

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

**TARCÍSIO ANTÔNIO DOS REIS MENEZES**

**COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE DO CLORIDRATO DE TRAZODONA  
ASSOCIADO A EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS**

Alfenas/MG

2019

**TARCÍSIO ANTÔNIO DOS REIS MENEZES**

**COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE DO CLORIDRATO DE TRAZODONA  
ASSOCIADO A EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Alfenas como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Analítica. Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jerusa Simone Garcia (UNIFAL-MG). Coorientador: Prof. Dr. Marcello Garcia Trevisan (UNIFAL-MG)

Alfenas/MG

2019

TARCÍSIO ANTÔNIO DOS REIS MENEZES.

“COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE DO CLORIDRATO DE  
TRAZODONA ASSOCIADO A EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS”

A Banca examinadora,  
abaixo assinada, aprova a  
Dissertação apresentada  
como parte dos requisitos  
para a obtenção do título de  
Mestre em Química pela  
Universidade Federal de  
Alfenas. Área de  
concentração: Química-  
Analítica

Aprovado em: 31/07/19

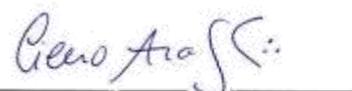
Profa. Dra. Jerusa Simone Garcia Trevisan  
Instituição: Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG

Assinatura: 

Profa. Dra. Danielle Ferreira Dias  
Instituição: Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG

Assinatura: 

Prof. Dr. Cícero Flávio Soares Aragão-  
Instituição: Universidade Federal Do Rio Grande do Norte

Assinatura: 

*Dedicado aos meus pais Vitor Donizeti e Teresinha de Jesus. Aos meus irmãos Tarsila e Gregório. E também a todos que acreditam na ciência, em nosso potencial. A pesquisa resiste!*

## AGRADECIMENTOS

Termino este mestrado com bastante orgulho de contribuir para a pesquisa no Brasil. Aqui se faz ciência! Gostaria de agradecer principalmente a minha família, que é a base para que tudo aconteça. Sem eles esta etapa seria psicologicamente e economicamente impossível; Mãe, Pai, Gregório e Tar. Tia Lázara, Regina, Antoninho e todas as tias e tios. Aos meus amigos, que são sensacionais e minha namorada maravilhosa, que me acompanharam nesta segunda etapa alfenense! Pri, Deilson, Pedrão, Rafael, Andrézinho, Alexandre, Vinicinho, Bixoso Montanha, Kassinho e a saudosa Dona Jands. Vida longa a Rep. RSN. Aos meus amigos queridos e de muita longa data Alan, Iara e Klebão. Ao LACFar; meus orientadores professora Jerusa e Marcello, amigos Ana, Mariana, Lucas e Tiago. Cresci e aprendi muito com vocês. Muito obrigado também ao LABIQ, em especial a Luana, pelas curvas DSC. E ao professor Éderson D'Martin por tanto me ajudar a compreender o estudo cinético, principalmente o método de Ozawa, e também por me apresentar o versátil editor Latex.

## RESUMO

Existem diversas formas de tratar os distúrbios depressivos, uma delas é o tratamento com as formulações farmacêuticas a base de cloridrato de trazodona, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, que é amplamente utilizado no tratamento da depressão, pois é caracterizado por propriedades anticolinérgicas mais baixas, quando comparado aos antidepressivos tricíclicos. Desta forma, este trabalho se propôs a estudar a compatibilidade e a estabilidade do cloridrato de trazodona na presença dos excipientes estearil fumarato de sódio, fosfato de cálcio tribásico, hipromelose, celulose microcristalina e lactose monohidratada, pois ainda não foram encontrados na literatura estudos deste caráter. Analisaram-se possíveis incompatibilidades utilizando principalmente as análises térmicas; curvas TG/DTA/DTG e DSC. Foram utilizadas misturas binárias na proporção 1:1 massa/massa entre o princípio ativo e cada um dos excipientes. Pela técnica de TG observaram-se alterações nos eventos de decomposição relacionados ao fármaco nas misturas binárias. Sendo que o comportamento das curvas experimentais se distanciou do comportamento esperado pelas curvas teóricas, principalmente nas temperaturas acima de 200°C. Nas análises por DSC, utilizaram-se os parâmetros definidos pela *ICH* para o estudo de estabilidade acelerado. Todos os excipientes se mostraram incompatíveis com o cloridrato de trazodona, adiantando ou encobrendo o seu pico  $T_{on-set}$  característico. No estudo cinético estudou-se a influência da associação com o estearil fumarato de sódio e com a lactose monohidratada na energia de ativação relacionada a primeira etapa de decomposição do fármaco. Observou-se um aumento em  $E_a$  quando o cloridrato de trazodona esteve associado ao estearil fumarato de sódio de 16,05% de acordo com o método dinâmico e uma diminuição de 25,33% de acordo com o método isotérmico. A divergência entre os métodos, no caso desta mistura, ocorre devido aos dados experimentais não se adequarem a um bom intervalo de  $x_m$  referente ao método dinâmico. Já quando esteve associado à lactose monohidratada a energia de ativação do cloridrato de trazodona aumentou em 50,47% no caso do estudo cinético dinâmico e em 32,99% no caso do estudo cinético isotérmico.

Palavras-chaves: cloridrato de trazodona, estabilidade, compatibilidade, análises térmicas, Arrhenius, método isotérmico, método dinâmico.

## ABSTRACT

There are several ways of treating depressive disorders, one of which is the treatment with trazodone hydrochloride pharmaceutical formulations, a selective serotonin reuptake inhibitor, which is widely used in the treatment of depression because it is characterized by lower anticholinergic properties when compared to tricyclic antidepressants. Thus, this work has proposed to study the compatibility and stability of trazodone hydrochloride in the presence of the excipients sodium stearyl fumarate, tribasic calcium phosphate, hypromellose, microcrystalline cellulose and lactose monohydrate, since studies of this character have not yet been found in the literature. Possible incompatibilities were analyzed using thermal analysis; TG/DTA/DTG and DSC curves. Binary mixtures in the ratio 1:1 mass/mass were used between the active principle and each of the excipients. By the TG technique, changes in the drug-related decomposition events were observed in the binary mixtures. Since the behavior of the experimental curves differed from the behavior expected by the theoretical curves, especially at temperatures above 200°C. In the DSC analyzes, the parameters defined by ICH were used for the accelerated stability study. All excipients were shown to be incompatible with trazodone hydrochloride, either by overrunning or overturning its characteristic peak  $T_{on-set}$ . In the kinetic study, the influence of the association with sodium stearyl fumarate and with lactose monohydrate was studied in the activation energy related to the first stage of drug decomposition. An increase in  $E_a$  was observed when trazodone hydrochloride was associated with 16.05% sodium stearyl fumarate according to the dynamic method and a decrease of 25.33% according to the isothermal method. The divergence between the methods, in the case of this mixture, occurs because the experimental data does not fit a good range of  $x_m$  for the dynamic method. Already when it was associated with lactose monohydrate the activation energy of trazodone hydrochloride increased by 50.47% in the case of the dynamic kinetic study and 32.99 % in the case of the isothermal kinetic study.

Key words: Trazodone hydrochloride, Stability, Compatibility, Thermal analysis, Arrhenius, Isothermic method, Dynamic method.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	–	Representação estrutural do Cloridrato de Trazodona. . . . .	17
Figura 2	–	Curvas TG/DTA (a) e TG/DTG (b) para o cloridrato de trazodona. . .	30
Figura 3	–	Curva DSC para o cloridrato de trazodona. . . . .	31
Figura 4	–	Espectro de absorção na região do infravermelho para o cloridrato de trazodona. . . . .	32
Figura 5	–	Difratograma do fármaco cloridrato de trazodona. . . . .	32
Figura 6	–	Curvas TG/DTA (a) e TG/DTG (b) para o cloridrato de trazodona em associação com o estearil fumarato de sódio. . . . .	33
Figura 7	–	Curvas TG/DTA (a) e TG/DTG (b) para o cloridrato de trazodona em associação com o fosfato de cálcio tribásico. . . . .	34
Figura 8	–	Curvas TG/DTA (a) e TG/DTG (b) para o cloridrato de trazodona em associação com a hipromelose. . . . .	34
Figura 9	–	Curvas TG/DTA (a) e TG/DTG (b) para o cloridrato de trazodona em associação com a celulose microcristalina. . . . .	35
Figura 10	–	Curvas TG/DTA (a) e TG/DTG (b) para o cloridrato de trazodona em associação com a lactose monohidratada. . . . .	36
Figura 11	–	Curvas TG para o cloridrato de trazodona (T), estearil fumarato de sódio (EFS) e misturas binárias (T-EFS) teórica e experimental (a) e relação entre as curvas teórica e experimental referentes a mistura, $R^2 = 0,98$ (b). . . . .	36
Figura 12	–	Curvas TG para o cloridrato de trazodona (T), fosfato de cálcio tribásico (FC) e misturas binárias (T-FC) teórica e experimental (a) e relação entre as curvas teórica e experimental referentes a mistura, $R^2 = 0,95$ (b). . . . .	37
Figura 13	–	Curvas TG para o cloridrato de trazodona (T), hipromelose (H) e misturas binárias (T-H) teórica e experimental (a) e relação entre as curvas teórica e experimental referentes a mistura, $R^2 = 0,84$ (b). . . . .	37
Figura 14	–	Curvas TG para o cloridrato de trazodona (T), celulose microcristalina (MC) e misturas binárias (T-MC) teórica e experimental (a) e relação entre as curvas teórica e experimental referentes a mistura, $R^2 = 0,97$ (b). . . . .	38

Figura 15	–	Curvas TG para o cloridrato de trazodona (T), lactose monohidratada (ML) e misturas binárias (T-ML) teórica e experimental (a) e relação entre as curvas teórica e experimental referentes a mistura, $R^2 = 0,91$ (b). . . . .	38
Figura 16	–	Curvas DSC para o fármaco (T), para o estearil fumarato (EFS) e para a mistura física (T-EFS) no tempo zero (a), 3 meses (b) e 3 meses com umidade relativa (c). . . . .	39
Figura 17	–	Curvas DSC para o fármaco (T), para o excipiente (FC) e para a mistura física (T-FC) no tempo zero (a), três meses (b) e três meses com umidade relativa (c). . . . .	40
Figura 18	–	Curvas DSC para o fármaco (T), para a hipromelose (H) e para a mistura física (T-H) no tempo zero (a), três meses (b) e três meses com umidade relativa (c). . . . .	41
Figura 19	–	Curvas DSC para o fármaco (T), para a celulose microcristalina (MC) e para a mistura física (T-MC) no tempo zero (a) e três meses (b) e três meses com umidade relativa (c). . . . .	42
Figura 20	–	Curvas DSC para o fármaco (T), para o excipiente (ML) e para a mistura física (T-ML) no tempo zero (a) e três meses (b) e três meses com umidade relativa (c). . . . .	43
Figura 21	–	Espectros de absorção na região do infravermelho para o cloridrato de trazodona (T), excipientes e misturas com estearil fumarato de sódio (T-EFS) (a), fosfato de cálcio tribásico (T-FC) (b), hipromelose (T-H) (c), celulose microcristalina (T-MC) (d) e lactose monohidratada (T-ML) (e). . . . .	44
Figura 22	–	Cromatograma obtido para o cloridrato de trazodona. . . . .	45
Figura 23	–	Cromatograma obtido para o cloridrato de trazodona associado à lactose monohidratada. . . . .	45
Figura 24	–	Cromatograma obtido para o solvente utilizado. . . . .	46
Figura 25	–	Curvas DTG para o cloridrato de trazodona isolado (T) e para as misturas físicas experimental e teórica com estearil fumarato de sódio (T-EFS) (a), fosfato de cálcio tribásico (T-FC) (b), hipromelose (T-H) (c), celulose microcristalina (T-MC) (d) e lactose monohidratada (T-ML) (e). . . . .	46

Figura 26	–	Temperaturas de trabalho para o estudo cinético isotérmico do cloridrato de trazodona isolado (a) e das misturas físicas com estearil fumarato de sódio (b) e lactose monohidratada (c). . . . .	48
Figura 27	–	Gráfico de $\ln$ da massa em função do tempo para a isoterma em 260°C do cloridrato de trazodona, $R^2 = 0,99$ (a), em 240°C da mistura binária com estearil fumarato de sódio, $R^2 = 0,96$ (b) e em 200°C da mistura física com lactose monohidratada, $R^2 = 0,98$ (c), utilizadas na obtenção de $k_1$ . . . . .	49
Figura 28	–	Gráficos de Arrhenius para o cloridrato de trazodona isolado (a) e para as misturas físicas com estearil fumarato de sódio (b) e lactose monohidratada (c). . . . .	50
Figura 29	–	Diferentes razões de aquecimento $\beta$ (a) e gráfico de $\log$ de $\beta$ em função de $T^{-1}$ (b), de acordo com o método de Ozawa, para o fármaco cloridrato de trazodona. . . . .	51
Figura 30	–	Diferentes razões de aquecimento $\beta$ (a) e gráfico de $\log$ de $\beta$ em função de $T^{-1}$ (b), de acordo com o método de Ozawa, para o cloridrato de trazodona em associação com o estearil fumarato de sódio. . . . .	51
Figura 31	–	Diferentes razões de aquecimento $\beta$ (a) e gráfico de $\log$ de $\beta$ em função de $T^{-1}$ (b), de acordo com o método de Ozawa, para o cloridrato de trazodona em associação com a lactose monohidratada. . . . .	52

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Condições de estocagem e tempo de incubação especificados pelo ICH para estudos de estabilidade de fármacos. . . . .	19
Tabela 2	–	Comparação entre princípio ativo isolado (T) com as misturas físicas com fosfato de cálcio tribásico (T-FC) em tempo $t = 0$ e 3 meses e 3 meses com umidade relativa. . . . .	40
Tabela 3	–	Comparação entre princípio ativo isolado (T) com as misturas físicas com hipromelose (T-H) em tempo $t = 0$ e 3 meses e 3 meses com umidade relativa. . . . .	42
Tabela 4	–	Comparação entre os valores de $\Delta$ das curvas DTG com a análise cromatográfica das misturas que passaram pelo aquecimento até a temperatura de $T_{on-set} - 10^{\circ}\text{C}$ . . . . .	47
Tabela 5	–	Parâmetros cinéticos do fármaco cloridrato de trazodona (T) e das misturas binárias com estearil fumarato de sódio (T-EFS) e lactose monohidratada (T-ML), obtidos pelo método isotérmico $E_a$ e $k_{25^{\circ}\text{C}}$ . E pelo método dinâmico ( $E_{aD}$ ). . . . .	52
Tabela 6	–	Valores de $x_m$ referentes as misturas binárias com estearil fumarato de sódio (T-EFS) e lactose monohidratada (T-ML). . . . .	53

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>CLORIDRATO DE TRAZODONA</b>	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>ESTUDO DE COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS</b>	<b>17</b>
<b>2.3</b>	<b>ESTUDO DE ESTABILIDADE RECOMENDADO PELO ICH</b>	<b>19</b>
<b>2.4</b>	<b>TÉCNICAS ANALÍTICAS NOS ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE</b>	<b>20</b>
2.4.1	Análise Térmica	20
2.4.2	Estudos cinéticos aplicados a formulações farmacêuticas	21
2.4.3	Cromatografia líquida	23
2.4.4	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	23
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>25</b>
<b>3.1</b>	<b>AMOSTRAS</b>	<b>25</b>
<b>3.2</b>	<b>EQUIPAMENTOS</b>	<b>25</b>
<b>3.3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>26</b>
3.3.1	Preparo das amostras	26
3.3.2	Caracterização do Cloridrato de Trazodona	26
3.3.3	Estudo de Compatibilidade	27
3.3.4	Avaliação da Estabilidade Acelerado	27
3.3.5	Doseamento por cromatografia	27
3.3.6	Curvas TG e DTG teóricas	28
3.3.7	Estudo Cinético	28
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>30</b>
<b>4.1</b>	<b>CARACTERIZAÇÃO DO FÁRMACO CLORIDRATO DE TRAZODONA</b>	<b>30</b>
<b>4.2</b>	<b>ANÁLISE DAS MISTURAS PELAS TÉCNICAS DE TG /DTA E TG /DTG</b>	<b>33</b>
<b>4.3</b>	<b>ANÁLISE DAS MISTURAS PELA TÉCNICA DE DSC E IR</b>	<b>38</b>
<b>4.4</b>	<b>DOSEAMENTO POR CROMATOLOGRAFIA E RELAÇÃO COM AS CURVAS DTG</b>	<b>44</b>
<b>4.5</b>	<b>ESTUDO CINÉTICO</b>	<b>47</b>

**5 CONCLUSÃO ..... 54**

## 1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo, também conhecido como depressão, é um distúrbio psiquiátrico comum e recorrente, que se caracteriza por episódios depressivos, com pelo menos duas semanas sequenciais, na qual nota-se perda de interesse na maioria das atividades do cotidiano, acompanhados de, no mínimo, quatro sintomas adicionais de depressão. Estes sintomas adicionais podem ser: sentimentos de culpa, pessimismo persistente, dificuldade de concentração, desamparo, diminuição do desejo sexual, aumento da irritabilidade, insônia, agitação, ansiedade e perda de apetite<sup>1,2</sup>.

O diagnóstico de depressão, de acordo com os critérios estabelecidos no Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, que lista diferentes categorias de transtornos mentais e critérios para diagnosticá-los; em concordância com a *American Psychiatric Association - APA*, requer a presença de humor reprimido durante a maior parte do dia ou interesse diminuído, drasticamente, em todas ou quase todas as atividades durante a maior parte do dia, em um período de duas semanas<sup>3</sup>. Transtornos como a depressão podem prejudicar a qualidade de vida em diversos graus de impacto<sup>4</sup>. Ela está relacionada a uma porcentagem elevada de suicídios, embora as opções de tratamento tenham progredido no século passado, o acesso ao tratamento permanece baixo. Aproximadamente 25% dos pacientes deprimidos que procuram cuidados médicos recebem tratamento antidepressivo adequado. A estigmatização e a falta de conhecimento da população em geral interferem no diagnóstico e no tratamento do transtorno. Além disso, a depressão, erroneamente, muitas vezes não é considerada uma doença, mas sim uma falha ou deficiência pessoal<sup>5</sup>.

Por ser uma enfermidade crônica e muito recorrente, a depressão gera gastos elevados aos sistemas de saúde. Nos Estados Unidos, os custos anuais associados aos transtornos depressivos são estimados em aproximadamente oitenta e três bilhões de dólares. Outro fator preocupante é a ocorrência de condições médicas comórbidas, definida quando uma doença específica predispõe o paciente a desenvolver outras enfermidades. Em comparação com a população em geral, as pessoas com depressão são mais propensas a ter doenças cardiovasculares, diabetes tipo dois e determinados tipos de câncer<sup>6</sup>. O transtorno depressivo é considerado uma das principais causas de incapacidade no mundo. Para tentar minimizar os sintomas decorrentes desta enfermidade vem-se buscando formulações farmacêuticas que auxiliam no seu tratamento. Dentre elas, destacam-se as formulações a base de cloridrato de trazodona, que age como um inibidor seletivo da recaptação da serotonina<sup>7,8</sup>.

Muitos investimentos vêm sendo feitos nas indústrias farmacêuticas e institutos de pesquisa,

visando os estudos de pré-formulação; etapa na qual são estudadas e determinadas informações físicas e químicas sobre o fármaco e do mesmo associado aos excipientes farmacêuticos<sup>9</sup>. Um excipiente farmacêutico pode ser definido como uma substância ou um conjunto de substâncias que completa um volume de aglomeração de uma mistura. Ele tem como função servir de veículo e incorporar os princípios ativos do medicamento. Entretanto, atualmente, os excipientes se tornaram mais do que apenas substâncias adicionadas para completar a formulação; eles requerem numerosas garantias para a segurança e eficácia do medicamento<sup>10</sup>.

No entanto, interações físicas e químicas entre o princípio ativo e os excipientes da formulação podem alterar a natureza química, a estabilidade e a biodisponibilidade do fármaco afetando assim a eficácia do medicamento<sup>11,12</sup>. Neste sentido, diversos autores vêm estudando as interações entre fármacos e excipientes por meio de técnicas térmicas, exemplificados pelos trabalhos citados a seguir.

