

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
FARMANGUINHOS

ANA PAULA DOS SANTOS MATOS

**ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-
EXCIPIENTE E SUA IMPORTÂNCIA NO
DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES
FARMACÊUTICAS**

RIO DE JANEIRO
2013

ANA PAULA DOS SANTOS MATOS

**ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-
EXCIPIENTE E SUA IMPORTÂNCIA NO
DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES
FARMACÊUTICAS**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas. Sob a orientação da Dra. Alessandra Lifitch Viçosa

Rio de Janeiro

2013

M425e

Matos, Ana Paula

Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente e sua importância no desenvolvimento de formulações farmacêuticas.
/ Ana Paula Matos - Rio de Janeiro 2013

xii.80 f.; 30cm.

Orientadora: Prof^a. Dra. Alessandra Lifstitch Viçosa

Monografia (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2012.

Bibliografia: f. 62-74

1. Compatibilidade fármaco-excipiente. 2. Análise térmica. 3. Interações físico-químicas. 4. Reações de degradação. I. Título.

CDD 615.1

ANA PAULA DOS SANTOS MATOS

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Alessandra Lifitch Viçosa
Doutora em Ciência e Tecnologia de Polímeros

BANCA EXAMINADORA

PhD, Alessandra Lifitch Viçosa, Farmanguinhos/FIOCRUZ

Msc. Camila Monteiro Siqueira, IFRJ/UFRJ

Msc. Rafael Cardoso Seiceira, Farmanguinhos/FIOCRUZ

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e amiga, Dra. Alessandra Viçosa, pelo carinho, atenção e paciência;

À minha família pelo apoio e compreensão em mais essa etapa;

Aos meus amigos do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica de Farmanguinhos pelo apoio e carinho;

À Farmanguinhos e a FIOCRUZ pela oportunidade oferecida para eu aprimorar meus conhecimentos.

RESUMO

O desenvolvimento de uma formulação apropriada exige considerar as características físicas, químicas e biológicas de todos os componentes utilizados em sua composição. Uma forma de analisar as interações físico-químicas entre fármacos e excipientes é o estudo de compatibilidade. Este estudo permite a seleção dos componentes e de suas quantidades para o desenvolvimento de uma formulação eficaz e segura através da análise de misturas físicas de um fármaco com excipiente(s). Esta monografia teve por objetivo uma revisão bibliográfica com enfoque na identificação dos estudos de compatibilidade descritos na literatura dos últimos 12 anos. Os resultados mostraram um número pequeno de estudos envolvendo esse tema na área farmacêutica, sendo a maioria dos estudos realizados através de misturas binárias (1:1) fármaco-excipiente. Normalmente, essas misturas são avaliadas por análise térmica (calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria) com a utilização de técnicas complementares (difração de raio-X de pó, espectroscopia de infravermelho, cromatografia líquida de alta eficiência e microscopia) para a confirmação das possíveis interações identificadas pela análise térmica. Algumas metodologias contemplam estudos de estabilidade destas misturas em condições aceleradas de temperatura e umidade em materiais de embalagem diversos, o que dificulta, de certa forma, a reprodução dos experimentos. A reação de Maillard envolvendo interações com a lactose e as interações entre vários fármacos e o estearato de magnésio foram as mais citadas durante a revisão. Portanto, o estudo de compatibilidade fármaco-excipiente desempenha um papel fundamental para o entendimento das interações e incompatibilidades físico-químicas das formulações farmacêuticas. Porém, é necessária uma maior harmonização dos estudos em termos metodológicos e a realização de mais estudos para que, futuramente, existam mais dados a fim de se evitar as incompatibilidades que promovam inatividades ou degradações do fármaco quando combinados com os excipientes.

Palavras chaves: compatibilidade fármaco-excipiente, análise térmica, interações físico-químicas, reações de degradação.

ABSTRACT

The development of an appropriate pharmaceutical product requires considerate physical, chemical and biological characteristics of all components that was used in one formulation. One way to analyse the physico-chemical interactions between active pharmaceutical ingredient (API) and excipients is the compatibility study. This study allows the right selection of components and quantity for safety and effective formulation development through physical mixtures analysis. The aim of this work is a review focused on identifying compatibility studies described in literature in the last 12 years. The results showed that there are a few number of articles about this topic in pharmaceutical area, being the most of the studies realized through binaries mixtures (1:1) drug-excipient. Typically, these mixtures are analyzed through thermal analysis (differential scanning calorimetry and thermogravimetry) with application of complementary techniques (powder X-ray diffraction, infrared spectroscopy, high efficiency liquid chromatography and microscopy) for confirmation of the possible interactions found in thermal analysis. Some methodologies contemplate stability study of these mixtures in accelerate conditions of temperature and moisture in different package, which interferes the reproductibility of the experiments. The Maillard reaction involving the interaction with lactose and interactions with many drugs and magnesium stearate were the most cited in this review. So, the drug-excipient compatibility studies carry out a fundamental role in the understanding of incompatibilities and physico-chemical interactions in pharmaceutical formulations. However, it is necessary more methodological harmonization and more studies to avoid incompatibilities that results in drug inactivation or degradation when combined with excipients

Keywords: compatibility study, thermal analysis, physico-chemical interactions, degradation reactions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fatores que afetam a compatibilidade fármaco-excipientes.....	14
Figura 2	Primeiro estágio da reação de Maillard.....	21
Figura 3	Diferentes tipos de estudo de compatibilidade.....	24
Figura 4	Esquema de blocos das partes de um equipamento de calorimetria exploratória diferencial.....	31
Figura 5	Resultado de uma análise de DSC do estudo de compatibilidade da hidroclorotiazida.....	32
Figura 6	Desenho detalhado do equipamento de termogravimetria.....	33
Figura 7	Resultado de uma análise de TG do estudo de compatibilidade do captopril.....	34
Figura 8	Esquema de um difratômetro de raio-X de pó.....	35
Figura 9	Resultado de uma análise de DRXP do estudo de compatibilidade do cetoprofeno.....	36
Figura 10	Esquema de um cromatógrafo líquido de alta eficiência.....	37
Figura 11	Esquema de um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier.....	39
Figura 12	Resultado de uma análise de FTIR do estudo de compatibilidade da lamivudina.....	40
Figura 13	Esquema de um microscópio eletrônico de varredura.....	41
Figura 14	Análise de MEV do estudo de compatibilidade da venlafaxina...	42
Figura 15	Perfil gráfico das publicações com enfoque em estudo de compatibilidade.....	45
Figura 16	Tipos de embalagens utilizadas nos estudos de estabilidade das misturas binárias.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Interações mais comumente encontradas.....	20
Tabela 2. Fármacos e técnicas utilizadas para estudo de compatibilidade presentes na literatura no período analisado.....	45
Tabela 3. Estudos de estabilidade das misturas fármaco-excipientes realizados no período de 2000 a 2012.....	51
Tabela 4. Lista de incompatibilidades entre fármaco-excipientes segundo a literatura.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS

SIGLA	DEFINIÇÃO
ATR-IR	Espectroscopia de infravermelho de refletância
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
DRIFT	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier com reflectância difusa
DRXP	Difração de raio-X de pó
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DTA	Análise térmica diferencial
FTIR	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
GS/MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massas
IFA	Insumo farmacêutico ativo
IR	Espectroscopia de infravermelho
IST	Teste de estresse isotérmico
LTA	Análise térmica localizada
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MO	Microscopia ótica
NIR	Espectroscopia de infravermelho proximal
RMN	Ressonância magnética nuclear
TG	Termogravimetria
TG/DTG	Termogravimetria derivada
UV	Espectroscopia de ultravioleta

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	V
RESUMO.....	VI
ABSTRACT.....	VII
LISTA DE FIGURAS.....	VIII
LISTA DE TABELAS.....	IX
LISTA DE ABREVIATURAS.....	X
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivo Geral.....	17
2.2 Objetivos Específicos.....	17
3. JUSTIFICATIVA.....	18
4. METODOLOGIA.....	19
5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	20
5.1 INTERAÇÕES QUÍMICAS ENTRE FÁRMACO- EXCIPIENTES.....	20
5.1.1 Reação de Maillard.....	21
5.1.2 Oxidação.....	22
5.1.3 Hidrólise.....	23
5.1.4 Fotodegradação.....	23
5.2 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE.....	24
5.2.1 Misturas Binárias ou Terciárias.....	24
5.2.2 Miniformulações.....	25
5.2.3 Desenho n-1.....	26
5.3 PREPARAÇÃO DE AMOSTRAS.....	27
5.4 CONDIÇÕES DE ESTOCAGEM.....	28

5.4.1 Estresse Térmico.....	28
5.4.2 Estresse Mecânico.....	29
5.4.3 Estresse Oxidativo.....	29
5.4.4 Umidade ou Atividade de água.....	30
5.5 TÉCNICAS UTILIZADAS NO ESTUDO DE COMPATIBILIDADE...	30
5.5.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	30
5.5.2 Termogravimetria (TG).....	33
5.5.3 Difração de raio-X de pó (DRXP).....	35
5.5.4 Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	37
5.5.5 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	38
5.5.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	41
5.5.7 Demais análises.....	43
5.6 ANÁLISE DOS DADOS BIBLIOGRÁFICOS.....	44
6. CONCLUSÃO.....	61
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
8. ANEXOS.....	75

1.INTRODUÇÃO

Uma formulação farmacêutica é composta, além do fármaco ou insumo farmacêutico ativo (IFA), de vários componentes conhecidos como excipientes (adjuvantes farmacotécnicos) com função farmacêutica variada e especializada. O desenvolvimento de uma formulação apropriada exige considerar as características físicas, químicas e biológicas de todos os componentes utilizados na produção do produto. Uma formulação bem-sucedida de uma forma farmacêutica segura e eficaz depende da seleção cuidadosa dos excipientes que serão adicionados para facilitar a administração, para promover a biodisponibilidade do fármaco e para protegê-lo da degradação (AULTON, 2005, DESAI; SHAIKH; DHARWADKAR, 2003). As formas farmacêuticas sólidas orais, como cápsulas e comprimidos, representam mais de 50% do mercado mundial (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007). O entendimento e controle das características destes insumos em estado sólido, como substâncias puras ou produtos formulados, é parte muito importante do processo de desenvolvimento de novos medicamentos (JINNO *et al.*, 2006). Os estudos de estado sólido envolvem avaliações de propriedades dos materiais tais como: cristalinidade e morfologia; solubilidade e dissolução; ponto de fusão; densidade; higroscopicidade; processabilidade; estabilidade e compatibilidade (BRITAIN, 1995). A caracterização das propriedades superficiais e o estudo do estado sólido são fundamentais para avaliar e garantir o comportamento dos excipientes numa formulação (PIFFERI; SANTORO; PEDRANI, 1999).

Antes de se pensar nos experimentos de formulação para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos novos deve-se fazer uma avaliação minuciosa das características do insumo farmacêutico, seja ele ativo ou não e das influências que impactam na qualidade do medicamento final a ser desenvolvido, na formulação e na via de administração do fármaco analisado (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Os estudos de pré-formulação visam melhorar o entendimento do comportamento do fármaco e do medicamento final objetivando o desenvolvimento de formulações mais

eficazes e seguras (MAXIMILIANO *et al.*, 2010). Entretanto, existe uma prática nas indústrias farmacêuticas nacionais de se negligenciar este estudo, ou de até mesmo ignorá-lo, partindo-se direto para os estudos de formulação e estabilidade em produto formulado para se ganhar tempo no cronograma de lançamento de novos produtos, principalmente, os genéricos.

