a compatibilidade de memantina, usada no tratamento do Alzheimer, com excipientes utilizando as técnicas de DSC/TG e FTIR. A análise por DSC e TG identificou uma possível interação do fármaco com o excipiente talco e descartou a ocorrência de interação com os excipientes dióxido de silício, estearato de magnésio e celulose microcristalina.

Tita e colaboradores (2011) avaliaram a compatibilidade de cetoprofeno com alguns excipientes. O emprego de DSC possibilitou evidenciar interações entre cetoprofeno e os excipientes polivinilpirrolidona (PVP) e estearato de magnésio (EMG), que foram confirmadas por FTIR e por difração de raios X (DRXP).

Chaves e colaboradores (2013) observaram, por meio de DSC, a interação entre o dietilcabamazina e o polivinilpirrolidona, estearato de magnésio e todos os tipos de lactose testados. Análises complementares por TG, FTIR e DRXP não mostraram qualquer evidência de incompatibilidade, porém a análise por TG evidenciou sinais de interação nas misturas binárias com polivinilpirrolidona e estearato de magnésio.

Lavor e colaboradores (2014) estudaram a compatibilidade dos excipientes lactose e celulose com os medicamentos empregados no tratamento da tuberculose, rifampicina, etambutol, pirazinamida e isoniazida. As curvas DSC para todas as misturas binárias com celulose não mostraram interação, entretanto, nas misturas com lactose foram observadas mudanças significativas, inclusive a diminuição da estabilidade térmica.

Silva e colaboradores (2016) avaliaram a compatibilidade de carvedilol com diversos excipientes e demonstraram que quatro dos dez excipientes testados diminuem a estabilidade térmica do fármaco.

A incompatibilidade entre trióxsaleno, um medicamento utilizado no tratamento da psoríase, e lauril sulfato de sódio (LSS) foi observada em análises por DSC, entretanto a interação foi descartada após avaliação da mistura por FTIR (LIMA *et al.*, 2014).

A compatibilidade entre captopril e diversos excipientes foi avaliada e não foram observadas interações por Difração de Raios X, apesar de ter sido evidenciada uma possível incompatibilidade por DSC com estearato de magnésio (STULZER, 2008).

## 2.2 DISLIPIDEMIAS

As dislipidemias são alterações metabólicas das lipoproteínas decorrentes de perturbações funcionais em qualquer fase do metabolismo lipídico e que levam a alterações nos seus níveis séricos (MOLLY; BRUNZEL, 2004; McKAY *et al.*, 2013), pela produção em excesso ou em deficiência da referida lipoproteína (AHMED; CLASEN; DONNELLY, 1998; REINER *et al.*, 2011). O maior impacto das dislipidemias é a hiperlipidemia, um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, que aumentam a formação da placa aterosclerótica podendo levar à morte tecidual, AVC por exemplo (MILLER, 1994; NICHOLLS; LUNDMAN, 2004; LUO *et al.*, 2009). Denominam-se hiperlipidemias quando os níveis séricos de colesterol encontram-se aumentados (COSTA; SILVA, 2000). Esses distúrbios podem, por si só, ou em interação com outros fatores de risco cardiovasculares, provocar o desenvolvimento de aterosclerose (REINER *et al.*, 2011).

As dislipidemias podem estar relacionadas com outras doenças (dislipidemias secundárias) ou com a interação entre a predisposição genética e os fatores ambientais. Estas doenças manifestam-se pela elevação da concentração do colesterol sérico total, do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e dos triglicerídeos, e pela diminuição do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) (AHMED; CLASEN; DONNELLY, 1998).

A elevação de colesterol sérico total e das LDL-C tem recebido particular atenção, pois esta situação pode ser modificada pela associação da alteração de estilos de vida e/ou com a terapia farmacológica (REINER *et al.*, 2011). As dislipidemias podem estar relacionadas com a predisposição genética e/ou com a presença de outras morbidades nesses pacientes. É, pois, uma situação que requer particular atenção no controle do risco cardiovascular (REINER *et al.*, 2011).

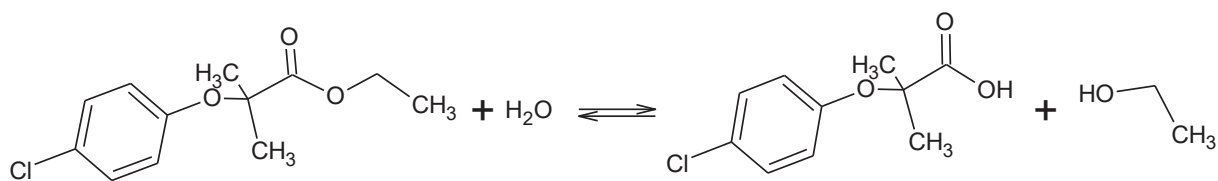
Dados recentes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013) indicam que cerca de 40 % dos brasileiros apresentam valores de colesterol total acima dos limites recomendados ( $\geq 200 \text{ mg dl}^{-1}$ ) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

A SBC recomenda o tratamento não medicamentoso aliando terapia nutricional e modificações no estilo de vida (exercício físico, perda de peso e cessação do tabagismo) e o tratamento medicamentoso com uma das classes farmacológicas de hipolipemiantes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

Diversas classes de antilipêmicos podem ser empregadas no controle e tratamento da hiperlipidemia e, dentre estas, podem ser citados os fibratos que apresentam estrutura química derivada do ácido fibríco (XAVIER, 2005), e estão disponíveis na terapêutica desde 1970 (STEINER, 2005).

### 2.2.1 Fibratos

O uso desta classe de fármacos no tratamento da hiperlipidemia teve início a partir da descoberta de clofibrato por Thorp e Waring (1962). Clofibrato é considerado um pró-fármaco já que, no organismo é metabolizado dando origem ao ácido fibríco, que é o responsável pela ação farmacológica (Figura 1). Seu uso na terapêutica foi aprovado em 1967 e, por certo período, foi um fármaco prescrito mundialmente (LEMKE; WILLIANS, 2012). Um estudo realizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1978 evidenciou que apesar da redução em 9 % nos níveis de colesterol, não houve redução de eventos cardiovasculares nos pacientes e observou-se até um aumento na mortalidade geral (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1978; MAHLEY; BERSOT, 2006).



Equação 1 - Reação de conversão do pró-fármaco clofibrato em ácido fibríco.

O clofibrato foi utilizado como protótipo para a síntese de vários compostos com a finalidade de se obter fibratos mais seguros e com maior potencial de redução de níveis lipídicos (HANS; KLOER, 1987, LEMKE; WILLIANS, 2012). Modificações estruturais baseadas primariamente em substituição do anel e adições de grupos são os responsáveis pela introdução de novos compostos na classe dos fibratos (Figura 2).

A relação entre estrutura e atividade biológica não é bem esclarecida, entretanto, sabe-se que grupo ácido isobutírico é essencial para a atividade, por isto o fenofibrato (FEN), que contém um éster na sua estrutura, é um pró-fármaco e requer hidrólise *in vivo* para exercer a atividade biológica. Substituições na posição *para* do anel aromático, com um cloro ou anel ciclopropil contendo cloro, leva a um aumento significativo do tempo de meia vida ( $t_{1/2}$ ). Um exemplo disto, é que o fenofibrato apresenta  $t_{1/2}$  maior que o genfibrozila (GBZ) devido à diferença na substituição do anel aromático: a substituição 2,5-dimetil no GBZ, o torna mais susceptível ao metabolismo por oxidação, que a presença do Cl na posição *para* no FEN (LEMKE; WILLIANS, 2012).



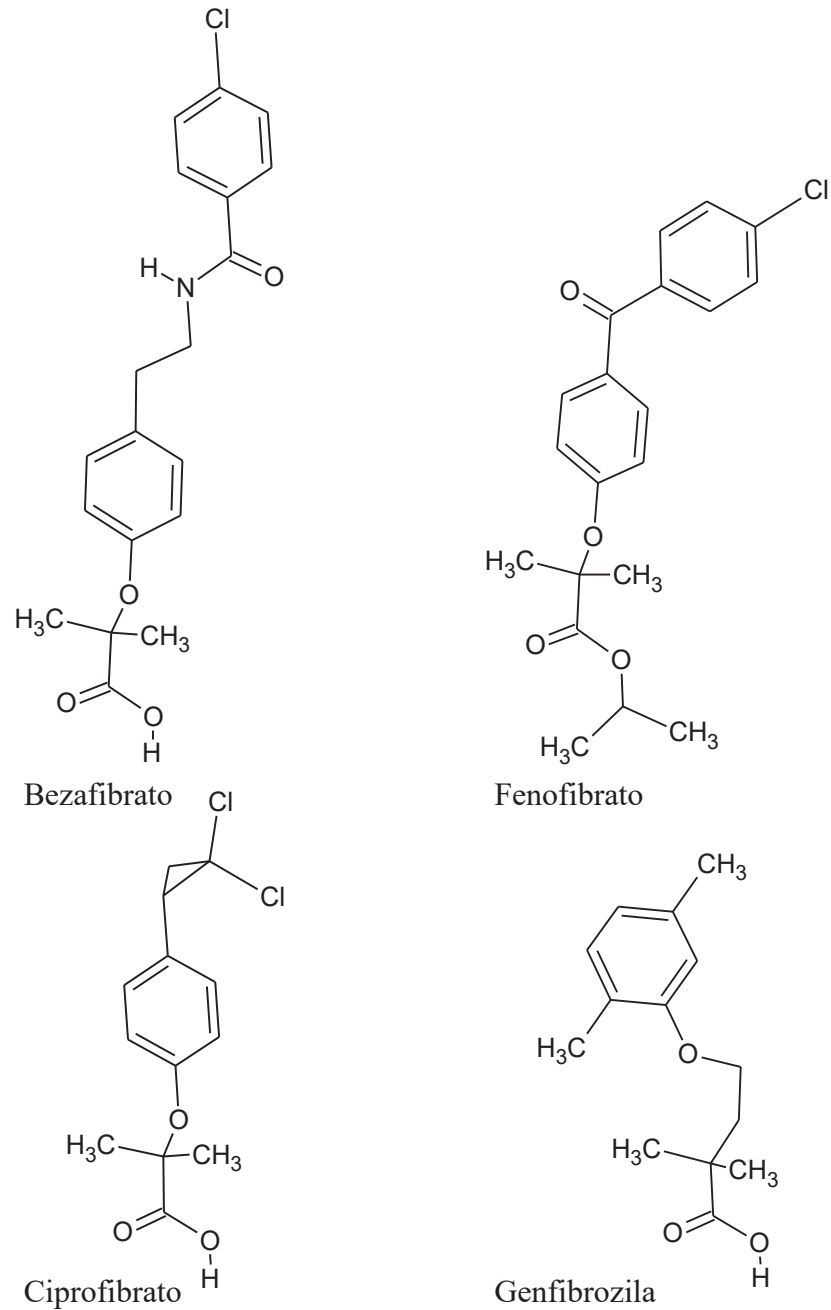


Figura 1 - Fórmulas estruturais plana do bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato e genfibrozila.

A presença do cloro na posição *para* parece ser essencial para a atividade de fenofibrato (BOUCHERLE, 1966) e está também presente no clofibrato e no bezafibrato, mas ausente no genfibrozila. A adição de um segundo anel aromático, no caso do fenofibrato e do bezafibrato, parece proporcionar um aumento na especificidade da molécula, demonstrado pelo aumento de 5 a 10 vezes no potencial de redução dos níveis lipídicos, quando comparado com o clofibrato, o protótipo de tais compostos (HANS; KLOER, 1987).

Para o presente trabalho foram escolhidos o Ciprofibrato e Fenofibrato por serem fármacos de maior volume de comercialização.

### 2.2.1.1 Ciprofibrato

Ciprofibrato (CIP) é denominado quimicamente de ácido 2-4-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi-2-metil-propanoico (Figura 3), apresenta uma fórmula molecular  $C_{13}H_{14}Cl_2O_3$  e massa molar de  $289,2 \text{ g mol}^{-1}$  (Merck Index, 2001).

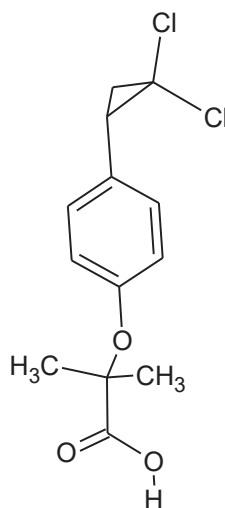


Figura 2 - Fórmula estrutural plana do ciprofibrato.

É um pó cristalino de cor branca ou amarelada com ponto de fusão ( $P_f$ ) próximo de  $115,0 \text{ }^\circ\text{C}$ . CIP é praticamente insolúvel em água, solúvel em etanol anidro e em tolueno (BRITISH PHARMACOPEIA, 2014).

### 2.2.1.2 Fenofibrato

Fenofibrato (FEN), apresentado na Figura 4, é denominado 1-metil etil 2-(4-(4-clorobenzoilfenoxi)-2-metil propanoato.

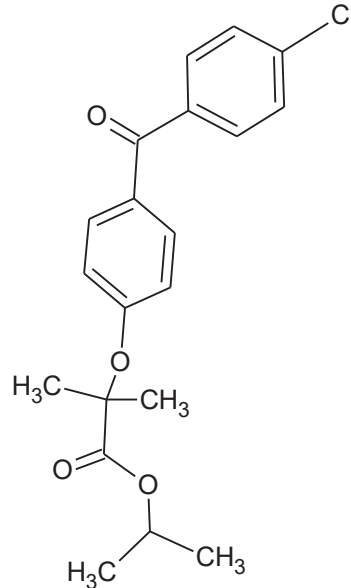


Figura 3 - Fórmula estrutural plana do fenofibrato.

Apresenta-se na forma de pó branco cristalino praticamente insolúvel em água e solúvel em álcool, apresenta fórmula molecular  $C_{20}H_{21}ClO_4$  e massa molar de  $360,8 \text{ g mol}^{-1}$ . O seu ponto de fusão ocorre entre  $88$  e  $92 \text{ }^\circ\text{C}$  (BRITISH PHARMACOPEIA, 2014).

### 2.3 DEPRESSÃO

A depressão é reconhecida como um problema de saúde pública e é uma síndrome complexa de gravidade variável relacionada com o comprometimento das atividades cotidianas do indivíduo, principalmente dos relacionamentos sociais (BALDESSARINI, 2003; STOPA S. R. *et al.*, 2015). Os principais sintomas desta síndrome são sentimento de tristeza, perda de interesse nas atividades sociais, no apetite, sono (LUDERMIR; LEWIS, 2001). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015), pelo menos 350 milhões de pessoas vivem com depressão.

O uso de medicamentos com eficácia em distúrbios psiquiátricos, como a depressão, foi disseminado a partir da década de 1950 (BALDESSARINI, 2003).

### 2.2.1 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)

Os ISRS, mostrados na Figura 5, são um grupo de fármacos que atuam no bloqueio da reabsorção de serotonina (WILSON *et al.*, 2004). Foram introduzidos na prática médica na década de 1980 e consistem em aril ou ariloaxialquilaminase com eficácia e efeitos adversos semelhantes, mas com diferenças na estrutura química e farmacocinética (SANZ *et al.*, 2005, VASWANI; LINDA; RAMESHI, 2003; HIEMKE; HARTTER, 2000).

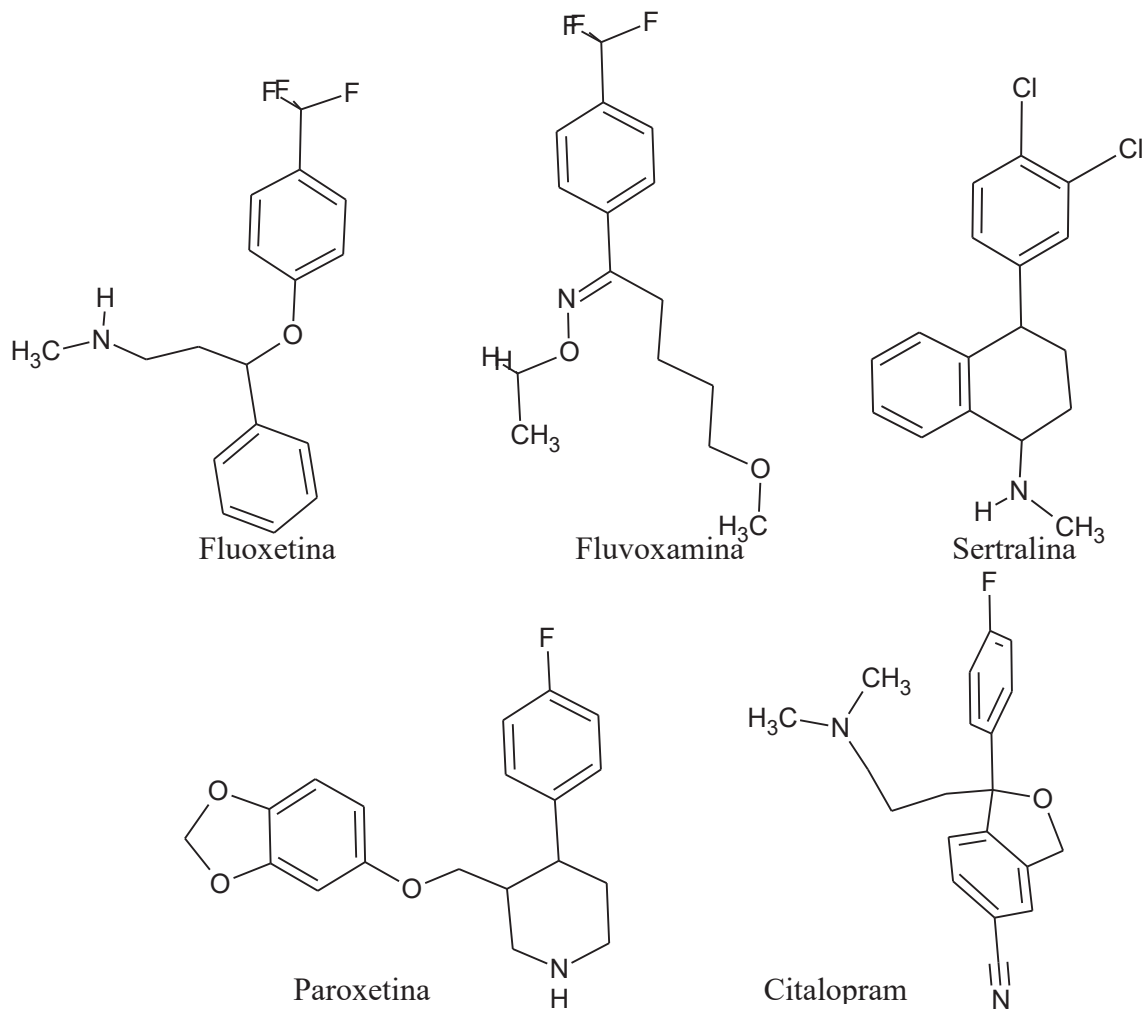


Figura 4 - Fórmulas estruturais plana dos fármacos fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina e citalopram que pertencem à classe farmacológica dos inibidores seletivos de receptação de serotonina.

Fluvoxamina foi o primeiro do grupo a ser inserido no mercado, em 1983, seguido de fluoxetina, que se tornou amplamente utilizada, paroxetina, sertralina e citalopram (HIEMKE; HARTTER, 2000).

### 2.2.1.1 Citalopram

Bromidrato de citalopram (Figura 6) tem seu principal emprego clínico no tratamento da depressão e é denominado bromidrato de -1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-flúorfenil)-1,3-diidroisobenzo-furano-5-carbonitrila (ORUCH R. *et al.*, 2009).

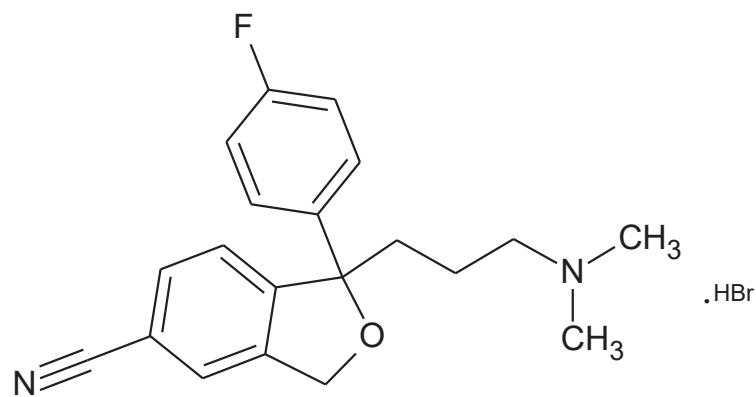


Figura 5 - Fórmula estrutural plana de bromidrato de citalopram.

CIT é um sólido branco cristalino, solúvel em etanol (96 %), levemente solúvel em água e apresenta fórmula molecular  $C_{20}H_{21}FN_2O.HBr$  (BRITISH PHARMACOPEIA, 2008).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar as características térmicas, estabilidade e polimorfismo dos fármacos hipolipêmicos ciprofibrato e fenofibrato e do antidepressivo bromidrato de citalopram. Estudar a compatibilidade entre os componentes de formulações farmacêuticas contendo os fármacos.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Caracterizar os fibratos por Espectroscopia na Região do Infravermelho Médio com Transformada de Fourier (FTIR), Difração de Raios X em Pó (DRXP), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria (TG), Hot-Stage Microscopy (HSM) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV);

b) Caracterizar o bromidrato de citalopram por Ressonância Magnética Nuclear no Estado Sólido (ssNMR), Difração de Raios X em Pó (DRXP), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria (TG) e Hot-Stage Microscopy (HSM);

c) Caracterizar os excipientes amido, celulose microcristalina, crospovidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose mono-hidratada, hidroxipropilmetilcelulose, lauril sulfato de sódio por Calorimetria Exploratória Diferencial e por Difração de Raios X em pó;

d) Realizar estudos de compatibilidade empregando análise térmica, para analisar misturas binárias dos hipolipemiantes e do antidepressivo combinados com excipientes farmacêuticos;

e) Avaliar a ocorrência de transição polimórfica de cada fármaco combinado com os excipientes por DRXP;

f) Avaliar a ocorrência de interação química entre fármaco e excipiente por FTIR para os fibratos e por ssNMR para o bromidrato de citalopram.



## 4 PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 REAGENTES

- Os insumos farmacêuticos ciprofibrato, fenofibrato e bromidrato de citalopram foram adquiridos no comércio brasileiro;

- Excipientes de grau farmacopéico foram cedidos pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais: amido (AMD), celulose microcristalina (CMC), crospovidona (CPD), croscarmelose sódica (CRSC), estearato de magnésio (EMG), lactose mono-hidratada (LMO), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), lauril sulfato de sódio (LSS).

### 4.2 METODOLOGIA

#### 4.2.1 Calorimetria Exploratória Diferencial e Termogravimetria

As curvas DSC dos fármacos ciprofibrato, fenofibrato, suas misturas binárias e os excipientes puros foram obtidas em um equipamento DSC-60 (Shimadzu, Japão) utilizando cadinhos fechados de alumínio contendo cerca de 2 mg de amostra, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  numa faixa de temperatura entre 25 e  $400 \text{ }^\circ\text{C}$ . O equipamento foi calibrado com índio (Ponto de fusão ( $P_f$ ) =  $156,6 \text{ }^\circ\text{C}$ ;  $\Delta H_{\text{fus}} = 28,5 \text{ J g}^{-1}$ ) e chumbo ( $P_f = 327,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ).

As curvas DSC do fármaco bromidrato de citalopram e suas misturas binárias foram obtidas em um equipamento TGA/DSC 1 (Mettler Toledo) utilizando cadinhos abertos de alumina contendo cerca de 5 mg de amostra, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  numa faixa de temperatura entre 25 e  $400 \text{ }^\circ\text{C}$ .

As curvas TG/DTG foram obtidas em uma termo balança modelo DTG-60 (Shimadzu, Japão) numa faixa de temperatura entre 25 e  $700 \text{ }^\circ\text{C}$ , utilizando cadinhos fechados de

alumínio contendo aproximadamente 3 mg de amostra, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ .

#### **4.2.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho Médio com Transformada de Fourier**

Os espectros de absorção na região do Infravermelho com Transformada de Fourier foram obtidos em um espectrofotômetro modelo Spectrum 1000 (Perkin Elmer, Estados Unidos), alocado no Departamento de Química da UFMG, em temperatura ambiente, utilizando-se um acessório de ATR (Reflexão Total Atenuada). As amostras foram pressionadas contra um cristal de seleneto de zinco, e os espectros foram obtidos a partir de 32 varreduras com uma resolução de  $4 \text{ cm}^{-1}$ , no intervalo de  $4500$  a  $450 \text{ cm}^{-1}$ .