Félix e colaboradores<sup>13</sup> determinaram que o fármaco salbutamol apresentou um aumento na energia de ativação quando esteve associado aos excipientes de sua formulação comercial, inferindo assim, que a associação aumentou a estabilidade térmica do fármaco. Bertol et al.<sup>14</sup> determinaram os parâmetros cinéticos de decomposição do fármaco piraquina, por meio dos métodos isotérmico e não isotérmico. Apontaram, por meio de técnicas térmicas e não térmicas possíveis incompatibilidades entre este fármaco e os excipientes lactose, estearato de magnésio e manitol.

Salama et al.<sup>15</sup> estabeleceram por meio dos métodos isotérmico e dinâmico os parâmetros cinéticos de decomposição do fármaco amissulprida, a fim de se especificar as melhores condições de armazenamento. Agrahari et al.<sup>16</sup> avaliaram a cinética de decomposição térmica do fármaco tenofovir, determinando os parâmetros de *shelf life* e *half life*, com o objetivo de inferir sobre melhores condições de armazenamento para o medicamento. Marian e colaboradores<sup>12</sup> concluíram utilizando métodos térmicos e não térmicos, não haver incompatibilidades fármaco-excipientes entre a sinvastatina e amido de milho, ácido ascórbico, ácido cítrico, lactose, estearato de magnésio e talco. Trabalhos como esses vêm sendo bastante disseminados na literatura e se mostram como uma alternativa confiável e rápida, principalmente ao serem comparados com os métodos convencionais de estudo de estabilidade<sup>17</sup>.

A estabilidade de um medicamento é de extremo interesse e é regulada, no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Espera-se que as formulações sejam capazes de manter, ao longo do tempo, as mesmas características e propriedades apresentadas no momento em que foram fabricadas<sup>18</sup>. Desta forma, o uso de técnicas de análise e de caracterização que possibilitem evidenciar as interações entre as substâncias nessa etapa de de-

envolvimento da formulação farmacêutica é de extrema importância; as análises térmicas são utilizadas com esta finalidade rotineiramente. Os estudos de degradação térmica de fármacos em misturas físicas com excipientes podem ser utilizados no controle de qualidade e para avaliar a estabilidade de medicamentos sob condições estabelecidas<sup>19</sup>.

Neste trabalho estudou-se o comportamento térmico do fármaco cloridrato de trazodona isolado e em mistura binária com os excipientes estearil fumarato de sódio, fosfato de cálcio tribásico, hipromelose, celulose microcristalina e lactose monohidratada. Utilizou-se, principalmente, curvas TG e DSC, pois não foram encontrados na literatura estudos deste caráter. Para as análises por DSC submeteu-se as amostras a condições de estresse conforme as recomendações da *ICH (International Conference Harmonization)* para o estudo de estabilidade acelerado. Realizou-se também o estudo cinético do fármaco isolado e em mistura binária com o estearil fumarato de sódio e com a lactose monohidratada, utilizando os métodos de Arrhenius e de Ozawa.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Em seguida será apresentada a revisão bibliográfica a respeito dos principais assuntos relacionados ao tema do trabalho.

### 2.1 CLORIDRATO DE TRAZODONA

A trazodona é uma fenilpiperazina e um derivado de triazolopiridina que começou a ser utilizada na Europa e na Ásia em 1970, sendo aprovada para uso nos Estados Unidos em 1978. A partir daquele ano foi aprovada e comercializada em vários países do mundo. Ela pertence à classe dos antagonistas dos receptores e inibidores da recaptação de serotonina e  $\alpha$ -adrenoreceptores. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) ou SSRI, do inglês, formam uma classe de fármacos utilizados amplamente no tratamento do transtorno depressivo, assim como transtornos de ansiedade. Eles inibem a recaptação da serotonina pelo neurônio pré-sináptico, aumentando assim a concentração extracelular deste neurotransmissor, desta maneira a quantidade de serotonina disponível para se ligar ao receptor pós-sináptico é maior. A trazodona bloqueia os adrenoreceptores  $\alpha_1$  centrais, seu metabólito ativo m-clorofenilpiperazina inibe a recaptação da serotonina e também funciona como um agente de liberação. Diversos estudos demonstraram atividade antidepressiva da trazodona quando comparada com os antidepressivos tricíclicos (inibidores seletivos da recaptação da serotonina). A trazodona é estruturalmente diferente dos primeiros antidepressivos (tricíclicos e os inibidores da monaminoxidase) sendo caracterizada por propriedades anticolinérgicas mais baixas e efeitos de condução cardíaca menores do que os tricíclicos. A trazodona também foi considerada benéfica no tratamento de condições médicas e psiquiátricas em insônia, ansiedade, distúrbio de estresse pós-traumático, transtorno obsessivo-compulsivo, distúrbios comportamentais associados à disfunção cognitiva, dentre outros<sup>20-22</sup>.

O medicamento de referência para o cloridrato de trazodona é o Donaren, fabricado pela Apsen Farmacêutica S/A, que em 2016 teve sua patente expirada, passando a ser disponibilizado como genérico pela EMS Farmacêutica S/A. Este medicamento é indicado no tratamento da depressão com ou sem episódios de ansiedade, da dor associada à neuropatia diabética e de outros tipos de dores crônicas. Os comprimidos podem ser encontrados nas concentrações de 50 e 100 mg, com os seguintes excipientes: celulose microcristalina, lactose monohidratada, fostato de cálcio tribásico, croscarmelose sódica, estearil fumarato de sódio e mistura formada por hipromelose, macrogol e dióxido de titânio. As dosagens e os excipientes podem variar de

acordo com a indústria fabricante<sup>7,23</sup>.

A massa molar do cloridrato de trazodona é de  $408,327 \text{ g mol}^{-1}$  e sua fórmula molecular é  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ , conforme a Figura 1.

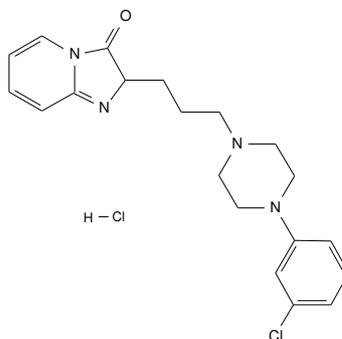


Figura 1: Representação estrutural do Cloridrato de Trazodona.

De acordo com Yamadera et al.<sup>3</sup> o cloridrato de trazodona foi desenvolvido principalmente como um inibidor seletivo da recaptação da serotonina e é amplamente utilizado no tratamento da depressão.

## 2.2 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

Uma formulação farmacêutica pode ser definida como o conjunto de um, ou mais, fármacos com determinados excipientes, que devem fornecer homogeneidade a mistura. A escolha correta dos excipientes com seu papel funcional apropriado, assim como compatibilidade adequada entre as substâncias, resultam em uma formulação apropriada; com uniformidade de conteúdo e ação apropriada do princípio ativo no organismo. Idealmente os excipientes devem ser inertes, pois as propriedades químicas dos fármacos não podem ser alteradas pela natureza dos excipientes, ocasionando em uma menor segurança e eficácia do medicamento<sup>24</sup>.

A estabilidade de um medicamento é a extensão que ele permanece, dentro dos limites especificados e dentro do período de armazenamento e de utilização, as mesmas propriedades e características químicas que possuía no momento em que foi fabricado. Uma formulação farmacêutica estável é aquela que supera todos os fatores que comprometem a qualidade do medicamento<sup>18,25</sup>.

Avaliar a estabilidade do fármaco na presença dos excipientes e identificar possíveis interações é de suma importância nas etapas de pré-formulação, pois estes fatores afetam diretamente a biodisponibilidade, propriedades físicas e químicas, prazo de validade e, conseqüentemente,

a eficácia terapêutica da formulação<sup>26</sup>.

Os excipientes farmacêuticos, ou veículos, podem constituir cerca de 90% do volume total de um medicamento e podem mudar a estrutura molecular do princípio ativo, principalmente se as condições de fabricação ou transporte não forem adequadas. Desta forma, as agências reguladoras internacionais e brasileiras exigem testes rotineiros dos medicamentos, visando verificar a qualidade dos mesmos<sup>10</sup>.

O estudo das interações fármaco-excipiente visa alcançar estabilidade consistente, biodisponibilidade e obtenção de formas de dosagens sólidas. O avanço tecnológico de métodos termoanalíticos e espectroscópicos em estudos de pré-formulação contribuem significativamente para o monitoramento e caracterização de possíveis incompatibilidades entre princípios ativos e excipientes, evitando assim um possível desperdício de material e reduzindo consideravelmente o tempo necessário para chegar a uma formulação apropriada. Geralmente para se realizar um estudo de compatibilidade utilizam-se misturas binárias na proporção 1:1 m/m contendo o fármaco e o excipiente, que devem ser armazenadas em câmara de estabilidade com um programa de controle da temperatura e da umidade. Amostras do fármaco isolado também devem ser armazenadas sob as mesmas condições para serem utilizadas como controle. Estes estudos podem ser realizados em curto prazo, nos casos de estabilidade acelerada e intermediária, ou em longo prazo; no caso de estabilidade prolongada<sup>18,26-28</sup>.

Os estudos de compatibilidade entre fármacos e excipientes inferem sobre a estabilidade do fármaco na presença do excipiente. Os excipientes devem ser inertes, ou seja, não interagir com o fármaco, porém na prática algumas interações podem ocorrer entre os componentes de uma formulação farmacêutica. Essas interações podem ser de caráter químico ou físico. Uma interação física pode ocasionar na mudança da forma polimórfica do fármaco, solubilização do fármaco pelo excipiente ou interações intermoleculares entre os grupos funcionais presentes nos componentes da formulação, no entanto estas interações não resultam na degradação do fármaco. Já as interações químicas ocasionam em incompatibilidade, pois levam a degradação química do fármaco; produzindo substâncias resultantes do processo de degradação, comprometendo assim a segurança e a eficácia do medicamento<sup>4,18,24,28</sup>. Desta maneira, o desenvolvimento de novos medicamentos exige conhecimento sobre propriedades físico-químicas dos fármacos e também dos excipientes, além do conhecimento detalhado sobre seus comportamentos de estabilidade, dos compostos individuais e associados<sup>29</sup>.

### 2.3 ESTUDO DE ESTABILIDADE RECOMENDADO PELO ICH

A ICH, Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para uso Humano, é formada por representantes de órgãos de regulamentação da União Europeia, Japão, Estados Unidos e representantes da indústria farmacêutica. Ela estabelece protocolos para o controle da qualidade dos insumos farmacêuticos<sup>11,30,31</sup>.

A estabilidade de formulações farmacêuticas é discutida pelo ICH e pode ser analisada tendo em vista cinco aspectos: toxicológico, químico, terapêutico, microbiológico e físico. Os procedimentos necessários para a realização de testes de estabilidade que inferem sobre a relação da qualidade do medicamento em função do tempo; sob influência de fatores ambientais, são discutidos na sessão Quality Guidelines. Nas normas recomendadas pelo ICH estabelece-se que devem ser realizadas análises da estabilidade intrínseca frente aos fatores ambientais como: luz, pH, temperatura e umidade, relacionada a fórmula estrutural do fármaco, assim como a sua estabilidade na presença dos excipientes, submetida aos mesmos parâmetros de fatores intrínsecos. Como explicado acima, os estudos de compatibilidade podem ser conduzidos em curto prazo ou em longo prazo. No entanto, as condições de temperatura e umidade, assim como o tempo de armazenamento variam de acordo com os objetivos do estudo. A Tabela 1 apresenta as condições de armazenamento recomendadas para estes estudos.

Tabela 1: Condições de estocagem e tempo de incubação especificados pelo ICH para estudos de estabilidade de fármacos.

Tipo de estudo	Condição de armazenamento	Período mínimo de incubação
Longo prazo	$25 \pm 2^\circ\text{C}$ / $60 \pm 5\%$ UR * ou $30 \pm 2^\circ\text{C}$ / $65 \pm 5\%$ UR	12 meses
Intermediário	$30 \pm 2^\circ\text{C}$ / $65 \pm 5\%$ UR	6 meses
Acelerado	$40 \pm 2^\circ\text{C}$ / $75 \pm 5\%$ UR	3 meses

\*UR: Umidade Relativa;

Fonte: Center for Drug Research (2003).

O uso de um excipiente em uma formulação farmacêutica depende da precedência de uso. Se ele já foi utilizado em algum produto farmacêutico foram realizados testes de segurança e os mesmos estarão registrados e incluídos nas farmacopeias. Caso o excipiente nunca tenha sido usado são necessários testes de segurança. Cada autoridade reguladora tem sua própria maneira de atuar. No Brasil a ANVISA segue as normas recomendadas pelo ICH<sup>10,18</sup>.

## 2.4 TÉCNICAS ANALÍTICAS NOS ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE

Diversas técnicas analíticas vêm sendo exploradas a fim de detectar e possivelmente minimizar problemas de incompatibilidade fármaco-excipiente. Na última década surgiram uma série de relatos destacando o uso de ferramentas analíticas no estudo de compatibilidade entre princípios ativo e excipientes. Algumas delas são utilizadas com maior frequência para estes estudos como: calorimetria exploratória diferencial (DSC), cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), análise termogravimétrica (TG), análise térmica diferencial (DTA), espectroscopia de absorção no infravermelho (IR), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e difração de raios X em pó (DRX). Essas técnicas têm princípios de trabalho variados; portanto, uma identificação satisfatória de incompatibilidade deve ser feita por uma combinação de técnicas analíticas térmicas e não térmicas<sup>17,26,27,32,33</sup>. A seguir serão apresentados os fundamentos e alguns exemplos das principais técnicas empregadas nesta dissertação.

### 2.4.1 Análise Térmica

De acordo com Giolito e Ionashiro<sup>34</sup>, a análise térmica pode ser definida como o grupo de técnicas nas quais uma propriedade física da substância e/ou seus produtos de reação são medidas em função da temperatura enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura. A termogravimetria (TG, do inglês *Termogravimetry*) é a técnica na qual a mudança de massa de uma substância é determinada em função da temperatura mediante programação controlada de temperatura. Geralmente, a massa e a temperatura são exibidas em função do tempo. O equipamento é basicamente constituído por uma micro balança, um forno, termopares e um sistema de fluxo de gás.

A técnica de calorimetria exploratória diferencial (DSC, do inglês *Differential Scanning Calorimetry*) foi desenvolvida com o propósito de evitar as dificuldades encontradas na análise térmica diferencial, sendo um equipamento capaz de quantificar a energia envolvida nas reações químicas. Existem dois tipos de equipamentos que realizam a calorimetria exploratória diferencial. O primeiro é chamado de calorimetria exploratória diferencial de compensação de energia e o segundo de calorimetria exploratória diferencial de fluxo de calor. Ambos são capazes de fornecer dados satisfatórios em processos envolvendo entalpia, com uma precisão da ordem de 1-2%. Os equipamentos de calorimetria exploratória diferencial com compensação de energia são, normalmente, limitados a temperaturas até 725°C, enquanto os de fluxo de calor podem operar até 1500°C. Os equipamentos utilizados tanto na calorimetria exploratória diferencial

quanto na análise térmica diferencial são basicamente compostos de forno, termopares, cadinhos e de um sistema de fluxo de gás<sup>34,35</sup>. As técnicas de calorimetria exploratória diferencial e de termogravimetria tem se tornado importantes na área farmacêutica, principalmente devido a diversidade de informações físicas e químicas obtidas a partir de sua utilização. Portanto, tais técnicas são indispensáveis em muitas etapas do desenvolvimento de formulações farmacêuticas tais como: controle de qualidade de fármacos e excipientes e controle de processos farmacêuticos<sup>17,33</sup>.

A Farmacopeia Japonesa foi a primeira a descrever os métodos de análise térmica. A termogravimetria foi descrita como um método alternativo para o teste de perda por dessecação em matérias-primas e foi citada como suporte para aplicações do tipo estudo de pureza, estabilidade e decomposição térmica. A calorimetria exploratória diferencial foi citada para aplicações como ponto de fusão, calor de fusão, transição cristalina e polimorfismo. Diversos livros abordam especificamente o uso da análise térmica no campo das ciências farmacêuticas, utilizando-a na caracterização, estudos de pureza, estabilidade e compatibilidade, polimorfismo e cinética de degradação térmica<sup>11,36</sup>.

Rodriguez e colaboradores<sup>37</sup> caracterizaram quatro polimorfos e seis cocristais para a carbamazepina, agente psicotrópico utilizado em determinados casos de depressão, epilepsia e outras condições psiquiátricas utilizando calorimetria exploratória diferencial e espectrometria de absorção no infravermelho. Porter et al.<sup>38</sup> caracterizaram formas polifórmicas do cocrystal carbamazepina-sacarina utilizando calorimetria exploratória diferencial, termogravimetria, espectroscopia de absorção no infravermelho e difratometria de raios X. Neste mesmo sentido Daniel et al.<sup>18</sup> e Daniel e colaboradores<sup>39</sup> realizaram o estudo de estabilidade e compatibilidade fármaco-excipiente para medicamentos contendo cloridrato de ziprasidona e risperidona, respectivamente. Nestes dois últimos trabalhos foram identificadas interações entre os fármacos e alguns excipientes utilizados em suas formulações.

#### 2.4.2 Estudos cinéticos aplicados a formulações farmacêuticas

Vem crescendo o número de trabalhos na literatura que relacionam variações na energia de ativação para o processo de decomposição dos princípios ativos isolados e de quando estes são associados aos excipientes farmacêuticos. As análises térmicas possibilitam também o estudo cinético, que pode ser realizado utilizando-se curvas TG ou DSC<sup>17,40</sup>.

Alguns métodos são corriqueiramente descritos na literatura, como o isotérmico e o dinâmico. Ambos são baseados na equação de Arrhenius e possibilitam estimar valores para a

energia de ativação por meio de dados provenientes de curvas TG. O estudo cinético isotérmico utiliza diferentes isotermas de decomposição, enquanto o dinâmico emprega razões de aquecimento distintas.<sup>13,14,41-43</sup>

O método isotérmico consiste em traçar gráficos de fração decomposta em função do tempo, mantendo a temperatura constante na região de interesse, que deve ser próximo ao primeiro evento de decomposição do fármaco. O cálculo da energia de ativação é baseado na equação proposta por Arrhenius:

$$\ln k = \frac{-E_a}{RT} + \ln A \quad (1)$$

Em que  $k$  representa a constante de velocidade,  $E_a$  a energia de ativação,  $R$  a constante universal dos gases,  $T$  a temperatura e  $A$  o fator frequência, ou pré-exponencial. Neste caso, a energia de ativação pode ser obtida pelo ajuste da Equação 2 aos dados de  $\ln t$  vs.  $1/T$ .

$$\ln t = -\ln A + \ln[g(\alpha)] + \frac{E_a}{R} \frac{1}{T} \quad (2)$$

Nesta equação  $t$  é o tempo para que ocorra um percentual  $\alpha$  de decomposição a partir do início da isoterma,  $T$  é a temperatura da isoterma e  $R$  é a constante dos gases em  $\text{J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$ . A função  $g(\alpha)$  está relacionada com algum mecanismo da reação na fase sólida. Mais detalhes da Equação 2 podem ser encontrados no trabalho de Rodante e colaboradores<sup>44</sup>.

A proposição de Ozawa<sup>41,45</sup> para o estudo cinético dinâmico pode ser classificada como um método diferencial, integral e aproximativo. Ela é baseada na Equação 3, em que  $T$  representa a temperatura em Kelvin,  $R$  a constante universal dos gases,  $A$  o fator de frequência,  $t$  o tempo,  $g(\alpha)$  o mecanismo de reação e  $E_a$  a energia de ativação.

$$-\frac{d\alpha}{dt} = A \frac{-E_a}{RT} g(\alpha) \quad (3)$$

Normalmente traçam-se retas horizontais,  $W$ , nas curvas TG em frações decompostas,  $\alpha$ , relacionando  $\ln \beta$  com o inverso da temperatura em Kelvin, o coeficiente angular da reta ( $a$ ) deste gráfico é utilizado para a obtenção de  $E_a$  conforme a expressão  $E_a = \frac{-aR}{1,0516}$ , em que  $R$  é a constante dos gases<sup>41,45,46</sup>.