O estudo de compatibilidade fármaco-excipiente é uma das etapas mais importante do estudo de pré-formulação (TITA *et al.*, 2011a, LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Este é importante para a obtenção de qualidade, segurança e desenvolvimento de uma formulação (LILTORP *et al.*, 2011). Além disso, este estudo é importante para o conhecimento de interações físicas e químicas entre fármacos e excipientes que podem influenciar a natureza química, a estabilidade, a solubilidade, a absorção *in vivo* do fármaco (MURA *et al.*, 1998), a segurança e a eficácia do medicamento (DOUSA *et al.*, 2011). O estudo de compatibilidade permite a seleção ideal dos componentes e de suas quantidades, identificação dos produtos de degradação e compreensão das reações. As interações que afetam a compatibilidade entre os componentes de uma formulação estão mostradas na Figura 1.

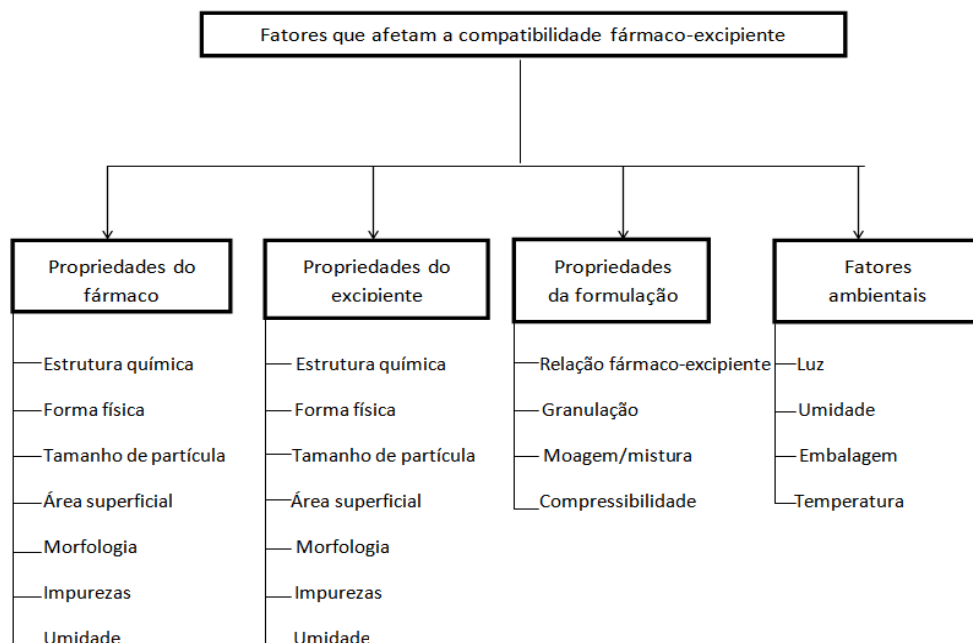


Figura 1 – Fatores que afetam a compatibilidade fármaco-excipiente (adaptado de Schmitt *et al.*, 2001).

A presença de uma interação sólido-sólido não indica, necessariamente, uma incompatibilidade farmacêutica (MURA *et al.*, 1998). Uma incompatibilidade farmacêutica é determinada por uma interação entre um ou mais componentes que altere as propriedades físicas, químicas, microbiológicas ou terapêuticas que comprometam a eficácia da formulação final. Além disso, através da identificação das interações podem-se utilizar estratégias para minimizá-las, caso não seja possível evitá-las (NARANG; RAO; RAGHAVAN, 2009).

Atualmente, o estudo de compatibilidade fármaco-excipiente envolve técnicas de análise térmica, como calorimetria exploratória diferencial (DSC) (THOMAS & NAATH, 2008, OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011). Estas análises são realizadas, porque, se o fármaco for compatível com os excipientes em altas temperaturas, é necessariamente compatível com os mesmos em temperatura ambiente (DESAI; SHAIKH; DHARWADKAR, 2003). A análise por DSC é um método rápido de verificar interações físico-químicas entre os componentes de uma formulação (MURA *et al.*, 1998, DESAI; SHAIKH; DHARWADKAR, 2003). Além disso, esta técnica requer uma quantidade pequena de amostra (LILTROP *et al.*, 2011), o que facilita sua utilização em protocolos de estudos de pré-formulação. Entretanto, a interpretação dos resultados obtidos por esta técnica é complicada (SCHMITT *et al.*, 2001). Outro método de análise térmica, bastante utilizado nos estudos de compatibilidade é a análise termogravimétrica (TGA) (MONAJJEMZADEH *et al.*, 2009a). Além da análise térmica, outras técnicas podem ser empregadas, como técnicas complementares, para a análise de compatibilidade fármaco-excipiente, tais como: Difração de raios-X de pó (DRXP), microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) (TITA *et al.*, 2011a) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (DOUSA *et al.*, 2011).

Para realizar as análises de compatibilidade, é necessário que cada excipiente seja misturado com o fármaco em proporções que estejam de

acordo com a forma farmacêutica final (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). As curvas de DSC das misturas de fármaco-excipiente são comparadas com as curvas de DSC do fármaco e dos excipientes puros (MURA *et al.*, 1998). As curvas de DSC obtidas são analisadas quanto às alterações na faixa de fusão do fármaco, na forma e na área do pico após a mistura dos componentes, o que indica interações ou reações do fármaco com o excipiente analisado (OLIVEIRA *et al.*, 2010). Entretanto, existe invariavelmente alguma alteração na temperatura de transição, na forma e na área dos picos devido à mistura do fármaco com excipiente não sendo considerada alteração danosa. Interações químicas são indicadas pelo aparecimento de novos picos ou pelo alargamento ou alongamento de picos endotérmicos ou exotérmicos (AULTON, 2005).

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

Realizar estudo baseado em revisão bibliográfica, no período de 12 anos (2000 - 2012), destacando as metodologias disponíveis para estudo de compatibilidade fármaco-excipiente e sua importância para o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais.

2.2. Objetivos Específicos

- Realizar busca e compor listagem dos estudos de compatibilidade fármaco-excipiente, encontrados no período de 12 anos, por insumo farmacêutico ativo e metodologias empregadas;
- Realizar busca e compor listagem dos estudos de compatibilidade fármaco-excipiente, encontrados no período de 12 anos, através dos estudos de estabilidade e condição de acondicionamento ou de estocagem; Realizar busca e compor listagem dos estudos de compatibilidade fármaco-excipiente, encontrados no período de 12 anos, que apresentaram relatos de incompatibilidades.

3. JUSTIFICATIVA

Pelo fato de não existir nos compêndios farmacêuticos uma proposta de metodologia padronizada para avaliação da compatibilidade fármaco-excipiente este trabalho é de suma importância como embasamento para a construção de uma proposta de metodologia passível de ser executada pelas áreas de p&d de medicamentos. Desta forma podem garantir a qualidade e segurança das formulações desenvolvidas.

4. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica tem como objetivo buscar e comparar informações contidas em trabalhos já publicados sobre um determinado tema em determinado período de tempo. Este tipo de metodologia é conhecido também como revisão integrativa da literatura.

A revisão integrativa proporciona um entendimento de um tema baseado numa compilação de trabalhos de outros autores (BROOME, 1993) resumizando as conclusões desses trabalhos e fornecendo um estudo abrangente do tema selecionado. A combinação de dados de diversas fontes pode ser complicada sendo necessária uma metodologia sistemática dividida em etapas, como: identificação do tema, busca na literatura, avaliação e análise dos dados obtidos e conclusão (WHITTEMORE e KNALFL, 2005).

No presente trabalho, a metodologia foi qualitativa utilizando a busca bibliográfica para atingir os objetivos propostos e foi baseada em pesquisa exploratória de referências bibliográficas (GIL, 2002).

O processo de busca dos artigos ocorreu por meio do portal Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>) e pelo portal Springerlink (<http://www.springerlink.com>). Os dados foram selecionados e analisados no período de 2000 a 2012 e consistiu em listar os estudos de compatibilidade fármaco-excipiente por insumo farmacêutico ativo e metodologias empregadas, por estudos de estabilidade e condições de armazenamento ou estocagem e por relatos de incompatibilidade.

5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

5.1. Interações químicas entre fármaco-excipientes

As interações químicas mais comumente observadas entre fármacos e excipientes são: hidrólise, isomerização, desidratação, oxidação, fotodegradação e ciclização. Estas interações podem acontecer devido a diversos fatores, como a temperatura, pH, umidade, luz, oxigênio, forma física e tamanho de partícula dos materiais (NARANG, RAO, RAGHAVAN, 2009).

A tabela 1 mostra algumas interações comuns entre fármacos e excipientes.

Tabela 1 – Interações mais comumente encontradas (BHARATE, BHARATE, BAJAJ, 2010).

Grupo funcional (ex. fármaco)	Interação com	Tipo de reação	Referências
Amina primária (ex. aciclovir)	Mono ou dissacarídeos (ex. lactose).	Reação de Maillard	Monajjemzadeh <i>et al.</i> , 2009b
Ésteres (ex. moexipril)	Bases (ex. hidróxido de magnésio).	Hidrólise de éster	Gu <i>et al.</i> , 1990
Lactona (ex. cloridrato de irinotecan)	Bases (ex. hidróxido de magnésio).	Abertura de anel (hidrólise)	Ozdemir, Anilanmert, Pekin, 2005
Carboxila	Bases	Formação de sal	Tong & Zhang, 2006
Álcool (ex. morfina)	Oxigênio	Oxidação	Watternnan <i>et al.</i> , 2002
Sulfidril (ex. captopril)	Oxigênio	Dimerização	Watternnan <i>et al.</i> , 2002
Fenol	Metais	Complexação	Tong & Zhang, 2006
Gelatina	Surfactantes	Desnaturação	Tong & Zhang, 2006

5.1.1- Reação de Maillard

A reação de Maillard é uma reação não enzimática de escurecimento que acontece entre um açúcar e um grupamento amino (QIU *et al.*, 2005). O mecanismo dessa reação é complexo e envolve, aproximadamente, três estágios. O primeiro estágio envolve o chamado rearranjo de Amadori (condensação entre o açúcar e a amina). O segundo estágio ocorre a desidratação e fragmentação do açúcar em elevadas temperaturas e o terceiro estágio, a formação de compostos nitrogenados cíclicos promovendo o escurecimento do material. Um dos produtos do rearranjo de Amadori é uma glicosamina que pode ser utilizada como marcador da reação de Maillard. (MONAJJEMZADEH *et al.*, 2009b). O esquema do primeiro estágio dessa reação está mostrado na Figura 2.