#### **4.2.3 Difração de Raios X em Pó**

Os difratogramas de raios X dos fármacos foram obtidas em um difratômetro modelo XRD-6000 (Shimadzu, Japão) sob 40 kV, 30 mA, alocado no Departamento de Química da UFMG, munido de um tubo de cobre e um monocromador de grafite, com  $K\alpha_1\text{Cu} = 1,54056 \text{ \AA}$ . O porta-amostra foi submetido a *spinning* de 60 rpm, para prevenir orientação preferencial e minimizar efeitos de rugosidade. Os dados foram obtidos na faixa de  $10$  a  $55 \text{ }^\circ 2\theta$  com incremento de  $0,01 \text{ }^\circ 2\theta$  e constante de tempo de 5 segundos por incremento.

As amostras foram submetidas à análise segundo o algoritmo de *Rietveld* para a determinação precisa dos parâmetros de rede.

#### 4.2.4 Microscopia Eletrônica de Varredura

As micrografias foram obtidas em um equipamento JEOL JSM, modelo 6360 LV, alocado no Centro de Microscopia da UFMG, operando com o feixe de elétrons sob tensão de aceleração de 15 KV, corrente de  $6 \times 10^{-11}$  A e abertura 4. As imagens foram obtidas em ampliações de 250 e 1000 vezes. As amostras de cada fármaco foram dispersas em uma fita condutora de carbono “dupla-face” fixada em um porta amostra apropriado. As amostras foram expostas a uma nuvem de ouro sublimado por um tempo suficiente para serem recobertas com uma camada do metal de aproximadamente 5 nm de espessura.

#### 4.2.5 Ressonância Magnética Nuclear no Estado Sólido (ssNMR)

Os espectros de ssRMN no estado sólido de  $^{13}\text{C}$  das amostras de bromidrato de citalopram e suas misturas binárias foram adquiridos em um espectrômetro Bruker Avance DRXP 400 NMR (Bruker, Alemanha) alocado no Departamento de Química da UFMG. Utilizou-se uma sonda comercial de dupla ressonância 4 mm MAS e uma sequência de pulso de polarização cruzada com  $90^\circ$  4  $\mu\text{s}$  de largura de pulso, tempo de bloqueio de 5000  $\mu\text{s}$ , atraso de reciclo 4,0 s, largura espectral 28,3 kHs e 4 KHz de velocidade de *spinning*. Adamanto foi empregado como referência, sinal de campo alto em 29,5 ppm.

#### 4.2.6 Hot-Stage Microscopy (HSM)

A análise de HSM foi realizada utilizando um microscópio ótico Nikon CBA em um aumento de 20x acoplado a um equipamento de ponto de fusão da Mettler modelo FP 5/ 52. Uma pequena quantidade de amostra foi depositada em uma lâmina de vidro e foram tiradas

fotos, durante o aquecimento a  $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$  de 35 a  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , com uma câmera digital Sony Cyber Shot modelo W-560 na resolução de 14,1 *mp*.

#### 4.2.7 Preparo das misturas binárias

Com o objetivo de verificar possíveis interações entre os fármacos e os excipientes selecionados foram preparadas misturas binárias de CIP, CIT e de FEN com excipientes na proporção de 1:1 (m/m).

Os excipientes foram escolhidos tendo como base as formulações de cada fármaco comercializadas no Brasil. A Tabela 1 mostra os excipientes avaliados e a função de cada um na formulação.

Tabela 1 - Excipientes Composição das formulações referência de CIP, CIT e FEN e a função de cada excipiente na formulação.

<b>Função do Excipiente</b>	<b>Ciprofibrato</b>	<b>Fenofibrato</b>	<b>Citalopram</b>
Diluyente/ Desintegrante	Amido de milho	Amido de milho	Amido de milho
Diluyente	Lactose mono-hidratada Celulose microcristalina	Lactose mono-hidratada	Lactose Mono-hidratada Celulose Microcristalina
Aglutinante	Hipromelose (HPMC)	-	-
Tensoativo	Lauril sulfato de sódio	Lauril sulfato de sódio	-
Lubrificante	-	Estearato de Magnésio	Estearato de Magnésio
Desintegrante	-	Crospovidona	Croscarmelose sódica

Para o preparo das misturas binárias foram pesados em Balança analítica AY220 (Shimadzu) exatamente cerca de 50 mg de cada excipiente e transferidos individualmente para tubos plásticos de 1,5 mL contendo a mesma massa do fármaco, ciprofibrato, fenofibrato ou bromidrato de citalopram. As misturas foram então homogeneizadas em Agitador vórtex MA162 (Marconi) por 2 minutos e analisadas.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA

A matéria-prima utilizada no trabalho (fármacos e excipientes) foi caracterizada por Difração de Raios X em Pó (PDRXP), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria (TG) e Espectroscopia na Região do Infravermelho Médio (FTIR). As técnicas de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Ressonância Magnética Nuclear no Estado Sólido (ssNMR), também foram utilizadas na caracterização.

#### 5.1.1 Excipientes

##### 5.1.1.1 Calorimetria Exploratória Diferencial

O amido é um polissacarídeo que tem em sua composição amilose ou amilopectina e é um excipiente usualmente empregado como diluente e pode melhorar as propriedades de compressibilidade e escoamento do pó (PESSANHA *et al*, 2012). A curva DSC do amido (Figura 7) ilustra o processo de gelatinização do excipiente entre 35 e 190 °C. Este evento consiste no enfraquecimento das ligações de hidrogênio no interior do grânulo, considerando o sistema água-amido, resultando na desorganização granular e hidratação dos polímeros naturais (LELIÈVRE; LIU, 1994). Segundo Cereda (2001), o processo de gelatinização ocorre em uma faixa de temperatura, pois a energia requerida para a quebra da ordem molecular difere entre os grânulos de amido de uma mesma fonte botânica. Após estes eventos, o amido se mantém estável até cerca de 280 °C e, em seguida, exibe um evento endotérmico referente à decomposição térmica (ROBUSTI, 2001; PEREIRA *et al.*, 2014)

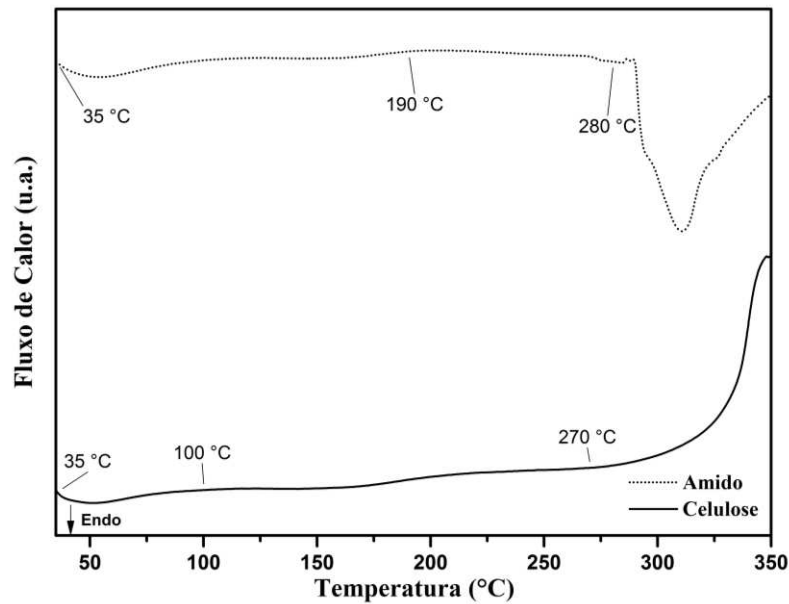


Figura 6 - Curvas DSC dos excipientes amido e celulose microcristalina utilizados no estudo de compatibilidade obtidas sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

O excipiente celulose microcristalina foi inserido no mercado no início dos anos 60 com o nome comercial Avicel<sup>®</sup>. Apresenta-se como um pó cristalino branco, com partículas compreendidas entre  $50 \mu\text{m}$  (PH-101, na forma de pó) e  $100 \mu\text{m}$  (PH-102, na forma de grânulos), inodoro, insípido, praticamente isenta de contaminantes orgânicos e inorgânicos. É usualmente empregada como diluente, agente adsorvente, desintegrante na formulação (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009; PODCZECK; JONES, 2004; ALLEN, 2003).

A curva DSC do excipiente celulose microcristalina (Figura 7) apresenta um evento endotérmico entre  $35$  e  $100 \text{ }^\circ\text{C}$ , que corresponde à eliminação de água superficial (POKHARKAR; JOSHI; PATIL, 2002) e permanece estável termicamente até  $270 \text{ }^\circ\text{C}$  (FREIRE *et al.*, 2009).

O excipiente croscarmelose sódica exibe, na sua curva DSC da Figura 8, um evento exotérmico de decomposição térmica entre  $260$  e  $325 \text{ }^\circ\text{C}$ . Este excipiente é empregado nas formulações para auxiliar a desintegração e dissolução do medicamento no organismo (VIÇOSA, 2003; AULTON, 2005). É um derivado da celulose e apresenta-se como um pó branco ou branco acinzentado, inodoro, higroscópico e insolúvel em água (GUEST, 2005).

A crosprovidona é outro exemplo de desintegrante empregado em comprimidos (AULTON, 2005). A curva DSC da crosprovidona (Figura 8) exibe um evento endotérmico

entre 38 e 100 °C referente à desidratação do material. A partir de, aproximadamente, 180 °C apresenta um evento exotérmico, devido à decomposição do excipiente.

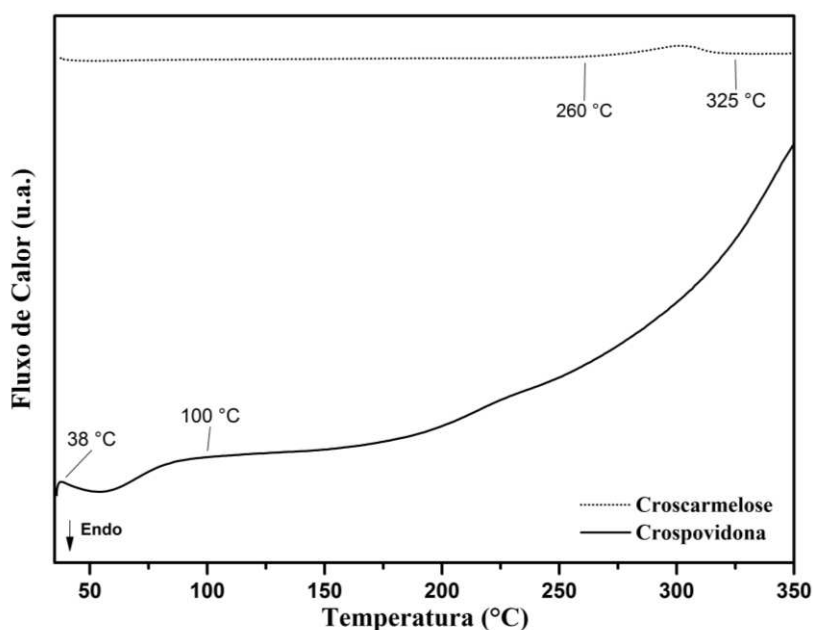


Figura 7 - Curvas DSC dos excipientes croscarmelose sódica e crospovidona utilizados no estudo de compatibilidade obtidas sob atmosfera dinâmica de N<sub>2</sub> (50 mL min<sup>-1</sup>) e razão de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumina.

O estearato de magnésio é o lubrificante mais frequentemente utilizado na fabricação de comprimidos (AULTON, 2005). Apresenta-se na forma de grânulos finos, de cor branca, inodoro ou com leve odor de ácido esteárico e gosto característico (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

A curva DSC do estearato de magnésio, apresentada na Figura 9, mostrou a desidratação do material entre 50 e 83 °C, seguido de um evento endotérmico entre 87 e 125 °C, referente à fusão do estearato de magnésio e do palmitato de magnésio e, por fim, seguido de um evento exotérmico entre 160 e 220 °C ( $T_{\text{onset}} = 167$  °C), supostamente, derivados das impurezas do palmitato ou possíveis pseudopolimorfos do magnésio e palmitato (BRACCONI; ANDRES; NDIAYE, 2003).

Relatos na literatura indicam que o estearato de magnésio sofre desidratação entre 81 e 110 °C e decomposição entre 300 e 465 °C (ROBUSTI, 2001). Miller e York (1985) sugerem picos endotérmicos entre 90 e 132 °C, referentes à fusão do estearato de magnésio.

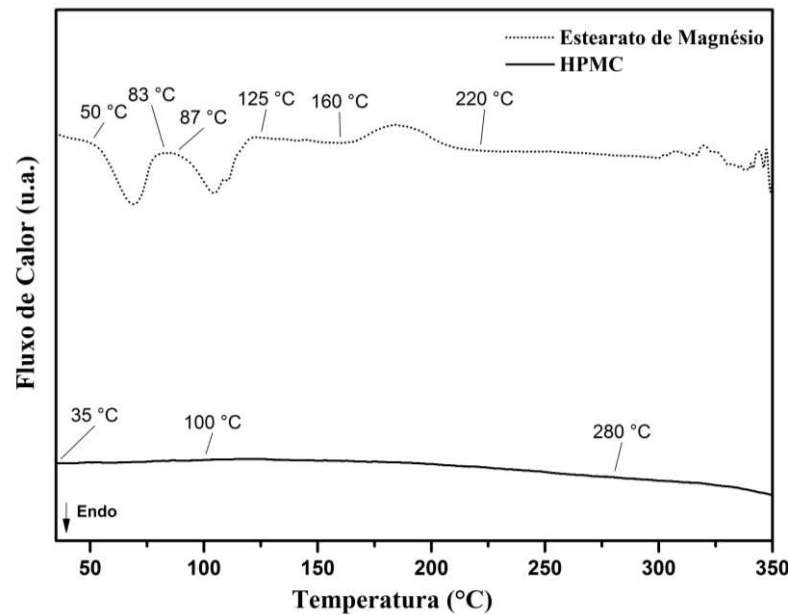


Figura 8 - Curvas DSC dos excipientes estearato de magnésio e HPMC utilizados no estudo de compatibilidade obtidas sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

Estas variações no perfil térmico do estearato de magnésio podem ser devido à composição variada e não padronizada deste excipiente que é constituído, frequentemente, de uma mistura de ácidos graxos e apresenta sais de ácidos graxos como impurezas. Além disso, a Farmacopeia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2013) e a Farmacopeia Britânica (BRITISH PHARMACOPEIA, 2014) permitem a mistura de estearato de magnésio e palmitato de magnésio.

O excipiente HPMC é usado em formas farmacêuticas de liberação controlada como lubrificante. Este excipiente tem a propriedade de intumescer em contato com líquido e formar um gel que funciona como uma barreira para a difusão do fármaco do comprimido no organismo (LI *et al.*, 2005; FU *et al.*, 2004; GHIMIRE *et al.* 2010). A curva DSC do HPMC (Figura 9) evidencia um discreto evento endotérmico, entre 30 e 100 °C, devido à eliminação de água superficial (GÓMEZ-CARRACEDO *et al.*, 2003). O material sofre decomposição a partir de 280 °C.

A lactose é um dissacarídeo natural, composto por galactose e glicose, amplamente utilizada pela indústria farmacêutica como diluente e aglutinante na produção de comprimidos (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009; KIBBE, 2000).

A curva de DSC da lactose mono-hidratada (Figura 10) mostra um primeiro evento endotérmico entre 129 e 157 °C ( $T_{\text{onset}} = 145 \text{ }^\circ\text{C}$ ) que correspondente à desidratação,



confirmando relatos da literatura (FIGURA, 1993; RAUT, 2011; FIGUEIREDO, 2012; BARBOZA *et al.*, 2009). A desidratação é seguida de um evento exotérmico entre 165 e 177 °C ( $T_{\text{onset}} = 172$  °C) devido à transição cristalina da forma  $\alpha$  para a forma  $\beta$ , um evento endotérmico entre 184 e 215 °C ( $T_{\text{onset}} = 197$  °C), que corresponde à fusão de  $\beta$ -lactose e, por fim, a decomposição térmica do material caracterizado por diversos eventos endotérmicos a partir de 215 °C. Estes resultados são concordantes com os descritos na literatura (ARAUJO *et al.*, 2003; BERTOL *et al.*, 2010; DESAI; SHAIKH; DHARWADKAR, 2003).

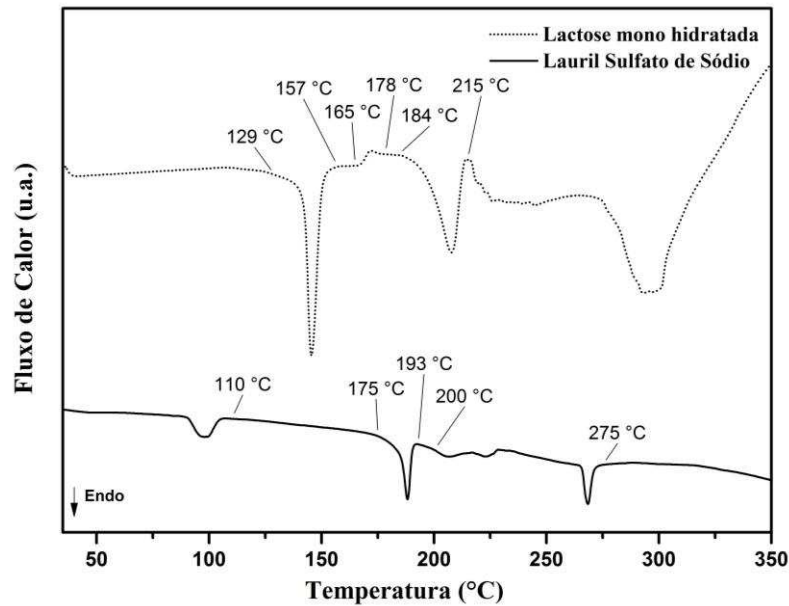


Figura 9 - Curvas DSC dos excipientes lactose mono-hidratada e lauril sulfato de sódio utilizados no estudo de compatibilidade obtidas sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ °C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

O lauril sulfato de sódio apresenta-se como um pó cristalino branco ou amarelado, é um agente tensoativo aniônico, e por isso, possui propriedades molhante e solubilizante (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009; KIBBE, 2000).

O evento endotérmico da curva DSC de lauril sulfato de sódio (Figura 10) que ocorre até cerca de 110 °C é referente à perda de água superficial deste excipiente, conforme relatado na literatura (FREIRE *et al.* 2009; PARK *et al.*, 2009; PEREIRA, 2014). A curva DSC mostra um evento endotérmico entre 175 e 193 °C que foi atribuído à fusão de LSS e está próximo da região deste evento relatado por Waard e colaboradores (2008), Pereira e colaboradores (2014) e Park e colaboradores (2009). Os eventos que ocorrem entre 200 e 275 °C foram atribuídos às etapas de decomposição e estão em concordância com a literatura (PEREIRA *et al.*, 2014).

### 5.1.1.2 Difração de Raios X em Pó

A Figura 11 apresenta os difratogramas de cada excipiente.

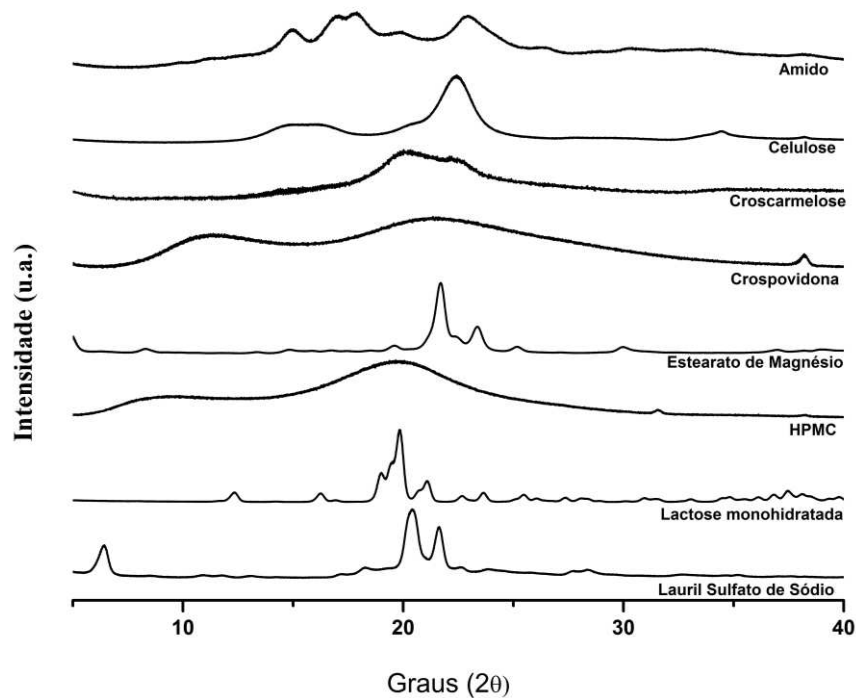


Figura 10 - Padrão de difração de raios X em pó dos excipientes utilizados no estudo de compatibilidade.

Pode-se observar na Figura 11 que os excipientes croscarmellose, crospovidona e HPMC apresentam padrão característico de material amorfo. Já o estearato de magnésio, lactose e lauril sulfato de sódio apresentam difratogramas característico de material policristalino. O amido e a celulose microcristalina apresentam difratogramas com a presença de picos alargados, característicos de material semicristalino.

## 5.1.2 Ciprofibrato

### 5.1.2.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG)

A Figura 12 apresenta as curvas DSC e TG/DTG do ciprofibrato. Pode-se observar na curva DSC, um evento endotérmico entre 113 °C e 120 °C ( $T_{\text{onset}} = 114,72 \text{ °C}$ ;  $\Delta H = 109,97 \text{ J g}^{-1}$ ) com pico agudo e definido. A curva TG mostra que, na mesma faixa de temperatura, não há variação de massa e, portanto, se trata de um evento de transformação do estado físico da matéria, ou seja, a fusão do ciprofibrato. Este dado está em conformidade com o valor de cerca de 115 °C, que está descrito na literatura pela British Pharmacopeia (2014) e European Pharmacopeia (2014).

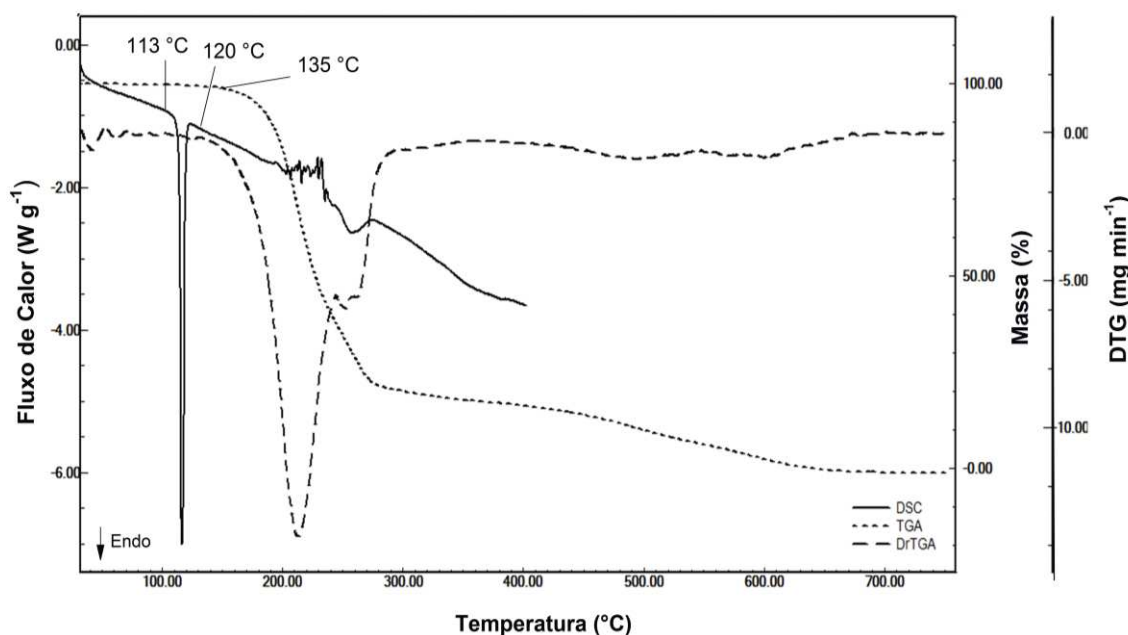


Figura 11 - Curva DSC e TG/DTG do ciprofibrato obtida sob atmosfera dinâmica de  $\text{N}_2$  ( $50\text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ °C min}^{-1}$  utilizando cadinho de alumina.

De acordo com a curva TG observa-se que o CIP apresenta estabilidade térmica até cerca de 135 °C. A partir desta temperatura têm início diversas etapas de perda de massa referentes à decomposição térmica da amostra que são acompanhadas por eventos na curva DSC. A primeira perda de massa ocorre entre 135 e 242 °C ( $\Delta m = 60,2 \%$ ), seguida por outras

etapas de perda de massa em menor proporção entre 242 e 258 °C ( $\Delta m = 8,8 \%$ ), entre 258 e 292 °C ( $\Delta m = 9,6 \%$ ), entre 293 e 352 °C ( $\Delta m = 2,7 \%$ ), entre 351 e 544 °C ( $\Delta m = 11,1 \%$ ) e, por fim, entre 544 e 700 °C ( $\Delta m = 7,6 \%$ ).