Além de se determinar parâmetros cinéticos de decomposição térmica como: constante de degradação, ordem de reação, fator pré-exponencial e energia de ativação, estes estudos se mostram válidos para a determinação de alguns parâmetros termodinâmicos referentes aos eventos de decomposição. Diversos autores vêm utilizando destes estudos cinéticos como métodos com-

plementares de análise e caracterização de fármacos e dos mesmos associados aos excipientes, a fim de se obter informações sobre as etapas de decomposição e prever sobre a estabilidade térmica da formulação farmacêutica<sup>15,17,47,48</sup>. Neto et al.<sup>17</sup> concluiu que o prednicarbato, fármaco utilizado no tratamento tópico de dermatitis, teve sua energia de ativação diminuída na presença do monoestearato de glicerol. Mohamed e Attia<sup>49</sup> obtiveram  $E_a$  para a decomposição da cinarizina, fármaco utilizado como vasodilatador cerebral. Da mesma forma, Cides et al.<sup>40</sup> determinaram a energia de ativação para o antidiabético glimepirida.

### 2.4.3 Cromatografia líquida

A técnica de cromatografia vem sendo empregada em diversos tipos de análises para separar misturas complexas presentes em amostras de caráter químico ou biológico. Para isso, utiliza-se basicamente injetor de amostra, fase móvel, fase fixa, detectores e computador. Por meio de um solvente para fase móvel, injeta-se a amostra no equipamento, ela passa pela coluna cromatográfica (fase estacionária) aonde acontece a separação por afinidade entre as substâncias. Após a eluição o detector registra a concentração da amostra em função do tempo de eluição<sup>50</sup>.

As análises por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), entre diversas aplicações, possibilitam quantificar a concentração de fármacos na presença de excipientes farmacêuticos, por meio da técnica chamada de doseamento<sup>51,52</sup>. Elkins et al.<sup>53</sup> utilizaram esta técnica para desenvolver um método de análise quantitativa e qualitativa de canabidiol em biomassas de plantas e resinas de *cannabis sativa* medicinal. Da mesma forma Marín et al.<sup>54</sup> quantificaram acetaminofeno, fenilefrina e clorfeniramina em formulações farmacêuticas sólidas.

A técnica de HPLC ainda pode ser acoplada a outras técnicas instrumentais, como no trabalho de Agostini et al.<sup>51</sup> que desenvolveu um método para a determinação de buprenorfina e norbuprenorfina em amostras de urina utilizando um cromatógrafo líquido de ultra eficiência acoplado a um espectrômetro de massas (UPLC-MS). Deltombe et al.<sup>52</sup>, quantificaram teicoplanina em amostras de plasma humano também por UPLC-MS.

### 2.4.4 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

A espectroscopia de absorção no infravermelho é uma importante ferramenta para a identificação de compostos orgânicos e inorgânicos, pois com exceção de algumas moléculas homonucleares, todas as espécies moleculares absorvem a radiação infravermelha. Através desta técnica é possível estudar as vibrações características dos grupos funcionais das moléculas<sup>55,56</sup>. O equi-

pamento é, basicamente, formado por um interferômetro, uma fonte de luz, e um detector. As técnicas espectroscópicas variam em seus princípios de trabalho, a espectroscopia com transformada de Fourier tem grandes aplicações na análise de interações fármaco-excipiente. Algumas vantagens podem ser destacadas, como o uso de pouca amostra, aquisição de dados relativamente rápida, instrumentos prontamente disponíveis, disponibilidade de bibliotecas espectrais e informações químicas espaciais com configurações de imagem<sup>27</sup>. Ela é utilizada amplamente na caracterização dos princípios ativos e excipientes, análises de absorção de água, verificação de incompatibilidade fármaco-excipiente e sinais de decomposição do princípio ativo, quando combinada com técnicas complementares; como nos trabalhos de Daniel, et al.<sup>18</sup>, Neto et al.<sup>17</sup>, Kauss et al.<sup>57</sup>, Ledeti et al.<sup>9</sup> e Alves-Silva, et al.<sup>58</sup>, em que esta técnica foi utilizada na caracterização de princípios ativos e também no estudo de compatibilidade e estabilidade destas substâncias com excipientes farmacêuticos, juntamente com curvas TG/DTG e DSC.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais necessários para a realização deste estudo se encontram disponíveis no Laboratório de Análise e Caracterização de Fármacos (LACFar) da UNIFAL-MG. Exceto o forno de calorimetria exploratória diferencial (DSC), gentilmente cedido pelo Laboratório Interdisciplinar de Química (LabiQ), da mesma universidade.

#### 3.1 AMOSTRAS

O fármaco cloridrato de trazodona foi doado pela EMS Indústrias Farmacêuticas. Os excipientes precisaram ser comprados pelo LaCFar. Ambos foram caracterizados utilizando as técnicas de calorimetria exploratória diferencial com fluxo de calor, espectroscopia de absorção no infravermelho e termogravimetria.

#### 3.2 EQUIPAMENTOS

- Balança analítica AY220 Shimadzu, Japão;
- Câmara de estabilidade, para incubação das amostras a 40°C e 75% de umidade relativa;
- Forno de calorimetria exploratória diferencial -Q20 - TA Instruments, Japão;
- Termobalança TG/DTA7300 (SII Nano Technology, Japão);
- Espectrômetro de infravermelho Nicoletis50 FTIR acoplado a PikeGladi ATR Technologies (ThermoScientific, EUA);
- Difratorômetro Ultima IV, Rigaku, Japão;
- Frascos do tipo eppendorf para acondicionamento das amostras;
- Sistema UHPLC Ultimate 3000 (Thermo Scientific, EUA);
- Microcomputador.

### 3.3 METODOLOGIA

#### 3.3.1 Preparo das amostras

Para os estudos de compatibilidade e estabilidade foram preparadas misturas binárias na proporção 1:1 massa/massa, utilizando-se aproximadamente 50 mg de fármaco e de excipiente, foram utilizados os presentes na formulação genérica: celulose microcristalina, lactose monohidratada, fosfato de cálcio tribásico, estearil fumarato de sódio e hipromelose. As misturas foram maceradas em cadinho de ágata até atingirem homogeneidade. Para a análise por cromatografia líquida de alta eficiência prepararam-se novas misturas binárias, desta vez com aproximadamente 5 mg de princípio ativo e de excipiente. Antes de serem injetadas no equipamento as amostras passaram por um aquecimento até 223°C. Não foram adquiridos a tempo e conseqüentemente não fizeram parte deste trabalho o macrogol, a croscarmelose sódica e o dióxido de titânio.

#### 3.3.2 Caracterização do Cloridrato de Trazodona

Analisou-se o comportamento térmico do cloridrato de trazodona por meio das técnicas de TG/DTA, TG/DTG e DSC, além das técnicas não térmicas de IR e DRX, pois não foram encontrados na literatura estudos deste caráter relacionados a este fármaco. Na análise por calorimetria exploratória diferencial conduzida no equipamento Q20 - TA Instruments, utilizou-se cerca de 3 mg de amostra, colocadas em cadinhos de alumínio herméticos; analisou-se sob atmosfera de nitrogênio, com fluxo de 50 mL min<sup>-1</sup> e razão de aquecimento de 10°C min<sup>-1</sup> até 300°C. A faixa de temperatura de trabalho foi definida de acordo com a faixa de fusão observada para este fármaco. Fez-se a calibração do equipamento com padrão de Índio metálico.

Para a análise por termogravimetria, feita no equipamento TG/DTA7300 - SII Nano Technology, utilizou-se aproximadamente 5 mg de amostra, que foram submetidas a um aquecimento até 500°C obedecendo a razão de 10°C min<sup>-1</sup>, sob atmosfera de nitrogênio a um fluxo de 50 mL min<sup>-1</sup> em cadinho de alumínio aberto. A calibração do equipamento foi feita utilizando-se o padrão de Índio metálico para a temperatura e um peso de calibração de alumina para a massa.

As análises por espectroscopia de absorção no infravermelho, conduzidas no equipamento Nicoletti S50 FTIR acoplado a PikeGladi - ATR Techinologies, foram feitas utilizando varredura de 32 scans, sensibilidade de 4 cm<sup>-1</sup> a um intervalo de 4500 a 500 cm<sup>-1</sup>. A análise por difração

de raios-X foi realizada no equipamento Ultima IV, fabricado pela Rigaku, Japão. Utilizou-se monocromador U4, modo de scanner contínuo  $2^\circ\theta$  com medidas de 3 a  $40^\circ$  a 40 kV e 30 mA.

### 3.3.3 Estudo de Compatibilidade

Obtiveram-se curvas TG e DSC, conforme procedimento descrito no item 3.3.2, das misturas binárias do fármaco com os excipientes estearil fumarato de sódio, fosfato de cálcio tribásico, hipromelose, celulose microcristalina e lactose monohidratada. Compararam-se os resultados das misturas com os dados do fármaco isolado. Possíveis incompatibilidades e problemas de estabilidade foram identificados pelo surgimento, desaparecimento ou modificação de picos e alterações de entalpia nas curvas.

### 3.3.4 Avaliação da Estabilidade Acelerado

Incubaram-se as amostras em câmara de estabilidade durante os períodos de zero e três meses, para avaliar a influência da temperatura e da umidade no fármaco isolado e nas misturas físicas. Utilizou-se umidade relativa de  $75 \pm 5\%$  e temperatura de  $40 \pm 2^\circ\text{C}$ , conforme as recomendações da *International Conference Harmonization (ICH)*.

### 3.3.5 Doseamento por cromatografia

Submeteram-se as amostras a uma temperatura de estresse estabelecida em  $T (^\circ\text{C}) = T_{on-set} - 10$ , em que  $T$  se refere a temperatura e  $T_{on-set}$  a temperatura de fusão do fármaco, por meio do equipamento TG/DTA7300. Esta temperatura foi otimizada a fim de se aproximar do início dos eventos de decomposição térmica, observados pela termogravimetria, para o cloridrato de trazodona isolado, sem que houvesse degradação significativa (maior que 1%). A temperatura escolhida apresentou resultados mais satisfatórios que  $T_{on-set} - 5^\circ\text{C}$ . As análises termogravimétricas foram realizadas em cadinho de alumínio aberto, com  $\text{N}_2$  a um fluxo de  $10\text{ mL min}^{-1}$ ; obedecendo uma razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ .

Em seguida as amostras (cadinhos de alumínio contendo o material que passou pela temperatura de  $T_{on-set} - 10$ ) foram solubilizadas com metanol em balões volumétricos, utilizou-se o equipamento banho de ultra-som, a fim de se desprender todo analito do cadinho. Os balões volumétricos ficaram em repouso no refrigerador por um dia. As condições cromatográficas utilizadas para o doseamento, realizadas no equipamento UHPLC Ultimate 3000 (Thermo Sci-

entific, EUA), foram estabelecidas de acordo com o trabalho extraído da dissertação de mestrado de Ana Flávia de Oliveira e Silva, discente no LACFar. São baseadas em condições descritas pelas farmacopeias e consistem em: fase móvel composta de acetato de amônio 20 mM contendo 0,1% de trietilamina, pH 6,0 com metanol (40:60 v/v); coluna C18 (100 mm x 2,1 x 2,2 $\mu$ m); temperatura do forno de 35°C; fluxo de 0,3 mL min<sup>-1</sup>; comprimento de onda de 255 nm; volume de injeção de 5  $\mu$ L e tempo de corrida de 10 minutos.

Comparou-se a área do cromatograma referente a concentração do fármaco isolado com as áreas referentes a concentração do mesmo presente nas misturas binárias. Possíveis interações entre o cloridrato de trazodona e os excipientes foram detectadas por alterações nas áreas dos cromatogramas.

### 3.3.6 Curvas TG e DTG teóricas

Calcularam-se as curvas TG/DTG teóricas ( $C_t$ ) das misturas binárias utilizando a seguinte equação:

$$C_t = \frac{C_F + C_E}{2} \quad (4)$$

Em que  $C_F$  se refere a curva térmica do fármaco isolado e  $C_E$  do excipiente isolado. Para o item 4.4 calcularam-se as áreas das curvas DTG das misturas binárias no intervalo referente a decomposição da trazodona isolada, de 330 a 400°C, já que este intervalo apresenta a maior área. Utilizou-se o software OriginLab versão 2015 no cálculo das áreas DTG. Os valores de  $\Delta$ , também no item 4.4, foram obtidos subtraindo-se a área da curva experimental ( $C_e$ ) da teórica ( $C_t$ ), conforme a expressão:

$$\Delta = C_t - C_e \quad (5)$$

Consideram-se satisfatórios aqueles resultados em que  $\Delta$  mais se aproximou de zero, ou seja, os que as curvas experimentais mais se aproximaram do comportamento previsto pelas curvas teóricas.

### 3.3.7 Estudo Cinético

Para este estudo selecionaram-se as misturas binárias contendo estearil fumarato de sódio e lactose monohidratada. Analizaram-se também as contendo hipromelose e fostato de cálcio

tribásico, no entanto elas não corresponderam ao comportamento cinético previsto pela equação de Arrhenius e não foram relatadas neste trabalho. Por meio de curvas TG/DTG identificou-se o primeiro evento de decomposição térmica característico do cloridrato de trazodona, no fármaco isolado e no mesmo associado aos excipientes. Desta forma, para o estudo cinético isotérmico, fixaram-se cinco temperaturas de trabalho para o fármaco e para as misturas binárias avaliadas. Para o cloridrato de trazodona selecionaram-se as isotermas em 260, 270, 280, 290 e 300°C.

As isotermas escolhidas para a mistura com estearil fumarato de sódio foram 240, 250, 260, 270 e 280°C e para a mistura com lactose monohidratada 200, 210, 220, 230 e 240°C. A temperatura do forno do equipamento foi mantida constante até que 50% da massa destas substâncias se decompussem. No entanto, a variação de massa escolhida para a obtenção do gráfico de Arrhenius foi de 5%. A energia de ativação  $E_a$  foi obtida pelo ajuste da Equação 2 aos dados de  $\ln t$  vs.  $1/T$ . Desta forma, obteve-se o gráfico de Arrhenius para o cloridrato de trazodona e para as misturas.

Fez-se a extrapolação da constante  $k$  a 25°C pela Equação 6, utilizando valores de  $k$  obtidos pelos gráficos de  $\ln$  da massa em função do tempo referentes as isotermas, em que  $k_1$  e  $T_1$  representam a constante de velocidade conhecida e a temperatura da isoterma referente, respectivamente. Ao estimar valores de  $k$  assumiu-se que a ordem das reações fosse 1, para que a expressão  $\ln \alpha_f = -k(t_f - t_i) + \ln \alpha_i$  seja verdadeira<sup>59</sup>.

$$\ln \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_a}{R} \frac{T_2 - T_1}{T_2 T_1} \quad (6)$$

Para o estudo cinético dinâmico realizaram-se novas análises termogravimétricas, entretanto variaram-se as razões de aquecimento  $\beta$ , o fármaco e as misturas binárias foram submetidos a análises TG utilizando-se razões de aquecimento de 5, 10, 15, 20 e 25°C min<sup>-1</sup>. Por meio destas curvas TG, pode-se inferir sobre os parâmetros cinéticos de decomposição do fármaco isolado e de quando ele está associado ao estearil fumarato de sódio e a lactose monohidratada utilizando o método de Ozawa<sup>41,60,61</sup>, que é baseado na Equação 3. Traçaram-se retas horizontais,  $W$ , nas curvas TG em frações decompostas,  $\alpha$ , iguais a 5, 10, 15, 20 e 25% de massa, relacionando  $\ln \beta$  com o inverso da temperatura em Kelvin, o coeficiente angular da reta ( $a$ ) deste gráfico é utilizado para a obtenção de  $E_a$  conforme a expressão  $E_a = \frac{-aR}{1,0516}$ , em que  $R$  é a constante dos gases<sup>41,45</sup>.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na sequência serão apresentados os resultados e discussão referentes à caracterização do fármaco cloridrato de trazodona e da avaliação da estabilidade/compatibilidade das misturas físicas.

### 4.1 CARACTERIZAÇÃO DO FÁRMACO CLORIDRATO DE TRAZODONA

Com o objetivo de se determinar a faixa de decomposição do fármaco uma quantidade de amostra foi submetida a um programa de aquecimento controlado. Utilizou-se o intervalo de 40 a 500°C levando-se em consideração que a maioria dos princípios ativos se decompõem neste intervalo, como observado nos trabalhos de Freire et al.<sup>62</sup>, Tita et al.<sup>63</sup>, Ali et al.<sup>64</sup>, dentre outros. De acordo com a Figura 2 foi possível identificar os eventos que constituem o processo de decomposição térmica desta substância.

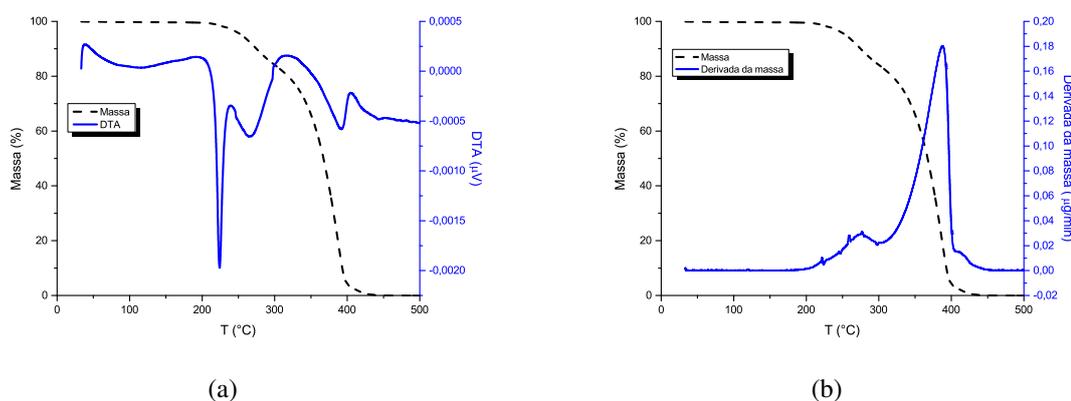


Figura 2: Curvas TG/DTA (a) e TG/DTG (b) para o cloridrato de trazodona.

O primeiro, em 230°C corresponde à fusão e, conseqüentemente, decomposição do cloridrato presente na formulação. Esta primeira perda de massa é de aproximadamente 10% do total. O segundo evento é notado em aproximadamente 330°C e está relacionado à decomposição da trazodona. A curva DTA indica que os processos envolvidos são endotérmicos. Pela termogravimetria derivada (Figura 2 (b)) determinou-se de forma mais precisa os picos de decomposição referentes às substâncias presentes no fármaco. As análises por TG/DTA e TG/DTG indicam uma estabilidade térmica considerável atribuída a este fármaco.

A Figura 3 mostra que o cloridrato de trazodona apresenta um pico de fusão/decomposição muito bem definido, em 233,12°C. Por meio do software Universal V4.5A disponível no equipamento utilizado, definiu-se também um valor de  $\Delta H_{\text{fus}} = 117,10 \text{ J g}^{-1}$ . A curvatura do pico

indica a considerável pureza do fármaco<sup>34</sup>.

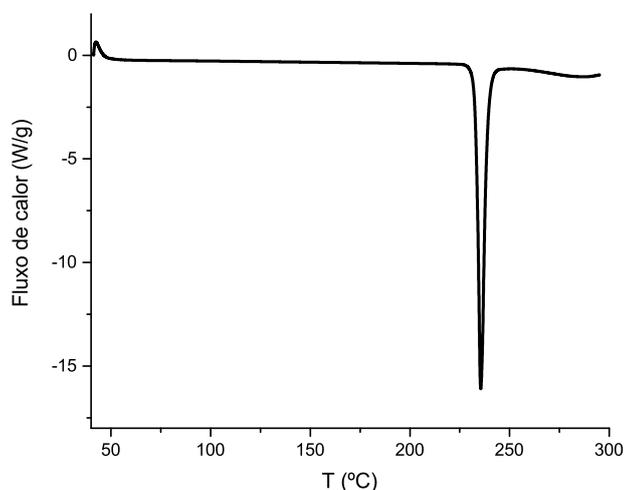


Figura 3: Curva DSC para o cloridrato de trazodona.