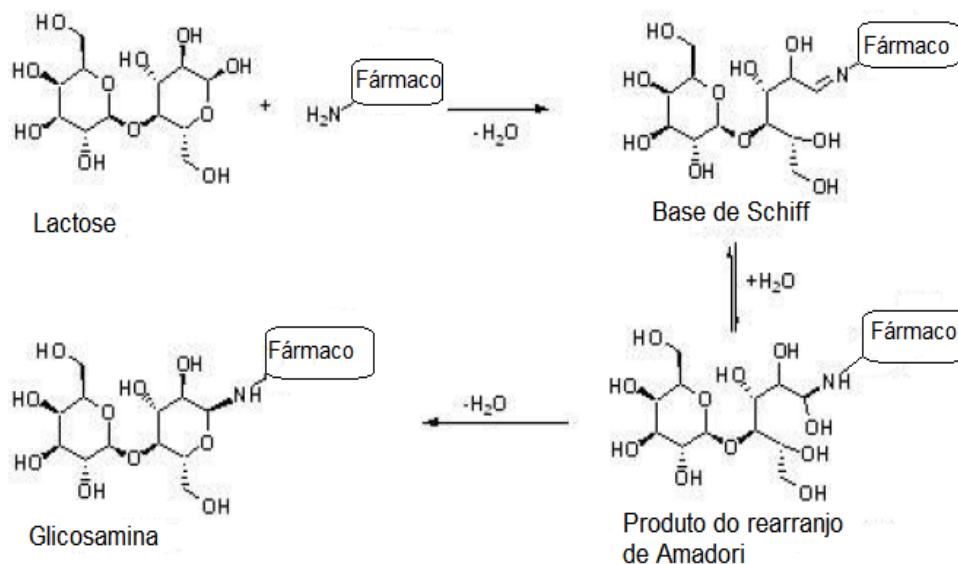


Figura 2 – Primeiro estágio da reação de Maillard (adaptado de BHARATE, BHARATE & BAJAJ, 2010)

Esta reação é muito importante para a indústria farmacêutica, porque uma grande quantidade de fármacos apresenta grupamento amino na sua molécula. Além disso, um dos excipientes mais utilizados no desenvolvimento de formulações sólidas é a lactose, um açúcar reduzido (QIU *et al.*, 2005). Esta combinação pode desencadear a reação de Maillard o que levaria a uma possível inativação do fármaco.

QIU e colaboradores estudaram a cinética da reação de Maillard entre a lactose e a metoclopramida e observaram que a interação entre elas é controlada. Já MONAJJEMZADEH e colaboradores verificaram uma interação entre a lactose e o baclofeno, e identificaram que a reação de Maillard ocorre através da interação física em comprimidos e devido a umidade em grânulos.

5.1.2 – Oxidação

A oxidação acontece em presença de luz, oxigênio e agentes oxidantes. É uma reação de perda de elétrons (AULTON, 2005). Normalmente, a oxidação de um material promove a inativação ou mudança de atuação deste material. Este tipo de reação pode ser resultado de uma incompatibilidade farmacêutica entre um fármaco e um excipiente. A oxidação pode ser evitada através da adição de agentes antioxidantes que atuam em uma formulação farmacêutica proibindo a oxidação do fármaco, através do acondicionamento das formulações prontas em embalagens que funcionem como barreiras evitando o contato de oxigênio e luz e o controle da presença de metais nas formulações que podem ser sensíveis a oxidação (AULTON, 2005).

Um exemplo de reação de oxidação é a exposição de um fármaco a peróxidos como no estudo sobre a interação do cloridrato de raloxifeno com os peróxidos das impurezas da crosprovidona e povidona (HARTAUER *et al.*, 2000). Neste estudo, foi observada que a quantidade de peróxidos, que pode estar presente na crosprovidona e povidona, está diretamente relacionada à quantidade gerada do produto de degradação N-óxido raloxifeno.

5.1.3 – Hidrólise

A hidrólise é uma das reações mais encontradas em estudos de estabilidade dos fármacos. Esta reação ocorre através da presença de água que atua como promotor de interações. As reações hidrolíticas ocorrem mediante ataques nucleofílicos e promovem a degradação do fármaco ou de uma formulação.

A estabilidade de uma formulação pode ser influenciada pela absorção ou perda de água nas condições de umidade proposta por um estudo de compatibilidade (AULTON, 2005).

Marini e colaboradores estudaram a compatibilidade do atenolol com diversos excipientes e verificaram uma possível modificação desse fármaco em contato com a polivinilpirrolidona (PVP) através das interações do fármaco com a água de adsorção do PVP, principalmente se essa mistura (fármaco-excipiente) for exposta a umidade e temperatura altas. Essa interação do atenolol com o PVP foi observada por DSC, MEV e DRXP, porém não foi observada a interação pela técnica de FTIR.

5.1.4 – Fotodegradação

A fotodegradação é um tipo de oxidação que ocorre em presença de luz. As moléculas que são fotossensíveis submetidas à luz, absorvem-na e podem sofrer decomposição, sofrer aquecimento (através do aumento de energia) ou emitir luz em outro comprimento de onda se tornando fosforescente ou fluorescente (AULTON, 2005). A isoniazida em estado sólido torna-se amarela quando exposta a luz sob condições de estresse acelerado de temperatura (40° C) e umidade (75% UR) podendo tornar-se marrom se a exposição for muito prolongada. Esta fotodegradação ocorre tanto na matéria-prima pura quanto em formulações sólidas contendo este fármaco. Porém, a isoniazida em solução não sofre fotodegradação (BHUTANI, 2007).

5.2 – Estudo de compatibilidade

O estudo de compatibilidade fármaco-excipientes pode ser feito através de diferentes desenhos de estudo dependendo do objetivo deste. A Figura 3 mostra os principais desenhos de estudo de compatibilidade.

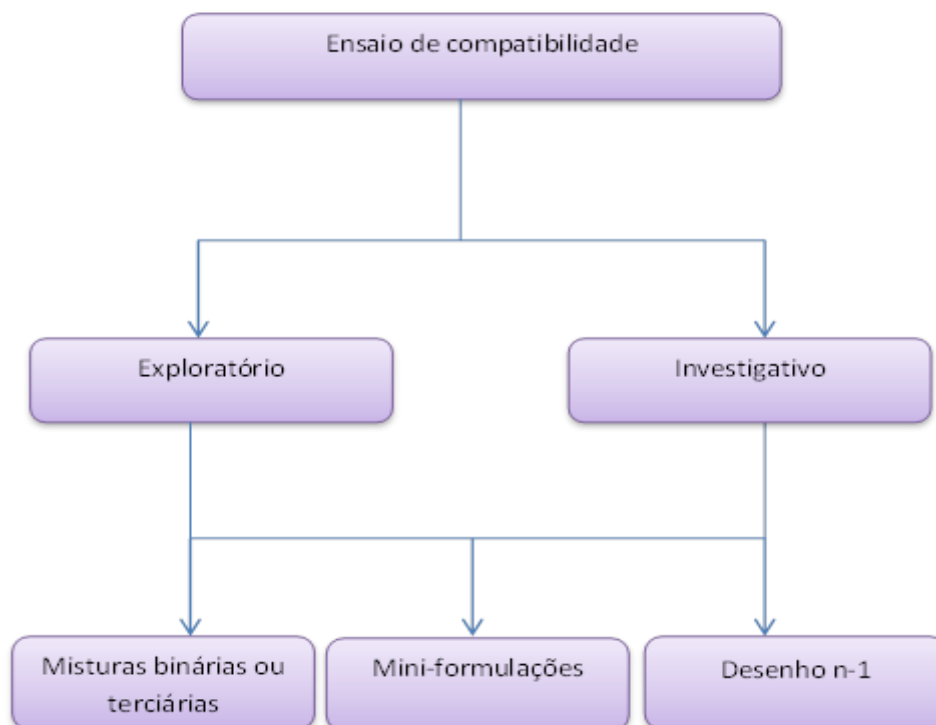


Figura 3 – Diferentes tipos de estudo de compatibilidade (adaptado de NARANG, RAO, RAGHAVAN. 2009).

5.2.1 – Misturas binárias ou terciárias

O estudo de compatibilidade mais tradicional é o que envolve misturas físicas entre os componentes de uma formulação. As misturas binárias são misturas entre o fármaco e um excipiente (diluyente, desintegrante ou lubrificante) e as misturas terciárias podem conter o fármaco, um diluyente e um desintegrante ou lubrificante. Estas misturas são expostas a condições de temperatura e umidade altas por um período determinado de tempo, tendo

como controle o fármaco e os excipientes puros e sob as mesmas condições (NARANG, RAO, RAGHAVAN, 2009).

KUMAR e colaboradores realizaram um estudo de compatibilidade através de misturas binárias do fármaco atenolol e diversos excipientes. Essas misturas foram submetidas a um estudo de estabilidade acelerada (40°C e 75% UR) por 1 mês. As misturas foram analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e espectroscopia de massas e os resultados sugeriram uma possível degradação do fármaco em presença de ácido ascórbico, ácido cítrico e butirato de hidroxianisol (BHA). Já SINGH & NATH analisaram as misturas binárias do fármaco lamivudina por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e submeteram as misturas ao teste de estresse isotérmico por quatro semanas. O acompanhamento do teste de estresse isotérmico (IST) foi realizado por espectroscopia de ultravioleta. Nesse estudo, a mistura de lamivudina e estearato de magnésio apresentou uma pequena interação quando analisado por FTIR, porém esta interação não foi confirmada pelas demais técnicas empregadas (DSC e IST). Portanto, a lamivudina não apresentou interação com os excipientes estudados.

MURA e colaboradores analisaram a compatibilidade do fármaco ibuproxano através de misturas binárias por calorimetria exploratória diferencial sem o estudo de estabilidade acelerada das misturas preparadas. As misturas do ibuproxano com os lubrificantes testados (ácido esteárico, ácido palmítico, polietileno glicol 4000, estearato de magnésio e estearato de cálcio) apresentaram pequenas interações na análise térmica, porém essas possíveis interações não foram confirmadas pelas técnicas de microscopia eletrônica de varredura (MEV) e microscopia de estágio quente (HSM).

5.2.2 – Miniformulações

O estudo de compatibilidade através de miniformulações é normalmente utilizado para estudos envolvendo formulações líquidas como soluções e suspensões. As miniformulações são preparadas com a retirada de um

componente para cada sub-lote preparado para verificar a origem da incompatibilidade. Normalmente, os componentes retirados são os que entram em quantidades menores e podem ser facilmente trocados por outros, como, por exemplo, corantes e flavorizantes (NARANG, RAO, RAGHAVAN, 2009).

VALIÉRE e colaboradores analisaram a compatibilidade e estabilidade de soluções de carboplatina disponível no mercado para infusão contínua. As soluções foram colocadas em estabilidade por oito dias e analisadas por espectroscopia de infravermelho e espectroscopia de ultravioleta. Todas as soluções analisadas apresentaram estabilidade durante os oito dias de estudo.

5.2.3 – Desenho n-1

O estudo de compatibilidade através do desenho n-1 é raramente utilizado na prática. Este é baseado no desenho de Plackett-Burman e reduz o número de experimentos, o que é possível determinar qual a maior incompatibilidade que pode ser encontrada dentro do estudo (NARANG, RAO, RAGHAVAN, 2009).

DURIG & FASSIHI estudaram a compatibilidade da vitamina B6 (cloridrato de piridoxina) com diferentes excipientes utilizados na formulação de comprimidos através do desenho de estudo Plackett-Burman. Além disso, eles compararam os resultados obtidos pelo método Plackett-Burman com os resultados obtidos pelo método mais utilizado em estudos de compatibilidade (misturas binárias) através da análise térmica e verificaram que os dois modelos testados apresentaram os mesmos resultados de incompatibilidades da vitamina B6 com lactose anidra, Ludipress® (lactose modificada) e manitol. Essas incompatibilidades podem ser explicadas pelas possíveis interações das hidroxilas presentes nesses excipientes com o hemiacetal da estrutura da vitamina B6.

5.3 – Preparação das amostras

A preparação das amostras está relacionada com a natureza física dos materiais que serão analisados e do tipo de formulação final. A seleção dos excipientes para as misturas binárias ou terciárias dependem da massa molar e da quantidade utilizada na formulação final (NARANG, RAO, RAGHAVAN, 2009). A relação fármaco-excipiente deverá proporcionar uma grande interação para que seja possível verificar as incompatibilidades.