#### 5.1.2.2 Hot-Stage Microscopy (HSM)

A análise por HSM foi realizada com a finalidade de visualizar os eventos térmicos observados nas curvas DSC e TG/ DTG. A Figura 13 mostra as etapas da fusão de CIP que tem início a partir de 109,8 °C e finaliza em torno de 118,6 °C, e sua decomposição térmica que tem início a partir de 134,2 °C.

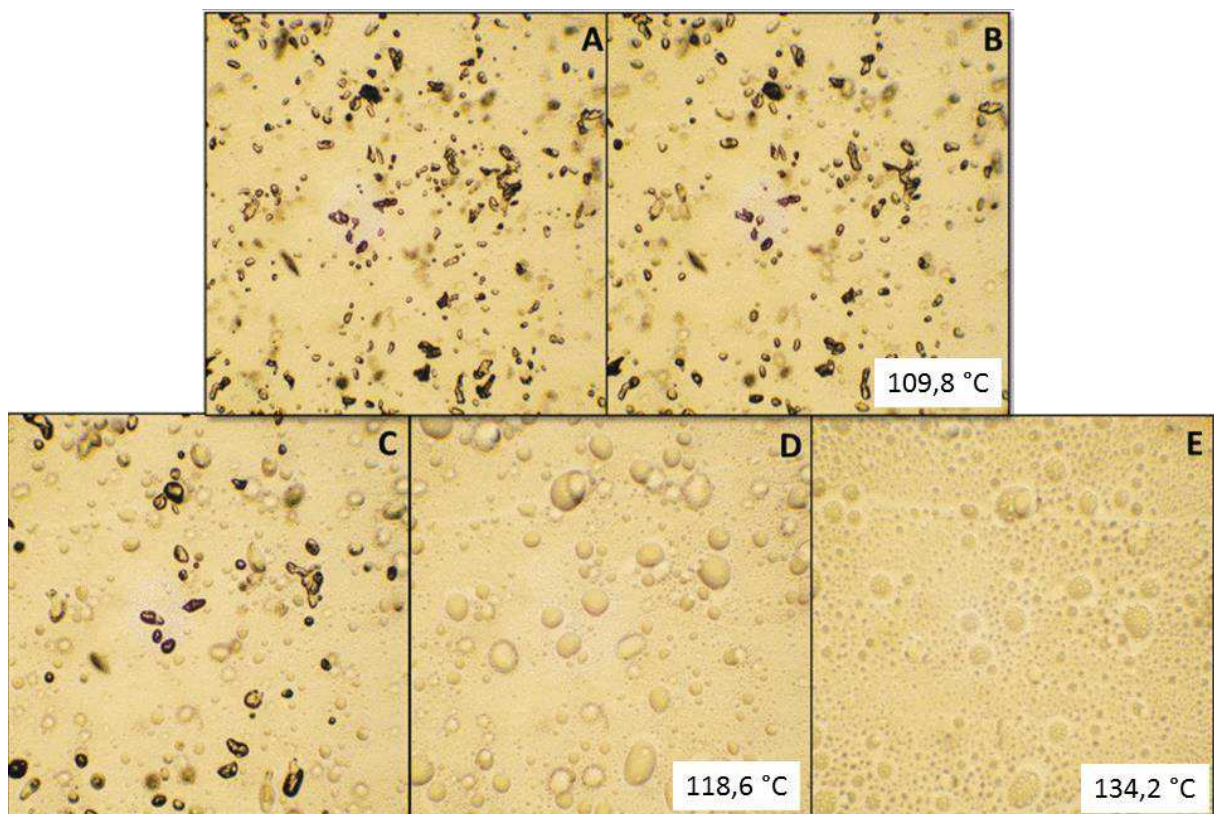


Figura 12 - HSM de ciprofibrato mostrando o fármaco a) antes, b) no início, c) durante e d) no final da fusão e sua e) degradação térmica.

### 5.1.2.3 Difração de Raios X em Pó

A Figura 14 apresenta o padrão de difração de raios X experimental para ciprofibrato. Picos de difração são observados a  $2\theta$ : 16,8°, 19,3°, 22,8°, 25,3° e 29,1°.

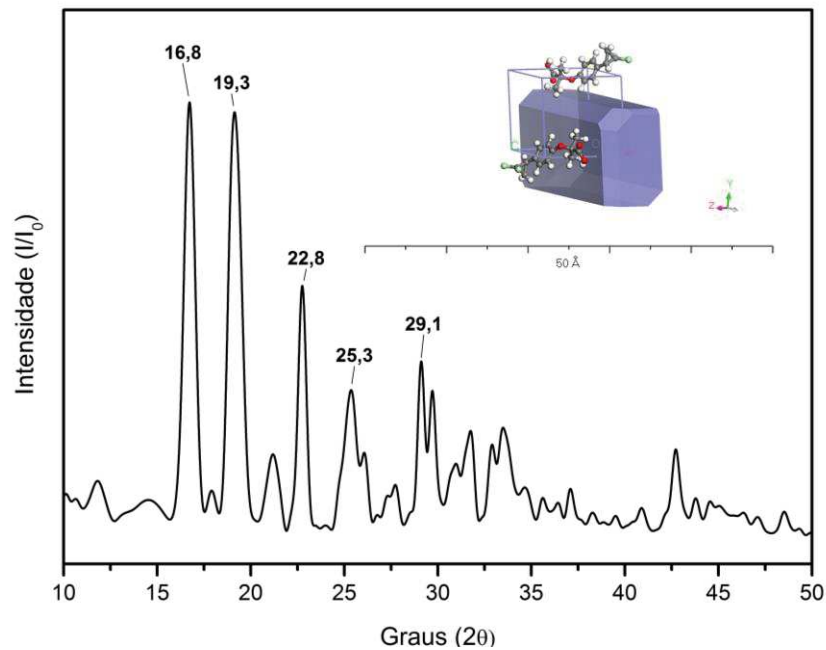


Figura 13 - Padrão de difração de raios X em pó de ciprofibrato.

O ciprofibrato cristaliza-se segundo o grupo espacial P1 e hábito cristalino prismático. Os parâmetros de rede ajustados segundo o algoritmo de *Rietveld* correspondem à:  $a = 8,983 \pm 0,002$  °,  $b = 9,960 \pm 0,003$  ° e  $c = 11,327 \pm 0,001$  °, sendo  $\alpha = 73,773 \pm 0,001$  °,  $\beta = 75,468 \pm 0,008$  ° e  $\gamma = 78,098 \pm 0,001$  °.

### 5.1.2.4 Microscopia eletrônica de varredura

A Figura 15 apresenta uma fotomicrografia eletrônica que permite a visualização da morfologia dos cristais de ciprofibrato, mostrando que o pó de CIP é caracterizado por cristais com morfologia irregular.



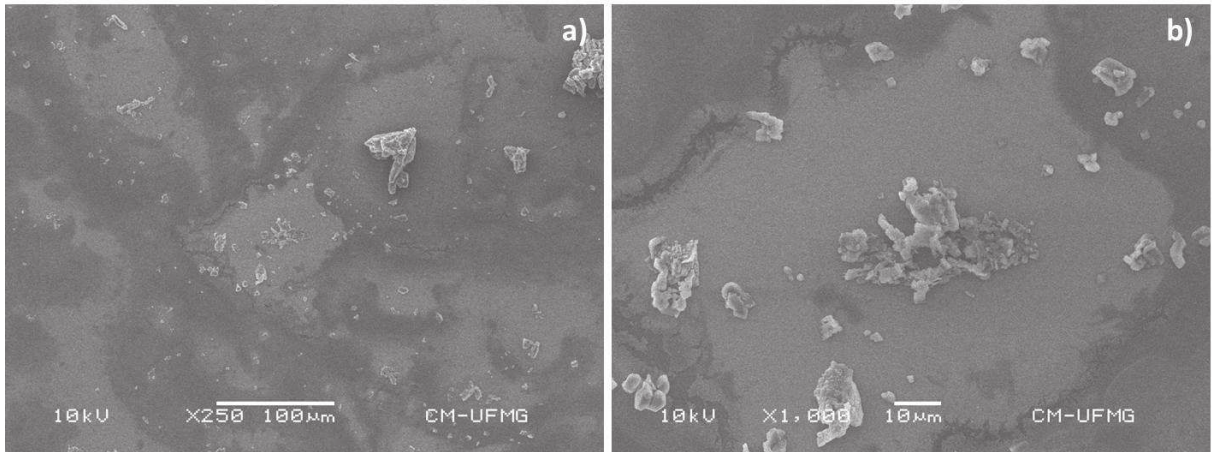


Figura 14 - Fotomicrografia eletrônica de varredura de ciprofibrato a) 250x e b) 1000x.

#### 5.1.2.5 Espectroscopia na região do infravermelho médio com Transformada de Fourier (FTIR)

O espectro de absorção na região do infravermelho médio do ciprofibrato foi registrado na faixa de número de onda de 4500 a 400  $\text{cm}^{-1}$  e está ilustrado na Figura 16.

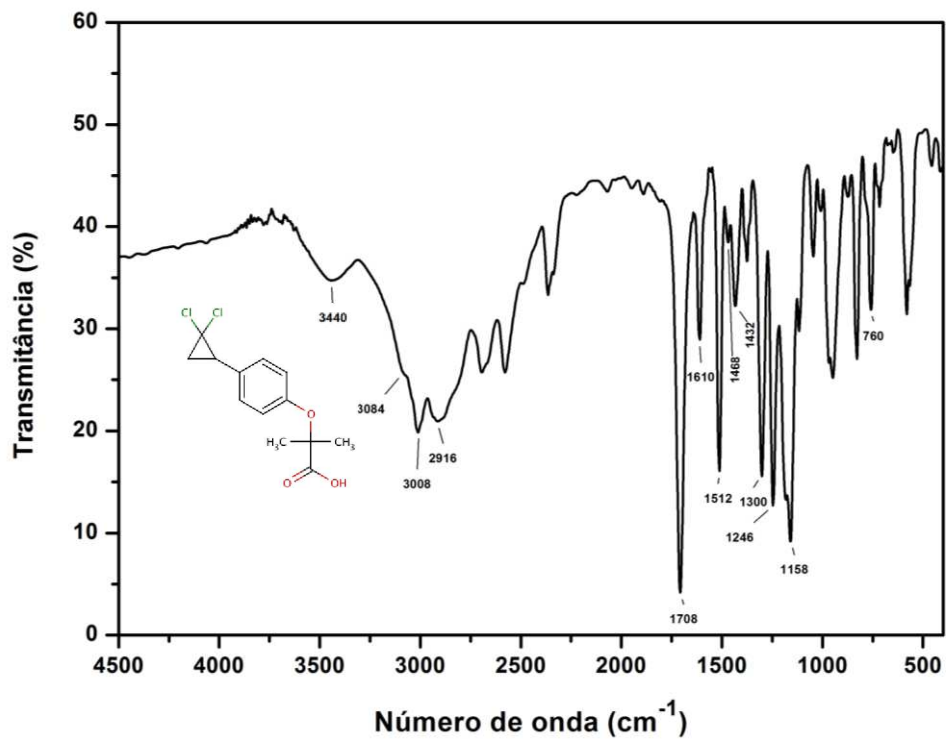


Figura 15 - Espectro na região do infravermelho médio do ciprofibrato.

A Tabela 2 relaciona as principais bandas de absorção observadas no espectro da FTIR do ciprofibrato (Figura 16).

Tabela 2 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho médio de ciprofibrato atribuídas de acordo com a literatura (PAVIA *et al.*, 2012; BARBOSA, 2007).

Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Atribuição
3440	Estiramento O-H
3084	Estiramento $\text{CH}_2$ do anel aromático
3008	Estiramento assimétrico C-H de $\text{CH}_3$
2916	Estiramento assimétrico C-H de $\text{CH}_2$
1708	Estiramento C=O
1610	Estiramento C=C de aromático
1512	Estiramento C=C de aromático
1468	Dobramento assimétrico $\text{CH}_3$ / Dobramento simétrico $\text{CH}_2$
1432	Dobramento simétrico $\text{CH}_3$
1300	Estiramento C-O
1246	Estiramento assimétrico =C-O-C
1158	Estiramento assimétrico - C-O-C
760	Estiramento C-Cl

A banda dupla na região de  $2360 \text{ cm}^{-1}$  corresponde ao  $\text{CO}_2$  presente no ambiente de análise.

### 5.1.3 Fenofibrato

A matéria-prima do fármaco em estudo foi caracterizada por difração de raios X em pó (DRXP), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), espectroscopia na região do infravermelho médio (FTIR), Hot-Stage Microscopy (HSM) e microscopia eletrônica de varredura (MEV).

### 5.1.3.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG)

A Figura 17 mostra a curva DSC e TG/DTG do fenofibrato. A curva DSC do FEN apresenta um evento endotérmico com um pico bem fino e simétrico entre 73 °C e 91 °C com  $T_{\text{onset}} = 78,15 \text{ °C}$ ;  $\Delta H = 173,99 \text{ J g}^{-1}$ . A curva TG/DTG do fármaco, não apresenta perda de massa nesta faixa de temperatura, o que indica que este é um evento de mudança de estado físico, neste caso a fusão do fármaco (JAIN *et al.*, 2008; ZHOU *et al.*, 2002; SHOJI *et al.*, 1995, GORNIÁK *et al.*, 2011; VOGT; KUNATH; DRESSMAN, 2008).

Relatos na literatura indicam que a fusão de fenofibrato nesta faixa de temperatura corresponde ao polimorfo I, que é empregado pela indústria farmacêutica nas formulações comerciais (JAIN *et al.*, 2008). Existem relatos da descoberta de outra forma cristalina, denominada forma polimórfica II, descoberta por Di Martino e colaboradores (2000). A forma II apresenta o evento de fusão a 73,5 °C e pode ser obtida a partir da forma I por exposição a altas umidades e moagem de alto impacto (DI MARTINO; PALMIERI; MARTELLI, 2000; VOGT; KUNATH; DRESSMAN, 2008).

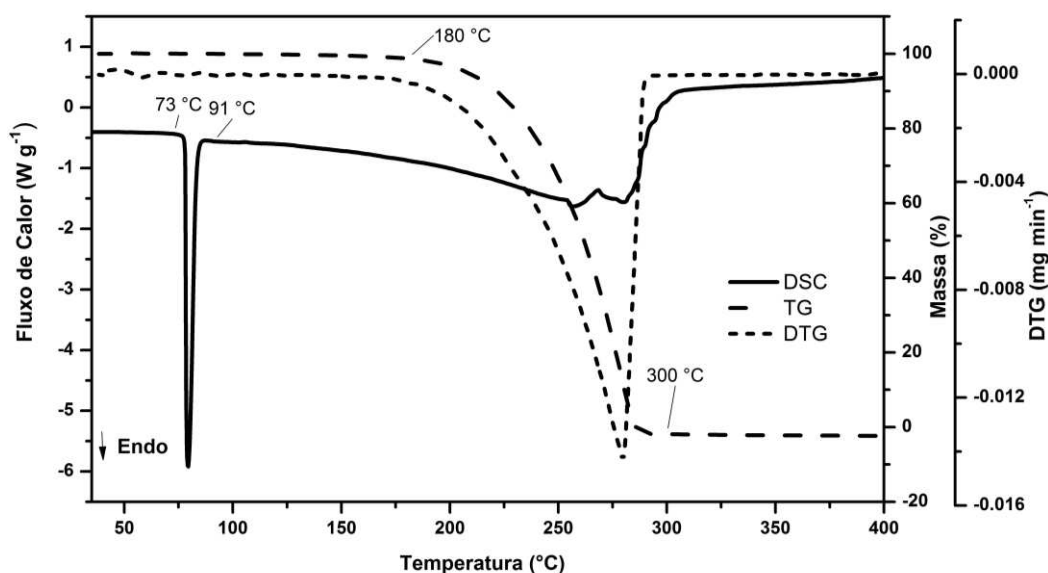


Figura 16 - Curva DSC e TG/DTG do fenofibrato obtida sob atmosfera dinâmica de  $\text{N}_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ °C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.



A curva DSC ainda apresenta eventos endotérmicos entre 180 °C e 300 °C. Nesta mesma faixa de temperatura ocorre uma perda de massa de cerca de 100 % (curva TG/DTG), em etapa única, que corresponde à decomposição térmica do fármaco.

### 5.1.3.2 Hot-Stage Microscopy

A análise por HSM, mostrada na Figura 18, permite visualizar a fusão de fenofibrato que tem início a partir de 81 °C e finaliza em torno de 84 °C, e sua decomposição térmica a partir de 158 °C.

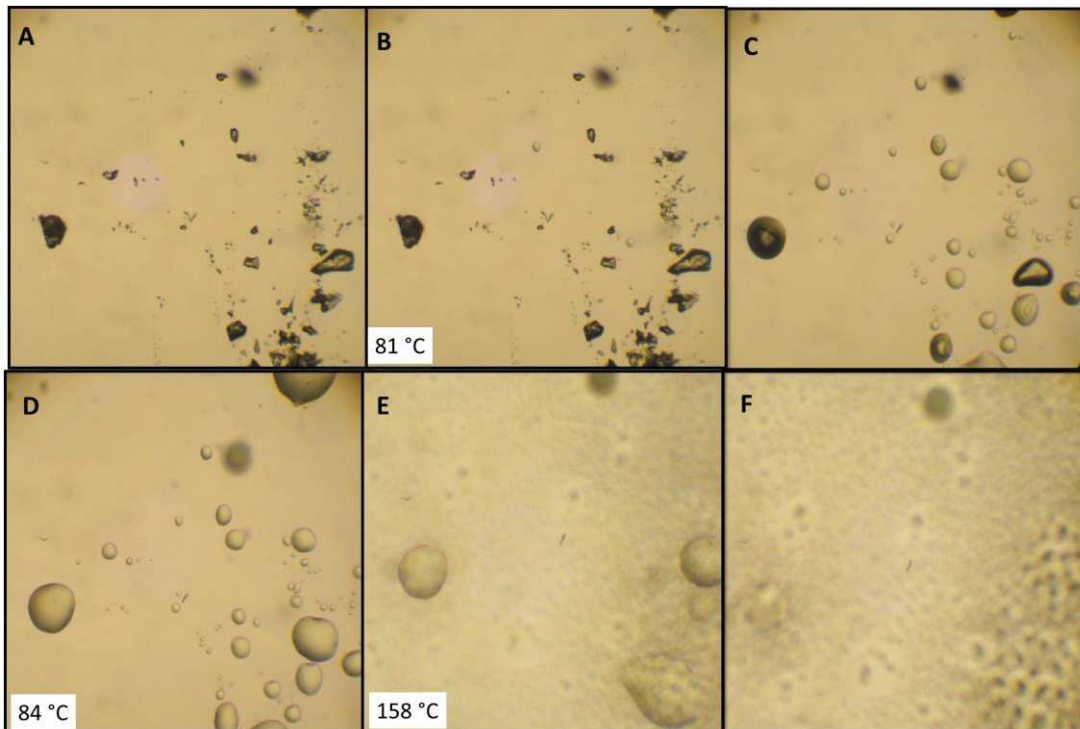


Figura 17 - HSM de ciprofibrato mostrando o fármaco a) antes, b) no início, c) durante e d) no final da fusão e e) o início e f) após sua degradação térmica.

### 5.1.3.2 Difração de raios X em pó

A Figura 19 apresenta o padrão de difração de raios X experimental para o fenofibrato. Os principais picos observados no difratograma coincidem com o padrão cristalino apresentado na literatura para a forma I de FEN (HEINZ, 2009; VOGT; KUNATH; DRESSMAN, 2008).

Picos intensos de difração são observados a  $2\theta$ : 16,5°, 19,0°, 20,6°, 22,0° e 26,0°.

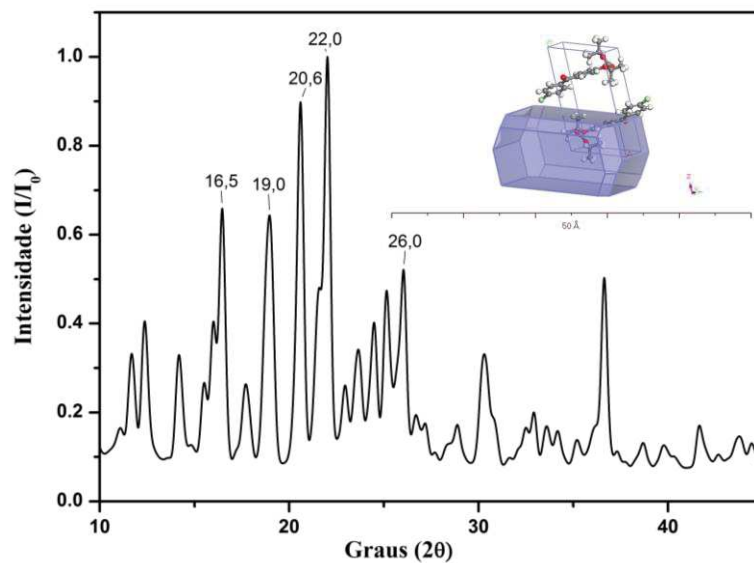


Figura 18 - Padrão de difração de raios X em pó de fenofibrato.

Fenofibrato cristaliza-se segundo o grupo espacial P1 e hábito cristalino acicular. Os parâmetros de rede ajustados segundo o algoritmo de *Rietveld* correspondem a:  $a = 8,050 \pm 0,006$  °,  $b = 8,150 \pm 0,005$  ° e  $c = 14,413 \pm 0,000$  °, sendo  $\alpha = 93,992 \pm 0,003$  °,  $\beta = 105,800 \pm 0,002$  ° e  $\gamma = 96,252 \pm 0,002$  °.

### 5.1.3.3 Microscopia eletrônica de varredura

As fotomicrografias eletrônicas obtidas com uma ampliação de 250 e de 1000 vezes para fenofibrato são mostradas na Figura 20. Os cristais de fenofibrato em pó apresentam morfologia irregular.

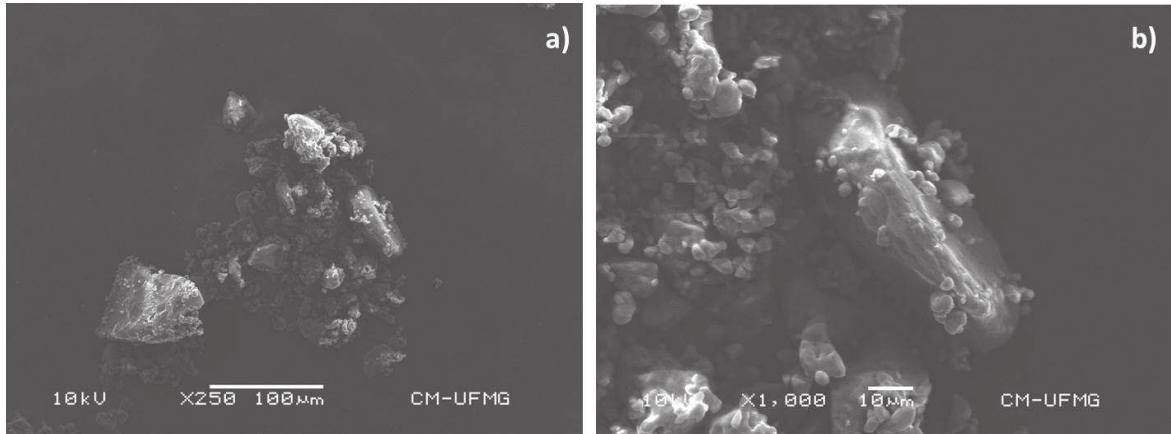


Figura 19 - Fotomicrografia eletrônica de varredura de fenofibrato com aumento de a) 250x e b) 1000x.

#### 5.1.3.4 Espectroscopia na região do infravermelho médio (FTIR)

A Figura 21 apresenta o espectro FTIR do fenofibrato puro.

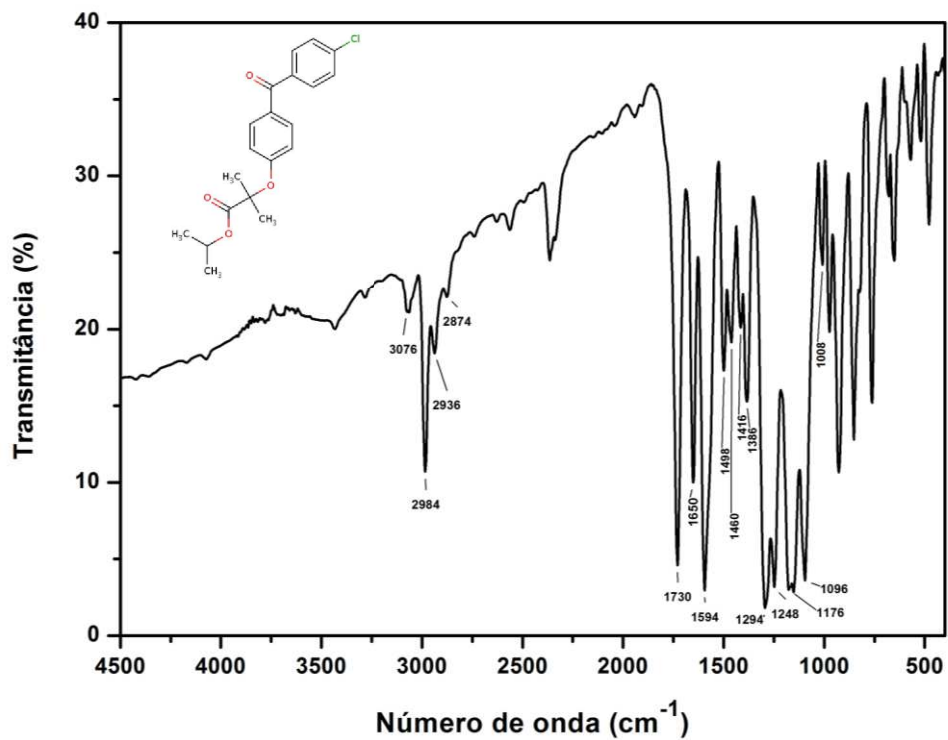


Figura 20 - Espectro do fenofibrato na região do infravermelho médio.