O resultado da análise por infravermelho disponível na Figura 4 mostra bandas em  $800\text{ cm}^{-1}$  que indicam a presença do cloro em uma ligação com carbono, assim como bandas em aproximadamente  $1220\text{ cm}^{-1}$  que indicam a presença de aminas terciárias, em uma ligação C-N. A banda principal, que ocorre na faixa entre  $1650$  e  $1700\text{ cm}^{-1}$  característico da amida em ligação  $\text{CO} - \text{N} - \text{R}_2$  é bastante intensa, pois se sobrepõe ao pico  $\text{C}=\text{N}$ , entre  $1615$  e  $1700\text{ cm}^{-1}$ . Por volta de  $1600\text{ cm}^{-1}$  percebe-se o anel aromático, em ligação  $\text{C}=\text{C}$ , bandas por volta de  $750\text{ cm}^{-1}$  apontam ainda que o mesmo está meta-dissubstituído. Da mesma maneira de  $2300$  a  $3000\text{ cm}^{-1}$  verifica-se bandas de absorção indicando a presença do HCl na forma de cloridrato. Todas as funções orgânicas presentes no fármaco tiveram suas bandas de absorção características detectadas por esta técnica, confirmando assim a sua importância na caracterização de fármacos<sup>55,56</sup>.

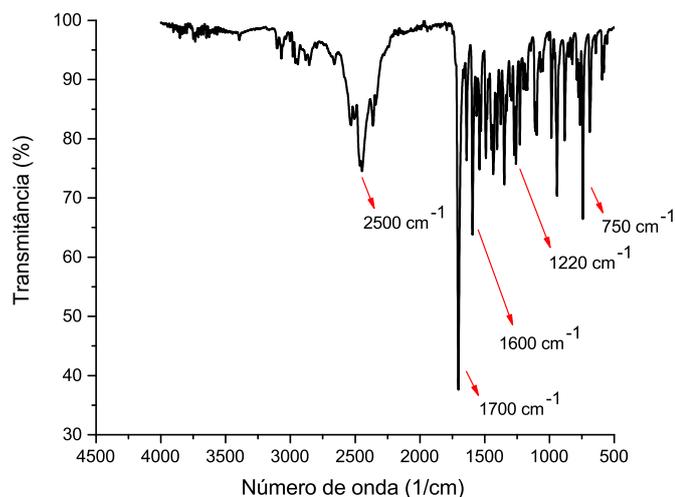


Figura 4: Espectro de absorção na região do infravermelho para o cloridrato de trazodona.

De acordo com a análise por DXR em pó, o cloridrato de trazodona tem uma estrutura cristalina bem definida (Figura 5), reafirmado pelo pico de fusão/decomposição linear apresentado na análise por calorimetria exploratória diferencial (Figura 3). Este fármaco não apresenta fases polimorfas e foi caracterizado primeiramente, por meio desta técnica, por Fillers e Stuart<sup>65</sup>.

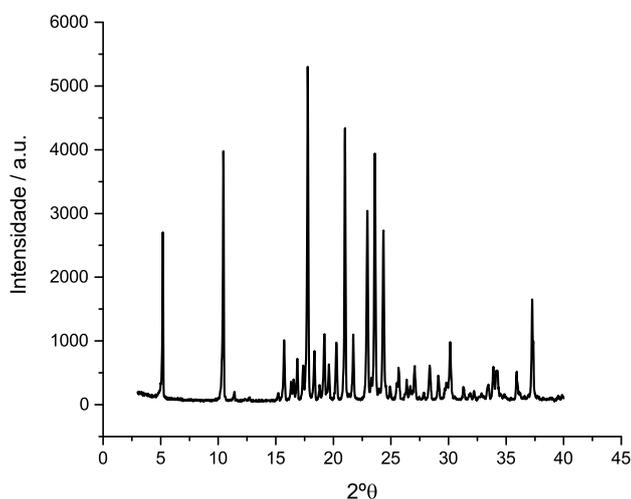


Figura 5: Difratograma do fármaco cloridrato de trazodona.

A seguir serão apresentados os resultados obtidos pelas curvas (TG/DTA e TG/DTG) do cloridrato de trazodona em mistura binária com os excipientes estearil fumarato de sódio, fosfato de cálcio tribásico, hipromelose, celulose microcristalina e lactose monohidratada.

## 4.2 ANÁLISE DAS MISTURAS PELAS TÉCNICAS DE TG /DTA E TG /DTG

O estearil fumarato de sódio é utilizado como lubrificante em cápsulas e comprimidos. É conhecido por ser um substituto em formulações que apresentam incompatibilidades com outros estearatos<sup>66</sup>. A Figura 6 indica que a mistura física apresenta dois eventos endotérmicos na faixa dos 100°C; o primeiro, de menor área, pode estar relacionado a presença de água na amostra e o segundo está relacionado a fusão deste excipiente.

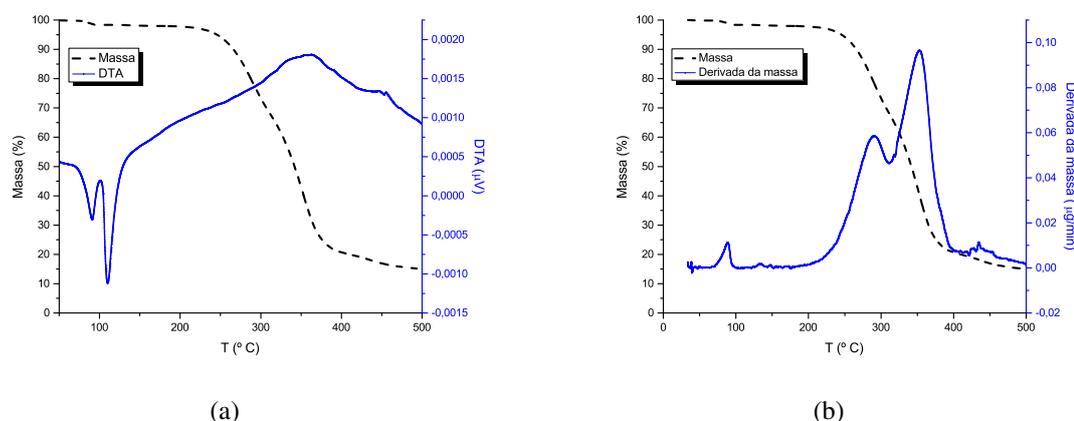


Figura 6: Curvas TG/DTA (a) e TG/DTG (b) para o cloridrato de trazodona em associação com o estearil fumarato de sódio.

A curva DTG (Figura 6(b)) evidencia ainda mais a perda de água próximo aos 100°C, possivelmente devido a absorção de água proveniente do processo de maceração das misturas físicas no cadinho de ágata, que pode ocorrer mesmo que o estearil fumarato de sódio tenha características menos higroscópicas do que outros estearatos<sup>66</sup>. Em aproximadamente 250°C inicia-se a perda de massa relacionada ao cloridrato, em seguida, em cerca de 330°C inicia-se o processo de decomposição térmica da trazodona.

O fosfato de cálcio tribásico é comumente utilizado como diluente em cápsulas, mas também pode ser usado como agente tamponante em formulações farmacêuticas<sup>66</sup>. Curvas TG para o fármaco cloridrato de trazodona associado a este excipiente podem ser observadas na Figura 7. Pela curva TG pode-se notar que apenas o fármaco se decompõe na faixa de temperatura estudada. A DTA (Figura 7(a)) aponta ainda dois eventos endotérmicos; o primeiro, em aproximadamente 230°C relacionado ao cloridrato (presente no fármaco) e indica uma fusão seguida de decomposição. O segundo evento é atribuído à trazodona e tem início em aproximadamente 300°C. A Figura 7(b) é bastante semelhante a Figura 2(b), para o fármaco isolado, em suas devidas proporções.

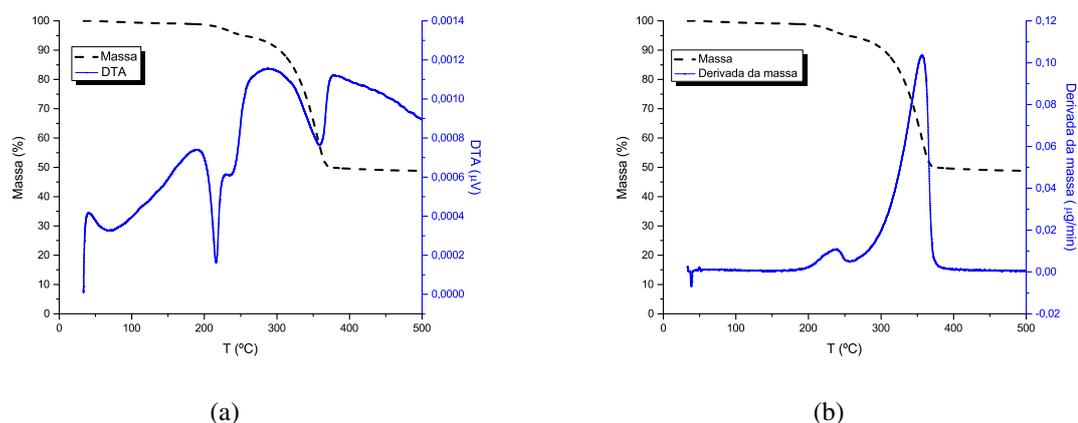


Figura 7: Curvas TG/DTA (a) e TG/DTG (b) para o cloridrato de trazodona em associação com o fosfato de cálcio tribásico.

A hipromelose tem diversas funções em uma formulação farmacêutica podendo ser utilizada como agente emulsificante, estabilizador de emulsão, mucoadesivo, agente de aumento de viscosidade, dentre outros. No entanto, sua principal função é a de agente de liberação controlada do fármaco<sup>66</sup>. As curvas TG (Figura 8) para o cloridrato de trazodona quando associado a este excipiente indicam que esta mistura física quase se decompôs totalmente na faixa de temperatura estudada, um pico de fusão seguido de decomposição, característico do cloridrato é observado em aproximadamente 200°C e um pequeno evento endotérmico é visível em 330°C e pode ser relacionado a trazodona. As curvas TG/DTG (Figura 8(b)) relacionam estes eventos a perdas de massa. A hipromelose adianta consideravelmente a decomposição térmica do fármaco, relacionado ao primeiro evento de decomposição próximo aos 200°C. O segundo evento é relacionado à trazodona e ocorre por volta de 310°C.

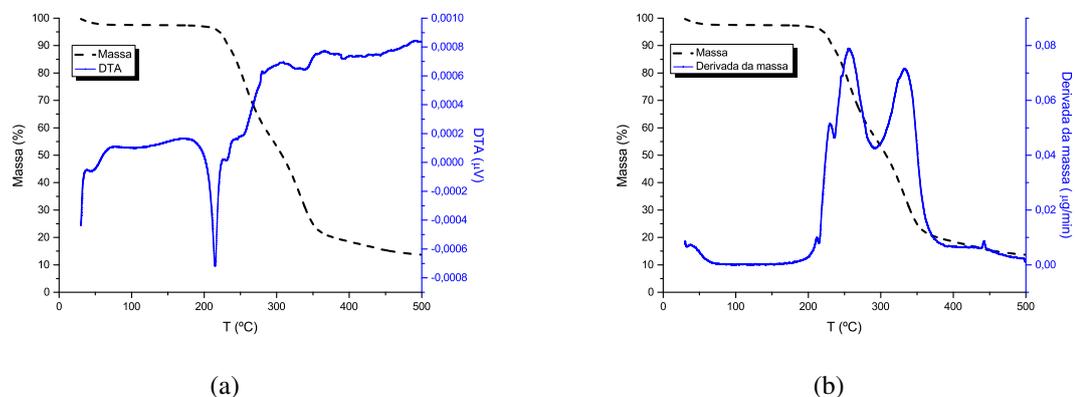


Figura 8: Curvas TG/DTA (a) e TG/DTG (b) para o cloridrato de trazodona em associação com a hipromelose.

A celulose microcristalina, além de ser um bom diluente para formulações farmacêuticas na forma de comprimido, é um importante agente desintegrante e adsorvente. Pode ser utilizado também como agente de suspensão<sup>66</sup>. Analisou-se o comportamento do cloridrato de trazodona, quando associado a este excipiente, pelas técnicas de TG/DTA (Figura 9(a)). Na faixa de temperatura estudada, aproximadamente 15% da mistura binária não se decompôs. Dois eventos endotérmicos são apontados pela DTA, o primeiro em aproximadamente 200°C é característico do fármaco e indica a fusão e decomposição do cloridrato presente. O segundo evento, próximo de 330°C indica a decomposição da trazodona. As perdas de massa podem ser melhor visualizadas com o auxílio da técnica de DTG (Figura 9(b))<sup>34</sup>.

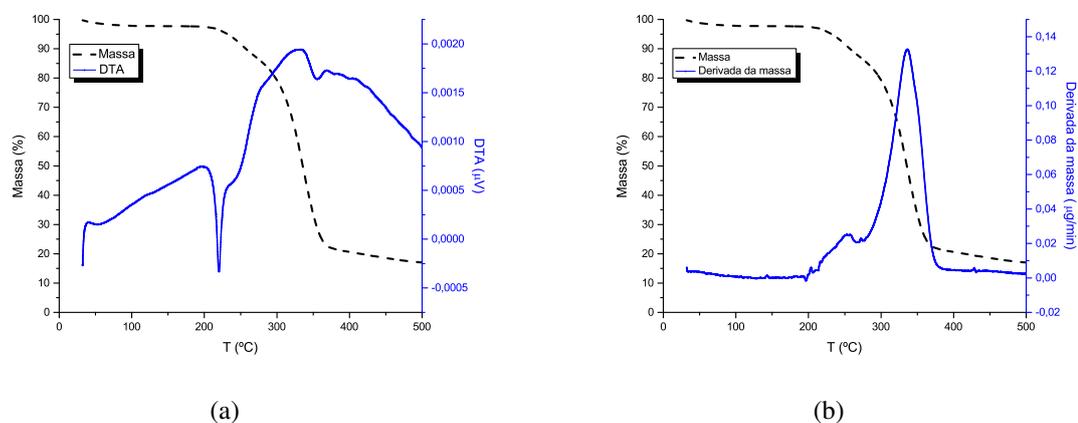


Figura 9: Curvas TG/DTA (a) e TG/DTG (b) para o cloridrato de trazodona em associação com a celulose microcristalina.

A lactose monohidratada, assim como os outros excipientes presentes, tem diversas funções em uma formulação farmacêutica. Ela é conhecida por auxiliar no processo de liofilização e ser um importante aglutinante de comprimidos<sup>66</sup>. Estudaram-se as curvas TG (Figura 10) deste excipiente em associação com o fármaco cloridrato de trazodona. Esta mistura física apresenta três picos endotérmicos, o primeiro em 120°C, está relacionado a água presente na composição da lactose monohidratada. Em seguida observa-se o pico característico do cloridrato e da trazodona. Aproximadamente 30% da mistura binária não se decompôs na faixa de temperatura estudada. A curva DTG (Figura 10(b)) evidência a perda de massa referente a água presente na formulação (próximo aos 120°C). Na sequência, observa-se os picos característicos do cloridrato e da trazodona. Houve adiantamento nos picos de decomposição, quando comparado as curvas do fármaco isolado. As intensidades destes picos está relacionada a fração de excipiente que também se decompõe nestas faixas de temperatura.

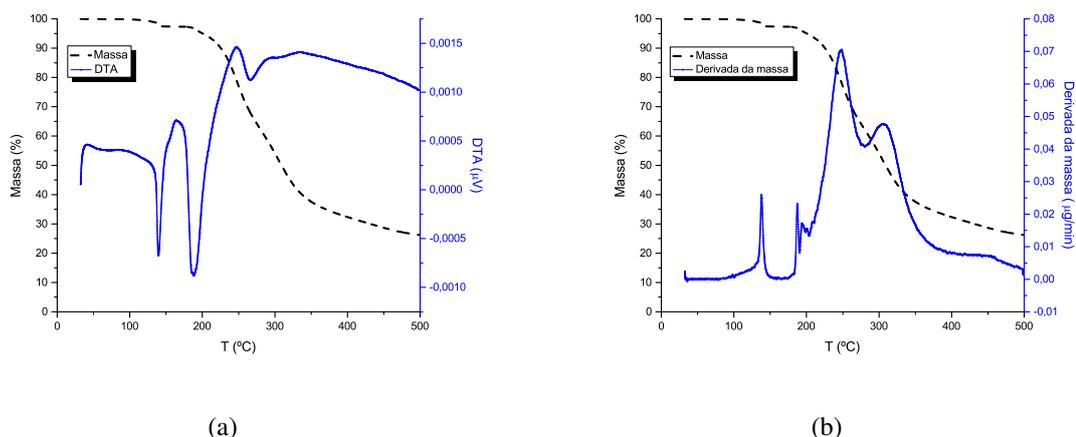


Figura 10: Curvas TG/DTA (a) e TG/DTG (b) para o cloridrato de trazodona em associação com a lactose monohidratada.

Para verificar o comportamento das misturas comparou-se, por meio do coeficiente de correlação linear  $R^2$ , as curvas TG experimentais e teóricas, sendo que esta última se refere a média das curvas individuais do excipiente com o fármaco. Esta foi uma estratégia encontrada para se avaliar a similaridade entre o comportamento experimental e o teórico. Na mistura com estearil fumarato de sódio (Figura 11) nota-se boa correspondência entre as curvas até 230°C, avaliou-se a relação entre as mesmas por meio do coeficiente de correlação linear.

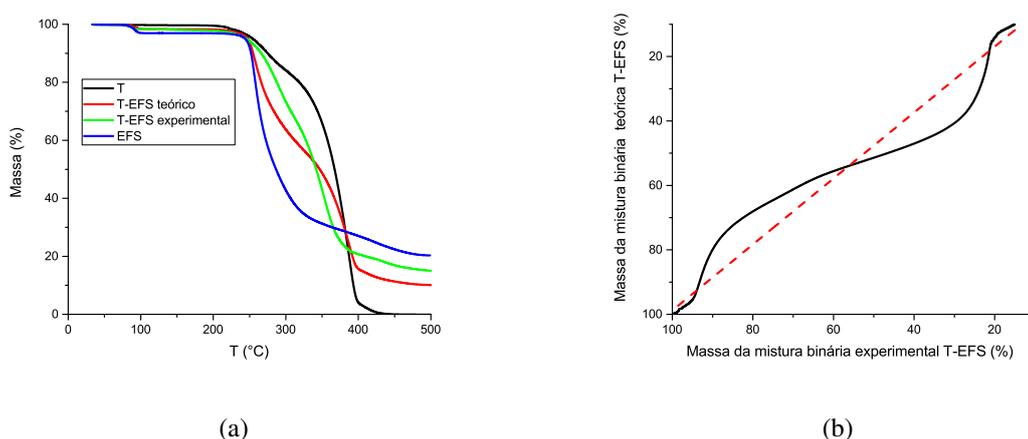


Figura 11: Curvas TG para o cloridrato de trazodona (T), estearil fumarato de sódio (EFS) e misturas binárias (T-EFS) teórica e experimental (a) e relação entre as curvas teórica e experimental referentes a mistura,  $R^2 = 0,98$  (b).

Associado ao fosfato de cálcio tribásico (Figura 12) as curvas teórica e experimental apresentam similitude até cerca de 330°C.

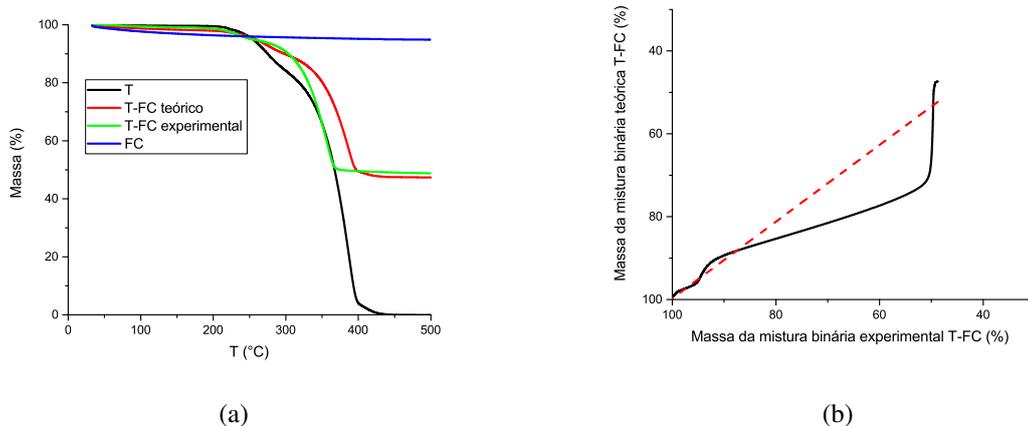


Figura 12: Curvas TG para o cloridrato de trazodona (T), fosfato de cálcio tribásico (FC) e misturas binárias (T-FC) teórica e experimental (a) e relação entre as curvas teórica e experimental referentes a mistura,  $R^2 = 0,95$  (b).