Para os estudos envolvendo substâncias sólidas, a preparação das amostras envolve somente misturas físicas dos componentes. Algumas vezes, pode-se utilizar artifícios para promover misturas mais homogêneas como, por exemplo, tamisação do material (para padronizar o tamanho de partícula de algum componente ou para promover a desaglomeração de determinado material), compactação dessas misturas ou moagem e compactação para substâncias sensíveis a umidade ou com baixo ponto de fusão. Além disso, a água pode ser adicionada nas misturas fármaco-excipientes em sistemas fechados para aumentar a umidade do ambiente ou as misturas podem ser armazenadas em recipientes abertos em diferentes condições de temperatura e umidade. (NARANG, RAO, RAGHAVAN, 2009). Outra forma de preparo das amostras dos estudos de compatibilidade é o desenvolvimento de uma formulação e o estudo de estabilidade do produto acabado após uma análise das misturas binárias (VERMA & GARG, 2004).

Como as análises do estudo de compatibilidade são exaustivas e demandam bastante tempo, pode-se utilizar um laboratório automatizado chamado de DECCAS que está dividido em três plataformas intercaladas contendo todas as etapas necessárias para a realização de um estudo de compatibilidade, sendo as misturas analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (THOMAS & NAATH, 2008).

5.4 – Condições de estocagem

5.4.1 – Estresse térmico

Os ensaios de estresse térmico envolvem ou a incubação de amostras a constante e elevadas temperaturas ou ao estudo de estresse isotérmico. O estresse térmico é baseado no estudo da cinética das reações de degradação seguindo a cinética de Arrhenius (NARANG; RAO; RAGHAVAN, 2009) conforme equação mostrada abaixo.

$$k = A * e^{\frac{-E_a}{RT}}$$

onde :

T - temperatura (em Kelvin)

R - constante de gás com valor de 8,314 J/(K*mol)

E_a-energia de ativação em KJ/mol

k - constante de reação

A -constante de Arrhenius

Equação 1

A escolha de altas temperaturas promove aceleração das possíveis reações de degradação em períodos menores de tempo (NARANG; RAO; RAGHAVAN, 2009). A maioria dos estudos de compatibilidade fármaco-excipientes envolve as análises de estresse térmico.

TITA e colaboradores estudaram a compatibilidade entre o cetoprofeno e diferentes excipientes através da análise térmica realizada pelas técnicas de calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria. Já SOUZA, MACEDO e VERAS analisaram o fármaco cimetidina através da análise térmica acoplada a um sistema fotovisual e os resultados são baseados na equação de Arrhenius apresentada acima (Equação 1).

Outro método de estresse térmico utilizado para os estudos de compatibilidade é o chamado teste de estresse isotérmico (IST) no qual as misturas preparadas são expostas a um estudo acelerado de estabilidade.

PANI e colaboradores avaliaram as interações entre as misturas (nateglinida, excipientes e água) estocadas à 50°C e analisadas após três semanas por CLAE. Já SINGH & NATH realizaram o IST das misturas de lamivudina (fármaco, excipiente e água) estocadas à 50°C após quatro semanas e a avaliação desse estudo foi realizado por espectroscopia de ultravioleta (UV) e não foi encontrado interação entre a lamivudina e os excipientes estudados.

5.4.2 – Estresse Mecânico

O estresse mecânico está relacionado com etapas de produção do medicamento. Esse tipo de estudo promove alterações nos cristais (amorfização do fármaco, alteração da estrutura cristalina, aumento da área de contato entre fármaco e excipiente). Este aumento de interação fornece informações das possíveis interações ou degradações das misturas fármaco-excipiente.

Para os estudos envolvendo estresse mecânico as misturas fármaco-excipiente são submetidas a processos de moagem ou compressão ou até mesmo processos de granulação (NARANG; RAO; RAGHAVAN, 2009).

MURA e colaboradores estudaram a compatibilidade do ibuprofeno através da trituração e tamisação de uma parte das misturas binárias preparadas. Já DREBUSCHAK e colaboradores analisaram a compatibilidade do piroxicam através do uso de moinho de bolas no preparo das misturas piroxicam-excipientes. Em 2005, MURA e colaboradores estudaram a interação entre a glibenclamida e excipientes através do preparo de misturas submetidas à compressão direta.

5.4.3 – Estresse Oxidativo

Uma das formas de analisar a oxidação dos materiais é submeter às misturas a diferentes agentes de oxidação como, por exemplo, os peróxidos. As misturas também podem ser submetidas à incorporação de radicais livres. Outro tipo de método utilizado para esse estudo é o de comparação dos

produtos de degradação das misturas obtidos sob atmosfera de oxigênio, nitrogênio e argônio (NARANG; RAO; RAGHAVAN, 2009).

HUANG, GAO & HAGEMAN estudaram o uso da voltametria cíclica para o desenvolvimento de formulações através da avaliação dos melhores antioxidantes para a formulação em desenvolvimento.

5.4.4 – Umidade e atividade de água

Os estudos de compatibilidade que envolvem alta umidade favorecem as análises das possíveis reações dependentes de água como, por exemplo, hidrólise, assim como a reatividade do estado sólido. A adsorção de água na superfície sólida aumenta a reatividade dos materiais, pois a água funciona como um meio para as espécies reativas. A incorporação de água nos estudos de compatibilidade pode ser realizada de diferentes formas, como: adição de água em um sistema fechado, exposição das amostras a um ambiente de umidade controlada ou preparação de uma “pasta” ou suspensão das misturas preparadas (NARANG, RAO, RAGHAVAN, 2009).

5.5 – Técnicas analíticas utilizadas no estudo de compatibilidade

5.5.1 – Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) consiste numa técnica que mede o fluxo de calor entre uma amostra e um material de referência em função da temperatura ou fluxo de calor. Através desta técnica obtêm-se as variações de entalpia, mudança de calor específico e temperaturas dos eventos endotérmicos ou exotérmicos que ocorram durante a análise da amostra (BRASIL, 2010).

O DSC com compensação de potência é composto por uma célula calorimétrica contendo dois fornos (um para colocar a amostra e outro sendo uma balança para referência). Um sistema controla as diferenças de temperatura entre a amostra e a referência. A detecção de temperaturas diferentes nos dois compartimentos promove uma correção desta diferença o

que gera os picos endotérmicos ou exotérmicos que são mostrados no gráfico de resultado de análise (GIRON, 1986). Já o DSC com fluxo de calor é composto por uma célula calorimétrica composta por um único forno que apresenta sensor calorimétrico para detecção da amostra e da referência (BRASIL, 2010). A Figura 4 apresenta um esquema do funcionamento do equipamento.

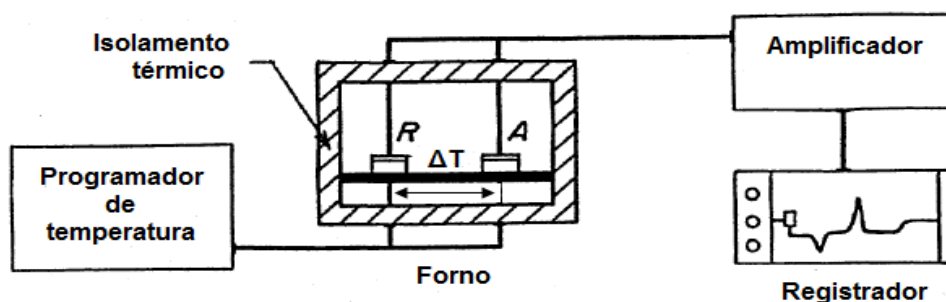


Figura 4 – Esquema de blocos das partes do equipamento de calorimetria exploratória diferencial com fluxo de calor (R – referência, A – amostra, ΔT – diferença de temperatura) (adaptado de BERNAL *et al.*, 2002).

No estudo de pré-formulação, a análise por DSC é realizada com o fármaco puro, o excipiente puro e a mistura dos dois componentes. As possíveis incompatibilidades físico-químicas podem ser determinadas através do surgimento, deslocamento ou desaparecimento de eventos exotérmicos e/ou endotérmicos ou através de grandes variações na entalpia da reação (MURA *et al.*, 1998). A análise calorimétrica é baseada na fórmula apresentada abaixo.

$$\frac{dq}{dt} = - \sum_{i=1}^n \Delta H_i \frac{dn_i}{dt} \quad \text{Equação 2}$$

Onde:

dq/dt – sinal de potência obtido (normalmente em μW)

ΔH_i – mudança de entalpia durante o experimento

dn_i/dt – razão da derivada do número de experimentos e derivada do tempo do experimento

MACEDO, NASCIMENTO e VERAS estudaram a compatibilidade da hidroclorotiazida através de análise térmica com calorimetria exploratória diferencial (Figura 5) e termogravimetria. Utilizou-se também o DSC acoplado a um sistema fotovisual em que o equipamento fornece imagens de todo o processo de aquecimento que a amostra está sendo submetida. DESAI, SHAIKH e DHARWADKAR analisaram os fármacos etansilato e fluconazol também através da técnica de DSC.

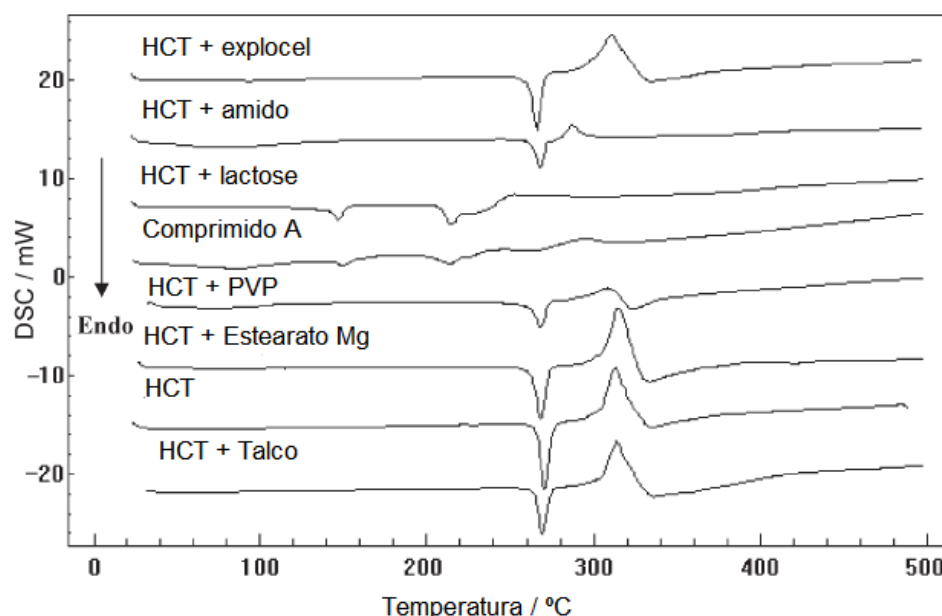


Figura 5 – Resultado de uma análise de DSC do estudo de compatibilidade da hidroclorotiazida (HCT – hidroclorotiazida, PVP - polivinilpirrolidona) (adaptado MACEDO, NASCIMENTO & VERAS, 2001)

De acordo com a Figura 5, os picos representam os eventos de fusão do material analisado. Nesse estudo, todos os excipientes se mostraram compatíveis com o fármaco com exceção da lactose que promove uma diminuição do ponto de fusão e do calor de fusão da hidroclorotiazida, o que pode representar uma interação química ou física entre a lactose e o fármaco. Além disso, pode-se observar uma interação do fármaco no comprimido A que pode ser explicada pela presença de lactose na formulação analisada.