A Tabela 3 relaciona as principais bandas de absorção observadas no espectro da Figura 21.

Tabela 3 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho médio de fenofibrato atribuídas de acordo com a literatura (PAVIA *et al.*, 2012; BARBOSA, 2007).

Número de onda (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3076	Estiramento CH <sub>2</sub> do anel aromático
2984	Estiramento assimétrico C-H de CH <sub>3</sub>
2936	Estiramento assimétrico C-H de CH <sub>2</sub>
2874	Estiramento simétrico de C-H
1730	Estiramento C=O de éster
1650	Estiramento C=O de cetona
1594	Estiramento C=C
1498	Estiramento C=C
1460	Dobramento assimétrico CH <sub>3</sub> / Dobramento simétrico CH <sub>2</sub>
1416	Dobramento simétrico CH <sub>3</sub>
1386	Dobramento CH <sub>3</sub> do grupo gemi-dimetil
1294	Estiramento C-O
1248	Estiramento assimétrico =C-O-C de éster
1176	Estiramento simétrico =C-O-C de éster
1096	Estiramento C-Cl
1008	Dobramento no plano =C-H de aromático

As principais bandas mencionadas na Tabela 3 também estão relatadas na literatura nas mesmas regiões observadas (SALAMA *et al.*, 2011, HEINZ, 2009).

Foram observadas possíveis bandas harmônicas do estiramento C=O na região de 2350-3450 cm<sup>-1</sup>. A banda dupla na região de 2360 cm<sup>-1</sup> corresponde ao CO<sub>2</sub> presente no ambiente de análise.

### 5.1.4 Citalopram

#### 5.1.4.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG)

A Figura 22 apresenta as curvas DSC e TG/DTG de bromidrato de citalopram. As curvas TG/DTG revelam que CIT é termicamente estável até 250 °C e sofre decomposição térmica em três etapas: a primeira perda de massa ocorre entre 250 e 340 °C ( $\Delta m = 72,6\%$ ), a segunda ocorre entre 340 e 375 °C ( $\Delta m = 5,6\%$ ) e, a terceira perda de massa ocorre entre 375 e 450 °C ( $\Delta m = 10,3\%$ ).

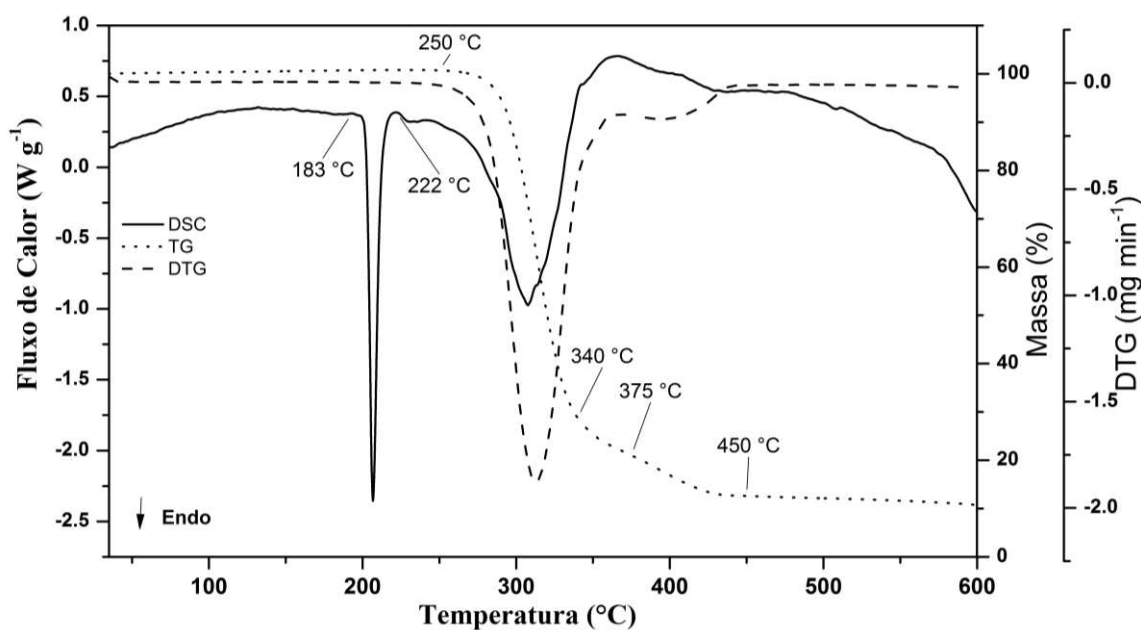


Figura 21 - Curva DSC e TG/DTG do bromidrato de citalopram obtida sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50\text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10\text{ °C min}^{-1}$  utilizando cadinho aberto de alumina.

A curva DSC de CIT apresenta um evento endotérmico entre 183 e 222 °C ( $T_{\text{onset}} = 184,3\text{ °C}$ ;  $\Delta H_{\text{fus}} = 96,8\text{ J g}^{-1}$ ) que corresponde a fusão de CIT como relatado na literatura (USP, 2013). Após a fusão, ocorre a decomposição térmica de CIT a partir de 230 °C.

#### 5.1.4.2 Hot-Stage Microscopy

A Figura 23 mostra a fusão do bromidrato de citalopram que tem início a partir de 178 °C e finaliza em torno de 185 °C, e sua decomposição térmica tem início a partir de 225 °C.

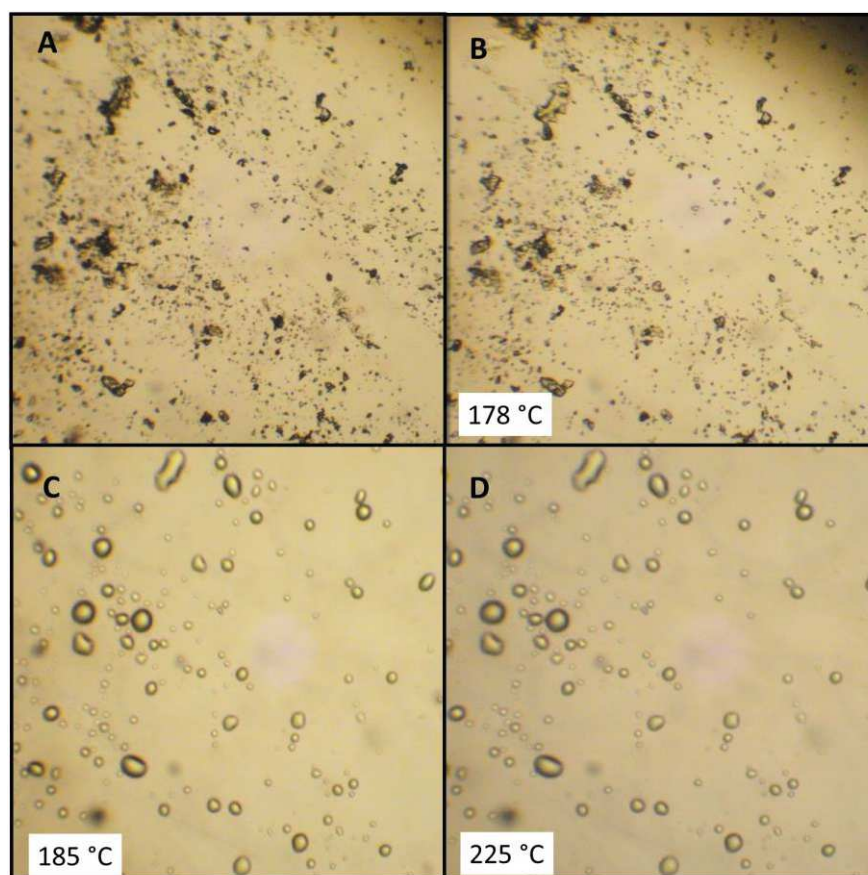


Figura 22 - HSM do bromidrato de citalopram mostrando o fármaco a) antes, b) no início, c) durante e d) ao iniciar o processo de degradação térmica.

#### 5.1.4.3 Difração de raios X em pó

A Figura 24 apresenta o padrão de difração de raios X experimental para o bromidrato de citalopram. Picos intensos de difração são observados a  $2\theta$ : 17,6°, 19,7°, 22,0°, 23,5° e 24,3°.

Bromidrato de citalopram cristaliza sob o grupo espacial monoclinico P1. Os parâmetros de rede ajustados segundo o algoritmo de *Rietveld* correspondem à:  $a = 8,468 \pm$

$0,003 \text{ \AA}$ ,  $b = 26,238 \pm 0,005 \text{ \AA}$  e  $c = 11,825 \pm 0,008 \text{ \AA}$  sendo  $\alpha = 90,000^\circ$ ,  $\beta = 106,808 \pm 0,008^\circ$  e  $\gamma = 90,000^\circ$ .

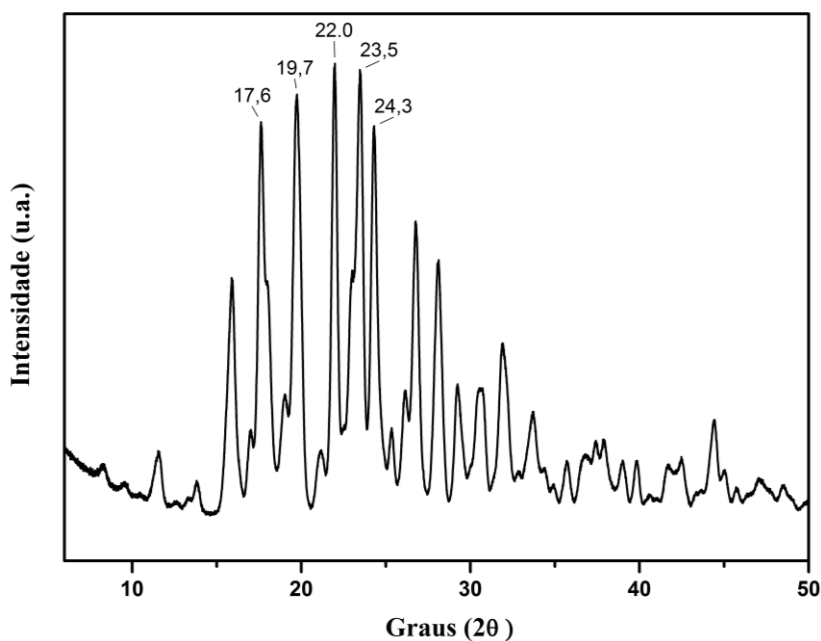


Figura 23 - Padrão de difração de raios X em pó do bromidrato de citalopram.

#### 5.1.4.4 Ressonância Magnética Nuclear no estado sólido

A Figura 25 mostra a fórmula estrutural plana do bromidrato de citalopram indicando a numeração dos átomos de carbono.

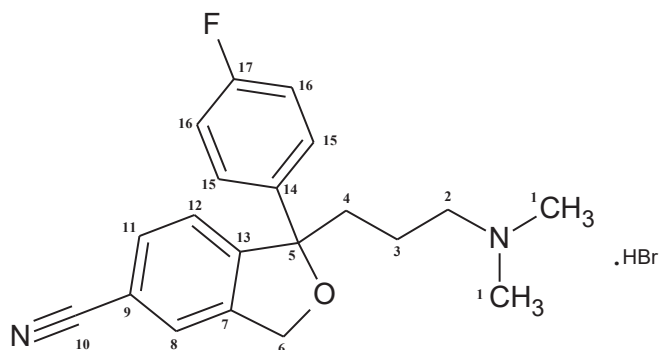


Figura 24 - Fórmula estrutural plana do fármaco citalopram mostrando os átomos de carbono enumerados.



A Figura 26 mostra a atribuição dos carbonos no espectro de estado sólido de CIT que foi realizado com base na previsão computacional de deslocamentos químicos e também pela comparação do espectro experimental com o espectro de RMN no estado sólido relatados na literatura (RAMAN *et al.*,2009; THOMAS *et al.*, 2013).

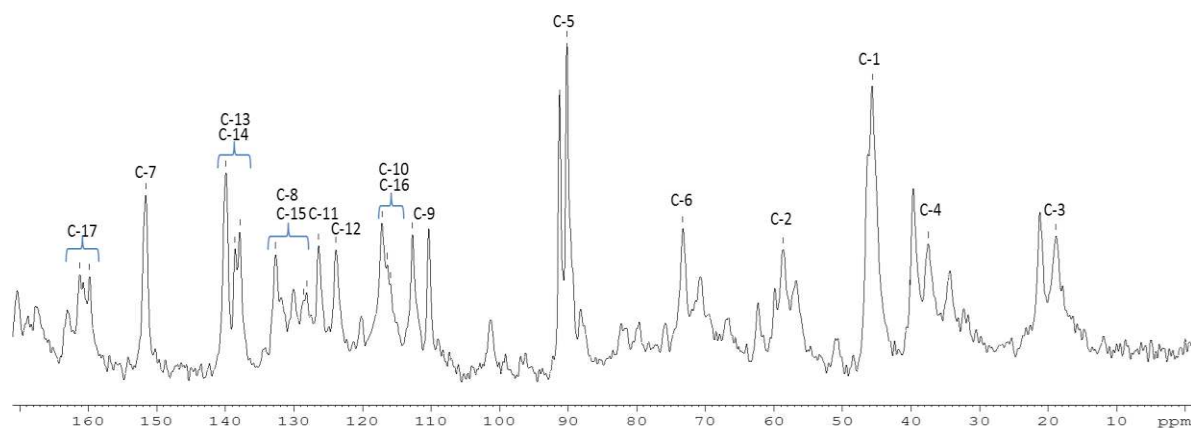


Figura 25 - Espectro de ssNMR do bromidrato de citalopram obtido à 27 °C mostrando os carbonos numerados.

Os sinais observados no espectro de ssRMN de  $^{13}\text{C}$  de CIT e detalhados na Tabela 4 são os seguintes: dez sinais observados entre 112 e 162 ppm no espectro de ssRMN de  $^{13}\text{C}$  correspondem às ressonâncias dos átomos de carbono aromáticos (C-7, C-8, C-9, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16 e C-17), carbono nitrilo (C-10) entra em ressonância a 117,2 ppm, benzil éter de carbono (C-5) e de carbono éter benzilo substituído (C-6) entra em ressonância a 73,3 e 90,2 ppm, respectivamente, átomos de carbono  $\text{sp}^3$  ligados ao átomo de nitrogênio (C-1 e C-2) ressonam a 45,7 e 58,7 ppm e os outros (C-3 e C-4) entram em ressonância em 18,9 e 37,5 ppm. Estes deslocamentos químicos confirmaram a estrutura química do bromidrato de citalopram, uma vez que demonstram a presença de todos os carbonos presentes na estrutura química deste fármaco.



Tabela 4 - Valores de deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  observados para bromidrato de Citalopram.

Numeração do átomo de Carbono	Citalopram
1	45,7
2	58,7
3	18,9
4	37,5
5	90,2
6	73,3
7	151,6
8	132,7
9	112,7
10	117,2
11	126,4
12	123,9
13	139,9
14	137,9/ 138,6
15	128,2/ 128,6
16	115,9/ 116,4
17	159,8/ 161,3

## 5.2 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTE

### 5.2.1 Ciprofibrato

A Figura 27 mostra o comportamento térmico de cada excipiente e do ciprofibrato. Ela apresenta em destaque a região de temperatura em que ocorre o evento de fusão de CIP. Pode-se observar que nenhum dos excipientes avaliados apresenta algum evento na região destacada, o que poderia interferir na interpretação dos resultados devido à sobreposição de picos.

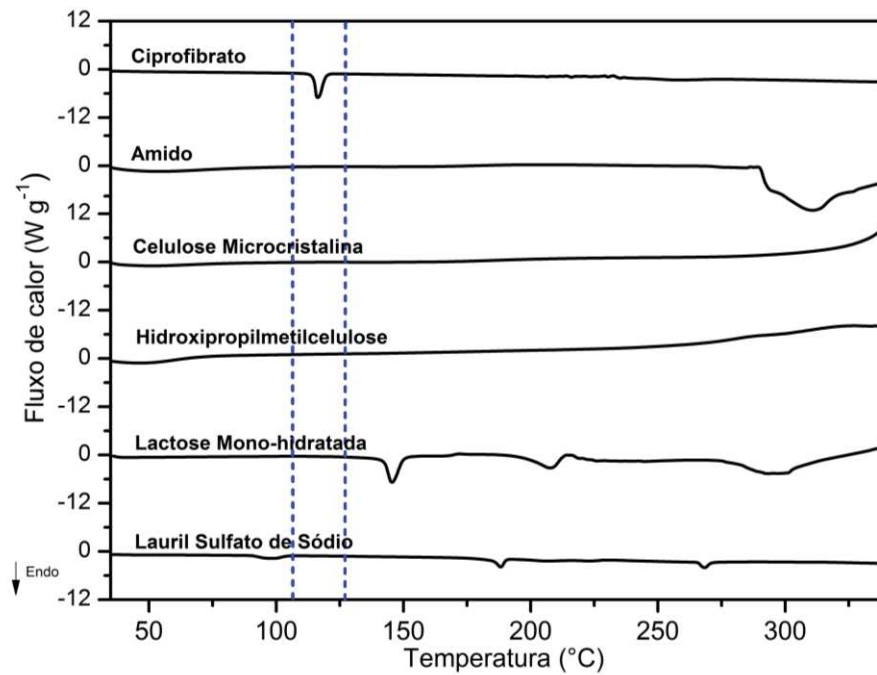


Figura 26 - Curvas DSC do ciprofibrato e de cada excipiente obtidas sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

As curvas DSC de ciprofibrato e das misturas binárias com os excipientes estudados são apresentadas na Figura 28. Pode-se observar que, o pico referente à fusão de CIP está menos intenso nas misturas, já que a massa correspondente ao CIP foi reduzida à metade por se tratar de uma mistura 1:1 (m/m).

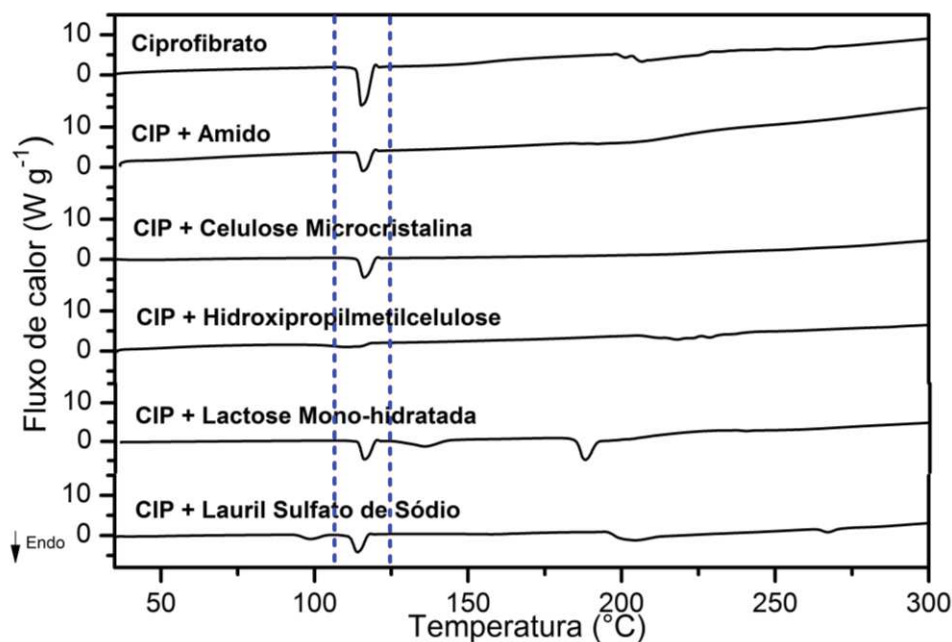


Figura 27 - Curvas DSC do ciprofibrato e de cada mistura binária com excipiente (1:1 m/m) obtidas sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

Os discretos deslocamentos dos eventos térmicos não são necessariamente indícios de interação e podem ocorrer devido à presença do excipiente (MURA *et al.*, 1998; MACEDO; NASCIMENTO, 2001). Entretanto, a mudança do perfil do evento estudado é um forte indício de interação, como pode ser visualizado na mistura binária entre CIP e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).

A Tabela 4 resume os valores de entalpia,  $T_{\text{onset}}$ ,  $T_{\text{endset}}$  e de  $T_{\text{pico}}$  para o evento de fusão de ciprofibrato nas misturas binárias de cada excipiente com CIP obtidos a partir das curvas DSC.

Tabela 5 - Variação da entalpia ( $\Delta H$ ),  $T_{\text{onset}}$ ,  $T_{\text{endset}}$  e  $T_{\text{pico}}$  para as misturas binárias com ciprofibrato.

Composição da amostra	$T_{\text{onset}}$ ( $^\circ\text{C}$ )	$T_{\text{endset}}$ ( $^\circ\text{C}$ )	$T_{\text{pico}}$ ( $^\circ\text{C}$ )	Entalpia ( $\text{J g}^{-1}$ )
Ciprofibrato	114,29	118,13	115,87	201,87
CIP + Amido de Milho	114,50	118,26	116,15	97,93
CIP + Celulose Microcristalina	114,58	119,05	116,45	107,60
CIP + Hidroxipropilmetilcelulose	98,89	117,68	110,41	75,53
CIP + Lactose Mono-hidratada	114,65	118,34	116,27	99,65
CIP + Lauril Sulfato de Sódio	111,81	116,76	114,20	102,34

O valor encontrado para o início extrapolado do evento de fusão de CIP ( $T_{\text{onset}}$ ) não se altera de forma significativa na maioria das misturas, exceto na mistura com HPMC, aonde a alteração é evidente e pode indicar algum tipo de interação com o fármaco.

Sabendo-se que o valor de entalpia para CIP puro é de  $201,87 \text{ J g}^{-1}$  e que nas misturas binárias (1:1; m/m) a massa de CIP está reduzida à metade, o valor esperado para entalpia é de aproximadamente  $101,00 \text{ J g}^{-1}$ , que corresponde à metade do valor para CIP puro. Neste trabalho admitiu-se uma variação de  $\pm 10 \%$  no valor de entalpia esperado para o evento de fusão de CIP na mistura binária como proveniente de possível heterogeneidade das massas de amostra relativamente pequenas, cerca de 2 mg, empregadas para análise por DSC (CUNHA-FILHO; MARTINEZ-PACHECO; LANDIN, 2007) e da modificação do ambiente da amostra devido à presença do excipiente (MURA *et al.*, 1998; MACEDO; NASCIMENTO, 2001) e/ou variações inerentes o próprio equipamento.

Sendo assim, considerando a variação de  $\pm 10 \%$  estabelecida, o valor de entalpia esperado para cada mistura binária (MB), quando não ocorre interação fármaco-excipiente, está compreendido entre o intervalo de valores de 91 a  $111 \text{ J g}^{-1}$ .

Diante destes dados pode-se afirmar que ocorre interação entre CIP e o excipiente HPMC, já que a mistura binária apresentou entalpia para o evento de fusão de CIP no valor de  $75,53 \text{ J g}^{-1}$ , que está abaixo do intervalo delimitado, e ainda um  $T_{\text{onset}}$  com valor bem abaixo do esperado.

O comportamento térmico de cada mistura binária é discutido a seguir.

A Figura 29 ilustra o comportamento térmico do excipiente amido de milho (AMD), do CIP e da sua mistura binária.