Na presença da hipromelose (Figura 13) as curvas apresentaram relação semelhante até aproximadamente 220°C.

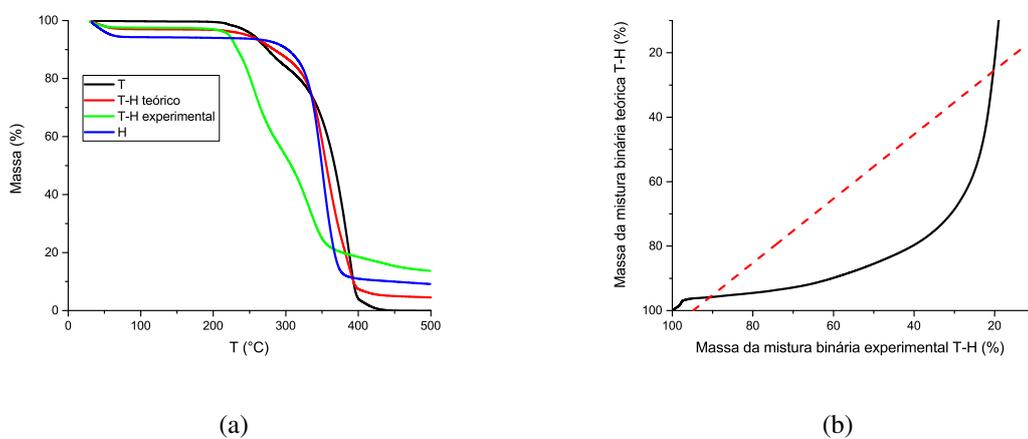


Figura 13: Curvas TG para o cloridrato de trazodona (T), hipromelose (H) e misturas binárias (T-H) teórica e experimental (a) e relação entre as curvas teórica e experimental referentes a mistura,  $R^2 = 0,84$  (b).

Enquanto que as curvas experimental e teórica das misturas com celulose microcristalina (Figura 14) e lactose monohidratada (Figura 15) apresentaram paridade até cerca de 230 e 200°C, respectivamente.

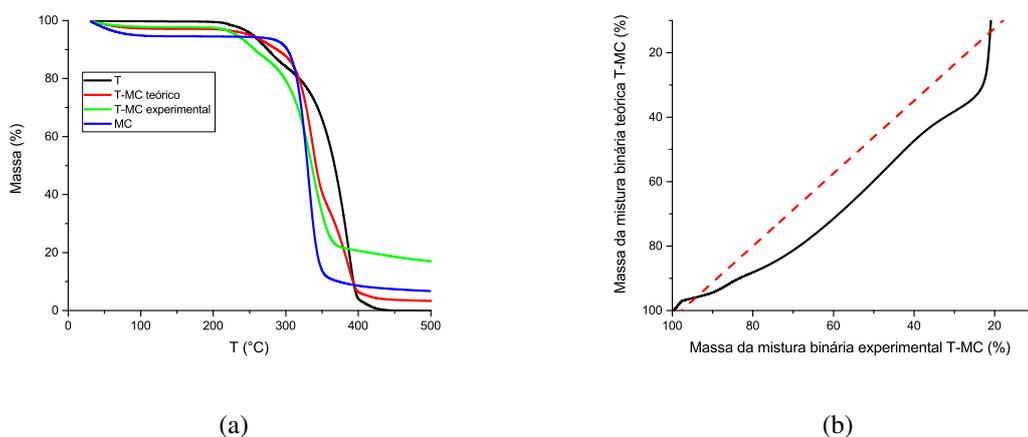


Figura 14: Curvas TG para o cloridrato de trazodona (T), celulose microcristalina (MC) e misturas binárias (T-MC) teórica e experimental (a) e relação entre as curvas teórica e experimental referentes a mistura,  $R^2 = 0,97$  (b).

Desta forma, pela técnica de termogravimetria, pode-se considerar que os excipientes que menos interagiram com o fármaco, no intervalo de temperatura estudado, foram o estearil fumarato de sódio, celulose microcristalina e fosfato de cálcio tribásico, pois apresentaram maiores coeficientes de correlação linear.

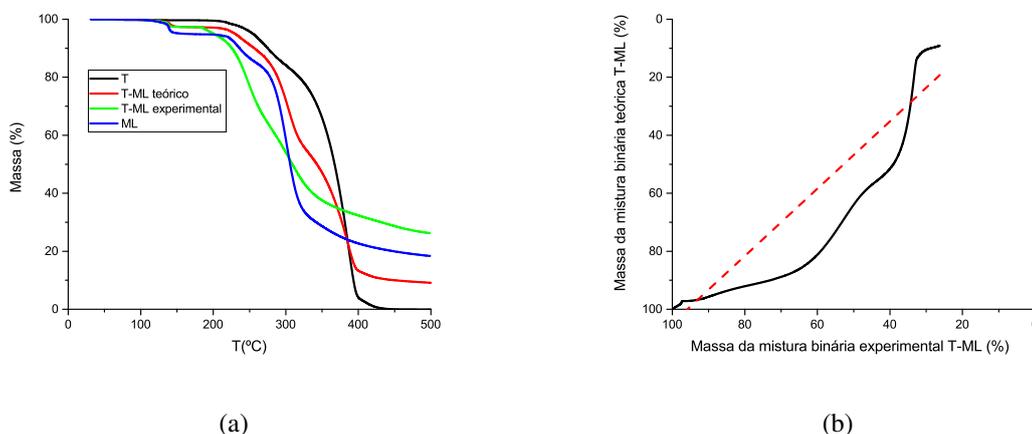


Figura 15: Curvas TG para o cloridrato de trazodona (T), lactose monohidratada (ML) e misturas binárias (T-ML) teórica e experimental (a) e relação entre as curvas teórica e experimental referentes a mistura,  $R^2 = 0,91$  (b).

### 4.3 ANÁLISE DAS MISTURAS PELA TÉCNICA DE DSC E IR

O comportamento do fármaco na presença dos excipientes foi analisado após exposição às condições de estresse estabelecidas para o estudo de estabilidade acelerado recomendado pela

*ICH*. Para isso foram obtidas as curvas DSC para as misturas físicas nos tempos 0, 3 meses e 3 meses com umidade.

Relacionando as curvas DSC realizadas no tempo zero (Figura 16(a)), com as análises termogravimétricas percebe-se que a associação com o estearil fumarato de sódio não é compatível, pois este excipiente funde em aproximadamente 100°C, solubilizando o fármaco, que não se decompõe na faixa de temperatura estabelecida. O mesmo comportamento observado no tempo zero se repete quando a mistura foi armazenada a 40°C durante 3 meses sem e com umidade relativa de 75%. Pelo desaparecimento do pico característico do fármaco, pode-se concluir que esta associação é incompatível, não sendo possível inferir sobre valores de  $\Delta H_{fus}$ <sup>25,40</sup>. Existem poucos trabalhos na literatura sobre estudos de compatibilidade e estabilidade fármaco/excipientes envolvendo o estearil fumarato de sódio. Um deles é o trabalho de Ludvigsson et al.<sup>67</sup> em que este excipiente se mostrou incompatível com o princípio ativo AZD7986 que é utilizado no tratamento de doenças pulmonares em um medicamento em fase inicial de testes.

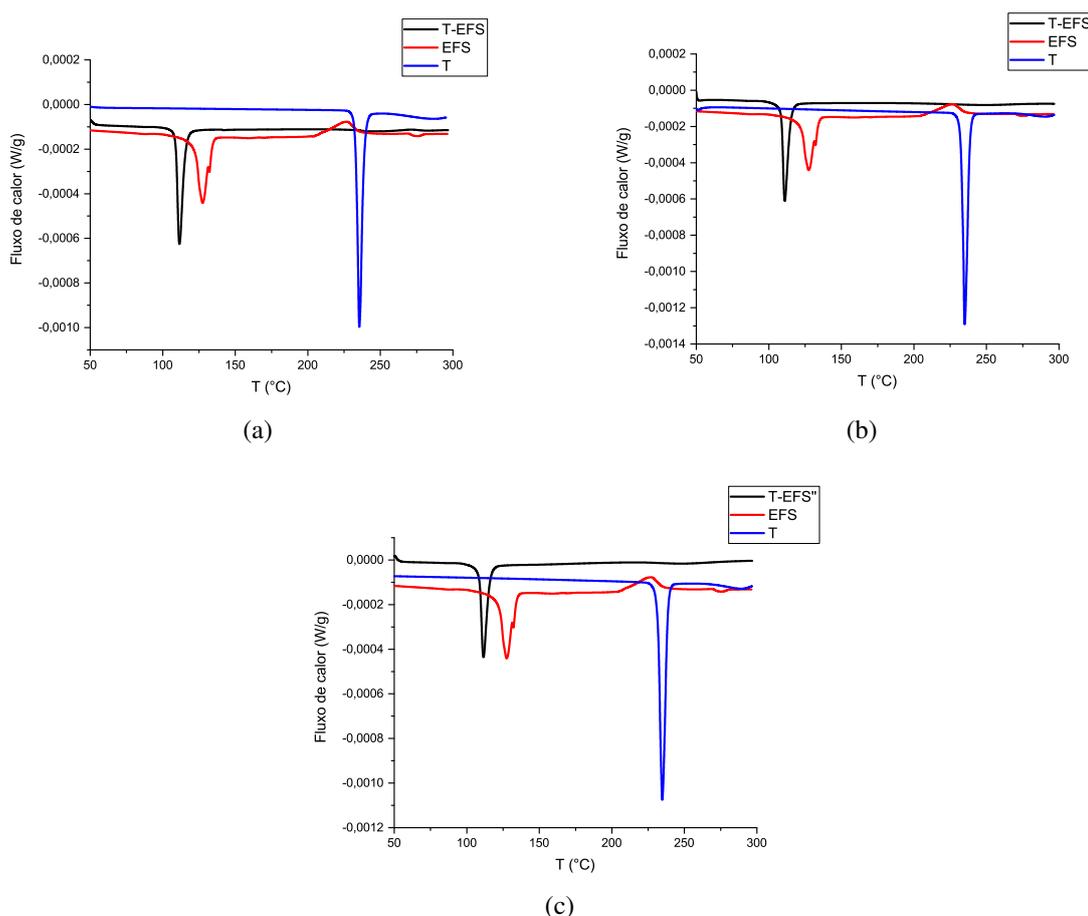


Figura 16: Curvas DSC para o fármaco (T), para o estearil fumarato (EFS) e para a mistura física (T-EFS) no tempo zero (a), 3 meses (b) e 3 meses com umidade relativa (c).

Na mistura com fosfato de cálcio tribásico logo no tempo zero (Figura 17(a)), observa-se

o adiantamento do pico característico do cloridrato de trazodona, indicando incompatibilidade entre o fármaco e este excipiente. Assim como nos tempo de três meses e três meses com umidade relativa. A Tabela 2 deixa mais nítido o deslocamento em  $T_{on-set}$  para quando o fármaco está associado a este excipiente.

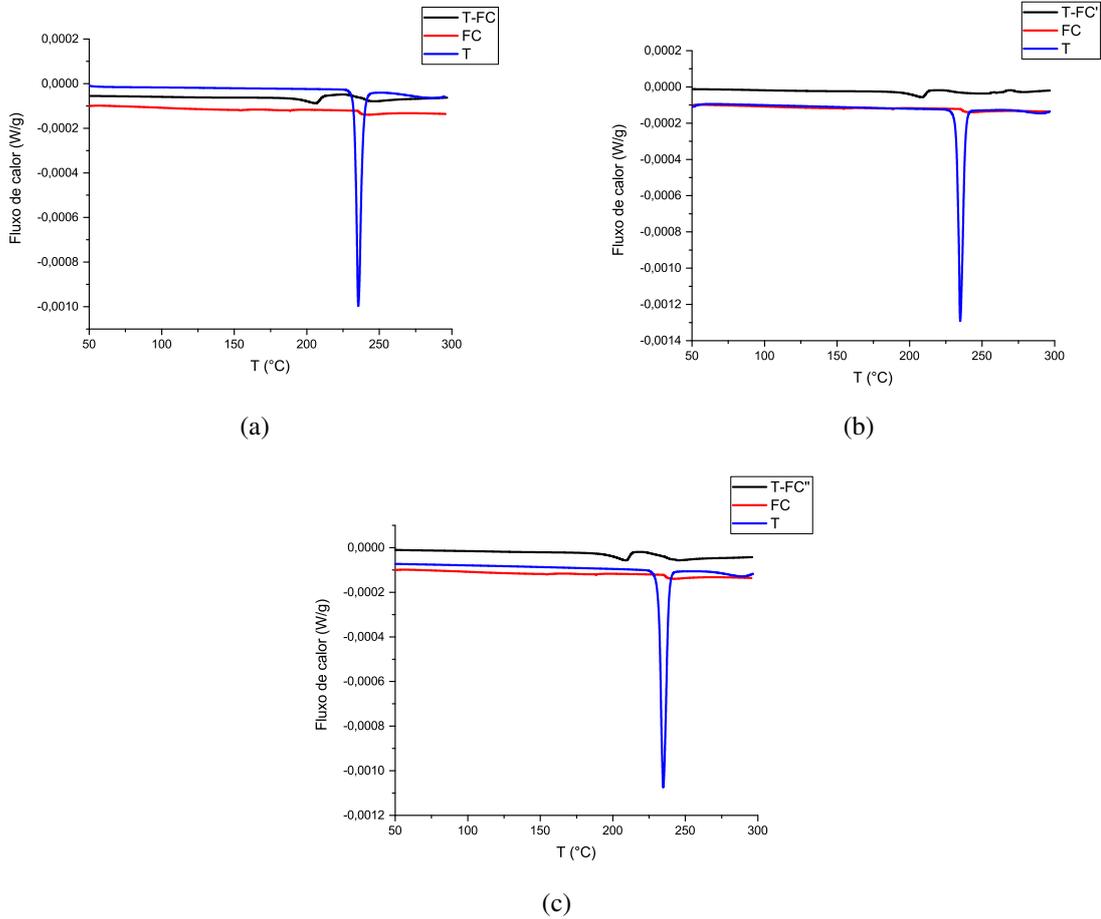


Figura 17: Curvas DSC para o fármaco (T), para o excipiente (FC) e para a mistura física (T-FC) no tempo zero (a), três meses (b) e três meses com umidade relativa (c).

Tabela 2: Comparação entre princípio ativo isolado (T) com as misturas físicas com fosfato de cálcio tribásico (T-FC) em tempo  $t = 0$  e 3 meses e 3 meses com umidade relativa.

Amostras	$T_{on-set}$ (°C)	$T_{fus}$
T	233,12	235,50
T – FC <sup>0</sup>	189,00	206,61
T – FC <sup>3</sup>	193,37	208,98
T – FC <sup>3u</sup>	192,58	209,21

<sup>0</sup> se refere a T-FC no tempo 0 meses;

<sup>3</sup> se refere a T-FC no tempo 3 meses;

<sup>3u</sup> se refere a T-FC no tempo 3 meses com umidade relativa.

Por meio dos dados contidos na Tabela 2 verifica-se que o evento de fusão relacionado

ao princípio ativo se adianta consideravelmente na presença do fosfato de cálcio tribásico, indicando assim incompatibilidade entre o fármaco e este excipiente<sup>17,18,68</sup>. Entretanto, na literatura, alguns autores já demonstraram a compatibilidade do fosfato de cálcio tribásico com alguns fármacos. Como no trabalho de Bertol<sup>14</sup> em que este excipiente aumentou a estabilidade do fármaco primaquina e no trabalho de Gao et al.<sup>33</sup> em que a mistura física deste excipiente com acetato de medroxiprogesterona se mostrou compatível.

Na mistura física com hipromelose as curvas DSC (Figura 18) corroboram com uma possível interação este excipiente e o cloridrato de trazodona.

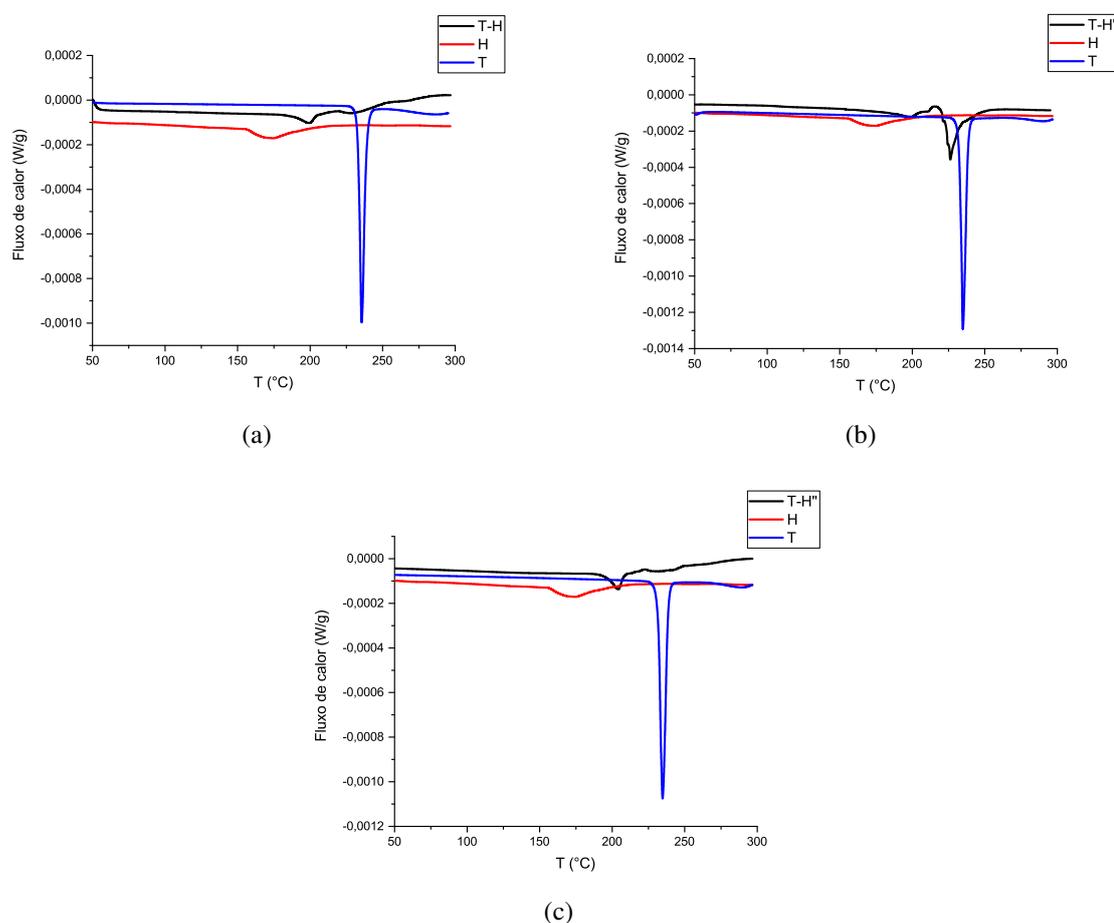


Figura 18: Curvas DSC para o fármaco (T), para a hipromelose (H) e para a mistura física (T-H) no tempo zero (a), três meses (b) e três meses com umidade relativa (c).

Observa-se uma considerável diminuição do pico referente ao fármaco. A Tabela 3 compara os valores de  $T_{on-set}$  do fármaco, quando o mesmo se encontra isolado e de quando está associado ao excipiente.

O deslocamento nos eventos de fusão, relacionados ao fármaco, nas misturas binárias indica que esta associação não é compatível<sup>17,18,68</sup>. Este excipiente também reduziu a estabilidade do fármaco cilazapril quando estiveram associados em mistura binária<sup>69</sup>. Júlio et al.<sup>70</sup> também

Tabela 3: Comparação entre princípio ativo isolado (T) com as misturas físicas com hipromelose (T-H) em tempo  $t = 0$  e 3 meses e 3 meses com umidade relativa.