5.5.2 – Termogravimetria (TG)

A análise termogravimétrica ou termogravimetria é uma técnica de análise térmica que se baseia na análise de variação de massa da amostra, em função da temperatura ou tempo de aquecimento (BRASIL, 2010).

O equipamento tem um princípio similar ao equipamento de DSC, apresentando uma termobalança composta por um forno elétrico e uma balança de alta precisão. A amostra é inserida em um porta-amostra sob atmosfera controlada. O dispositivo permite, simultaneamente, um aquecimento e medição da massa da substância (BRASIL, 2010). A Figura 6 apresenta um esquema de um equipamento de TG.

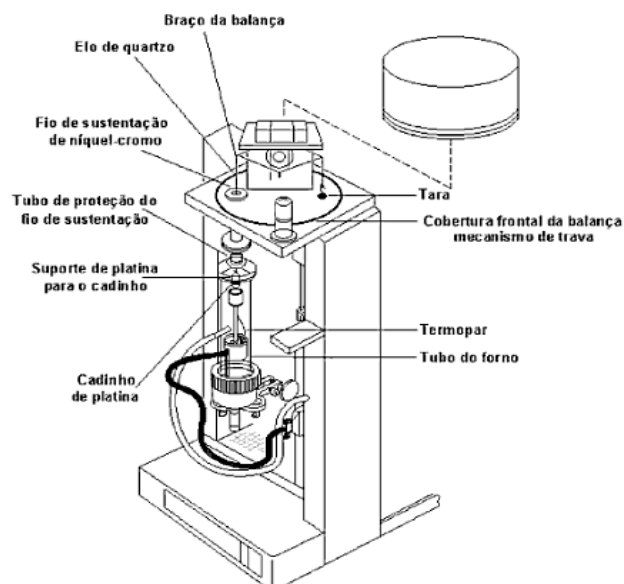


Figura 6 – Desenho detalhado do equipamento de termogravimetria (LUCAS, SOARES e MONTEIRO, 2001).

O resultado obtido por esta análise também pode ser representado pela derivada da curva obtida (DTG) através de um programa para facilitar a interpretação e tornar as mudanças mais evidentes (GIRON, 1986).

TOMASSETTI e colaboradores analisaram a compatibilidade do acetaminofeno através da calorimetria exploratória diferencial e a termogravimetria. Eles utilizaram um programa para fornecer os resultados de TG acoplados à primeira derivada (DTG), o que facilita a interpretação dos

resultados obtidos. Já STULZER e colaboradores analisaram as interações do captopril com alguns excipientes utilizando a análise termogravimétrica sem o cálculo da derivada (Figura 7).

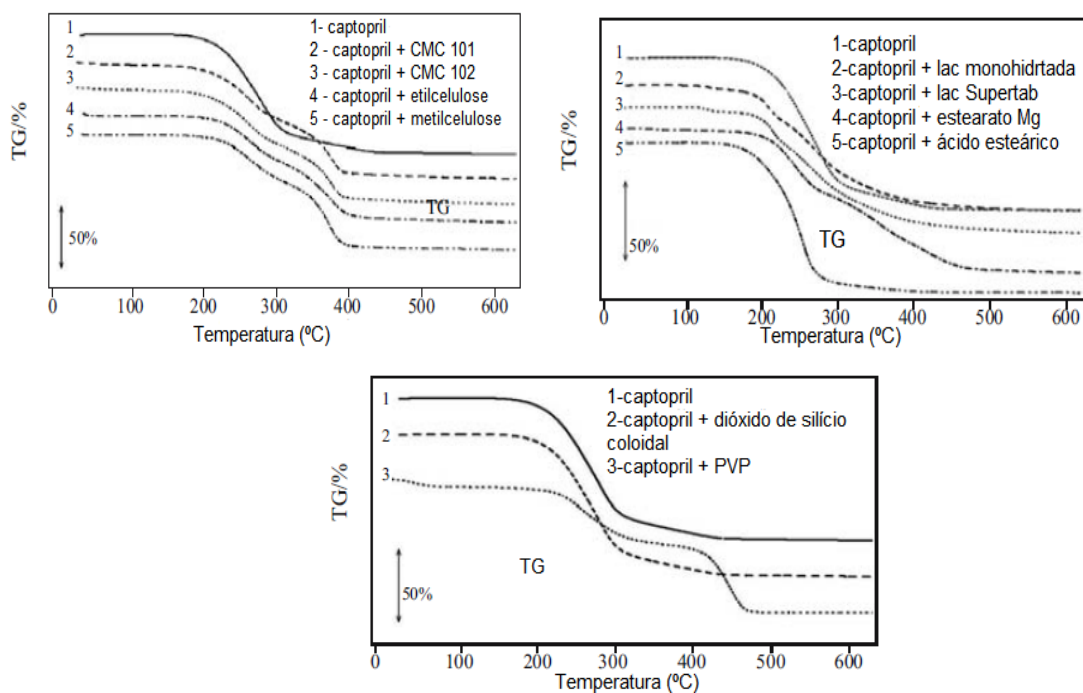


Figura 7 – Resultado de uma análise de TG do estudo de compatibilidade do captopril (CMC 101 – celulose microcristalina 101, CMC 102 – celulose microcristalina 102, lac – lactose, estearato Mg- estearato de Magnésio, PVP - polivinilpirrolidona) (adaptado STULZER *et al.*, 2008)

A figura acima mostra a perda de massa do fármaco captopril e das misturas do fármaco com os excipientes testados. Nesse estudo, pode-se verificar que não houve interação do captopril com a maioria dos excipientes, já que as curvas das misturas apresentaram perdas de massa na mesma temperatura da perda de massa do fármaco. Porém, pode-se observar uma possível interação do captopril com o estearato de magnésio e com a polivinilpirrolidona, pois houve uma alteração na curva de perda de massa da mistura quando comparada com a curva de perda de massa do fármaco.

5.5.3 – Difração de raio-X de pó (DRXP)

A difração de raio-X de pó (DRXP) consiste numa técnica de incidência de radiação em uma amostra e detecção das difrações do feixe de fótons incidido. O feixe de raio-X ao ser incidido em uma amostra cristalina é difratado e essa difração é captada pelo equipamento gerando o padrão de difração da amostra (ALBERTS *et al.*, 2002). Se a amostra for amorfa, não existirá a difração dos fótons. A difração de raio X é baseada segundo a lei de Bragg mostrada abaixo.

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad \text{Equação 3}$$

Onde:

n = ordem de difração

d = distância entre os planos dos átomos

θ = ângulo medido entre o feixe incidente e determinados planos do cristal

λ = comprimento de onda

O equipamento consiste em um suporte para colocação da amostra e um braço que fica a fonte de raio-X e um detector que fica posicionado na outra extremidade. Existem dois tipos de difratômetro: o difratômetro de monocristal e o difratômetro de pó (DRXPP) que é o mais utilizado. Este último, conhecido como difratômetro tradicional, segue um arranjo geométrico chamado de geometria Bragg-Brentano que permite a obtenção do ângulo 2θ (GOBBO, 2003). Um esquema dessa geometria está ilustrado na figura 8.

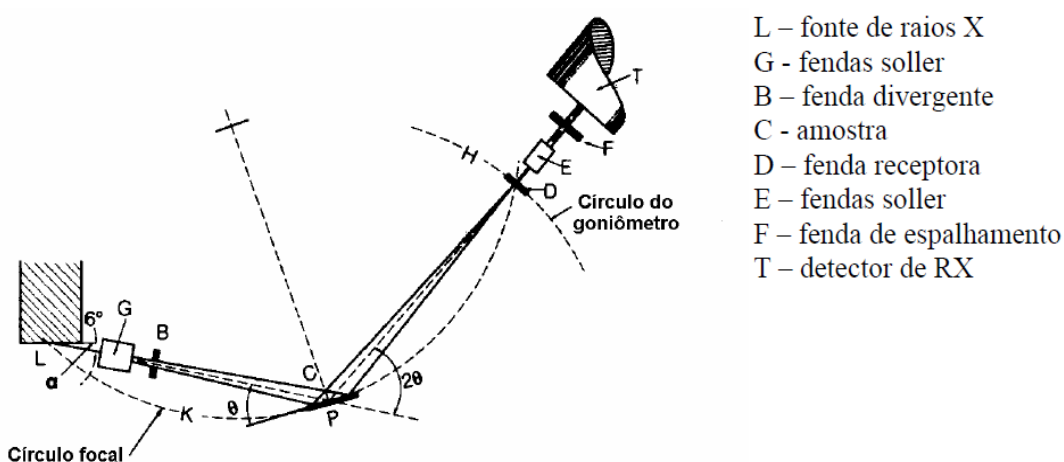


Figura 8 – Esquema de um difratômetro de raio-X de pó (adaptado GOBBO, 2003).

Esta técnica apresenta várias vantagens por ser uma técnica simples e rápida e os resultados obtidos apresentam características diferentes para cada fase cristalina (ALBERTS *et al.*, 2002). Ultimamente, esta técnica vem sendo utilizada como técnica complementar às técnicas de análise térmica realizadas em estudos de compatibilidade fármaco-excipiente.

PERES-FILHO e colaboradores utilizaram a técnica de difração de raio-X de pó para a verificação da cristalinidade da olanzapina estudada. Além disso, o DRXP foi utilizado para analisar as misturas binárias e os resultados comparados com a análise térmica. O DRXP também foi utilizado como análise complementar do estudo realizado com o cetoprofeno (Figura 9) (TITA *et al.*, 2011a) e com o acetaminofeno (TOMASSETTI *et al.*, 2005).

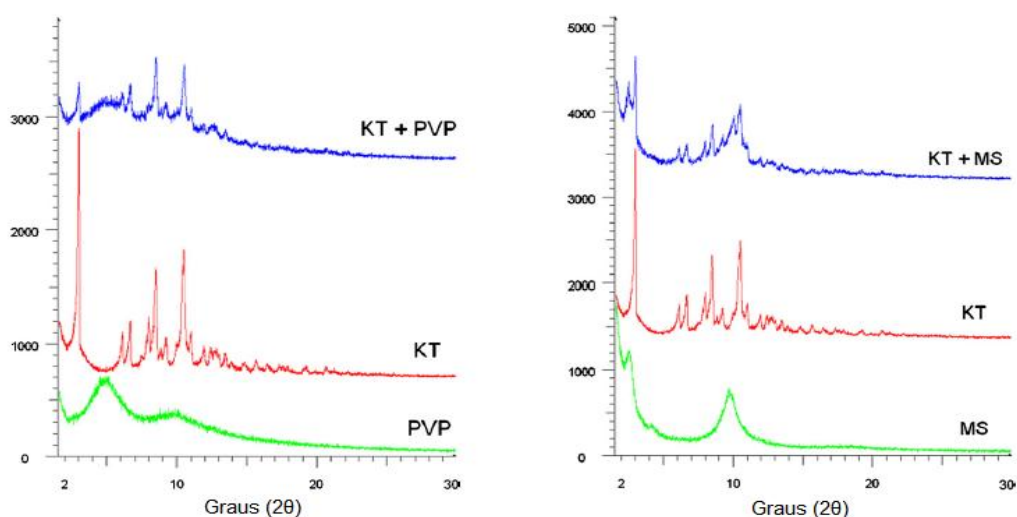


Figura 9 – Resultado de uma análise de DRXP do estudo de compatibilidade do cetoprofeno (KT – cetoprofeno, PVP – polivinilpirrolidona, MS – estearato de magnésio) (adaptado TITA *et al.*, 2011a)

A análise de difração de raio-X de pó do estudo do cetoprofeno mostrou que o padrão de difração da mistura cetoprofeno e polivinilpirrolidona apresentou picos diferentes dos apresentados nos padrões de difração do fármaco e do excipiente separado sugerindo uma possível interação entre esses dois componentes. O mesmo aconteceu com a mistura do fármaco com o estearato de magnésio, em que alguns picos dos componentes separados desapareceram ou diminuíram de intensidade. Porém, estes resultados geram

um pouco de dúvida quanto a sua interpretação, já que a intensidade dos picos em uma análise de DRXP pode não identificar interações.