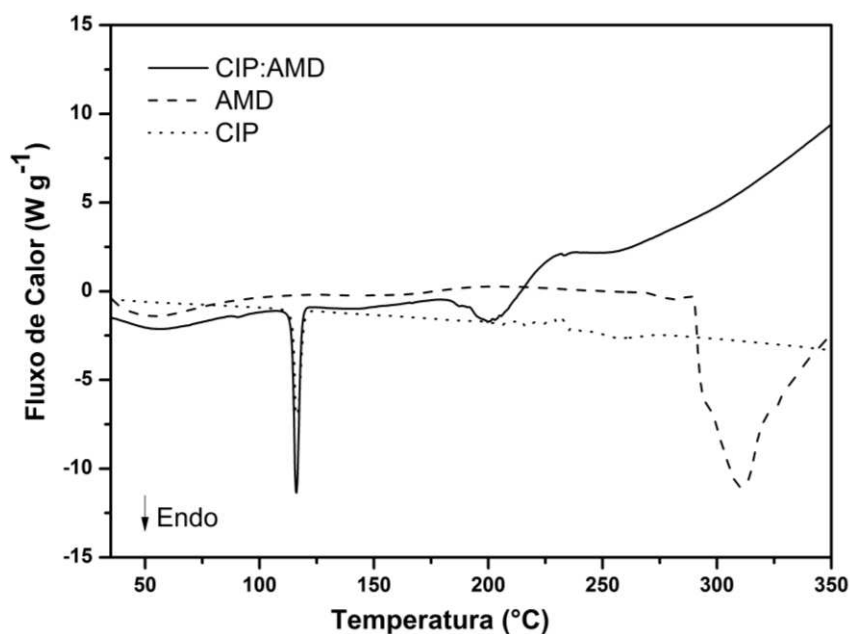


Figura 28 - Curvas DSC do ciprofibrato, amido e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de  $\text{N}_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

A curva DSC da MB CIP:AMD apresenta o evento de gelatinização do amido com início a partir de 45 °C e a fusão do CIP ocorreu entre 113 e 120 °C com entalpia no valor dentro da faixa esperada para a MB, 97,93 J g<sup>-1</sup>, o que indica que os dois componentes não apresentaram interação entre si. A mistura sofre decomposição térmica próximo a temperatura de 170 °C.

A Figura 30 mostra a curva DSC da mistura binária CIP:CMC. Os eventos térmicos relativos ao CIP e a celulose são observados em temperaturas próximas àquelas relativas a cada componente individualmente ocasionando uma superposição de picos. O evento de fusão do CIP ocorre entre 113 e 120 °C, com valor de entalpia dentro do esperado para a MB, 107,60 J g<sup>-1</sup>, o que indica que os dois componentes não apresentaram interação entre si.

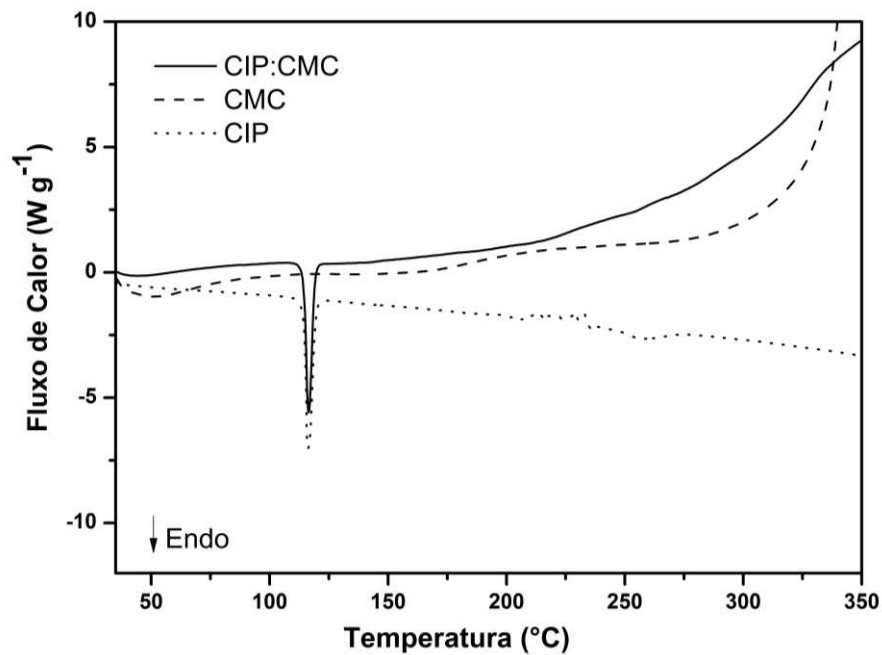


Figura 29 - Curvas DSC do ciprofibrato, celulose microcristalina e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de N<sub>2</sub> (50 mL min<sup>-1</sup>) e razão de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup> utilizando cadinho fechado de alumínio.

O comportamento térmico do excipiente HPMC, CIP e da mistura binária CIP:HPMC é mostrado na Figura 31.

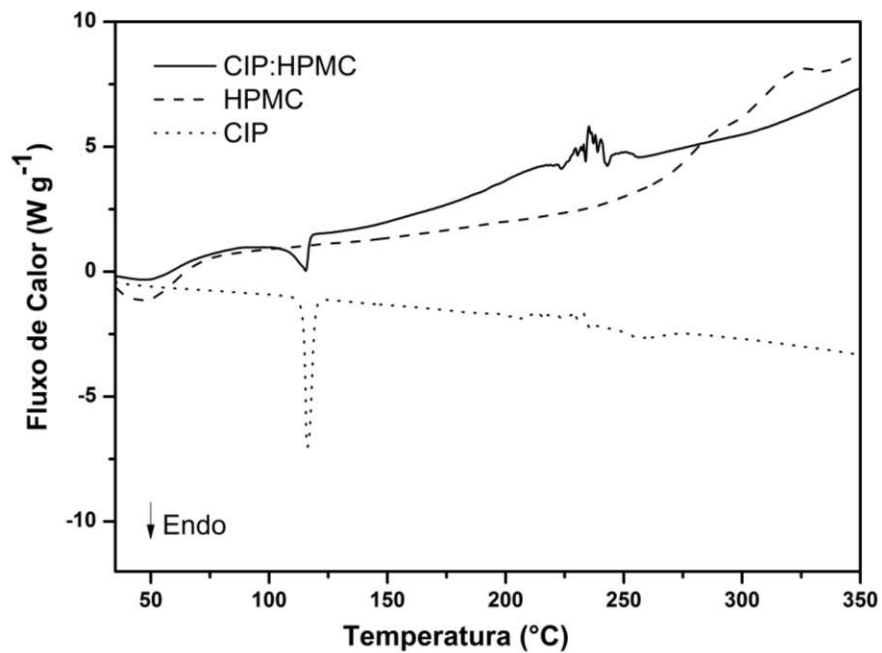


Figura 30 - Curvas DSC do ciprofibrato, HPMC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

A mistura binária CIP:HPMC apresentou, entre  $30$  e  $60 \text{ }^\circ\text{C}$ , um evento endotérmico referente à perda da água absorvida à superfície do fármaco. Pode-se evidenciar a ocorrência de um evento endotérmico entre  $85$  e  $120 \text{ }^\circ\text{C}$ . A região de ocorrência deste evento está próxima àquela do evento de fusão do CIP ( $113\text{-}120 \text{ }^\circ\text{C}$ ), entretanto, apresenta um deslocamento do início do evento para uma temperatura mais baixa. O valor de entalpia,  $75,53 \text{ J g}^{-1}$ , está abaixo do esperado ( $101,0 \pm 10,1 \text{ J g}^{-1}$ ). Além disso, pode-se evidenciar a modificação na aparência do pico, que não se apresenta fino e simétrico como é característico de eventos de fusão, como pode ser melhor visualizado na Figura 32, que evidencia a região de ocorrência do evento de fusão de CIP na curva DSC.

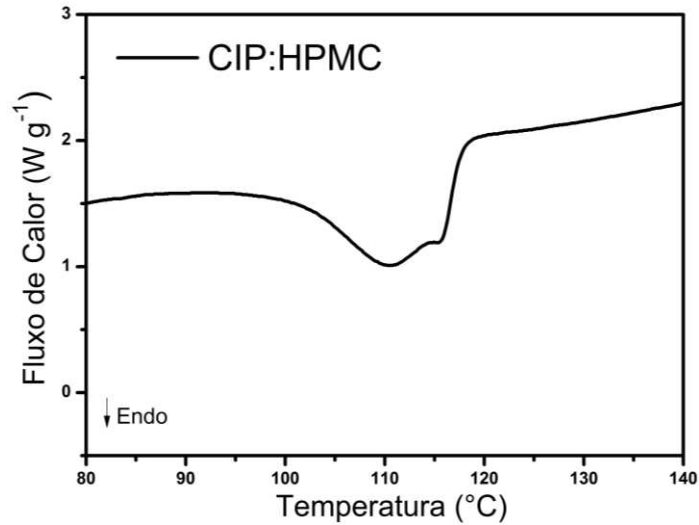


Figura 31 - Ampliação da região de ocorrência do evento de fusão da mistura CIP:HPMC na curva DSC.

Estas modificações são indícios de possível interação entre os componentes da mistura e podem ser explicadas pelo fato de HPMC intumescer quando em contato com líquido e sob aquecimento. Sendo assim, o início da fusão do ciprofibrato ocasiona o intumescimento do HPMC e isto dificulta a fusão do ciprofibrato, como poder ser visualizado na Figura 33. A alteração é somente uma interação física causada pelo intumescimento do excipiente durante o processo de fusão do fármaco dificultando a ocorrência deste processo.

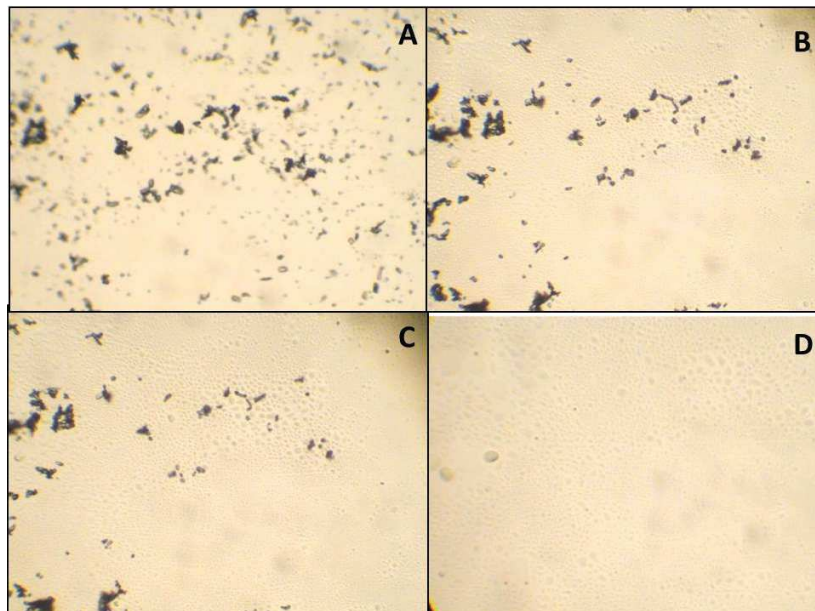


Figura 32 - HSM da mistura binária entre ciprofibrato e HPMC mostrando a) antes, b) no início, c) durante e d) no final da fusão do ciprofibrato evidenciando a solubilização/intumescimento do HPMC no fármaco fundido.

As curvas DSC do excipiente lactose mono-hidratada (LMO), CIP e a sua mistura binária CIP:LMO estão apresentadas na Figura 34.

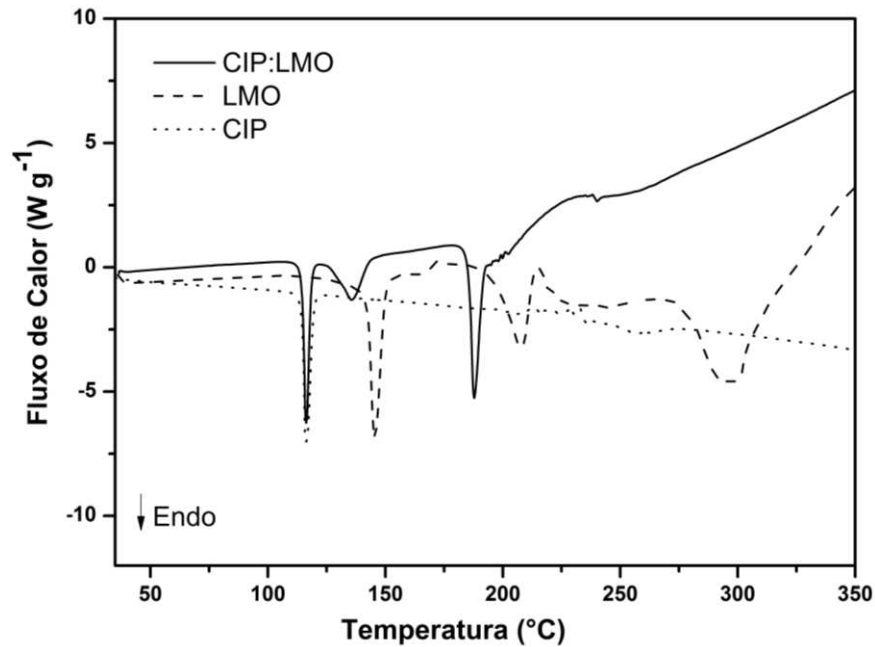


Figura 33 - Curvas DSC do ciprofibrato, lactose mono-hidratada e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

A curva DSC da mistura entre lactose mono-hidratada e ciprofibrato mostra um primeiro evento endotérmico entre 113 e 120  $^\circ\text{C}$  ( $T_{\text{onset}} = 114,65 \text{ }^\circ\text{C}$ ) com entalpia no valor de  $99,65 \text{ J g}^{-1}$ . Este evento é referente à fusão do CIP, pois não se observa perdas de massa nesta mesma região ao analisar a curva TG da mistura (Figura 34). A mistura apresenta valor de entalpia dentro do intervalo  $101,0 \pm 10,1 \text{ J g}^{-1}$ , isto indica que não ocorre interação entre os componentes.



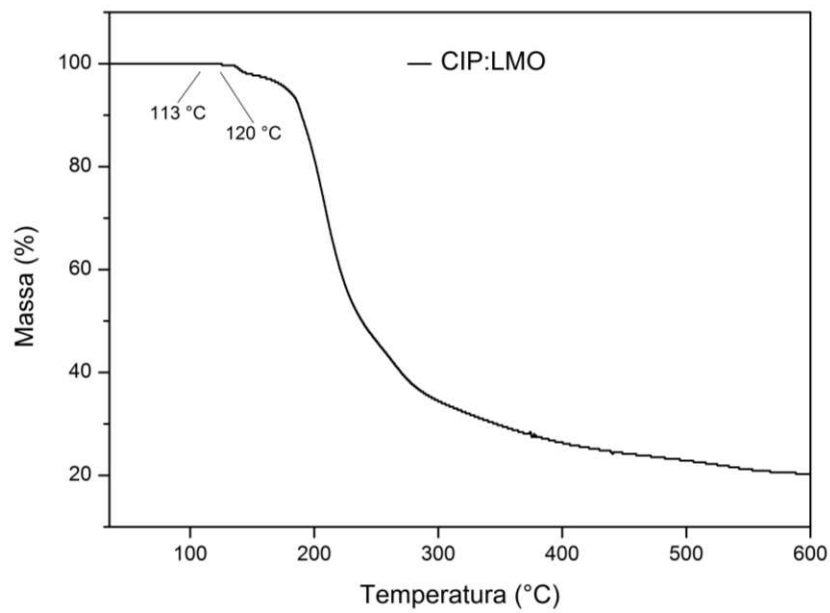


Figura 34 - Curva TG da mistura binária de ciprofibrato e lactose monohidratada obtida sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

As curvas DSC do CIP, do lauril sulfato de sódio (LSS) e da mistura binária entre este componentes são apresentadas na Figura 35.

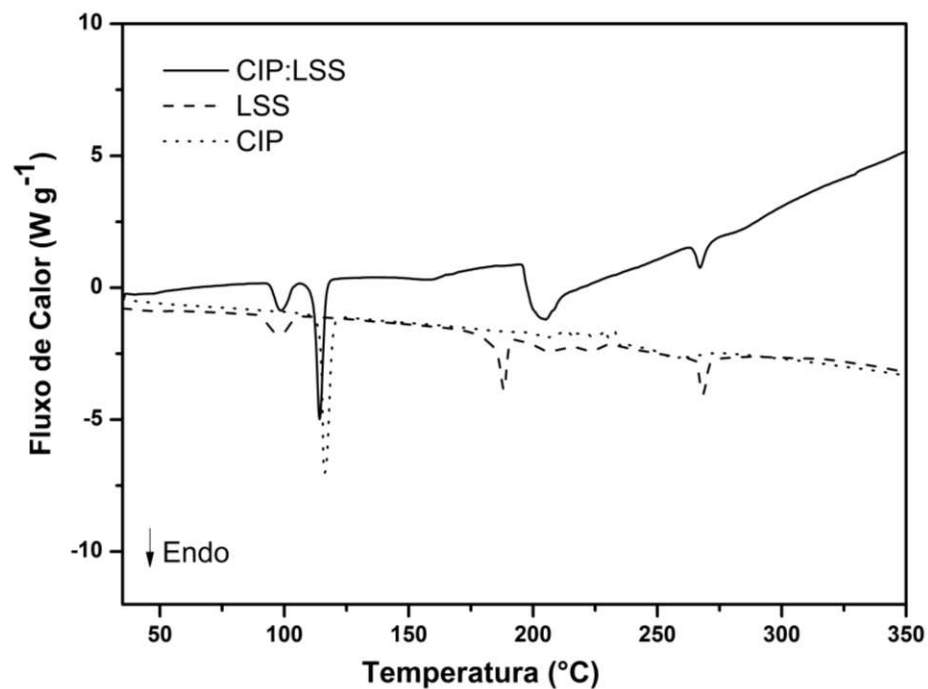


Figura 35 - Curvas DSC do ciprofibrato, lauril sulfato de sódio e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

A curva DSC da mistura binária CIP:LSS apresenta o evento de perda de água (90-105 °C) observado na curva do excipiente puro e o evento de fusão de CIP entre 113 e 118 °C ( $T_{\text{onset}} = 111,8$  °C). A entalpia envolvida no evento de fusão corresponde a  $102,3 \text{ J g}^{-1}$  e está dentro do valor esperado para a mistura, o que indica que não ocorre interação entre os componentes.

As misturas binárias foram também analisadas por FTIR e DRXP com a finalidade de complementar os resultados obtidos por DSC e confirmar as possíveis interações.

A Figura 36 apresenta o espectro FTIR de CIP e de suas misturas binárias. A análise do espectro FTIR das misturas binárias mostra que todas apresentam as bandas principais de CIP. Sendo assim, interações não foram detectadas interações entre os componentes por esta técnica.

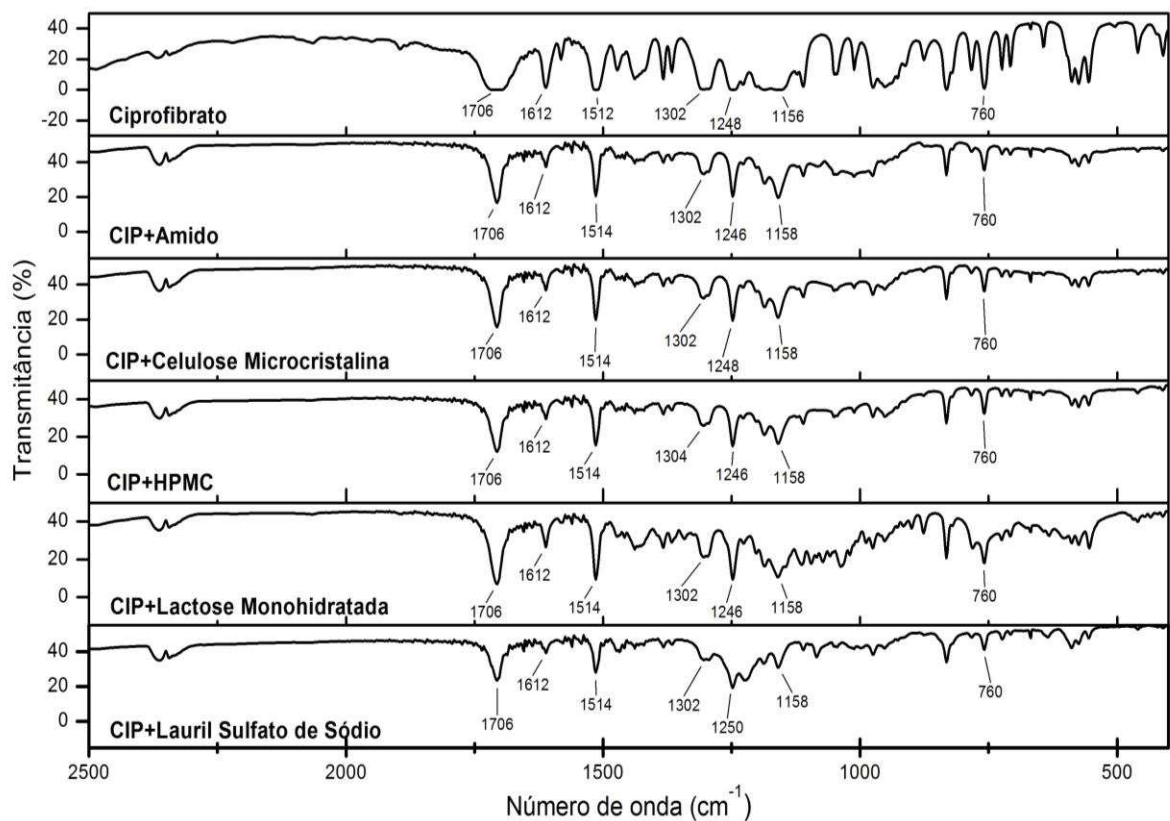


Figura 36 - Espectro FTIR de ciprofibrato e de suas misturas binárias.

A Figura 37 mostra o padrão de difração de raios X de ciprofibrato e de suas MBs.

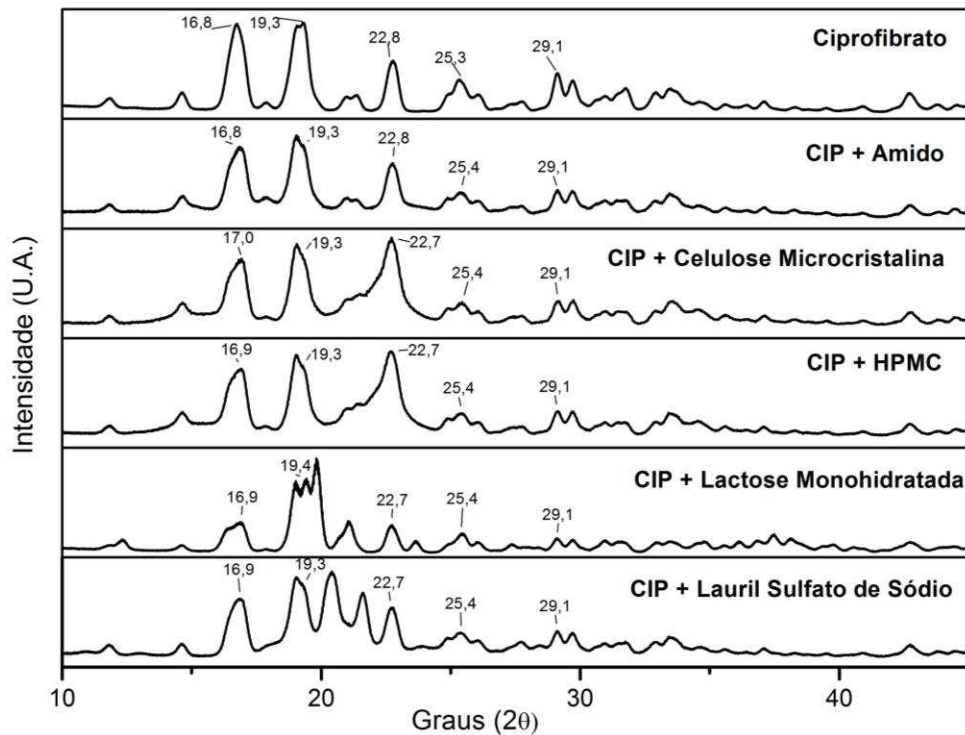


Figura 37 - Padrão de difração de raios X de ciprofibrato e de suas misturas binárias.

A Figura 37 mostra que os picos destacados como principais para CIP estão presentes nas misturas com amido, HPMC, lactose e lauril sulfato de sódio. Entretanto, pode se observar o aparecimento de novos picos nestas misturas, que estão relacionados com o excipiente de cada mistura, como pode ser observado na Figura 11.

### 5.2.2 Fenofibrato

A Figura 38 mostra o comportamento térmico de cada excipiente e do FEN destacando a região de temperatura em que ocorre o evento de fusão de FEN. Pode-se observar que nenhum dos excipientes avaliados apresenta algum evento na região destacada, o que é favorável, pois a ocorrência de eventos na curva do fármaco e excipiente na mesma faixa de temperatura levaria à sobreposição de picos na curva DSC da mistura binária dificultando a interpretação dos resultados.