Amostras	$T_{on-set}$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	$T_{fus}$ ( $^{\circ}\text{C}$ )
T	233,12	235,50
T – H <sup>0</sup>	221,25	228,93
T – H <sup>3</sup>	223,13	226,26
T – H <sup>3u</sup>	223,57	236,51

<sup>0</sup> se refere a T-H no tempo 0 meses;

<sup>3</sup> se refere a T-H no tempo 3 meses;

<sup>3u</sup> se refere a T-H no tempo 3 meses com umidade relativa.

apontou incompatibilidade entre a valsartana e a hipromelose.

Na mistura com celulose microcristalina dois picos endotérmicos são observados, de acordo com a Figura 19, o segundo em  $230^{\circ}\text{C}$  pode estar relacionado ao fármaco. O aparecimento de picos indica incompatibilidade entre estas substâncias, pois a curva DSC do excipiente isolado não apresenta pico algum.

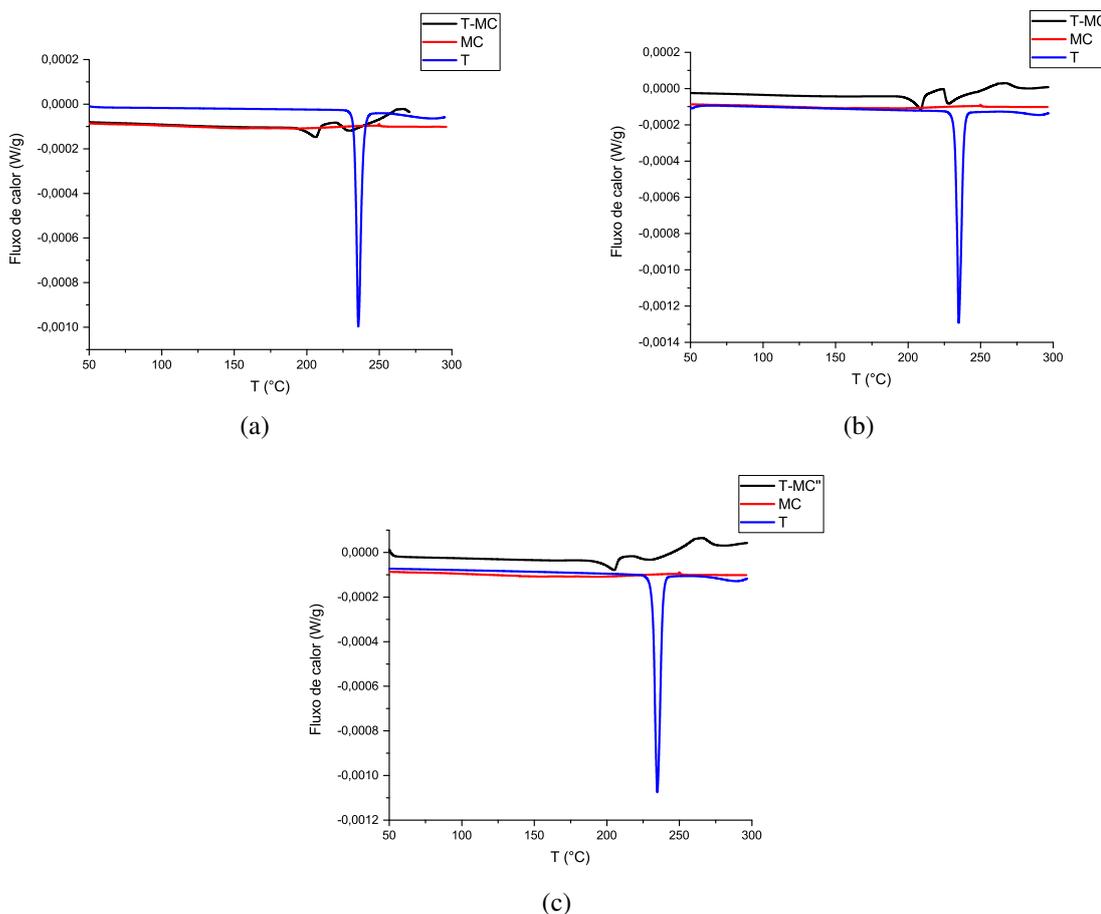


Figura 19: Curvas DSC para o fármaco (T), para a celulose microcristalina (MC) e para a mistura física (T-MC) no tempo zero (a) e três meses (b) e três meses com umidade relativa (c).

Desta forma, esta mistura não deve ser recomendada<sup>17,18,68</sup>. Na presença de umidade a incompatibilidade se torna ainda mais evidente, com o surgimento de um pico próximo de 225°C relacionado a uma fusão seguida de decomposição exotérmica. Por outro lado no trabalho de Pereira et al.<sup>71</sup> este excipiente se mostrou compatível com o fármaco quitosano. O mesmo comportamento foi observado no trabalho de Mura et al.<sup>72</sup>, na ocasião a celulose microcristalina se mostrou compatível com o fármaco cetoprofeno.

Na mistura física com lactose monohidratada percebe-se na Figura 20 o desaparecimento do pico referente ao fármaco, com prevalência dos que correspondem ao excipiente. Isto é um indício de incompatibilidade entre a lactose monohidratada e este princípio ativo<sup>17,25</sup>.

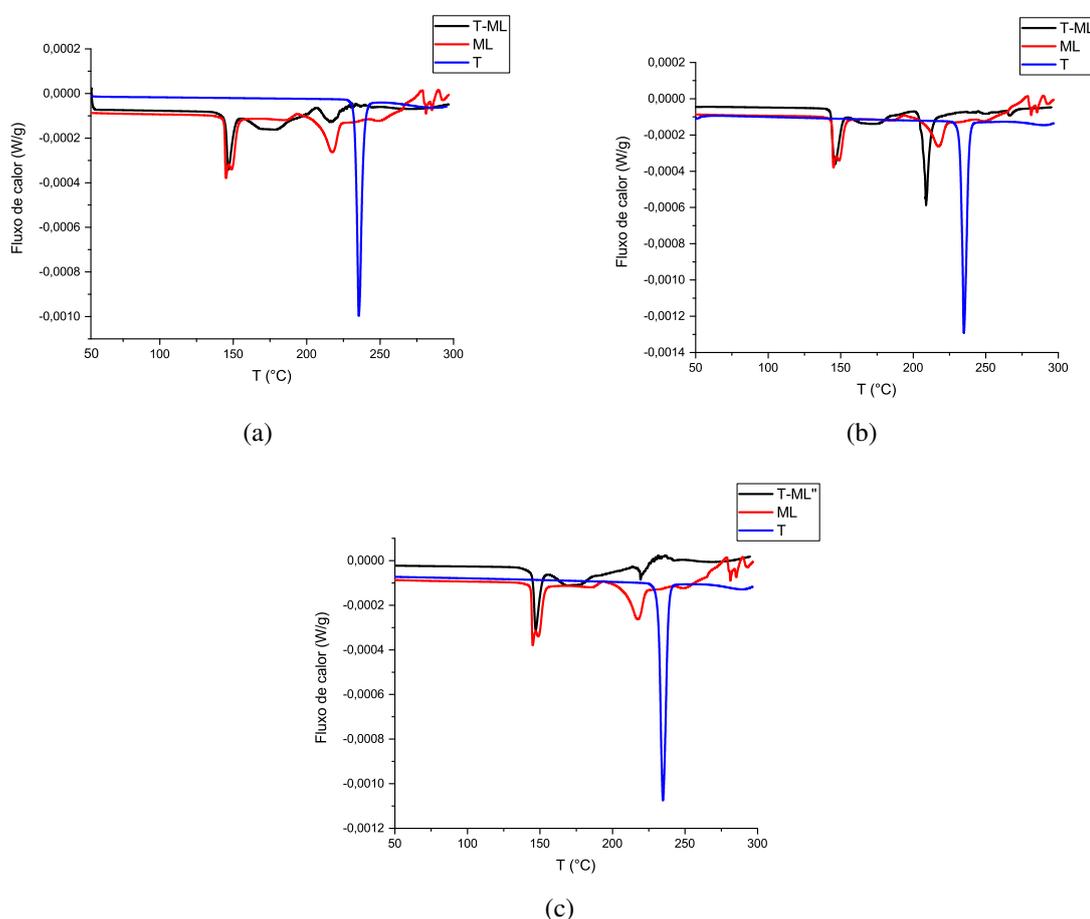


Figura 20: Curvas DSC para o fármaco (T), para o excipiente (ML) e para a mistura física (T-ML) no tempo zero (a) e três meses (b) e três meses com umidade relativa (c).

No tempo três meses, um dos picos referente ao excipiente aumenta de intensidade, em uma temperatura próxima ao evento que ocorre com o fármaco. Acredita-se em uma possível sobreposição destes eventos. Este comportamento não se repete quando a mistura é exposta a umidade. Neste caso (Figura 20(c)) observa-se uma diminuição de intensidade no pico próximo a 200°C característico deste excipiente. Portanto, esta mistura não deve ser recomendada. A

lactose monohidratada também se mostrou incompatível quando associada ao fármaco sinvastatina, de acordo com o trabalho de Ledeti e colaboradores<sup>9</sup>. Assim como no trabalho de Kurmi et al.<sup>73</sup> em que foi associada ao fármaco sulfato de abacavir.

Pelos espectros de absorção na região do infravermelho (IR), Figura 21, observou-se apenas uma demonstração da lei de Lambert-Beer<sup>55</sup>, já que os espectros das misturas binárias se assemelham a sobreposições do espectro do fármaco com cada excipiente.

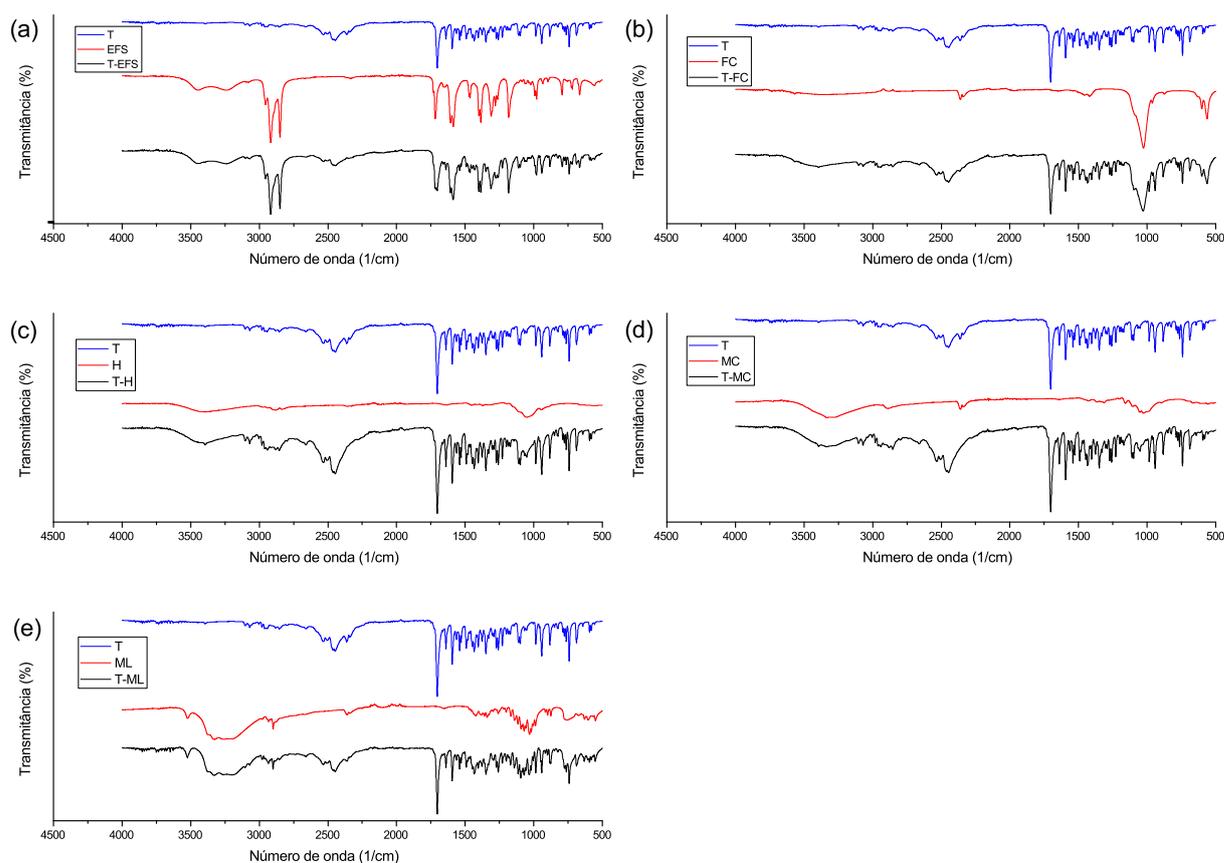


Figura 21: Espectros de absorção na região do infravermelho para o cloridrato de trazodona (T), excipientes e misturas com estearil fumarato de sódio (T-EFS) (a), fosfato de cálcio tribásico (T-FC) (b), hipromelose (T-H) (c), celulose microcristalina (T-MC) (d) e lactose monohidratada (T-ML) (e).

#### 4.4 DOSEAMENTO POR CROMATOGRAFIA E RELAÇÃO COM AS CURVAS DTG

Os cromatogramas das misturas e do fármaco isolado divergiram apenas pela área, conforme explicado pelas Figuras 22 e 23, que mostram o perfil cromatográfico obtido para o fármaco isolado e em associação com a lactose monohidratada, respectivamente. A Figura 24 corresponde ao branco.

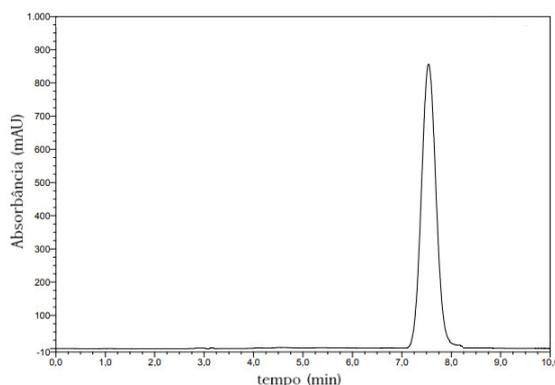


Figura 22: Cromatograma obtido para o cloridrato de trazodona.

Deve-se ressaltar que as amostras antes de serem injetadas no equipamento de HPLC passaram por um aquecimento até  $223^{\circ}\text{C}$ , referente a temperatura de  $T_{on-set} - 10^{\circ}\text{C}$ , que foi ajustada a fim de se aproximar de  $T_{on-set}$  sem que houvesse decomposição significativa na amostra com fármaco isolado.

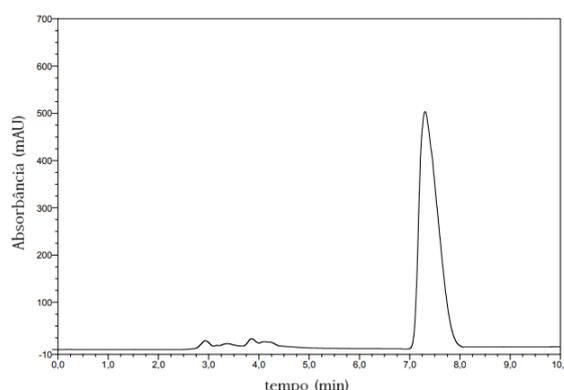


Figura 23: Cromatograma obtido para o cloridrato de trazodona associado à lactose monohidratada.

Determinaram-se as áreas das curvas DTG no intervalo entre  $330$  a  $400^{\circ}\text{C}$ , de acordo com a faixa de decomposição da trazodona. A relação entre as áreas das curvas DTG teóricas e experimentais são expressas através de valores de  $\Delta$  (área da curva teórica - área da curva experimental) expressos na Tabela 4. Constata-se que a associação com os excipientes diminuiu a área do cromatograma referente ao fármaco. Pode-se observar elevada degradação nas misturas com lactose monohidratada e hipromelose. Os valores médios de área ( $n=3$ ), referentes ao do-seamento, que correspondem a quantidade de cloridrato de trazodona decomposta em (%) para cada mistura física se encontram na Tabela 4.

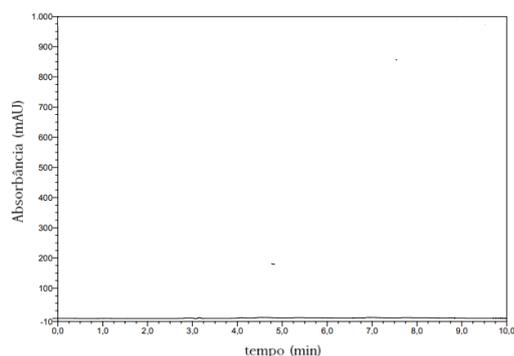


Figura 24: Cromatograma obtido para o solvente utilizado.

A Figura 25 corresponde as curvas DTG do fármaco, excipientes e curvas experimentais e teóricas das misuras binárias.

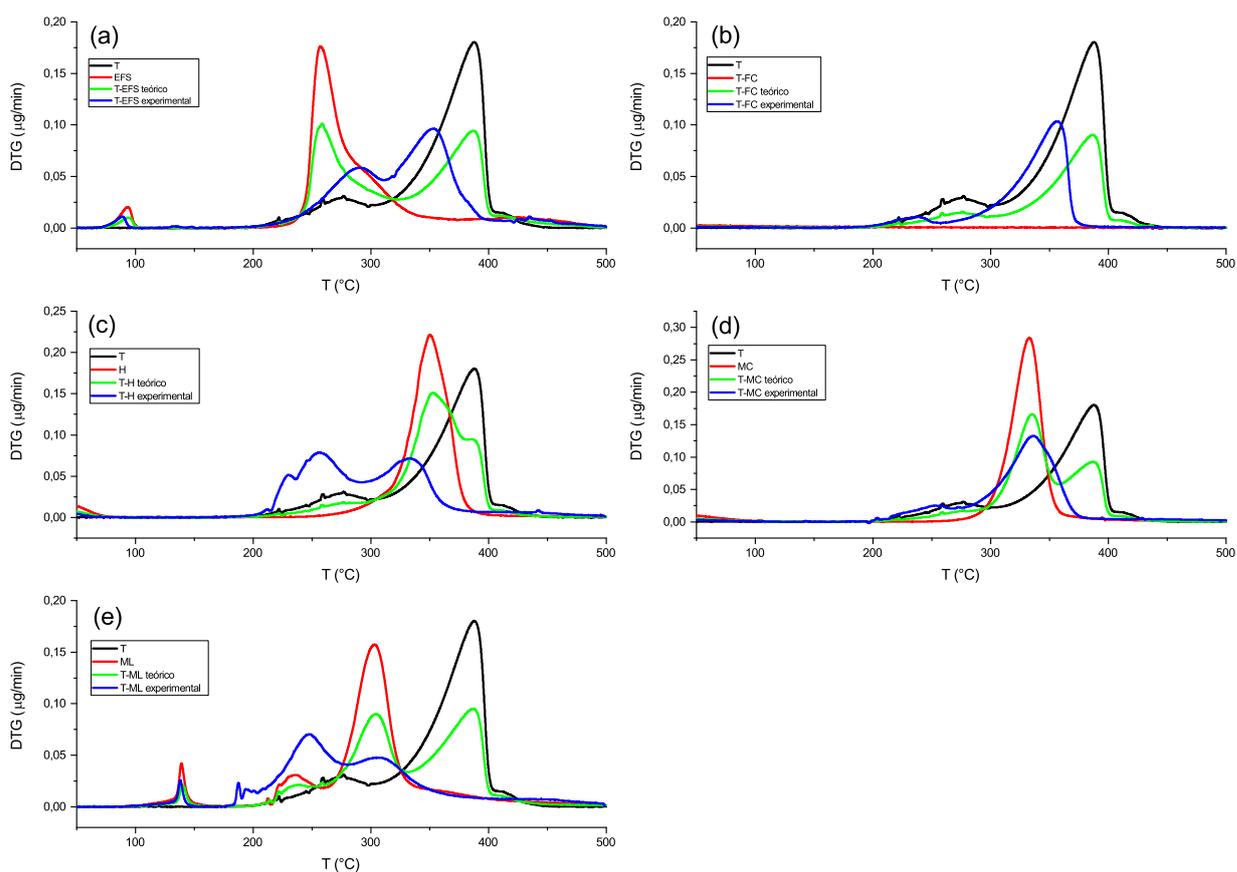


Figura 25: Curvas DTG para o cloridrato de trazodona isolado (T) e para as misturas físicas experimental e teórica com estearil fumarato de sódio (T-EFS) (a), fosfato de cálcio tribásico (T-FC) (b), hipromelose (T-H) (c), celulose microcristalina (T-MC) (d) e lactose monohidratada (T-ML) (e).