5.5.4 – Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

A cromatografia líquida de alta eficiência é uma técnica cromatográfica que utiliza um sistema de elevadas pressões para forçar a passagem de um solvente carreando a amostra por uma coluna capaz de proporcionar separações dos compostos presentes na amostra analisada.

O equipamento consiste em uma ou mais bombas para eluição do solvente, um injetor de amostras, uma coluna cromatográfica, um detector e um computador com um software para apresentação dos resultados. Na Figura 10 está um esquema do equipamento de CLAE.

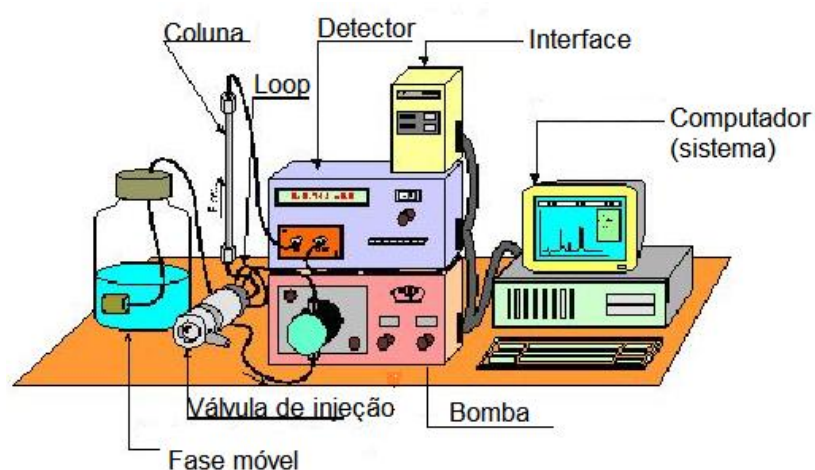


Figura 10 – Esquema de um cromatógrafo líquido de alta eficiência (adaptado pharmainfo. net)

O estudo de compatibilidade através da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência pode ser realizado pelos estudos dos produtos de degradação de um fármaco ou somente como técnica complementar as outras técnicas.

LILTROP e colaboradores analisaram a compatibilidade de uma substância teste com alguns excipientes por espectroscopia de infravermelho e por cromatografia líquida de alta eficiência e obtiveram resultados semelhantes.

CESCHEL e colaboradores fizeram um estudo comparativo dos métodos de identificação de produtos de degradação de uma formulação, por calorimetria exploratória diferencial e cromatografia líquida de alta eficiência. Segundo esse estudo, a técnica de DSC é mais rápida e mais fácil do que a de cromatografia. Além disso, a cromatografia líquida requer o uso de solventes ultrapuros (grau HPLC) que apresentam um custo bem maior do que os solventes menos puros. Outra grande dificuldade é a obtenção de padrões de produtos de degradação para os estudos de compatibilidade.

5.5.5 – Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia de infravermelho é uma técnica que utiliza a faixa do infravermelho do espectro magnético para identificar moléculas através dos grupamentos funcionais. Os grupos funcionais apresentam uma energia de vibração (pode ser deformação axial ou deformação angular) que ao ser absorvida, gera uma banda no espectro permitindo a identificação dos grupamentos presentes nessa molécula (SILVERSTEIN, WEBSTER & KIEMLE, 2005).

Esta técnica como identifica moléculas, serve para analisar a pureza da amostra, identificar possíveis impurezas e verificar as possíveis interações fármaco-excipiente. A espectroscopia de infravermelho apresenta uma fonte de radiação, área da amostra, um fotômetro, um monocromador e um detector (SILVERSTEIN, WEBSTER & KIEMLE, 2005). Um esquema de espectroscopia de infravermelho está mostrado na Figura 11.

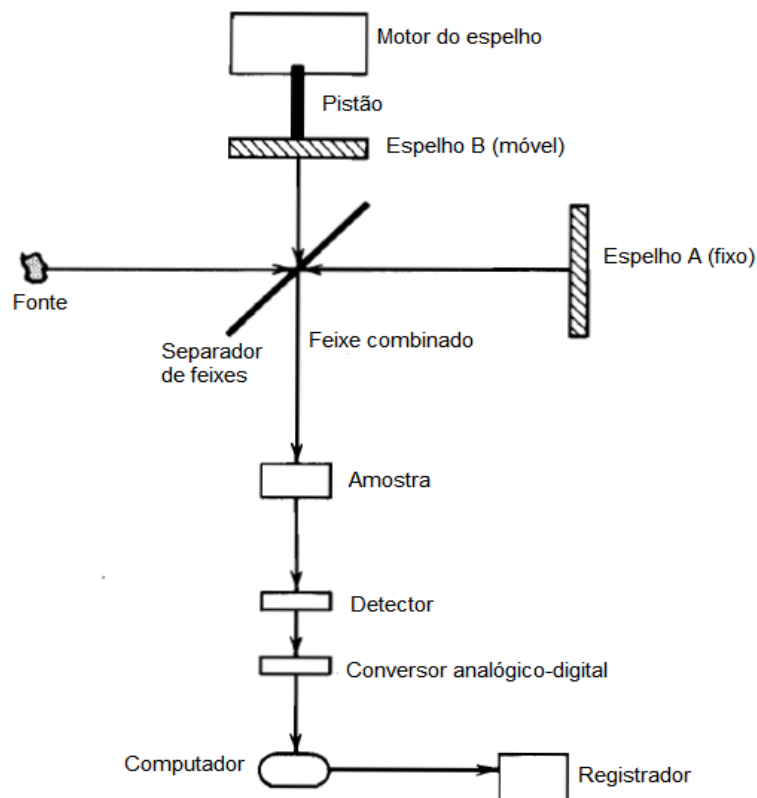


Figura 11 – Esquema de um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier (adaptado SILVERSTEIN, WEBSTER & KIEMLE, 2005).

O infravermelho com transformada de Fourier é um método mais rápido de obtenção do espectro de IR, já que o feixe de radiação contendo todos os comprimentos de onda é separado em dois feixes que proporciona um resultado com a variação completa dos comprimentos de onda (combinações destrutivas ou construtivas) e uma conversão do domínio do tempo e um domínio de frequência (SILVERSTEIN, WEBSTER & KIEMLE, 2005).

A análise por FTIR em estudos de compatibilidade funciona como análise complementar ao DSC e TG. SINGH & NATH analisaram a compatibilidade da lamivudina comparando as técnicas de DSC e FTIR. Os resultados da espectroscopia de infravermelho mostraram uma possível interação da lamivudina com estearato de magnésio (Figura 12) que não foi confirmada pela análise térmica. PANI e colaboradores afirmam que as técnicas de DSC e FTIR são rápidas. Além disso, verificaram que uma interação entre nateglinida e o estearato de magnésio foi observada por DSC, porém esta mesma interação não foi observada na espectroscopia de

infravermelho. Já no estudo do cetoprofeno, este fármaco apresentou interação com a polivinilpirrolidona e com estearato de magnésio através da análise térmica que foram confirmadas pelas técnicas de espectroscopia de infravermelho e difração de raio-X de pó (TITA *et al.*, 2011a). Isto pode ser explicado porque os resultados obtidos por estresse térmico podem não ser conclusivos (NARANG, RAO, RAGHVAN, 2009) e uma interação sólido-sólido não significa uma incompatibilidade (TITA *et al.*, 2011a). Por isso, a necessidade de utilização de técnicas complementares às técnicas de análise térmica.

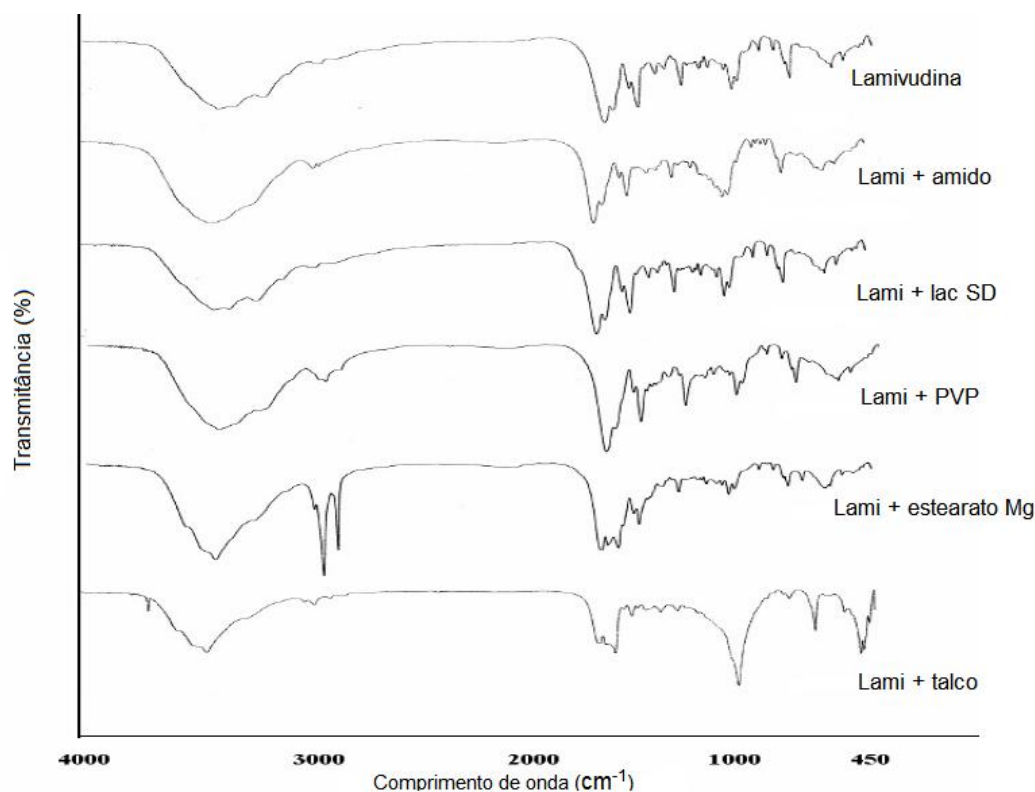


Figura 12 – Resultado de uma análise de FTIR do estudo de compatibilidade da lamivudina (lami- lamivudina, lac SD – lactose Spray Dried, PVP – polivinilpirrolidona, estearato Mg – estearato de magnésio) (adaptado SINGH & NATH, 2011)

5.5.6 – Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Esta técnica permite a identificação da morfologia e dos elementos químicos de amostras sólidas. A microscopia eletrônica de varredura utiliza uma fonte de elétrons para emissão das imagens. O feixe de elétrons incide sobre a amostra e permite a exploração da superfície da amostra transmitindo sinais que são detectados pelo detector. A imagem é obtida pela interação do feixe de elétrons com a superfície da amostra (DEDAVID, GOMES, MACHADO, 2007). Um desenho representativo de um microscópio eletrônico de varredura está inserido na Figura 13.