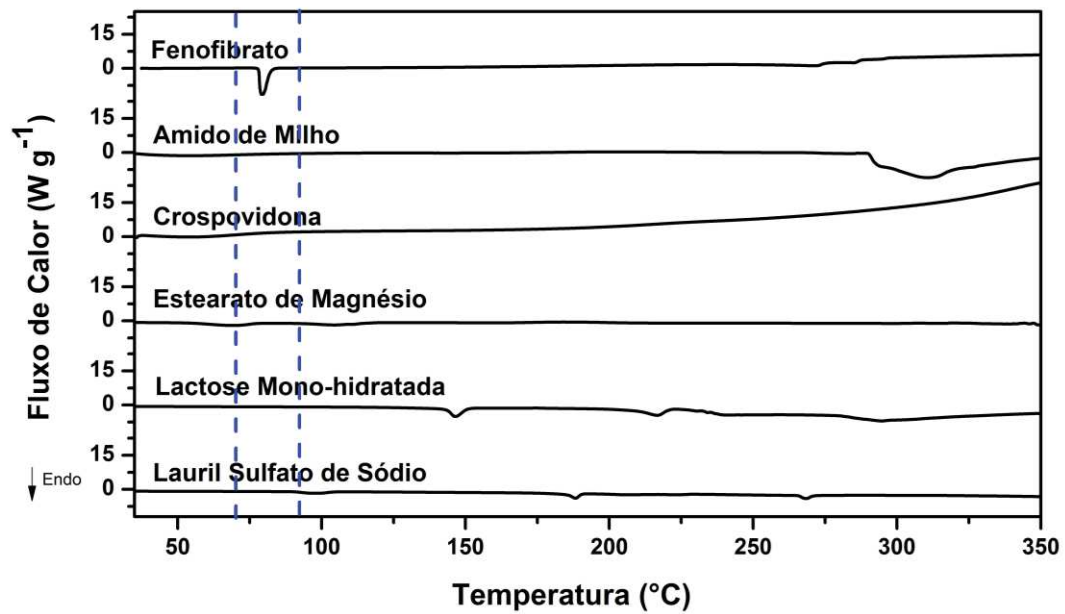


Figura 38 - Curvas DSC do fenofibrato e de cada excipiente obtidas sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

A Figura 39 mostra as curvas DSC de FEN e de suas misturas binárias com os excipientes estudados. Pode-se observar que o pico referente à fusão de FEN está menos intenso nas misturas, pois, a massa correspondente ao FEN foi reduzida à metade. Há um discreto deslocamento dos eventos térmicos que não são por si só, indícios de interação entre o princípio ativo e os excipientes.

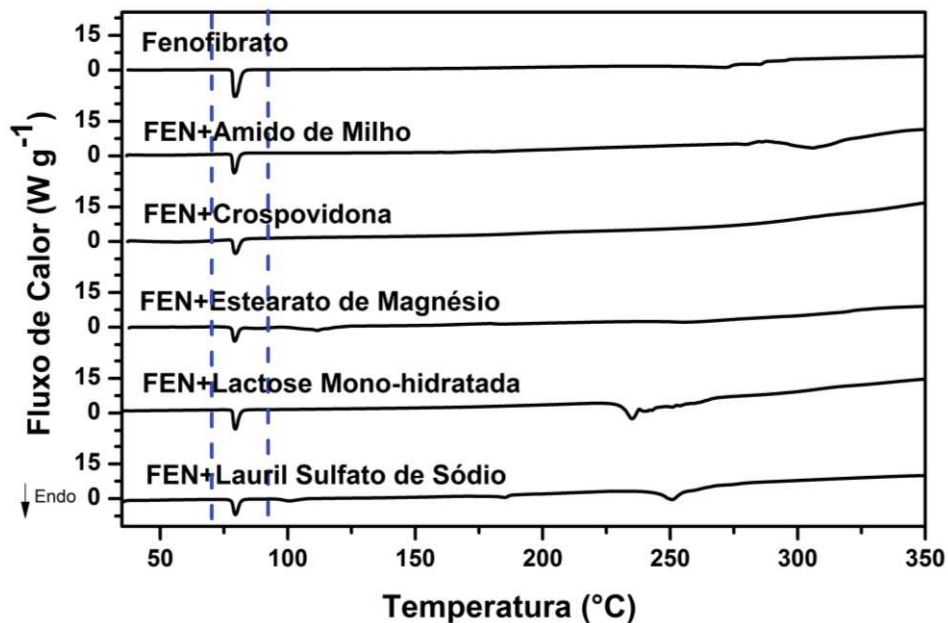


Figura 39 - Curvas DSC do fenofibrato e de cada mistura binária com excipiente (1:1 m/m) obtidas sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

A Tabela 5 resume os valores de entalpia e de  $T_{\text{onset}}$ ,  $T_{\text{endset}}$  e  $T_{\text{pico}}$  obtidos a partir das curvas DSC para o evento de fusão de FEN e de suas misturas binárias.

Tabela 6 - Variação da entalpia ( $\Delta H$ ),  $T_{\text{onset}}$ ,  $T_{\text{endset}}$  e  $T_{\text{pico}}$  para as misturas binárias com fenofibrato.

Composição da amostra	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{endset}}$ (°C)	$T_{\text{pico}}$ (°C)	Entalpia (J g <sup>-1</sup> )
Fenofibrato	78,15	82,10	79,48	173,99
FEN + Amido de Milho	78,01	81,25	79,15	91,25
FEN + Crospovidona	78,22	81,98	79,55	78,79
FEN + Estearato de Magnésio	77,93	81,20	79,21	72,06
FEN + Lactose Mono-hidratada	78,18	82,05	79,53	93,19
FEN + Lauril Sulfato de Sódio	78,01	81,67	79,39	93,49

A Tabela 5 mostra que o evento de fusão de fenofibrato nas misturas binárias ocorre na mesma faixa de temperatura que o FEN puro, o que sugere a ausência de interação entre os componentes estudados. Entretanto, ao avaliar a entalpia referente à este mesmo evento os valores não são concordantes entre si. Sabendo-se que nas misturas binárias 1:1 (m/m) a massa de FEN está reduzida à metade, o valor esperado para entalpia é de aproximadamente 87,00 J g<sup>-1</sup>, que corresponde à metade do valor de entalpia para FEN puro (173,99 J g<sup>-1</sup>). Admitiu-se, neste trabalho, uma variação de  $\pm 10\%$  neste valor de 87,00 J g<sup>-1</sup> como proveniente de possível heterogeneidade das massas de amostra relativamente pequenas, cerca de 2 mg, empregadas para análise por DSC (CUNHA-FILHO; MARTINEZ-PACHECO; LANDIN, 2007) e da modificação do ambiente da amostra devido à presença do excipiente (MURA *et al.*, 1998; MACEDO; NASCIMENTO, 2001) e/ou variações inerentes o próprio equipamento. Valor de entalpia fora desta faixa de 87,00  $\pm$  8,70 J g<sup>-1</sup> fornece indícios de algum tipo de interação entre os componentes. Sendo assim, pode-se inferir que o excipiente estearato de magnésio possivelmente apresenta algum tipo de interação com FEN.

O estearato de magnésio é um excipiente conhecido por apresentar várias incompatibilidades em estudos de DSC (STULZER *et al.*, 2008). Relatos científicos afirmam que a interação pode ocorrer devido à presença de impurezas como óxido de magnésio e ácido palmítico no excipiente (LI; WU, 2014). É comum a incompatibilidade do estearato de magnésio com fármacos que apresentam as funções orgânicas lactona e/ou éster devido ocorrência de hidrólise (GU *et al.*, 1990; OZDEMIR, ANILANMERT, PEKIN, 2005). A interação química com ácido acetilsalicílico, por exemplo, pode resultar na formação de produtos indesejáveis como o ácido salicílico, ácido salicil salicílico e ácido acetil salicil

salicílico (MROSO; LI WAN PO; IRWIN, 1982; REEPMAYER; KIRCHHOEFER, 1979). Pode-se observar na Figura 4 que o fenofibrato apresenta a função orgânica éster, o que viabiliza a ocorrência de interação química por hidrólise e poderá ser confirmado após análise por FTIR.

O comportamento térmico detalhado de cada uma das misturas binárias é discutido a seguir.

A Figura 40 mostra as curvas DSC para o FEN, amido e a sua mistura binária 1:1 (m/m).

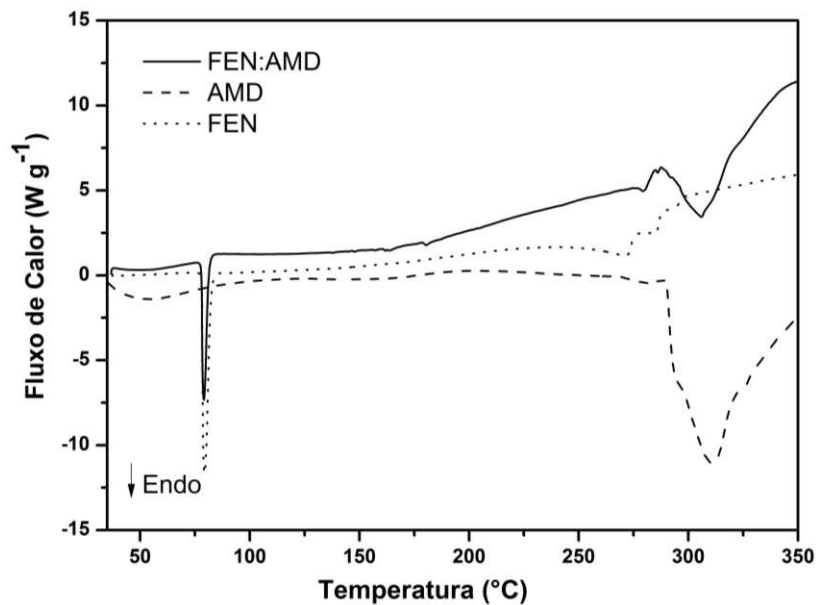


Figura 40 - Curvas DSC do fenofibrato, amido e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

A Figura 40 mostra a curva DSC da mistura binária FEN:AMD que exibe o evento endotérmico referente à fusão do FEN na mesma região de temperatura do FEN puro e com valor de entalpia ( $91,25 \text{ J g}^{-1}$ ) próximo ao valor esperado ( $87,00 \text{ J g}^{-1}$ ), o que indica que não ocorre interação entre os componentes. Em seguida ocorrem eventos relacionados à decomposição térmica do material.

A Figura 41 apresenta as curvas DSC para o crospovidona, FEN e a mistura binária FEN:CPD.

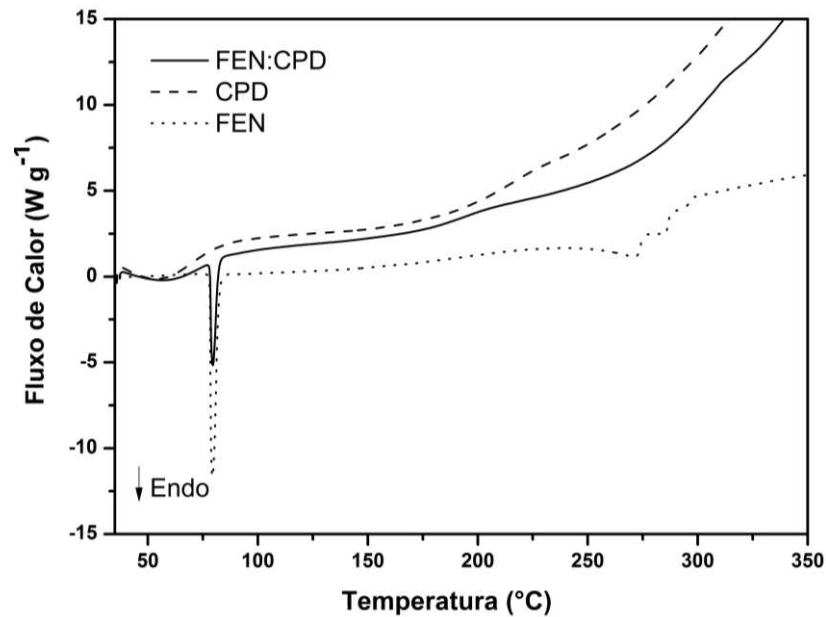


Figura 41 - Curvas DSC do fenofibrato, crospovidona e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

A curva DSC da mistura binária FEN:CPD exibe dois eventos endotérmicos: o primeiro está relacionado à desidratação (perda de água absorvida do ambiente) e ocorre entre 30 e 75  $^\circ\text{C}$ , já o segundo evento endotérmico está relacionado com a fusão do FEN, que ocorre na mesma região de temperatura do FEN puro e com valor de entalpia ( $91,25 \text{ J g}^{-1}$ ), próximo ao valor esperado ( $87,00 \text{ J g}^{-1}$ ), evidenciando a compatibilidade deste excipiente com o fármaco.

A Figura 42 apresenta as curvas DSC para o excipiente estearato de magnésio (EMG), FEN e a mistura binária FEN:EMG.

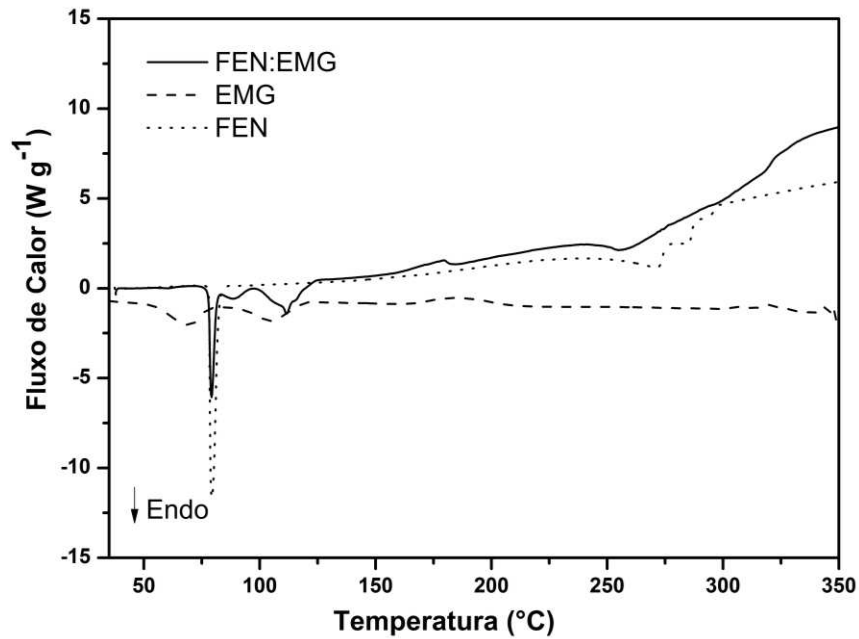


Figura 42 - Curvas DSC do fenofibrato, estearato de magnésio e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de  $\text{N}_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

A Figura 42 mostra a curva DSC da mistura binária FEN:EMG onde existem os eventos dos dois componentes da mistura. A fusão de FEN ocorre entre 77 e 82  $^{\circ}\text{C}$ , com entalpia abaixo do esperado ( $87,00 \pm 8,70 \text{ J g}^{-1}$ ), indicando uma possível interação e é seguida de outros dois eventos endotérmicos referentes à desidratação e fusão do estearato de magnésio.

As curvas DSC do excipiente lactose mono-hidratada (LMO), FEN e a mistura binária FEN:LMO estão apresentadas na Figura 43.



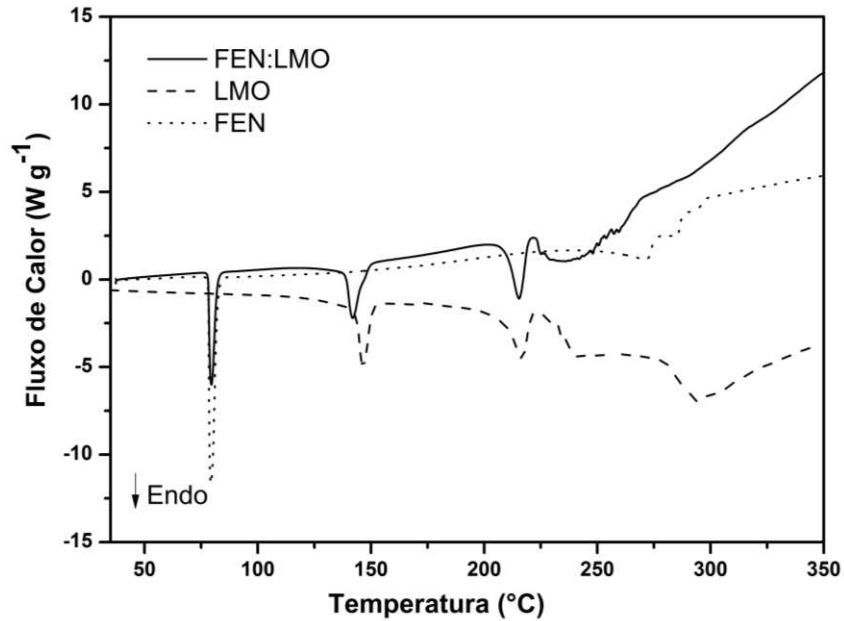


Figura 43 - Curvas DSC do fenofibrato, lactose mono-hidratada e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

A curva DSC da mistura FEN:LMO (Figura 43) permitiu evidenciar todos os eventos relacionados ao fármaco e ao excipiente. A fusão do FEN ocorreu na mesma faixa de temperatura que o FEN quando analisado puro, apresentando  $T_{\text{onset}} = 78,18 \text{ }^\circ\text{C}$ . A entalpia observada neste evento,  $\Delta H = 93,19 \text{ J g}^{-1}$ , está dentro da faixa de erro estabelecida de  $87,00 \pm 8,70 \text{ J g}^{-1}$  e isto indica que não há interação entre os componentes.

O comportamento térmico do excipiente lauril sulfato de sódio e da mistura binária FEN:LSS na proporção 1:1 (m/m) são mostrados na Figura 44.

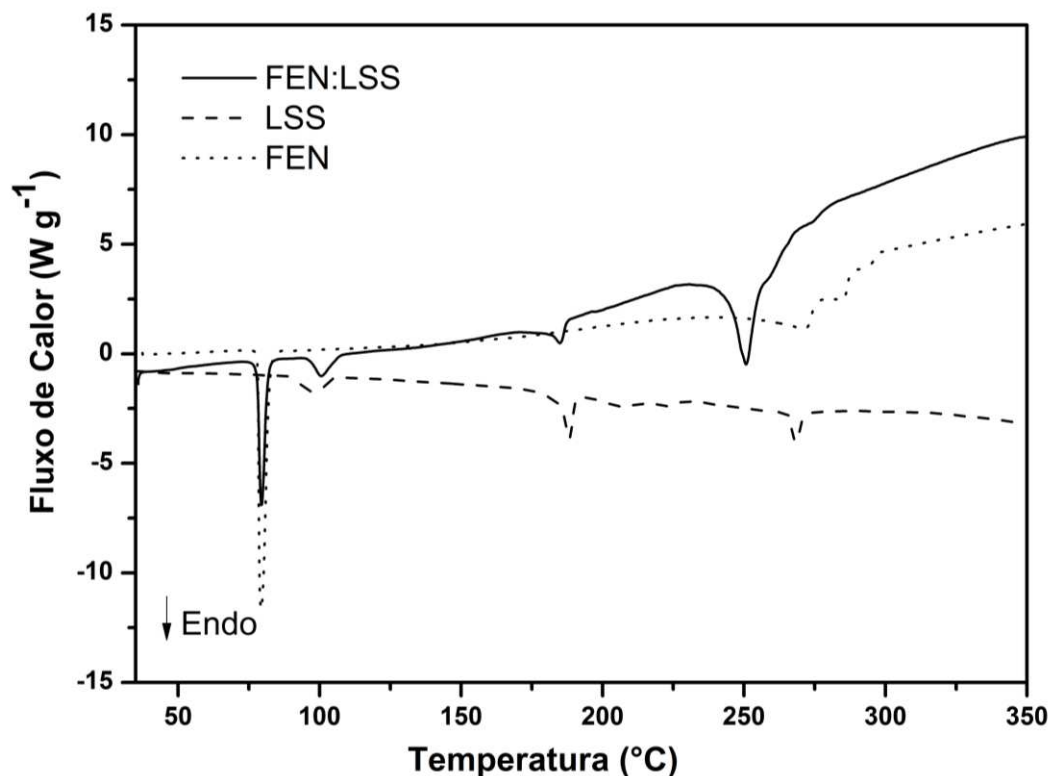


Figura 44 - Curvas DSC do fenofibrato, lauril sulfato de sódio e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de  $N_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho fechado de alumínio.

A curva DSC da mistura binária FEN:LSS (Figura 44) permitiu evidenciar a fusão de FEN na faixa de temperatura entre 79 e 82  $^\circ\text{C}$  ( $T_{\text{onset}} = 78,01 \text{ }^\circ\text{C}$ ) com entalpia no valor de  $93,49 \text{ J g}^{-1}$ , que está dentro do valor esperado para a mistura considerando possíveis alterações devido à presença do excipiente. Isto indica que não ocorre interação entre LSS e FEN. Os eventos seguintes à fusão de FEN são referentes à perda de água do excipiente (entre 96 e 107  $^\circ\text{C}$ ), fusão de LSS (entre 182 e 188  $^\circ\text{C}$ ) e decomposição da amostra.

Com o propósito de avaliar possíveis interações químicas e confirmar os resultados obtidos por DSC foram realizadas análises complementares das misturas binárias por FTIR.

A Figura 45 apresenta o espectro na região do infravermelho médio de FEN e de suas misturas binárias. As bandas características de FEN podem ser observadas nas misturas amido, crospovidona, lactose mono-hidratada e lauril sulfato de sódio indicando a não interação entre os componentes e confirmando os resultados obtidos por DSC.

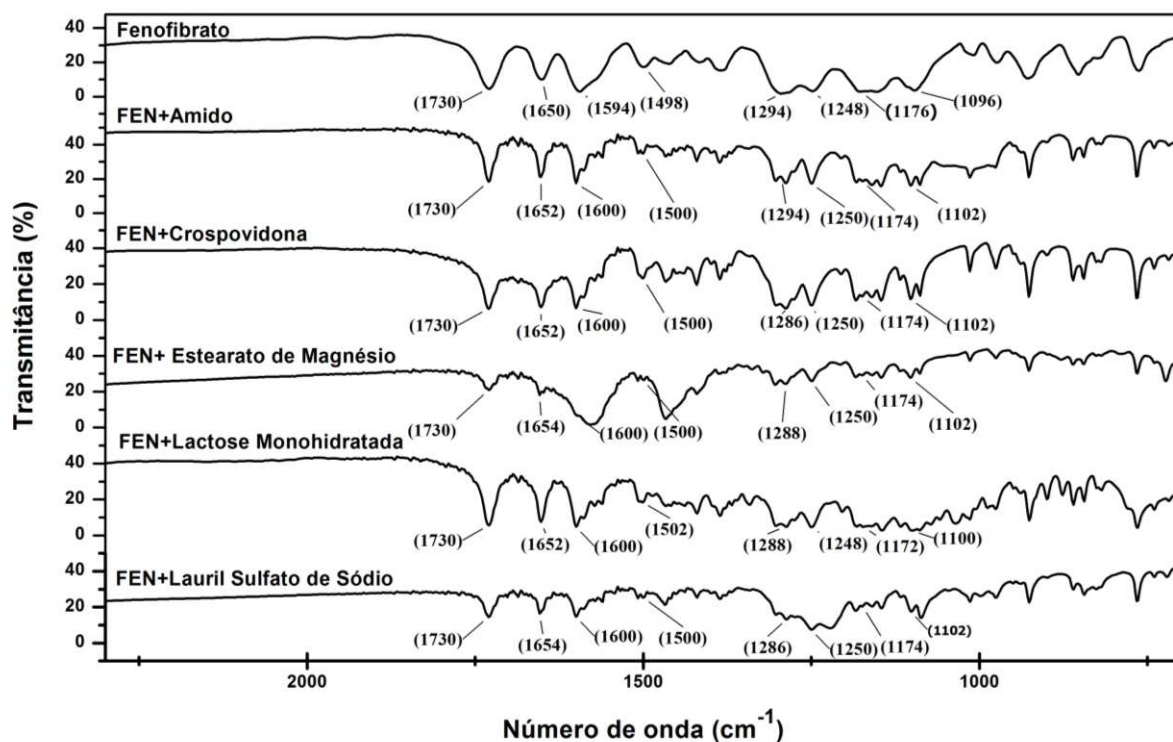


Figura 45 - Espectro FTIR do fenofibrato e de suas misturas binárias.

A mistura com EMG apresentou uma diminuição na intensidade das bandas referentes às vibrações de estiramento das ligações C=O ( $1730$  e  $1650$   $\text{cm}^{-1}$ ) e =C-C-O ( $1247$  e  $1173$   $\text{cm}^{-1}$ ) da função éster e cetona. Estas alterações no espectro FTIR da mistura FEN:EMG são indícios da reação de hidrólise da função éster do fenofibrato na presença de estearato de magnésio. Li e Wu (2014) afirmam que a presença de estearato de magnésio é capaz de aumentar o pH do micro ambiente da formulação, criando uma condição alcalina que acelera a hidrólise de alguns fármacos. Além disso, a presença da impureza MgO pode também desempenhar um papel importante nessa interação, uma vez que o mesmo pode aumentar a possibilidade de hidrólise através da criação de um ambiente de pH alcalino.

Os resultados da análise por FTIR confirmam, portanto, a interação entre FEN e EMG, observada na curva DSC desta mistura.