Observa-se que as associações que provocaram menos degradação ao fármaco, de acordo

Tabela 4: Comparação entre os valores de  $\Delta$  das curvas DTG com a análise cromatográfica das misturas que passaram pelo aquecimento até a temperatura de  $T_{on-set} - 10^{\circ}\text{C}$ .

Amostras	Área (mAU min)	Porcentagem de fármaco decomposta (%)	$\Delta_{\text{DTG}(T=330\text{a}400^{\circ}\text{C})}$
T	$362,2 \pm 0,8$		
<i>T</i>	$360,9 \pm 0,1$	$0,37 \pm 0,03$	
T-EFS	$278,5 \pm 0,6$	$23,1 \pm 0,2$	0,14
T-FC	$292,0 \pm 0,7$	$19,4 \pm 0,2$	0,52
T-H	$229,7 \pm 0,3$	$36,6 \pm 0,1$	5,47
T-MC	$294,6 \pm 0,7$	$18,7 \pm 0,2$	2,44
T-ML	$207,5 \pm 0,7$	$42,7 \pm 0,3$	3,28

*T* se refere a amostra de fármaco que passou pelo aquecimento de  $T_{on-set} - 10^{\circ}\text{C}$ .

com o doseamento, foram com os excipientes celulose microcristalina, fosfato de cálcio tribásico e estearil fumarato de sódio, por apresentarem 18,7; 19,4 e 23,1% de decomposição do fármaco, respectivamente. Estas três misturas físicas também apresentaram menor diferença entre as áreas das curvas teóricas e experimentais ( $\Delta$ ) nas análises DTG. As misturas que obtiveram menores valores para  $\Delta$ , e desta forma apresentaram comportamento experimental mais semelhante ao previsto pelas curvas teóricas, foram as com estearil fumarato de sódio, fosfato de cálcio tribásico e celulose microcristalina, respectivamente. Deve-se ressaltar que a análise por cromatografia corroborou com os resultados obtidos por meio das curvas TG/DTG, reafirmando a importância da termogravimetria como técnica complementar no estudo de compatibilidade e estabilidade entre fármaco e excipiente.

#### 4.5 ESTUDO CINÉTICO

##### *Método isotérmico*

Para o fármaco isolado (Figura 28(a)) a Equação 7 descreve o comportamento da reta. Desta forma, a  $E_a$  relacionada a primeira etapa de decomposição do cloridrato de trazodona é igual a  $100183,25 \text{ Jmol}^{-1}$ . As isotermas de trabalho utilizadas neste estudo podem ser observadas nas Figura 26.

$$\ln t = 12480,27 \frac{1}{T} - 21,57 \quad (7)$$

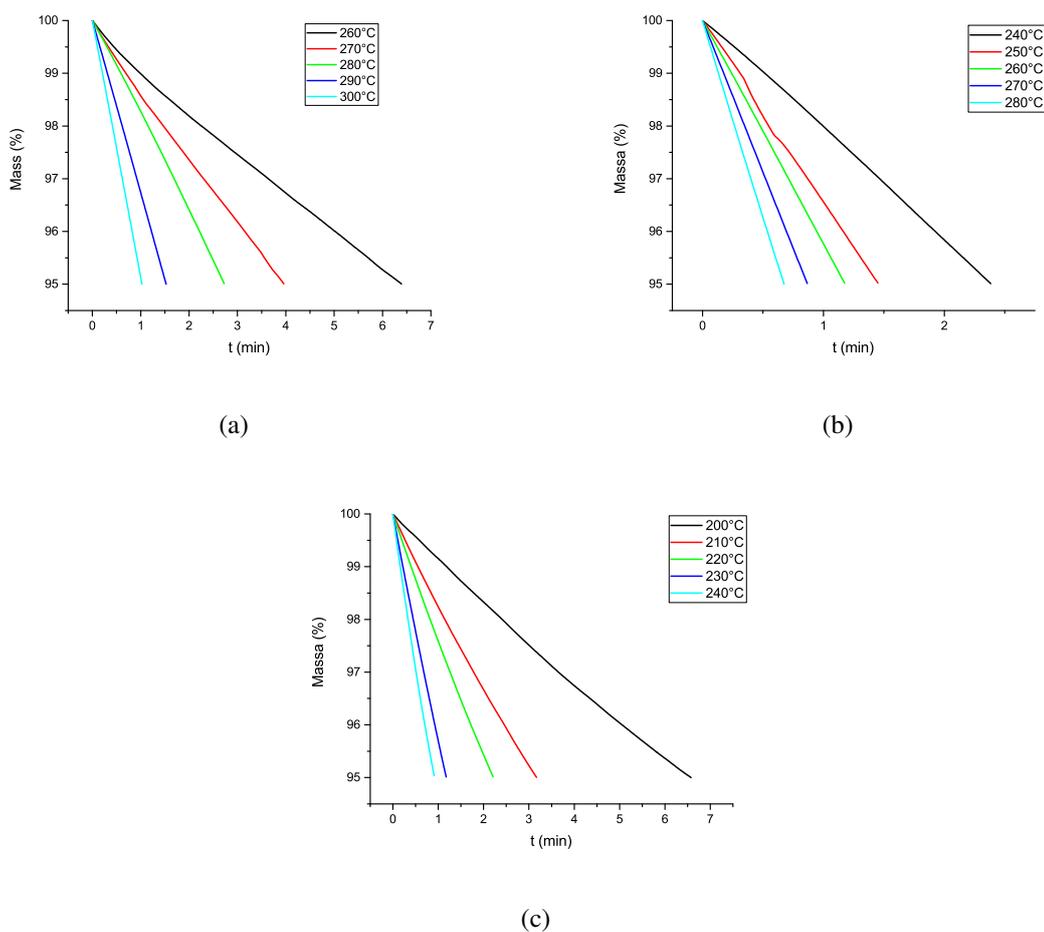


Figura 26: Temperaturas de trabalho para o estudo cinético isotérmico do cloridrato de trazodona isolado (a) e das misturas físicas com estearil fumarato de sódio (b) e lactose monohidratada (c).

Pela Equação 6 tem-se que  $k_{25^{\circ}\text{C}} = 1,25 \times 10^{-10} \text{ min}^{-1}$ . O valor de  $k_1$  utilizado no cálculo desta equação foi obtido por meio do gráfico de  $\ln$  da massa em função do tempo referente a isoterma de  $260^{\circ}\text{C}$ , observado na Figura 27(a).

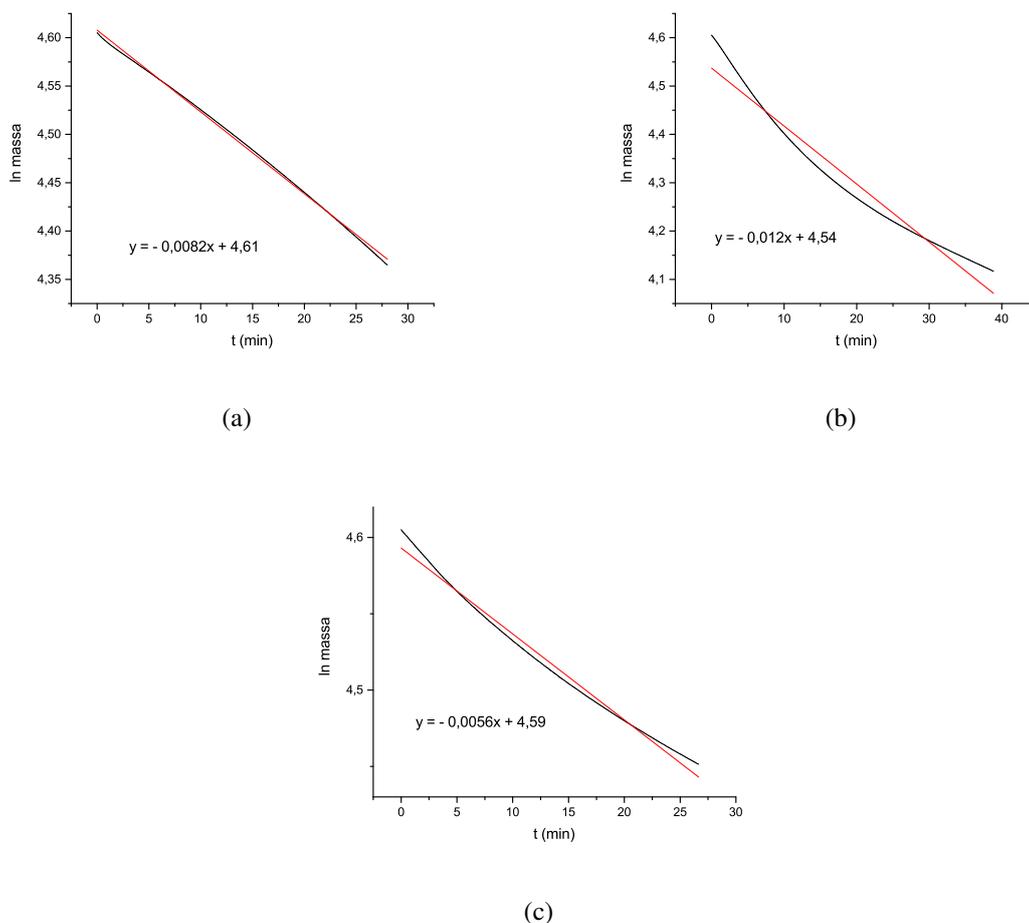


Figura 27: Gráfico de  $\ln$  da massa em função do tempo para a isoterma em  $260^{\circ}\text{C}$  do cloridrato de trazodona,  $R^2 = 0,99$  (a), em  $240^{\circ}\text{C}$  da mistura binária com estearil fumarato de sódio,  $R^2 = 0,96$  (b) e em  $200^{\circ}\text{C}$  da mistura física com lactose monohidratada,  $R^2 = 0,98$  (c), utilizadas na obtenção de  $k_1$ .

Os gráficos de Arrhenius relacionados as misturas binárias indicam um decréscimo na energia de ativação, relacionada a primeira etapa de decomposição do fármaco, na mistura com estearil fumarato de sódio (Figura 28(b)) e um aumento na mistura com lactose monohidratada (Figura 28(c)), evidenciados pelas Equações 8 e 9, respectivamente.

$$\ln t = 9318,99 \frac{1}{T} - 16,68 \quad (8)$$

$$\ln t = 16597,54 \frac{1}{T} - 29,34 \quad (9)$$

Obtiveram-se também as constantes  $k$  a  $25^{\circ}\text{C}$  utilizando a Equação 6, conforme procedimento realizado com o fármaco, para a mistura com estearil fumarato de sódio utilizou-se a isoterma em  $240^{\circ}\text{C}$  (Figura 27 (b)) e para a mistura com lactose monohidratada selecionou-

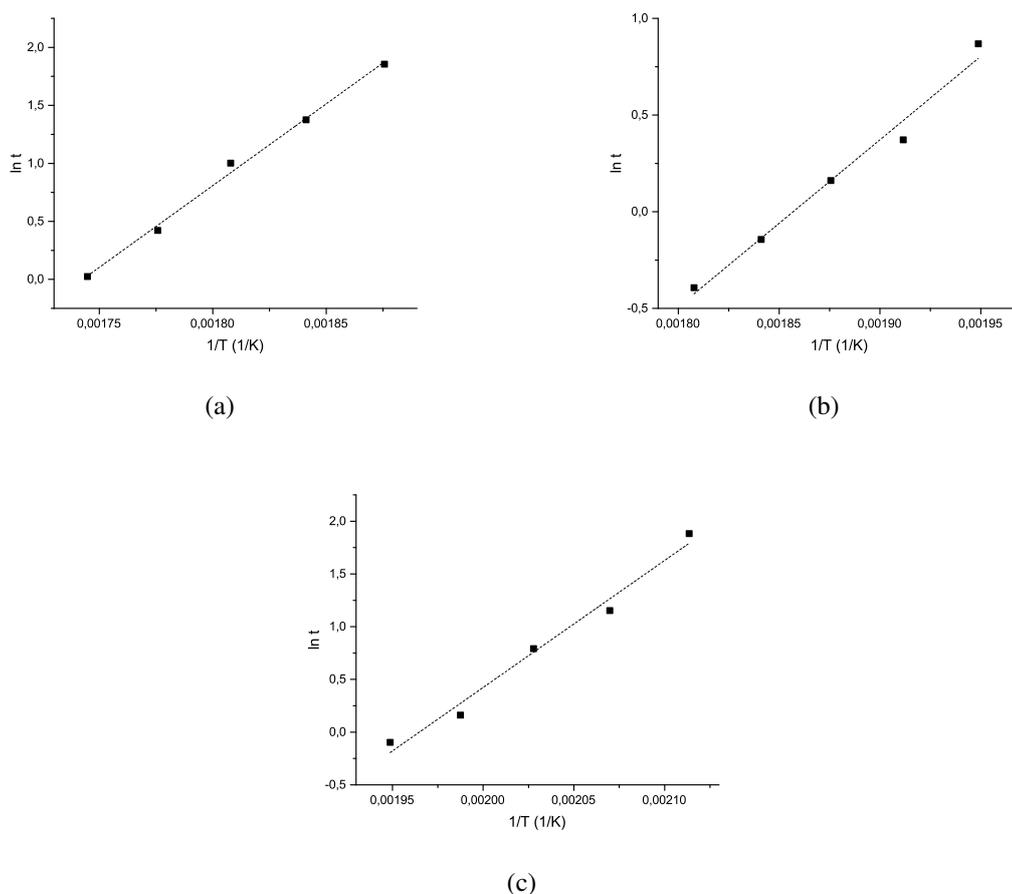


Figura 28: Gráficos de Arrhenius para o cloridrato de trazodona isolado (a) e para as misturas físicas com estearil fumarato de sódio (b) e lactose monohidratada (c).

se a em 200°C (Figura 27(c)). A Tabela 5 compara os parâmetros determinados pelo estudo cinético do cloridrato de trazodona isolado e nas misturas binárias. De acordo com o estudo isotérmico a energia de ativação relacionada a primeira etapa de decomposição do fármaco diminui quando ele está associado ao estearil fumarato de sódio, indicando perda de estabilidade da mistura. Quando associado a lactose monohidratada nota-se aumento na energia de ativação, ocasionando em um acréscimo na estabilidade térmica do cloridrato de trazodona na presença deste excipiente.

#### *Método Dinâmico*

Utilizando os dados provenientes das linhas horizontais  $W$ , traçadas nas curvas TG em diferentes razões de aquecimento em frações  $\alpha$  de decomposição, obteve-se o gráfico de  $\ln \beta$  em função do inverso da temperatura para o fármaco isolado e para as misturas binárias. Para o cloridrato de trazodona (Figura 29), têm-se que  $E_a = 99,15 \text{ kJ mol}^{-1}$ .

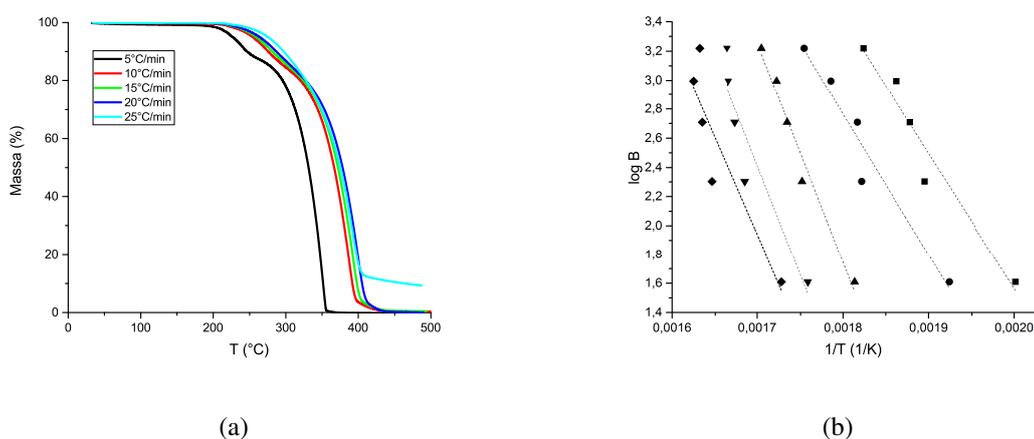


Figura 29: Diferentes razões de aquecimento  $\beta$  (a) e gráfico de  $\log$  de  $\beta$  em função de  $T^{-1}$  (b), de acordo com o método de Ozawa, para o fármaco cloridrato de trazodona.

Para as misturas binárias contendo estearil fumarato de sódio (Figura 30) e lactose monohidratada (Figura 31) obtiveram-se valores de energia de ativação iguais a  $115,06 \text{ kJ mol}^{-1}$  e  $149,19 \text{ kJ mol}^{-1}$ , respectivamente.

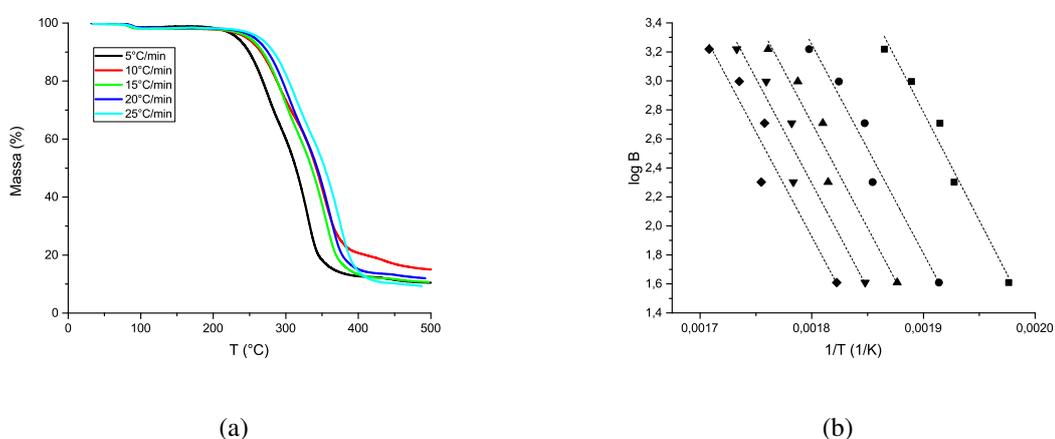


Figura 30: Diferentes razões de aquecimento  $\beta$  (a) e gráfico de  $\log$  de  $\beta$  em função de  $T^{-1}$  (b), de acordo com o método de Ozawa, para o cloridrato de trazodona em associação com o estearil fumarato de sódio.

Associado à lactose monohidratada o fármaco teve sua energia de ativação,  $E_a$ , aumentada em 50,47% no estudo cinético dinâmico e em 32,99% no caso do estudo cinético isotérmico. Deste modo pode-se afirmar que a associação com este excipiente aumentou a estabilidade térmica do cloridrato de trazodona de acordo com os métodos isotérmico e dinâmico.

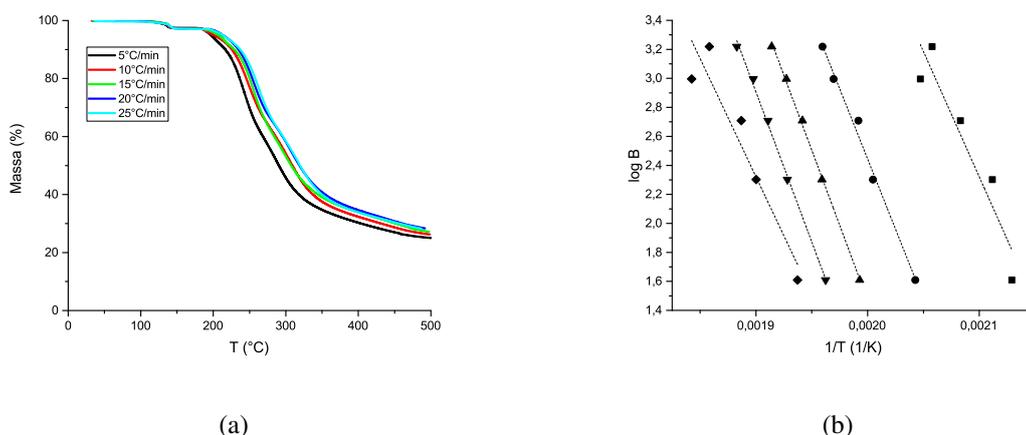


Figura 31: Diferentes razões de aquecimento  $\beta$  (a) e gráfico de  $\log$  de  $\beta$  em função de  $T^{-1}$  (b), de acordo com o método de Ozawa, para o cloridrato de trazodona em associação com a lactose monohidratada.