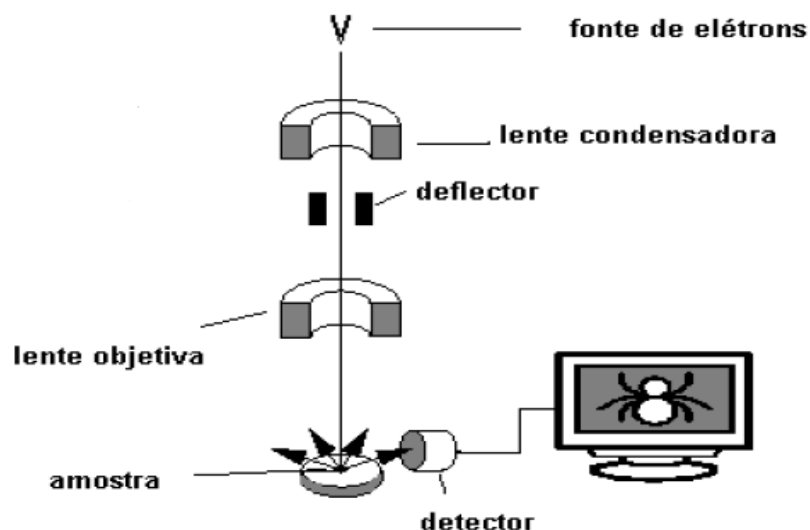


Figura 13 – Esquema de um microscópio eletrônico de varredura (adaptado de DEDAVID, GOMES, MACHADO, 2007).

O estudo de compatibilidade da indometacina mostrou que a técnica de DSC acoplada a TG é mais sensível que a espectroscopia de infravermelho e DRXP e mais específica que a microscopia eletrônica de varredura (MARINI *et al.*, 2003a). A microscopia serve para identificar as possíveis modificações morfológicas das misturas. No estudo envolvendo o atenolol, MARINI e colaboradores utilizaram a técnica de microscopia eletrônica de varredura como um método de acompanhamento de possíveis mudanças morfológicas nas misturas físicas (atenolol e excipientes) através da comparação das

imagens obtidas das misturas antes e após estudo de estabilidade com temperatura e umidade elevadas. Nesse estudo, foi observada uma interação entre o atenolol e a polivinilpirrolidona (PVP). Já no estudo da venlafaxina, através da análise térmica, foi observada uma possível interação entre o fármaco e alguns excipientes (estearato de magnésio, celulose microcristalina e amido), porém não foi detectado interação quando essas misturas foram analisadas por infravermelho e por microscopia. A análise por microscopia foi realizada comparando as imagens obtidas do fármaco e excipiente puros e as imagens das misturas físicas (Figura 14) (BERNARDI *et al.*, 2009).

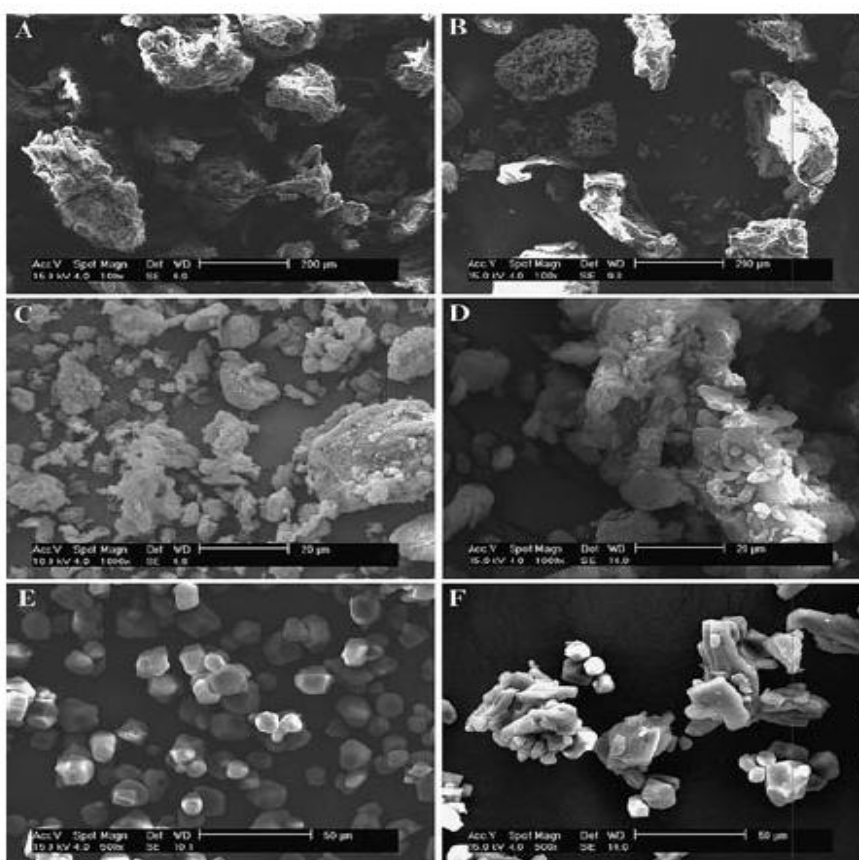


Figura 14 – Análise de MEV do estudo de compatibilidade da venlafaxina (A – Celulose microcristalina (CMC), B- Mistura venlafaxina e CMC, C – Estearato de magnésio, D – Mistura venlafaxina e estearato Mg, E – Amido, F – Mistura venlafaxina e amido) (adaptado BERNARDI *et al.*, 2009).

A figura 14 mostra que as análises de MEV da venlafaxina com alguns excipientes não apresentaram interação entre eles. Isto pode ser verificado pela manutenção das morfologias do fármaco e do excipiente.

5.5.7 – Demais técnicas

Outras técnicas podem ser empregadas para o estudo de compatibilidade. MONAJJEMZADEH e colaboradores utilizaram a espectrometria de massas como uma das técnicas para avaliar a interação do baclofeno com lactose (reação de Maillard) e obtiveram a confirmação desta interação. Já DOUSA e colaboradores utilizaram as técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN) e de espectrometria de massas para investigar as impurezas geradas pela interação da fenilfefrina com excipientes. As duas técnicas confirmaram as estruturas das impurezas identificadas por CLAE.

SIPOS e colaboradores empregaram a espectroscopia de Raman como uma técnica complementar à análise térmica, e esta serviu para confirmar o estado físico e a compatibilidade entre o diclofenaco sódico e o copolímero de metacrilato de amônio. Já no estudo envolvendo o fluconazol a técnica de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas permitiu a confirmação da volatilização do fluconazol e da formação de uma impureza (MOURA *et al.*, 2010). A cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas também foi estudada na interação da piridoquinolina com adjuvantes farmacotécnicos, assim como a espectroscopia de ultravioleta. A espectroscopia de UV-vis e a FTIR confirmaram os resultados obtidos por DSC que não mostrava nenhuma interação entre o fármaco e os adjuvantes analisados (ABBAS *et al.*, 2008).

A microscopia ótica também pode ser considerada uma técnica complementar nos estudos de compatibilidade. CUNHA-FILHO, MARTÍNEZ-PACHECO & LANDÍN avaliaram as possíveis incompatibilidades da β -lapachona e observaram que este fármaco apresentou interações térmicas com estearato de magnésio, manitol, fumaril estearato de sódio, fosfato de cálcio dihidratado, ciclodextrinas randomizadas e hidroxipropil β -ciclodextrinas, porém

somente as interações de β -lapachona com estearato de magnésio e fosfato de cálcio dihidratado foram confirmadas pelas técnicas complementares (microscopia ótica, espectroscopia de infravermelho). A microscopia ótica foi realizada para avaliar modificações das misturas físicas que foram submetidas a estudo de estabilidade (1 mês a 40°C, 75% UR) e para avaliar as modificações das misturas após submissão de estresse térmico a 160°C por 10 minutos.

5.6. Análise dos dados bibliográficos

A busca bibliográfica demonstrou que existem diversos trabalhos com o tema estudo de compatibilidade e que uma pequena parcela desses trabalhos está relacionada à área farmacêutica. Através do site *Science Direct*, a busca pela palavra-chave “compatibility study” (estudo de compatibilidade) fornece 771 artigos no período de 2000 a 2012. Ao restringir a busca pela área Ciência Farmacêutica, obtém-se 166 artigos. Ao procurar “compatibility study” com “excipients” (excipientes) é possível encontrar 147 artigos sendo 116 voltados para área farmacêutica. Já associando “compatibility study” com “thermal analysis” (análise térmica) obtém-se 104 artigos sendo 46 referentes à área farmacêutica. A escolha do termo “thermal analysis” foi devido ao grande número de artigos encontrados em busca preliminar que utilizam essas técnicas para o estudo de compatibilidade. As buscas estão apresentadas nos anexos (A – C).

Na Figura 15 é possível visualizar o perfil gráfico das publicações com enfoque em estudo de compatibilidade e a quantidade de artigos voltados para esse estudo na área de Ciências Farmacêuticas.

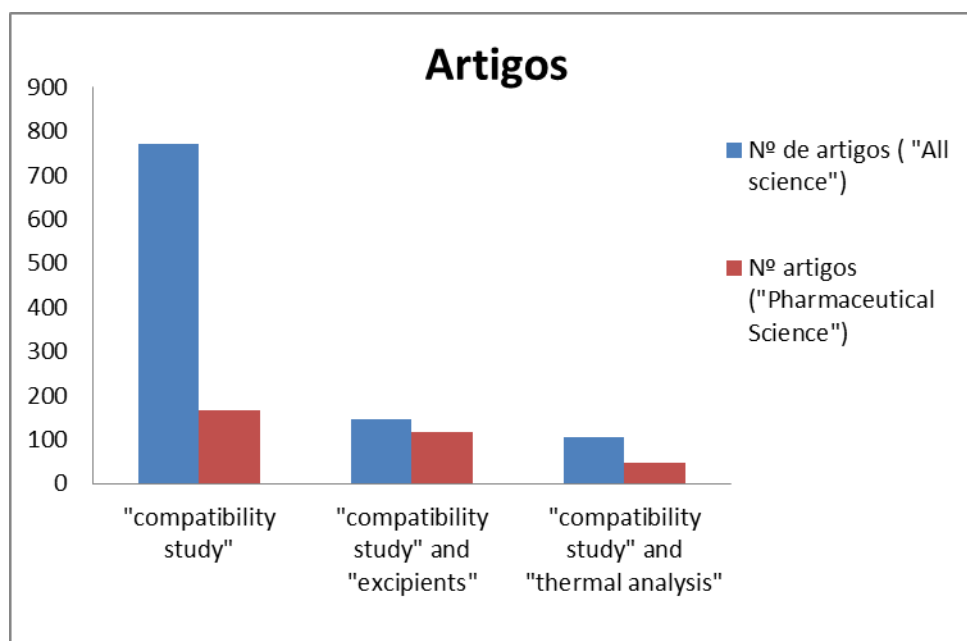


Figura 15 - Perfil gráfico das publicações com enfoque em estudo de compatibilidade.

A figura acima mostra o restrito número de artigos publicados no período de 2000 a 2012 sobre o tema de compatibilidade para a área farmacêutica.

A Tabela 2 apresenta os principais fármacos encontrados na literatura e as técnicas analíticas utilizadas para monitorar o estudo de compatibilidade fármaco-excipiente.