A Figura 46 mostra o padrão de difração de raios X de fenofibrato e de suas MB. Pode-se observar que em todas as misturas binárias o padrão de difração mostra a presença dos principais picos característicos da cristalinidade de FEN, indicando que os excipientes não alteraram a cristalinidade de FEN, mesmo quando em contato com excipientes que apresentam característica amorfa como a crospovidona.

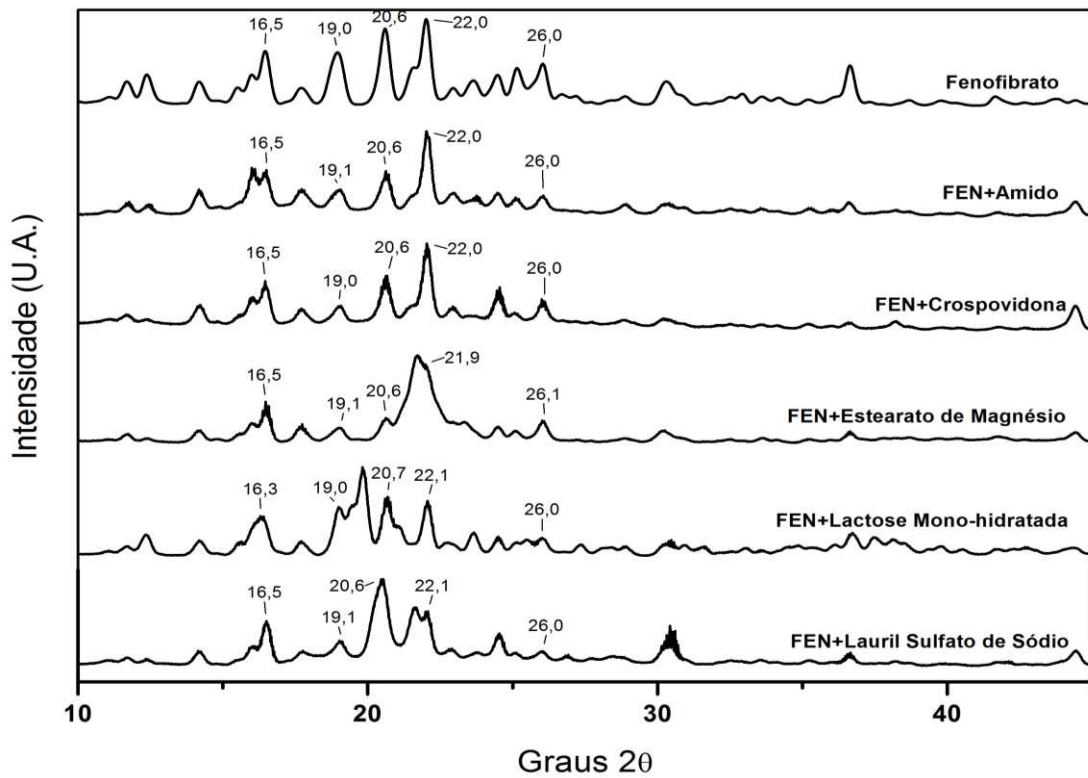


Figura 46 - Padrão de difração de raios X de fenofibrato e de suas misturas binárias.

### 5.2.3 Bromidrato de Citalopram

A Figura 47 mostra as curvas DSC dos excipientes avaliados no estudo de compatibilidade com bromidrato de citalopram. Ela apresenta em destaque a região de temperatura em que ocorre o evento de fusão de CIT. Pode-se observar que o excipiente lactose mono-hidratada apresenta eventos térmicos na região destacada, o que pode interferir na interpretação dos resultados devido à sobreposição de picos.

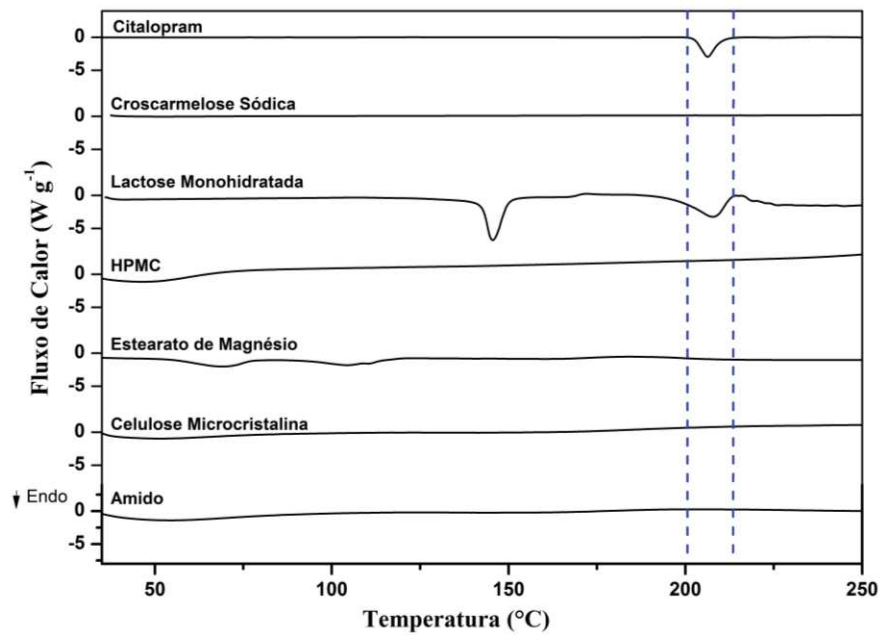


Figura 47 - Curvas DSC do bromidrato de citalopram e de cada excipiente obtidas sob atmosfera dinâmica de  $\text{N}_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho aberto de alumina para o fármaco e cadinho fechado de alumínio para os excipientes.

A Figura 48 mostra as curvas DSC de CIT e das misturas binárias com os excipientes estudados.

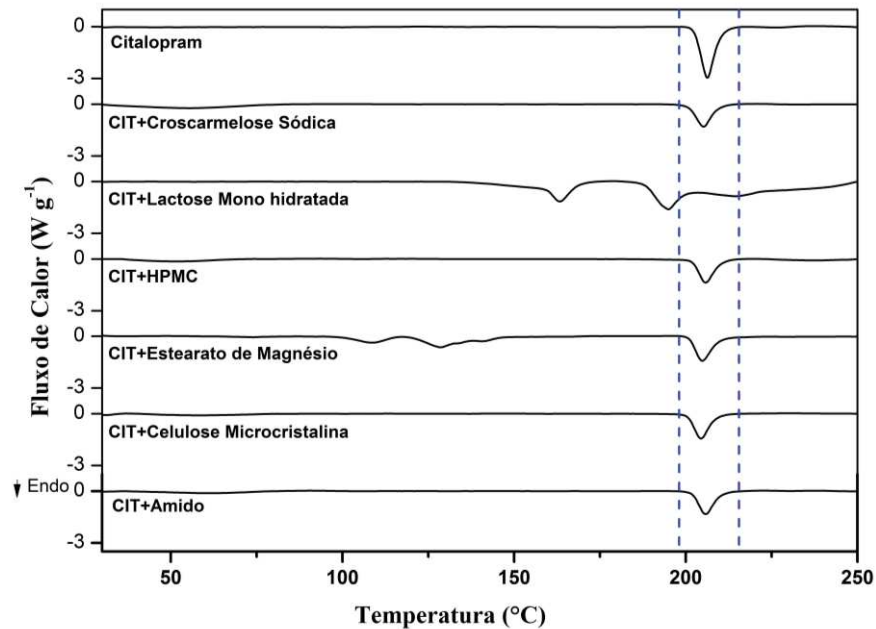


Figura 48 - Curvas DSC do bromidrato de citalopram e de cada mistura binária com excipiente (1:1 m/m) obtidas sob atmosfera dinâmica de  $\text{N}_2$  ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$  utilizando cadinho aberto de alumina.

De acordo com a curva DSC na Figura 48 e os dados do estudo de compatibilidade mostrados na Tabela 6, a mistura binária CIT:AMD, CIT:CRSC, CIT:CMC, CIT:EMG, e CIT:HPMC não apresentam alteração significativa no pico característico da fusão de CIT e seu  $T_{\text{onset}}$  mesmo na presença dos excipientes, o que indica a não ocorrência de interação. Diferenças significativas no deslocamento do evento de fusão de CIT e de outros eventos do excipiente lactose mono-hidratada foram observadas na curva DSC de CIT:LMO. Estas alterações podem ser observadas na Figura 48 e podem ser consideradas como indício de uma possível interação.

A incompatibilidade também pode ser comprovada pela comparação do valor de  $\Delta H$  da fusão no fármaco puro e na MB. Já que o  $\Delta H_{\text{fus}}$  para CIT corresponde a  $96,8 \text{ J g}^{-1}$ , o valor esperado em uma mistura CIT-excipiente de razão 1:1 (m/m) seria a metade do valor obtido para o fármaco puro, ou seja, um valor próximo a  $48,4 \text{ J g}^{-1}$ . Considerando a variação de  $\pm 10 \%$  estabelecida, o valor de entalpia esperado para cada mistura binária (MB), quando não ocorre interação fármaco-excipiente, está compreendido entre o intervalo de valores de 43 a  $53 \text{ J g}^{-1}$ .

Tabela 7 - Variação da entalpia ( $\Delta H$ ),  $T_{\text{onset}}$ ,  $T_{\text{endset}}$  e  $T_{\text{pico}}$  para as misturas binárias com o fármaco bromidrato de citalopram.

Composição da amostra	$T_{\text{onset}}$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	$T_{\text{peak}}$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	Entalpia ( $\text{J g}^{-1}$ )
CIT	184,3	188,0	96,8
CIT + Croscarmelose Sódica	182,0	186,4	44,9
CIT + Lactose Mono-hidratada	170,5	176,9	54,1
CIT + HPMC	183,3	187,2	44,3
CIT + Estearato de Magnésio	182,2	186,0	47,5
CIT + Celulose Microcristalina	183,3	187,3	46,5
CIT + Amido	183,1	186,9	44,4

Não foram observadas alterações significativas nos valores de  $\Delta H_{\text{fus}}$  das misturas binárias como pode ser observado na Tabela 6. Entretanto, a mistura CIT com lactose mono-hidratada foi uma exceção, pois mostrou mudanças no perfil térmico e o valor de  $\Delta H_{\text{fus}}$  está fora do intervalo esperado para uma MB.

Com a finalidade de compreender melhor e avaliar a ocorrência de interação na mistura CIT:LMO foram realizadas análises termogravimétricas de LMO pura e da mistura binária (Figura 49). O comportamento térmico de LMO está de acordo com relatos da

literatura (BERTOL *et al.*, 2010). A curva DSC de LMO (Figura 49 A) mostra um evento endotérmico entre 128 e 176 °C que corresponde a perda de água seguido por um evento exotérmico entre 179 e 196 °C relacionado a transição cristalina de  $\alpha$ -lactose para  $\beta$ -lactose e pela fusão da  $\beta$ -lactose entre 210 e 245 °C. As curvas TG/DTG de LMO (Figura 49 A) mostram o início de sua decomposição térmica a partir de 230 °C coincidindo com o final da sua fusão.

De acordo com as curvas DSC e TG/DTG da mistura binária (Figura 49 B) a desidratação de LMO ocorre entre 133 e 177 °C seguido pela fusão de CIT e a fusão/decomposição de LMO.

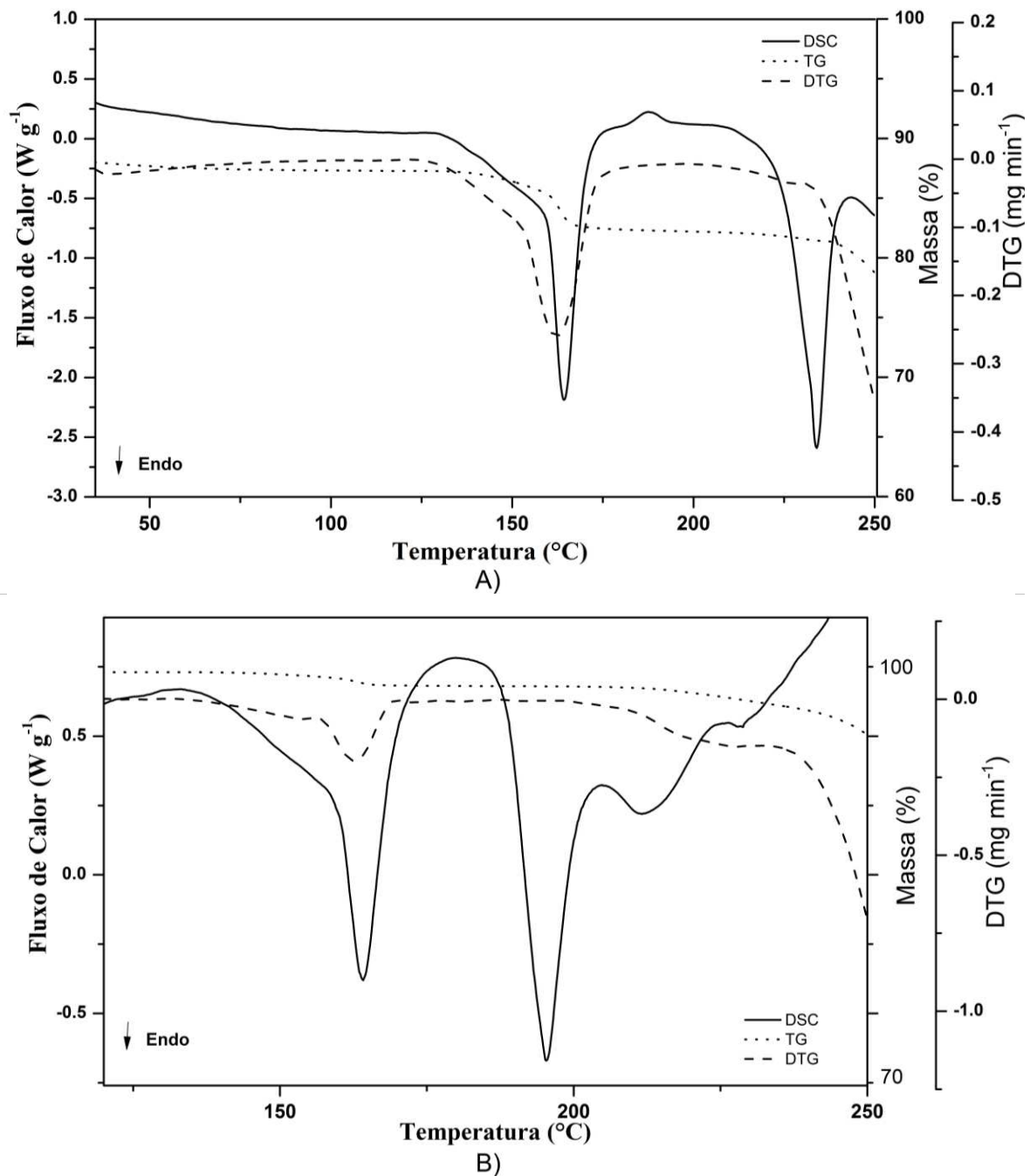


Figura 49 - Curvas DSC e TG/DTG de A) lactose mono-hidratada e B) CIT:LMO obtidas sob atmosfera dinâmica de N<sub>2</sub> (50 mL min<sup>-1</sup>) e razão de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup> utilizando cadinho aberto de alumina.

O evento exotérmico relacionado à transição cristalina de  $\alpha$ -lactose para  $\beta$ -lactose, mostrado na Figura 49 (a), não pode ser visualizado na Figura 49 (b) devido à ocorrência do evento de fusão de CIT na mesma faixa de temperatura. Entretanto, observa-se a fusão de  $\beta$ -lactose, o que comprova a ocorrência da transição cristalina, apesar da difícil visualização devido à sobreposição de eventos.



Portanto, pode-se concluir que as alterações no perfil térmico da mistura CIT:LMO não estão relacionadas à interação entre os componentes, mas sim à sua mistura e ao deslocamento e sobreposição dos eventos. Neste sentido, as curvas térmicas das MB's podem ser consideradas como uma sobreposição das curvas de CIT e dos excipientes isolados, evidenciando a compatibilidade entre estes componentes, até mesmo no caso de CIT:LMO.

Com a finalidade de investigar as interações nas misturas binárias e suas implicações na estabilidade química e física de CIT, foram utilizadas DRXP e ssNMR como técnicas complementares.

A Figura 50 mostra o padrão de difração de raios X de CIP e de suas MB's. A avaliação do padrão de DRXP das MB's CIT:AMD, CIT:CMC, CIT:EMG e CIT:HPMC, apresentam os picos característicos de CIT. O padrão de DRXP das misturas indica a não interação dos componentes das MB's. Apesar da mistura CIT:LMO apresentar um aumento considerável na intensidade de alguns picos, o padrão de cristalinidade de CIT continua o mesmo.

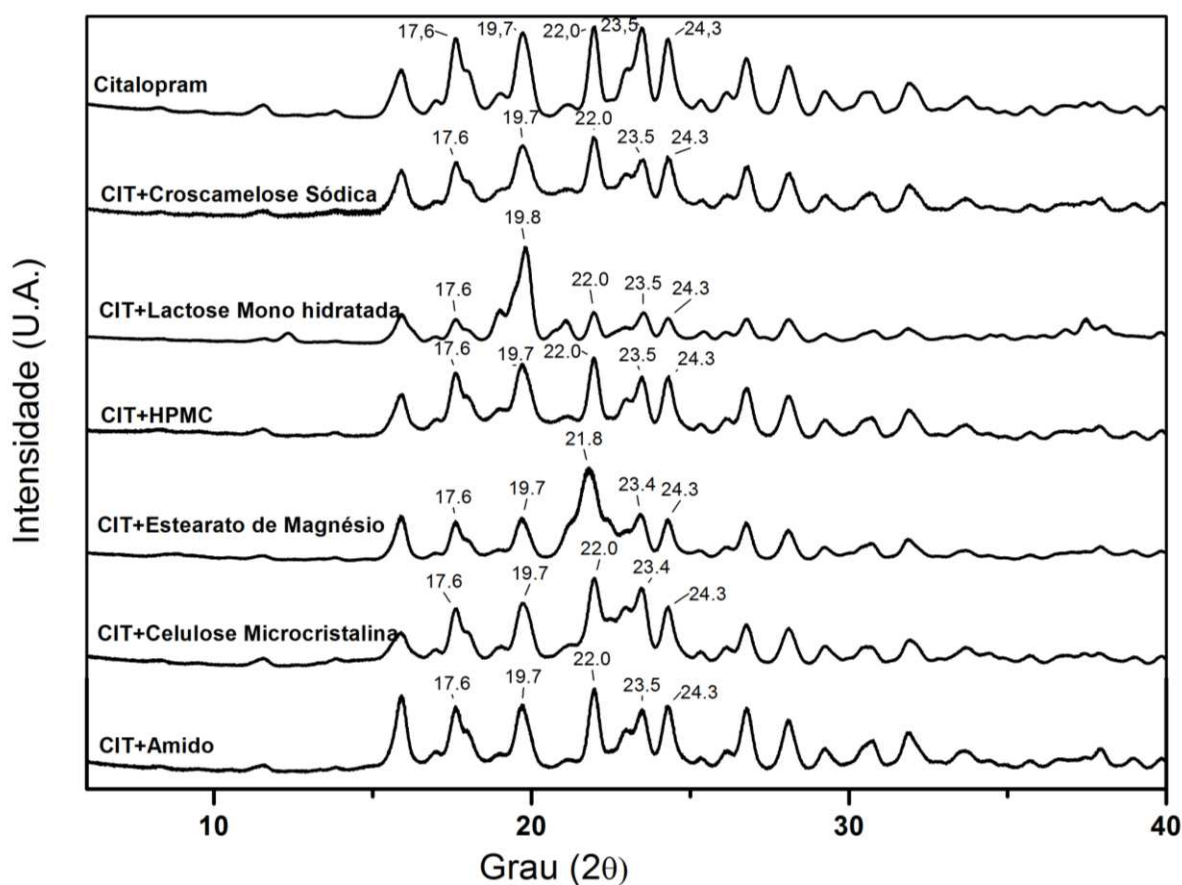


Figura 50 - Padrão de difração de raios X de ciprofibrato e de suas misturas binárias.

A Figura 51 mostra os espectros de ssNMR  $^{13}\text{C}$  de CIT e suas misturas binárias e os respectivos sinais estão apresentados na Tabela 7.

O espectro ssNMR das misturas binárias (Figura 51 e Tabela 7) mostram algumas alterações nos valores de deslocamento químico, quando comparados com os valores do espectro de CIT puro. Para que haja evidência de interação química entre dois componentes na técnica de ssNMR, deve ocorrer uma alteração no valor de deslocamento químico do núcleo superior a 1 ppm, que corresponde a largura de linha observada em um espectro de ssNMR (GEPPPI *et al.*, 2008). Uma vez que as alterações no deslocamento químico mostradas na Tabela 7 são inferiores ao valor de 1 ppm, não foram observadas evidências de interação química entre os componentes de cada mistura binária avaliada.

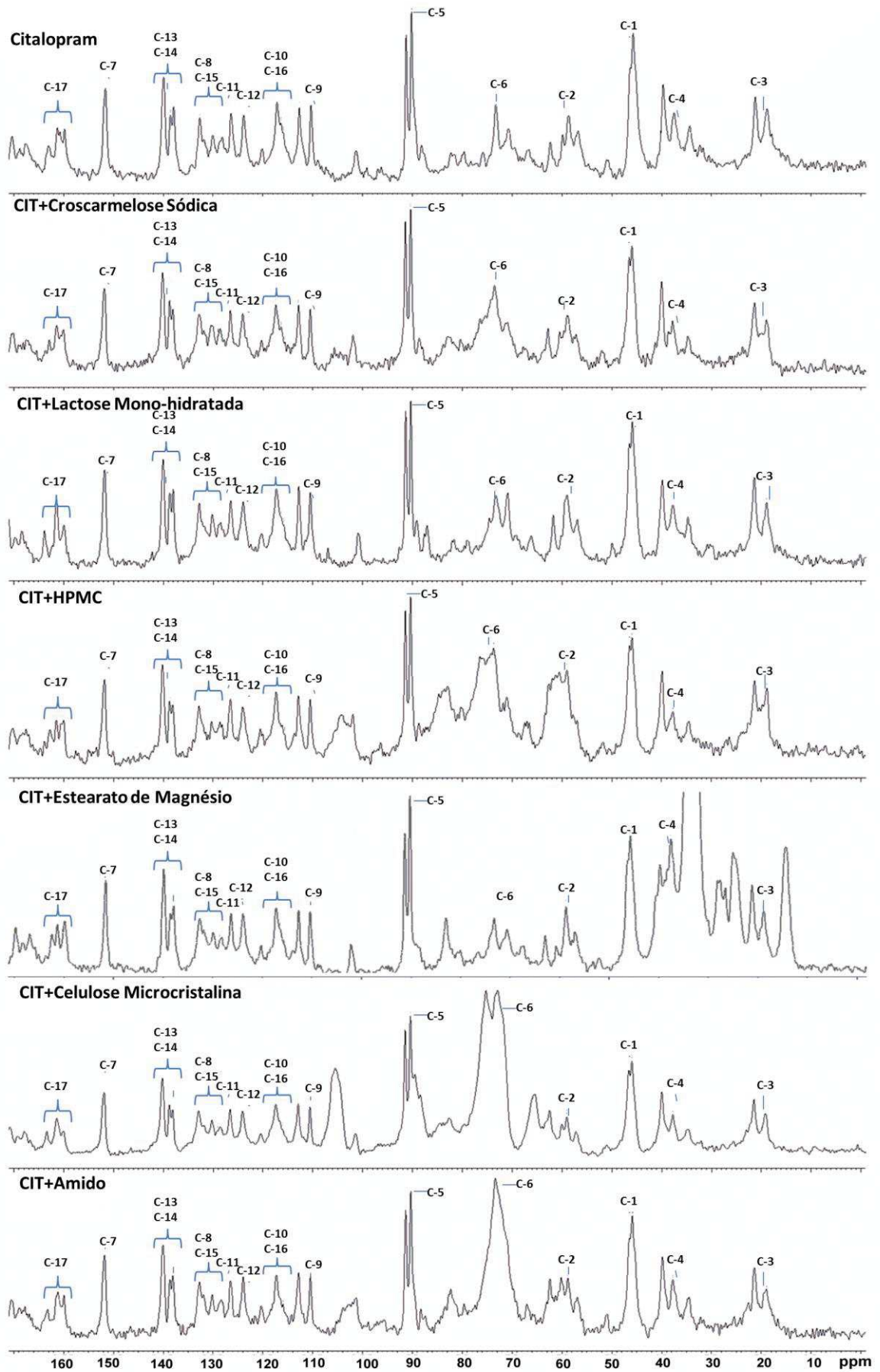


Figura 51 - Espectros de RMN no estado sólido de bromidrato de Citalopram e suas misturas binárias a 27 °C.

Tabela 8 - Valores de deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  observados no espectro de RMN no estado sólido para bromidrato de Citalopram puro e em mistura binária.