Quando o cloridrato de trazodona esteve associado ao estearil fumarato de sódio sua energia de ativação,  $E_a$ , aumentou em 16,05% no estudo cinético dinâmico e diminuiu em 25,33% no estudo cinético isotérmico.

Tabela 5: Parâmetros cinéticos do fármaco cloridrato de trazodona (T) e das misturas binárias com estearil fumarato de sódio (T-EFS) e lactose monohidratada (T-ML), obtidos pelo método isotérmico  $E_a$  e  $k_{25^\circ\text{C}}$ . E pelo método dinâmico ( $E_{aD}$ ).

Amostra	$E_a$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$E_{aD}$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$k_{25^\circ\text{C}}$ (min <sup>-1</sup> )
T	103,76	99,15	$1,25 \times 10^{-10}$
T-EFS	77,48	115,06	$2,14 \times 10^{-8}$
T-ML	137,99	149,19	$4,32 \times 10^{-12}$

A divergência entre os comportamentos apontados pelos métodos dinâmico e isotérmico para a mistura contendo estearil fumarato de sódio pode ser explicada levando em consideração uma limitação do método de Ozawa, pois o erro proveniente deste método é menor que 1% nos intervalos de  $31 < x_m < 47$  e maior que 3% quando  $x_m < 25$  ou  $x_m > 100$ . Para verificar valores de  $x_m$  para cada  $W$  utilizou-se a expressão  $x_m = \frac{E_a}{RT_m}$ , em que  $T_m$  corresponde a temperatura média das retas horizontais ( $W$ )<sup>41,45,60</sup>. A Tabela 6 compara os valores de  $x_m$  referentes as misturas binárias, percebe-se que os valores para a mistura com lactose monohidratada se aproximam mais do intervalo  $31 < x_m < 47$ .

Tabela 6: Valores de  $x_m$  referentes as misturas binárias com estearil fumarato de sódio (T-EFS) e lactose monohidratada (T-ML).

Amostra	$x_m(\alpha = 5\%)$	$x_m(\alpha = 10\%)$	$x_m(\alpha = 15\%)$	$x_m(\alpha = 20\%)$	$x_m(\alpha = 25\%)$
T-EFS	24,11	24,53	24,92	25,32	27,16
T-ML	29,19	37,73	38,34	36,69	34,29

Desta forma, o erro envolvendo a proposição de Ozawa para a mistura com estearil fumarato de sódio influencia diretamente na divergência entre os métodos isotérmico e dinâmico para esta mistura.

## 5 CONCLUSÃO

O cloridrato de trazodona é um fármaco estável até aproximadamente 230°C, já que poucas alterações foram notadas quando este princípio ativo foi exposto as condições de estresse estabelecidas. Utilizando-se das análises térmicas em conjunto com análises de espectroscopia de absorção na região do infravermelho pode-se concluir que o cloridrato de trazodona apresenta possíveis problemas de estabilidade/compatibilidade com os excipientes avaliados e que estão presentes na formulação dos medicamentos genérico e referência.

Pelas curvas TG/DTA e TG/DTG observam-se alterações nos padrões de decomposição do fármaco, quando este esteve associado aos excipientes estudados no trabalho. O deslocamento de eventos energéticos e de decomposição, assim como a diminuição de intensidade das curvas DTG indicam perda de estabilidade do cloridrato de trazodona nas misturas físicas.

Em concordância com as análises termogravimétricas, as curvas DSC indicam incompatibilidades com os excipientes. No caso das misturas físicas com estearil fumarato de sódio, celulose microcristalina e lactose monohidratada nota-se o desaparecimento do pico de fusão referente ao fármaco; com a prevalência de eventos térmicos característicos dos excipientes. As associações com fosfato de cálcio tribásico e hipromelose resultaram em deslocamentos em  $T_{on-set}$ , adiantando assim o evento de fusão/decomposição do fármaco.

Do mesmo modo das análises térmicas, o doseamento utilizando a técnica de cromatografia, indica que existem interações químicas entre o princípio ativo e os excipientes estudados, evidenciados pela decomposição do cloridrato de trazodona presente nas misturas, quando expostos a uma temperatura de estresse. Portanto, os excipientes que menos interagiram com o fármaco, de acordo com as análises térmicas e o doseamento por cromatografia, foram o estearil fumarato de sódio, o fosfato de cálcio tribásico e a celulose microcristalina.

Pelo estudo cinético conclui-se que a lactose monohidratada aumentou a energia de ativação ( $E_a$ ), relacionada a primeira etapa de decomposição do fármaco, em 50,47%, no estudo dinâmico e em 32,99% no estudo isotérmico. O aumento da estabilidade térmica reflete na constante de degradação do fármaco a temperatura ambiente,  $k_{25^\circ\text{C}}$ , que se mostrou menor na presença deste excipiente. Associado ao estearil fumarato de sódio, o cloridrato de trazodona teve sua energia de ativação aumentada em 16,05% de acordo com o método dinâmico e diminuída em 25,33% conforme o método isotérmico. No caso desta mistura uma limitação envolvendo o modelo de Ozawa ocasionou na divergência entre os métodos. Pelo estudo cinético isotérmico nota-se ainda um aumento na constante  $k_{25^\circ\text{C}}$ , indicando menor estabilidade térmica deste fármaco quando associado ao estearil fumarato de sódio.

Em suma, pode-se destacar que as análises TG/DTG/DTA e DSC podem ser utilizadas como ferramentas complementares no estudo de estabilidade e compatibilidade entre fármacos e excipientes. Se apresentando como alternativa rápida e confiável, visto que os resultados obtidos por estas técnicas foram fomentados pela técnica de cromatografia, geralmente utilizada nestes estudos.

## Referências Bibliográficas

1. ISTILLI, P. T. et al. Antidepressants: knowledge and use among nursing students. *Revista latino-americana de enfermagem*, SciELO Brasil, v. 18, n. 3, p. 421–428, 2010.
2. USALA, T. et al. Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, Elsevier, v. 18, n. 1, p. 62–73, 2008.
3. YAMADERA, H. et al. Effects of trazodone hydrochloride and imipramine on polysomnography in healthy subjects. *Psychiatry and clinical neurosciences*, Wiley Online Library, v. 52, n. 4, p. 439–443, 1998.
4. GAO, K. et al. Correlation between depression/anxiety symptom severity and quality of life in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, v. 244, n. April 2018, p. 9–15, 2019.
5. CLEVELAND, H.-R. et al. Association of lay beliefs about causes of depression with social distance. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Wiley Online Library, v. 128, n. 5, p. 397–405, 2013.
6. RETHORST, C. et al. Effects of depression, metabolic syndrome, and cardiorespiratory fitness on mortality: results from the cooper center longitudinal study. *Psychological medicine*, Cambridge University Press, v. 47, n. 14, p. 2414–2420, 2017.
7. DONAREN. Bula de remédio. *Apsen Farmacêutica S/A*, Responsável técnico Alexandre Tachibana Pinheiro, Santo Amaro - SP Brasil, 2016.
8. FIORENTINI, A. et al. Efficacy of oral trazodone slow release following intravenous administration in depressed patients: a naturalistic study. *Rivista di Psichiatria*, v. 53, n. 5, p. 261–266, 2018.
9. LEDETI, I. et al. Instrumental analysis of potential lovastatin excipient interactions in preformulation studies. *Rev. Chim.-Bucharest*, v. 66, p. 879–882, 2015.
10. ABRANTES, C. G.; DUARTE, D.; REIS, C. P. An overview of pharmaceutical excipients: safe or not safe? *Journal of pharmaceutical sciences*, Elsevier, v. 105, n. 7, p. 2019–2026, 2016.
11. OLIVEIRA, M. A. et al. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Quim Nova*, v. 34, n. 7, p. 1224–30, 2011.
12. MARIAN, E. et al. Compatibility study between simvastatin and excipients in their physical mixtures. *spectroscopy (FTIR)*, v. 10, p. 17, 2015.
13. FELIX, F. S. et al. Thermal behavior study and decomposition kinetics of salbutamol under isothermal and non-isothermal conditions. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, Springer, v. 95, n. 3, p. 877–880, 2009.
14. BERTOL, C. et al. Thermal decomposition kinetics and compatibility studies of primaquine under isothermal and non-isothermal conditions. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, Akadémiai Kiadó, co-published with Springer Science+ Business Media BV, v. 102, n. 1, p. 187–192, 2009.

15. SALAMA, N. N.; MOHAMMAD, M. A.; FATTAH, T. A. Thermal behavior study and decomposition kinetics of amisulpride under non-isothermal and isothermal conditions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer, v. 120, n. 1, p. 953–958, 2015.
16. AGRAHARI, V. et al. Evaluation of degradation kinetics and physicochemical stability of tenofovir. *Drug testing and analysis*, Wiley Online Library, v. 7, n. 3, p. 207–213, 2015.
17. NETO, H. S.; MATOS, J. do R. Compatibility and decomposition kinetics studies of prednicarbate alone and associated with glyceryl stearate. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, Springer, v. 103, n. 1, p. 393–399, 2011.
18. DANIEL, P. et al. Caracterização no estado sólido e compatibilidade farmacêutica de cloridrato de ziprasidona. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 36, n. 4, 2015.
19. MATOS, J. et al. Kinetics of ambuphylline decomposition studied by the incremental isoconversional method. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer, v. 123, n. 2, p. 1031–1036, 2016.
20. KHOUZAM, H. R. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgraduate medicine*, Taylor & Francis, v. 129, n. 1, p. 140–148, 2017.
21. MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. d. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, SciELO Brasil, v. 21, p. 24–40, 1999.
22. SAIZ-RODRÍGUEZ, M. et al. Pharmacogenetics of trazodone in healthy volunteers: association with pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *Pharmacogenomics, Future Medicine*, v. 18, n. 16, p. 1491–1502, 2017.
23. TRAZODONA, C. de. Bula de remédio. *EMS Farmacêutica S/A*, Responsável técnico Ranoel Caza de Dio, Hortolândia - SP Brasil, 2016.
24. CHIRIAC, A. P. et al. The influence of excipients on physical and pharmaceutical properties of oral lyophilisates containing a pregabalin-acetaminophen combination. *Expert opinion on drug delivery*, Taylor & Francis, v. 14, n. 5, p. 589–599, 2017.
25. VERONEZ, I. P. et al. Characterization and compatibility study of desloratadine. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer, v. 115, n. 3, p. 2407–2414, 2014.
26. MENDONÇA, C. M. S. de et al. Thermal compatibility between hydroquinone and retinoic acid in pharmaceutical formulations. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer, v. 115, n. 3, p. 2277–2285, 2014.
27. CHADHA, R.; BHANDARI, S. Drug–excipient compatibility screening role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, Elsevier, v. 87, p. 82–97, 2014.
28. ANSEL, H. C. A. L. *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 2215 Constitution Avenue, NW, Washington, DC 20037-2985, USA: American Pharmacists Association, 2009. (978 1 58212 135 2, v. 6).
29. SOARES-SOBRINHO, J. L. et al. A preformulation study of a new medicine for chagas disease treatment: physicochemical characterization, thermal stability, and compatibility of benznidazole. *Aaps Pharmscitech*, Springer, v. 11, n. 3, p. 1391–1396, 2010.

30. THIRUNAHARI, S. et al. Conformational polymorphism of tolbutamide: A structural, spectroscopic, and thermodynamic characterization of burger's forms i–iv. *Journal of pharmaceutical sciences*, Wiley Online Library, v. 99, n. 7, p. 2975–2990, 2010.
31. BERGESE, P. et al. Microstructural investigation of nimesulide–crospovidone composites by x-ray diffraction and thermal analysis. *Composites science and technology*, Elsevier, v. 63, n. 8, p. 1197–1201, 2003.
32. GAO, R. et al. Study of stability and drug-excipient compatibility of estradiol and pharmaceutical excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer, v. 120, n. 1, p. 839–845, 2015.
33. GAO, R. et al. Compatibility of medroxyprogesterone acetate and pharmaceutical excipients through thermal and spectroscopy techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer, v. 117, n. 2, p. 731–739, 2014.
34. GIOLITO, I.; IONASHIRO, M. Nomenclatura em análise termica–parte ii. *Cerâmica*, v. 34, n. 225, p. 163–4, 1988.
35. PEARCE, E. M. *Thermal characterization of polymeric materials*. San Diego, CA, USA: Academic Press, 1997.
36. YOSHIDA, M. et al. Thermal characterization of lovastatin in pharmaceutical formulations. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, Akadémiai Kiadó, co-published with Springer Science+ Business Media BV, v. 106, n. 3, p. 657–664, 2011.
37. RODRÍGUEZ-SPONG, B. et al. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Advanced drug delivery reviews*, Elsevier, v. 56, n. 3, p. 241–274, 2004.
38. III, W. W. P.; ELIE, S. C.; MATZGER, A. J. Polymorphism in carbamazepine cocrystals. *Crystal Growth and Design*, ACS Publications, v. 8, n. 1, p. 14–16, 2008.
39. DANIEL, J. S. P. et al. Risperidone–solid-state characterization and pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques. *Thermochimica acta*, Elsevier, v. 568, p. 148–155, 2013.
40. CIDES, L. et al. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Akadémiai Kiadó, co-published with Springer Science+ Business Media BV, v. 84, n. 2, p. 441–445, 2006.
41. OZAWA, T. A new method of analyzing thermogravimetric data. *Bulletin of the chemical society of Japan*, The Chemical Society of Japan, v. 38, n. 11, p. 1881–1886, 1965.
42. RODANTE, F.; CATALANI, G.; VECCHIO, S. Kinetic analysis of single or multi-step decomposition processes; limits introduced by statistical analysis. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, Springer, v. 68, n. 2, p. 689, 2002.
43. GHADERI, F. et al. Evaluation of activation energy conformity derived from model-free non-isothermal predictions and arrhenius isothermal results. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer, v. 130, n. 3, p. 1417–1427, 2017.

44. RODANTE, F. et al. Application of ta and kinetic study to compatibility and stability problems in some commercial drugs. remarks on statistical data. *J. Therm. Anal.*, Akadémiai Kiadó, co-published with Springer Science+ Business Media BV, v. 66, n. 1, p. 155–178, 2001.
45. FLYNN, J. H.; WALL, L. A. A quick, direct method for the determination of activation energy from thermogravimetric data. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Letters*, Wiley Online Library, v. 4, n. 5, p. 323–328, 1966.
46. DOYLE, C. D. Kinetic analysis of thermogravimetric data. *Journal of applied polymer science*, Wiley Online Library, v. 5, n. 15, p. 285–292, 1961.
47. SHAMSIPUR, M. et al. Thermal stability and decomposition kinetic studies of acyclovir and zidovudine drug compounds. *AAPS PharmSciTech*, Springer, v. 14, n. 1, p. 287–293, 2013.
48. ÁVILA, S. G. de; LOGLI, M. A.; MATOS, J. R. Kinetic study of the thermal decomposition of monoethanolamine (mea), diethanolamine (dea), triethanolamine (tea) and methyldiethanolamine (mdea). *International Journal of Greenhouse Gas Control*, Elsevier, v. 42, p. 666–671, 2015.
49. MOHAMED, M. A.; ATTIA, A. K. Thermal behavior and decomposition kinetics of cinnarizine under isothermal and non-isothermal conditions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer, v. 127, n. 2, p. 1751–1756, 2017.
50. BIDLINGMEYER, B. A. *Practical HPLC methodology and applications*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 1992.
51. AGOSTINI, M. et al. Rapid, hydrolysis-free, dilute-and-shoot method for the determination of buprenorphine, norbuprenorphine and their glucuronides in urine samples using uhplc-ms/ms. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, Elsevier, v. 166, p. 236–243, 2019.
52. DELTOMBE, O. et al. Development and validation of an ultra-high performance liquid chromatography high resolution mass spectrometry method for the quantification of total and free teicoplanin in human plasma. *Clinical Biochemistry*, Elsevier, n. September 2018, p. 1–9, 2019.
53. ELKINS, A. C. et al. Development of a validated method for the qualitative and quantitative analysis of cannabinoids in plant biomass and medicinal cannabis resin extracts obtained by super-critical fluid extraction. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, Elsevier B.V, v. 1109, p. 76–83, 2019.
54. MARIN, A. et al. Validation of a hplc quantification of acetaminophen, phenylephrine and chlorpheniramine in pharmaceutical formulations: capsules and sachets. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, Elsevier, v. 29, n. 4, p. 701–714, 2002.
55. SKOOG, D. A. et al. *Fundamentos da Química Analítica*. São Paulo-SP: Editora Thomson, 2006.
56. DYER, J. R. *Applications of Absorption Spectroscopy of Organic Compounds*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, Inc, 1969.

57. KAUSS, T. et al. Preformulation studies of ceftriaxone for pediatric non-parenteral administration as an alternative to existing injectable formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Elsevier, v. 104, p. 382–392, 2017.
58. ALVES-SILVA, I. et al. Preformulation studies of itraconazole associated with benznidazole and pharmaceutical excipients. *Thermochimica acta*, Elsevier, v. 575, p. 29–33, 2014.
59. SINKO, P. M. *Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Philadelphia - PA: Lippincott USA: Williams and Wilkins, 2011.
60. FLYNN, J. The isoconversional method for determination of energy of activation at constant heating rates: corrections for the Doyle approximation. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Akadémiai Kiadó, co-published with Springer Science+ Business Media BV, v. 27, n. 1, p. 95–102, 1983.
61. ABOULKAS, A.; HARFI, K. E. Study of the kinetics and mechanisms of thermal decomposition of Moroccan tarfaya oil shale and its kerogen. *Oil Shale*, v. 25, n. 4, 2008.
62. FREIRE, F. D. et al. Compatibility study between chlorpropamide and excipients in their physical mixtures. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, Springer, v. 97, n. 1, p. 355, 2009.
63. TITA, D. et al. Compatibility study of the acetylsalicylic acid with different solid dosage forms excipients. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, Springer, v. 112, n. 1, p. 407–419, 2013.
64. ALI, F. et al. Physicochemical characterization and compatibility study of roflumilast with various pharmaceutical excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer, v. 130, n. 3, p. 1627–1641, 2017.
65. FILLERS, J. P.; HAWKINSON, S. W. The structure of 2-{3-[4-(m-chlorophenyl)-1-piperazinyl] propyl}-s-triazolo [4, 3-a] pyridin-3 (2h)-one hydrochloride, trazodone hydrochloride. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, International Union of Crystallography, v. 35, n. 2, p. 498–500, 1979.
66. ROWE, R. C.; SHESKEY, P.; QUINN, M. *Handbook of pharmaceutical excipients*. [S.l.]: Libros Digitales-Pharmaceutical Press, 2009.
67. LUDVIGSSON, J. W. et al. Degradation caused by incompatibility between sodium stearyl fumarate (pruv) and azd7986 in the drug product. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, Elsevier, v. 158, p. 82–87, 2018.
68. JÚLIO, T. A. et al. Compatibility of sildenafil citrate and pharmaceutical excipients by thermal analysis and lc–uv. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, Springer, v. 111, n. 3, p. 2037–2044, 2013.
69. REGULSKA, K. et al. How to stabilize cilazapril-containing solid dosage forms? the optimization of a final drug formulation. *Arabian Journal of Chemistry*, Elsevier, v. 10, n. 3, p. 378–388, 2017.

70. JÚLIO, T. A. et al. Compatibility and stability of valsartan in a solid pharmaceutical formulation. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, SciELO Brasil, v. 49, n. 4, p. 645–651, 2013.
71. PEREIRA, M. et al. Compatibility study between chitosan and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Springer, v. 116, n. 2, p. 1091–1100, 2014.
72. MURA, P. et al. Utilization of differential scanning calorimetry as a screening technique to determine the compatibility of ketoprofen with excipients. *International Journal of Pharmaceutics*, Elsevier, v. 119, n. 1, p. 71–79, 1995.
73. KURMI, M. et al. Stability behaviour of antiretroviral drugs and their combinations. 9: Identification of incompatible excipients. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, Elsevier, v. 166, p. 174–182, 2019.