Numeração do átomo de Carbono	Citalopram	Citalopram em CIT:CRSC	Citalopram em CIT:LMO	Citalopram em CIT:HPMC	Citalopram em CIT:EMG	Citalopram em CIT:CMC	Citalopram em CIT:AMD
	$\delta/ \text{ppm}$						
1	45,7	46,0	45,9	46,0	45,8	46,0	45,9
2	58,7	59,0	59,0	59,0	58,8	59,0	58,8
3	18,9	19,0	18,9	18,9	19,0	19,2	19,0
4	37,5	37,8	37,7	37,8	37,6	37,7	37,8
5	90,2	90,4	90,4	90,4	90,3	90,4	90,3
6	73,3	73,6	73,3	73,7	73,3	72,9	73,4
7	151,6	151,9	151,8	151,8	151,7	151,6	151,8
8	132,7	132,9	132,8	132,9	132,7	132,9	132,7
9	112,7	112,9	112,8	112,9	112,7	112,9	112,8
10	117,2	117,4	117,3	117,4	117,3	117,4	117,3
11	126,4	126,6	126,5	126,5	126,4	126,6	126,5
12	123,9	124,1	124,0	124,0	124,0	124,1	124,0
13	139,9	140,2	140,1	140,2	140,0	140,2	140,1
14	137,9/ 138,6	138,1/ 138,8	138,0/ 138,7	138,1/ 138,8	138,0/ 138,6	138,2/ 138,8	138,1/ 138,7
15	128,2/ 128,6	128,6/ 129,0	128,5/ 128,9	128,2/ 128,7	128,3/ 128,6	128,7/ 129,1	128,4/ 128,8
16	115,9/ 116,4	115,6/ 116,4	115,8/ 116,3	115,7/ 116,1	115,6/ 116,5	116,1/ 116,6	116,0/ 116,5
17	159,8/ 161,3	160,1/ 161,4	160,0/ 161,4	160,0/ 161,5	160,0/ 161,4	160,0/ 161,4	160,0/ 161,1

## 6 CONCLUSÕES

A compatibilidade de fenofibrato e de ciprofibrato com excipientes foi avaliada por DSC, DRXP e FTIR e a compatibilidade de bromidrato de citalopram com excipientes foi avaliada por DSC, DRXP e ssNMR.

No estudo de compatibilidade de ciprofibrato com excipientes foi evidenciada uma interação com HPMC causada pelo intumescimento do excipiente durante a fusão do fármaco. Sendo esta, uma interação do tipo física que não trará prejuízo à formulação. Entretanto, a análise por FTIR não apresentou evidência de interação com qualquer dos excipientes. Por difração de raios X em pó não foram observadas alterações no padrão de difração de ciprofibrato nas misturas com amido, crospovidona, HPMC, lactose mono-hidratada e lauril sulfato de sódio, ou seja, ciprofibrato se manteve na mesma forma polimórfica na presença destes excipientes. A análise por difração de raios X não evidenciou a ocorrência de transição polimórfica do ciprofibrato quando em contato com os excipientes estudados.

Observou-se a interação de fenofibrato por DSC com estearato de magnésio. As análises por FTIR evidenciaram uma possível incompatibilidade química com o excipiente estearato de magnésio devido, provavelmente, à ocorrência de hidrólise. A análise por difração de raios X não evidenciou a ocorrência de transição polimórfica do fenofibrato quando em contato com os excipientes avaliados.

As misturas binárias de excipientes com bromidrato de citalopram não apresentaram indícios de interação por DSC, apesar da mistura com lactose mono-hidratada ter mostrado alterações no perfil térmico. As análises por DRXP e por ssNMR não indicaram alterações polimórficas de bromidrato de citalopram ou interações químicas com os excipientes, respectivamente.

Diante destes resultados, deve-se evitar o uso de estearato de magnésio nas formulações de fenofibrato, uma vez que este excipiente apresentou interação química com o fármaco. Entretanto, sabe-se que a proporção de massa do estearato de magnésio usada em uma formulação é pequena e que esta interação tem baixa possibilidade de ocorrer se forem mantidas condições normais de temperatura e umidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, D. *et al.* DSC and physico-chemical properties of a substituted pyridoquinoline and its interaction study with excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 93, n. 2, p. 353-360, 2008.

AHMED, S. M.; CLASEN, M. E.; DONNELLY, J. E. Management of Dyslipidemia in Adults. *American Family Physician*. v. 57, n. 9, p. 2192-2204, 1998.

AIGNER, Z. *et al.* Compatibility studies of aceclofenac with retard tablet excipients by means of thermal and FT-IR spectroscopic methods. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 104, n. 1, p. 265-271, 2010.

ALLEN, L. Diluentes para cápsulas e comprimidos. *International Journal of Pharmaceutical Compound*. v. 5, n. 4, p. 126-131, 2003.

ARAÚJO, A. A. S. *et al.* Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and excipients used in solid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 260, p. 303-314, 2003.

ARAÚJO, C. R.; MOTHÉ, C. G. Uso de programa computacional aliado às técnicas de análise térmica para determinação de parâmetros cinéticos de compósitos de pu/fibra de curauá. *Revista Analytica*, n. 3, p. 37-43, 2003.

AULTON, N. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BALDESSARINI, R. J. Fármacos e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos – depressão e distúrbios de ansiedade. In: HARDMAN, J.; LIMBIRD, L. *Goodman and Gilman. As Bases Farmacológicas da terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2003.

BARBOSA, L. C. A. *Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*. Viçosa: Editora UFV, 2007

BARBOZA, F. *et al.* Differential scanning calorimetry as a screening technique in compatibility studies of acyclovir extended release formulations. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. v. 43, p. 363-368, 2009.

BERNARDI, L. *et al.* Characterization of venlafaxine hydrochloride and compatibility studies with pharmaceutical excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 97, p. 729-733, 2009.

BERTOL C. D., *et al.* Thermal decomposition kinetics and compatibility studies of primaquine under isothermal and non-isothermal conditions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 102, p. 187-92, 2010.

BOTOM, R. The role of modulated temperature differential scanning calorimetry in the characterization drug molecule exhibiting polymorphic and glass forming tendencies. *International Journal of Pharmaceuticals*. v. 192, p. 47-53, 1999.

BOUCHERLE, A. Le fenofibrate: presentation chimique. Differences avec le clofibrate. *Nouvelle Presse Medicale*. v. 9, p. 3721-3723, 1966.

BRACCONI, P.; ANDRES, C.; NDIAYE, A. Structural properties of magnesium stearate pseudopolymorphs: effect of temperature. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 262, p. 109-124, 2003.

BRITISH PHARMACOPEIA. London: Her Majesty's Stationary Office, 2014.

BRUNI, G. *et al.* Drug-excipient compatibility studies. Search of interaction indicators. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* v. 68, p. 561-573, 2002.

BUDIUL, M. *et al.* Thermogravimetric and calorimetric studies performed on memantine hydrochloride to determine its thermal behavior and possible drug-excipient interactions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2016. DOI 10.1007/s10973-016-5600-x

CEREDA, M. P. *et al.* Propriedades gerais do amido. Fundação Cargill: Campinas, 221p, 2001.

CHAVES, L. L. *et al.* Study of stability and drug-excipient compatibility of diethylcarbamazine citrate. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 111, n. 3, p. 2179-2186, 2013.

COSTA, R. P.; SILVA, C. C. *Doenças Cardiovasculares*. In: CUPPARI, Lilian. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar - Nutrição, São Paulo: Manolo, Cap.14, p. 263-288, 2000.

CUNHA-FILHO, M. S.S.; MARTINEZ-PACHECO, R.; LANDIN, M. Compatibility of the antitumoral beta-lapachone with different solid dosage forms excipients. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v. 45, p. 590-598, 2007.

DESAI, S. R.; SHAIKH, M. M.; DHARWADKAR, S. R. Preformulation compatibility studies of etamsylate and fluconazole drugs with lactose by DSC. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 71, p. 651-658, 2003.

DI MARTINO, P.; PALMIERI, G. F.; MARTELLI, S. Evidence of a metastable form of fenofibrate. *Pharmazie*. v. 55, p. 625-626, 2000.

DUDA-SEIMAN C. *et al.* Thermal analysis study of amlodipine as pure compound and in binary mixture. *Journal Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 105, p. 677-683, 2011.



DURIG, T.; FASSIHI, A. R. Identification of stabilizing and destabilizing effects of excipient-drug interactions in solid dosage form design. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 97, p. 161-170, 2003.

EUROPEAN PHARMACOPEIA. Ciprofibrate, 2014. Disponível em: <<http://online.pheur.org/EN/entry.htm/>>. Accessed on: 15 abr. 2014.

FERREIRA, A. O., *Excipientes e adjuvantes farmacotécnicos*, São Paulo, 2006

FIGESE, E.; HAGEN, T. A. *Pré-formulação*. In: L. Lachmann, H. A. Lieberman, J. L. Kaning, Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 295-339, 2001.

FIGUEIREDO, L. P. *Análise de excipientes em comprimidos de fármacos comercializados*. 2012. 168f. Dissertação (Mestrado em Nanociência e materiais avançados) - Universidade Federal do ABC, Santo André, 2012.

FIGURA, L. O. The physical modification of lactose and its thermoanalytical identification. *Thermochimica Acta*, v. 222, p. 187-194, 1993.

FLORENCE, A., ATTWOOD, D. *Princípios físico-químicos em farmácia*. Ed Universidade de São Paulo. 3. ed. São Paulo, SP, 2003.

FREIRE, F. D. *et al.* Compatibility study between chlorpropamide and excipients in their physical mixtures. *Journal Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 97, p. 355-357, 2009.

FU, X. C. *et al.* Prediction of drug release from HPMC matrices: effect of physicochemical properties of drug and polymer concentration. *Journal of Controlled Release*. v. 95, p. 209-216, 2004.

GAO, R. *et al.* Compatibility of medroxyprogesterone acetate and pharmaceutical excipients through thermal and spectroscopy techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 117, p. 731-739, 2014.

GEPI M. *et al.* Solid-state NMR studies of pharmaceutical systems. *Applied Spectroscopy Rev.* v. 43, p. 202-302, 2008.

GHIMIRE, M. *et al.* In-vitro and in-vivo erosion profiles of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrix tablets. *Journal of Controlled Release*. v. 147, p. 70-75, 2010.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. *Thermochimica Acta*. v. 248, p. 1-59, 1995.

GÓMEZ-CARRACEDO A. *et al.* Chemical structure and glass transition temperature of non-ionic cellulose ethers DSC, TMDSC®, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 73, p. 587-596, 2003.



GOHEL, M. C.; PATEL, T. M. Compatibility study of quetiapine fumarate with widely used sustained release excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 111, p. 2103-2108, 2013.

GORNIÁK, A. *et al.* Phase diagram and dissolution studies of the fenofibrate–acetylsalicylic acid system. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 104, p. 1195-1200, 2011.

GU, L. *et al.* Drug-excipient incompatibility studies of the dipeptide angiotensin-converting enzyme inhibitor, moexipril hydrochloride: dry powder vs wet granulation. *Pharmaceutical Research*. v. 7, n. 4, p. 379-83, 1990.

GUEST, R. T. *Croscarmellose Sodium*. Excipients: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2005.

HANS, U.; KLOER, M. D. Structure and Biochemical Effects of Fenofibrate. *The American Journal of Medicine*. v. 85, p. 3-8, 1987.

HEINZ, A. *et al.* Understanding the solid-state forms of fenofibrate- A spectroscopic and computational study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. v. 71, p. 100-108, 2009

HIEMKE, C.; HARTTER, S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology and Therapeutics*. v. 85, p. 11-28, 2000.

HUANG, L. F.; TONG, W. Q. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 56, p.:321-334, 2004.

ICH, *Stability testing of new drug substances and products*. Proceedings of the International Conference on Harmonization, IFPMA, Geneva, 2003.

JACKSON, K. Drug-excipient interactions and their affect on absorption. *Pharmaceutical Science & Technology Today*. v. 3, p. 336-345, 2000.

JACOBSON, H.; REIER, G. Application of differential thermal analysis to compatibility and stability problems in penicillin-stearic acid mixtures. *Journal of Pharmaceutical Science*. v. 58:, p.631-633, 1969.

JAIN, R. A. *et al.* Effect of powder processing on performance of fenofibrate formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. v. 69, p. 727-734, 2008

JULIO, T. A. *et al.* Compatibility of sildenafil citrate and pharmaceutical excipients by thermal analysis and LC–UV. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 111, p. 2037-2044, 2013.

KIBBE, A. H. *Pharmaceutical excipients*, 3. ed., London: American Pharmaceutical Association, 2000.

KISS, D. *et al.* Application of DSC and NIRS to study the compatibility of metronidazole with different pharmaceutical excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 84, p. 447-451, 2006.

KUMAR, N. *et al.* Thermal characterization and compatibility studies of itraconazole and excipients for development of solid lipid nanoparticles. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 115, n. 3, p. 2375-2383, 2013.

LAVOR, E. P. *et al.* Application of thermal analysis to the study of antituberculosis drugs-excipient compatibility. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 115, p. 2303-2309, 2014.

LELIÉVRE, J.; LIU, H. A review of thermal studies of starch gelatinization. *Thermochimica Acta*, n. 246, p. 309-315, 1994.

LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 7. ed. Lippincott Williams & Wilkin, 2012.

LI, C. L. *et al.* The use of hypromellose in oral drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. v. 57, p. 533-546, 2005.

LI, J.; WU, Y. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants*. v. 2, p. 21-43, 2014.

LIMA, N. G. P. B *et al.* Compatibility studies of trioxsalen with excipients by DSC, DTA, and FTIR. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 115, n. 3, p. 2311-2318, 2014.

LUDERMIR A. B., LEWIS G. Links between social class and common mental disorders in Northeast Brazil. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. v. 36, n. 3, p. 101-107, 2001.

LUO, Y. *et al.* Dietary intervention with AHP, a functional formula diet, improves both serum and hepatic lipids profile in dyslipidemia mice. *Journal of Food Science*, v. 74, n. 6, p. 189-195, 2009.

MACEDO, R. O.; NASCIMENTO, T. G. Thermal characterization of lapachol by means of TG and DSC coupled to a photovisual system. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 64, n. 2, p. 751-756, 2001.

MAHLEY, R. W.; BERSOT, T. P. *Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia*. In: BRUNTON L, LAZO J, PARKER K, *et al.*, eds. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11. ed. New York: McGraw-Hill, p. 933-966, 2006.

McKAY G. J. *et al.* Association Analysis of Dyslipidemia-Related Genes in Diabetic Nephropathy. *PLoS One*. v. 8, n. 3, p. 1-72, 2013.

MILLER, G. J. Lipo proteins and the haemostatic system in atherothrombotic disorders. *Baillière's Clinical Haematology*. v. 7, n. 3, p. 713-732, 1994.

MILLER, T. A.; YORK, P. Physical and chemical characteristics of some high-purity magnesium stearate and palmitate powders. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 23, p. 55-67, 1985.

MOLLY, C. C.; BRUNZEL J. D. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. v. 89, n.6, p. 2601-2607, 2004.

MOTHÉ, C. G.; AZEVEDO, A. D. *Análise Térmica de Materiais*. I-editora: São Paulo, 300p., 2002.

MOURA, E. A. *et al.* Thermal characterization of the solid state and raw material fluconazole by thermal analysis and pyrolysis coupled to GC/MS. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 100, p. 289-293, 2009.

MROSO, P. N.; LI WAN PO, A.; IRWIN, W. J. Solid state stability of aspirin in the presence of excipients: kinetic interpretation, modelling and prediction. *Journal of Pharmaceutical Science*. v. 71, p. 1096-1101, 1982.

MURA, P. *et al.* Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v. 18, n. 1-2, p. 151-163, 1998.

NICHOLLS, S.; LUNDMAN, P. The emerging role of lipoproteins in atherogenesis: beyond LDL cholesterol. *Seminars in Vascular Medicine*. v. 4, n. 2, p.187-95, 2004.

OLIVEIRA, P. R. *et al.* Sibutramine hydrochloride monohydrate: thermal behavior, decomposition kinetics and compatibility studies. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 100, p. 277-282, 2010.

ORUCH R. *et al.* In thrombin stimulated human platelets citalopram, promethazine, risperidone, and ziprasidone, but not diazepam, may exert their pharmacological effects also through intercalation in membrane phospholipids in a receptor-independent manner. *Journal of Chemical Biology*. v. 2, p. 89-103, 2009.

OZDEMIR, F. A.; ANILANMERT, B.; PEKIN, M. Spectrophotometric investigation of the chemical compatibility of the anticancer drugs irinotecan-HCl and epirubicin-HCl in the same infusion solution. *Cancer Chemother Pharmacol*. 56, 529-534, 2005.

PANI, N. R. *et al.* Application of DSC, IST, and FTIR study in the compatibility testing of nateglinide with different pharmaceutical excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 108, n. 1, p. 219-226, 2012.

PANI, N. R.; NATH, L. K.; ACHARYA, S. Compatibility studies of nateglinide with excipients in immediate release tablets. *Acta Pharmaceutica*. v. 61, n. 2, p. 237-247, 2011.

PARK, Y-J *et al.* Physicochemical Characterization of Tacrolimus-loaded Solid Dispersion with Sodium Carboxymethyl Cellulose and Sodium Lauryl Sulfate. *Archives of Pharmacal Research*. v. 32, n. 6, p. 893-898, 2009.

PAVIA, D. L. *et al.* *Introdução à espectroscopia*. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2012.

PESSANHA, A. F. de V. *et al.* Influence of functional excipients on the performance of drugs in dosage forms. *Brazilian Journal of Pharmacy*. v. 93, n. 2, p. 136-145, 2012

PERES-FILHO M. J. *et al.* Thermoanalytical investigation of olanzapine compatibility with excipients used in solid oral dosage forms. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 104, p. 255-260, 2011.

PEREIRA, M. A. V. *et al.* Compatibility study between chitosan and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 116, p. 1091-1100, 2014.

PICCIOCHI, R.; DIOGO, H. P.; PIEDADE, M. E. M.. Thermochemistry of paracetamol. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 100, p. 391-401, 2010.

PODCZECK F.; JONES B. E. *Pharmaceutical capsule*, London: Pharmaceutical Press, 272, 2004.

POKHARKAR, V. B.; JOSHI, B. V.; PATIL, V. B. Compatibility studies between carbamazepine and tablet excipients using thermal and nonthermal methods. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. v. 6, p. 687-694, 2002.

RAMAN, B. *et al.* Semi-preparative isolation and structural elucidation of an impurity in citalopram by LC/MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v. 50, p. 377-383, 2009.

RAUT, D. M. *et al.* Dehydration of Lactose Monohydrate: Analytical and Physical Characterization, *Der Pharmacia Lettre*, v. 3, n. 5, p. 202-212, 2011.

REEPMEYER, J. C.; KIRCHHOEFER, R. D. Isolation of salicylsalicylic acid, acetylsalicylsalicylic acid, and acetylsalicylic anhydride from aspirin tablets by extraction and high-pressure liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical Science*. v. 68, p. 1167-1169, 1979.

REINER, Z. *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*. v. 32, p. 1769-1818, 2011.

ROBUSTI, L. M. G. *Verificação de interação excipiente-excipiente em formulações de comprimidos, através de análise térmica: DSC*. 2001. 135f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2001.

RODRIGUESZ-SPONG B. *et al.* General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supra molecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 56, p. 241-274, 2004.

ROUMELI, E. *et al.* Compatibility study between trandolapril and natural excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 111, n. 3, 2109-2115, 2013.

ROWE E. C.; SHESKEY P. J.; QUINN M. E. *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6. ed., London: PhP, 2009.

SALAMA, F. M. M. *et al.* Determination of Fenofibrate and the Degradation Product Using Simultaneous UV-Derivative Spectrometric Method and HPLC. *American Journal of Analytical Chemistry*, v. 2, p. 332-343, 2011.

SANZ, E. J. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *The Lancet*. v. 365, p 482-487, 2005.

SCHMITT, E. A. *et al.* Rapid, practical and predictive excipient compatibility screening using isothermal microcalorimetry. *Thermochimica Acta*. v. 380, p. 175-183, 2001.

SERAJUDDIN, A.T.M. *et al.* Selection of solid dosage form composition through drug-excipient compatibility testing. *Journal of Pharmaceutical Science*. v. 88, n. 7, p. 696-704, 1999.

SHAMAMA, J. *et al.* Solid state compatibilitu between silymarin and tablets excipients by thermal and non-thermal methods, its pH solubility and solubility analisys. *Journal of Pharmaceutical Research* .v. 5, n. 3, p. 1300-1305, 2012.

SHOJI, R. *et al.* Chemical structure and physico-chemical properties of fenofibrate. *Iyakuhi Kenkyu*. v. 26, p. 386-397, 1995.

SILVA, L. A. D. *et al.* Evaluation of carvedilol compatibility with lipid excipients for the development of lipid-based drug delivery systems. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 123, p. 2337-2344, 2016.

SIMS, J. L. *et al.* A New approach to accelerated drug-excipient compatibility testing. *Pharmaceutical Development and Technology*. v. 8, n. 2, p. 119-126, 2003.

SINGH, A. V. A DSC study of some biomaterials relevant to pharmaceutical industry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 112, n. 2, p. 791-793, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). V Diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do departamento de aterosclerose da sociedade brasileira de cardiologia. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. v. 101, n. 4, 2013.

STEINER, G. Fibrates and coronary risk reduction. *Atherosclerosis*. v. 182, p. 199-207, 2005.

STOPA, S. R. *et al.* Prevalência do autorrelato de depressão no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. v. 18, p. 170-180, 2015.

STORPIRTIS, S. *et al.* A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. 2004. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/genericos\\_referencia.pdf](http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/genericos_referencia.pdf)>. Acesso em: 01 jun. 2014.

STULZER H. K. *et al.* Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 91, p. 323-328, 2008.

SWAMIVELMANICKAM M. *et al.* Preformulation studies for amoxicillin trihydrate and dicloxacillin sodium as mouth dissolve tablets. *International Journal of ChemTech Research*. v. 1, p. 1032-1035, 2009.

THOMAS, S *et al.* Characterization of an unknown impurity in citalopram hydrobromide active pharmaceutical ingredient by semi-preparative isolation and LC-ESI/MS n and NMR. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. v. 36, p. 1999-2002, 2013.

THORP, J. M.; WARING, W. S. Modification of metabolism and distribution of lipids by ethylchlorophenoxy isobutyrate. *Nature*. v. 194, p. 946-94, 1962.

TITA, B. *et al.* Compatibility study between ibuprofen and excipients in their physical mixtures. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 105, p.517-527, 2010.

TITA, B. *et al.* Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v. 56, p. 221-227, 2011.

TOMASSETTI, M. *et al.* Thermal analysis study of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v. 37, p. 949-955, 2005.

UNITED STATES PHARMACOPEIA: USP 37. Rockville: United States Pharmacopeial; Convention, 2013.

VAN DOOREN, A. A; DUPHAR, B. V. Design for drug-excipient interaction studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. v. 9, p. 43-55, 1983.



VASWANI, M.; LINDA, F. K. RAMESH, S. Role of serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Progress in neuro - Psycopharmacology and Biological Psychiatric*, v. 27, p. 85-102, 2003

VERMA, R. K.; GARG, S. Compatibility studies between isosorbide mononitrate and selected excipients used in the development of extended release formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v. 35, p. 449-458, 2004.

VERMA, R. K.; GARG, S. Selection of excipients for extended release formulations of glipizide through drug-excipient compatibility testing, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v. 38, n. 4, p. 633-644, 2005.

VIÇOSA, A. L. *Estudo da utilização de incrementadores de dissolução para compressão direta: enfoque no desenvolvimento de medicamentos genéricos*. 2003. 129p. Dissertação. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

VOGT, M., KUNATH, K.; DRESSMAN, J. B. Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization, cogrinding and spray-drying: Comparison with commercial preparations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. v. 68, p. 283-288, 2008.

WAARD, H *et al.* Unexpected differences in dissolution behavior of tablets prepared from solid dispersions with a surfactant physically mixed or incorporated. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 349, p. 66-73, 2008.

WELLS, J. I. *Pharmaceutical Preformulation: The physicochemical Properties of Drug substances*, 1 ed., England: Ellis Horwood Limited, 1988.

WILSON, S. J. *et al.* Using sleep to evaluate comparative serotonergic effects of paroxetine and citalopram. *European Neuropsychopharmacology*, v. 14, p. 367-372, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Fact sheet n° 369: depression [Internet]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. (Acessado em 13 de abril de 2015).

XAVIER, H.T. Farmacologia do fibratos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 85, p.15-16, 2005.

YU, L. X. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharmaceutical Research*. v. 25, n. 4, p. 781-791, 2007.

YU, L.; REUTZEL, S. M.; STERPHENSON, G. A. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. *Pharmaceutical Science and Technology Today*, v.1, n.3, p.118-127, 1998.

ZHOU, D. *et al.* Physical stability of amorphous pharmaceuticals: importance of configurational thermodynamic quantities and molecular mobility. *Journal of Pharmaceutical Science*. v. 91, p. 1863-1872, 2002.