Tabela 2. Fármacos e técnicas analíticas utilizadas para monitorar o estudo de compatibilidade conforme a literatura no período analisado.

Nome do fármaco	Técnicas analíticas utilizadas	Referência
Acetaminofeno	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Tomassetti <i>et al.</i> , 2005
	Termogravimetria derivada (TG/DTG)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	
Aciclovir	Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	Monajjemzadeh <i>et al.</i> , 2009a
	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Monajjemzadeh <i>et al.</i> , 2009a; Barboza <i>et al.</i> , 2009
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	Monajjemzadeh <i>et al.</i> , 2009a; Barboza <i>et al.</i> , 2009; Masuda <i>et al.</i> , 2012
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	Barbosa <i>et al.</i> , 2009; Masuda <i>et al.</i> , 2012
	Termogravimetria (TG)	

Nome do fármaco	Técnicas analíticas utilizadas	Referência
Ácido acetil salicílico	Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	Ceschel <i>et al.</i> , 2003
	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Ceschel <i>et al.</i> , 2003, Harding <i>et al.</i> , 2008
	Análises microtérmicas	Harding <i>et al.</i> , 2008
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
Atenolol	Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	Kumar <i>et al.</i> , 2009
	Cromatografia líquida acoplada a espectrofotômetro de massas	
	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Marini <i>et al.</i> , 2003b
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	
	Termogravimetria (TG)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	
Baclofeno	Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	Monajjemzadeh <i>et al.</i> , 2009b
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Espectroscopia de ultravioleta (UV)	
	Espectroscopia de massas em tandem	
Captopril	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Bazzo & Silva, 2005; Stulzer <i>et al.</i> , 2008; Toscani; Cornevin; Burgot, 2012
	Termogravimetria (TG)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	Stulzer <i>et al.</i> , 2008
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
Carbamazepina	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Joshi; Patil; Pokharkar, 2002
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	
Cetoprofeno	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Tita <i>et al.</i> , 2011a
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	
	Termogravimetria derivada (TG/DTG)	
Cimetidina	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Souza; Macedo; Veras, 2002
	Termogravimetria (TG)	
Clobazan	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Toscani; Cornevin; Burgot, 2012
Clorpropamida	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Freire <i>et al.</i> , 2009
Diclofenaco (sódico)	Calorimetria diferencial de varredura (DSC)	Sipos <i>et al.</i> , 2008
	Termogravimetria (TG)	
	Espectroscopia de Raman	

Nome do fármaco	Técnicas analíticas utilizadas	Referência
Dihidroepiandrosterona (DHEA)	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Mora; Cirvi; Mura, 2006
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	
Enalapril	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Rezende; Santoro; Matos, 2008
	Termogravimetria derivada (TG/DTG)	
Etansilato	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Desai; Shaikh; Dharwadkar, 2002
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	
Fenilefrina	Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	Douša <i>et al.</i> , 2011
	Cromatografia líquida acoplada a espectrofotômetro de massas	
	Ressonância magnética nuclear (RMN)	
Fluconazol	Difração de raio-X de pó (DRXP)	Desai; Shaikh; Dharwadkar, 2002; Moura <i>et al.</i> , 2010
	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	
	Termogravimetria (TG)	Moura <i>et al.</i> , 2010
	Cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massas (GS/MS)	
Glibenclamida	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Oliveira; Ferraz; Matos, 2005; Mura <i>et al.</i> , 2005
	Termogravimetria (TG)	Oliveira; Ferraz; Matos, 2005
Glimeperida	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Cides <i>et al.</i> , 2006
	Termogravimetria derivada (TG/DTG)	
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
Glipizida	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Verma&Garg, 2005
	Espectroscopia de Infravermelho (IR)	
	Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	
Hidroclorotiazida	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Macedo; do Nascimento; Veras, 2001
	Termogravimetria (TG)	
	Calorimetria exploratória diferencial (DSC) com sistema fotovisual	
Ibuprofeno	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Tita <i>et al.</i> , 2011b
	Termogravimetria (TG)	
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	
Imantimibe (mesilato)	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Laszcz <i>et al.</i> , 2007
	Termogravimetria (TG)	
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	

Nome do fármaco	Técnicas analíticas utilizadas	Referência
Indometacina	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	Marini <i>et al.</i> , 2003a
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	
	Termogravimetria (TG)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	
Indinavir (sulfato)	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Silva <i>et al.</i> , 2009
	Termogravimetria (TG)	
	Calorimetria exploratória diferencial (DSC) com sistema fotovisual	
Isossorbida (mononidrato)	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Verma&Garg, 2004
	Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	
Lapachol	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Lira <i>et al.</i> , 2007
	Calorimetria exploratória diferencial (DSC) com sistema fotovisual	
β -lapachona	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Cunha-Filho; Martínez-Pacheco; Landín, 2007
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Microscopia Ótica (MO)	
Lamivudina	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Singh &Nath, 2011
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Teste de estresse isotérmico (IST)	
Lovastatina	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Yoshida <i>et al.</i> , 2011
	Termogravimetria (TG)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	
	Espectroscopia de ultravioleta	
Metformina	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Santos <i>et al.</i> , 2008
	Termogravimetria (TG)	
	Análise térmica diferencial (DTA)	
Metoclopramida	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Qiu <i>et al.</i> , 2005
	Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	
Metronidazol	Espectroscopia de infravermelho proximal (NIR)	Kiss <i>et al.</i> , 2006
	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Kiss <i>et al.</i> , 2006; Souza <i>et al.</i> , 2003; Medeiros <i>et al.</i> , 2007
	Termogravimetria (TG)	Souza <i>et al.</i> , 2003; Medeiros <i>et al.</i> , 2007
	Calorimetria exploratória diferencial (DSC) com sistema fotovisual	Medeiros <i>et al.</i> , 2007

Nome do fármaco	Técnicas analíticas utilizadas	Referência
Naproxeno	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Mura; Gratteri; Faucci, 2002
Nateglinida	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Pani <i>et al.</i> , 2012
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Teste de estresse isotérmico (IST)	
Nifedipina	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Filho <i>et al.</i> , 2008
	Termogravimetria (TG)	
Nitroimidazol	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Pinto <i>et al.</i> , 2010
	Termogravimetria (TG)	
Olanzapina	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Peres-Filho <i>et al.</i> , 2011
	Termogravimetria (TG)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	
Omeprazol	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Agatonovic-Kustrin <i>et al.</i> , 2008
	Espectroscopia de infravermelho de reflectância (ATR-IR)	
	Análise térmica localizada (LTA)	
Pefloxacino (mesilato)	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Misra; Misra; Panpalia, 2007
Piridoquinolinasubstituída	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Abbas <i>et al.</i> , 2008
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Espectroscopia de ultravioleta (UV)	
Piroxicam	Calorimetria diferencial de varredura (DSC)	Drebushchak <i>et al.</i> , 2006
Prednicarbato	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Neto; Novák; Matos, 2009
	Termogravimetria derivada (TG/DTG)	
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
Prednisona	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Medeiros <i>et al.</i> , 2001
Primaquina	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Bertolet <i>et al.</i> , 2010; Dantas, 2006
	Termogravimetria (TG)	
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	Bertol <i>et al.</i> , 2010
Propranolol	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Macedo; do Nascimento; Veras, 2002
	Termogravimetria (TG)	
Salbutamol	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Felix <i>et al.</i> , 2009
	Termogravimetria (TG)	
Sibutramina	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Oliveira <i>et al.</i> , 2010
	Termogravimetria derivada (TG/DTG)	
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier com reflectância difusa (DRIFT)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	

Nome do fármaco	Técnicas analíticas utilizadas	Referência
Sinvastatina	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Oliveira <i>et al.</i> , 2010
	Termogravimetria (TG)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	
Tiabendazol	Calorimetria exploratória diferencial (DSC) com sistema fotovisual	Macedo & do Nascimento, 2002
	Termogravimetria (TG) com sistema fotovisual	
	Espectroscopia de infravermelho	
Trandolapril	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Roumeli <i>et al.</i> , 2012
	Termogravimetria (TG)	
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	
	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	
Velanfaxina (cloridrato)	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Bernardi <i>et al.</i> , 2009
	Termogravimetria derivada (TG/DTG)	
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	
	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	
Verapamil	Termogravimetria derivada (TG/DTG)	Nunes <i>et al.</i> , 2009
	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	
Zidovudina	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	Araujo <i>et al.</i> , 2003
	Termogravimetria derivada (TG/DTG)	
	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	
	Difração de raio-X de pó (DRXP)	

Pode-se observar que as técnicas mais citadas são de análise térmica através de Calorimetria exploratória diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG), porém as técnicas de Difração de raio-X de pó (DRXP), Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) vem sendo empregadas como técnicas complementares para confirmar as possíveis interações observadas pela análise térmica e se estas interações estão ocorrendo à temperatura ambiente sem o “estresse térmico” do DSC e TG. A junção dessas técnicas favorece a interpretação do comportamento da futura formulação em condições extremas de temperatura e em condições mais amenas e mais próximas à realidade de exposição do medicamento.

Além disso, alguns artigos analisam as misturas através de um estudo de estabilidade acelerada. A Tabela 3 mostra os artigos que citaram fazer um estudo de estabilidade das misturas.

Tabela 3 – Condições dos estudos de estabilidade das misturas fármaco-excipiente utilizados no período de 2000-2012.

Nome do fármaco	Condições do estudo	Tempo de estudo	Referências
Acetaminofeno	25°C / 55% UR	2 meses	Tomassetti <i>et al.</i> , 2005
	25°C / 76% UR		
Aciclovir	95°C	2, 6, 24, 48, 72, 240 horas	Monajjemzadeh <i>et al.</i> , 2009a
Ácido acetilsalicílico	35°C, 45°C e 55°C	2 meses	Ceschel <i>et al.</i> , 2003
Atenolol	40°C / 75% UR	1 mês; 6 meses	Kumar <i>et al.</i> , 2009; Marini <i>et al.</i> , 2003b
	25°C / 60% UR	12 meses	Marini <i>et al.</i> , 2003b
Baclofeno	25°C / 0% UR	6 meses	Monajjemzadeh <i>et al.</i> , 2009b
	40°C / 0% UR		
	50°C / 0% UR		
	60°C / 0% UR		
Carbamazepina	55°C e temperatura ambiente	3 semanas	Joshi, Patil, Pokharkar, 2002
Fenilefrina	25°C / 60% UR	6 meses	Dousa <i>et al.</i> , 2011
Glipizida	40°C / 75% UR	3 meses	Verma&Garg, 2004
Imantimibe	25°C / 60% UR	3 meses	Laszcz <i>et al.</i> , 2007
	40°C / 75% UR		
Indometacina	25°C / 90%UR	3 meses	Marini <i>et al.</i> , 2003a
	70°C		
Isossorbida (monohidratado)	40°C / 75% UR	3 meses	Verma&Garg, 2004
Lamivudina	50°C	4 semanas	Singh &Nath, 2011
β-lapachona	40°C / 75% UR	1 mês	Cunha-Filho, Martinez-Pacheco, Landín, 2007
Metronidazol	40°C / 75% UR	4 semanas	Kiss <i>et al.</i> , 2006
Nateglinida	40°C / 75% UR	3 meses	Pani <i>et al.</i> , 2012
Nifedipina	40°C / 75% UR	3 meses	Filho <i>et al.</i> , 2008
Perfloracino	30°C	15, 30, 45, 90, 135 e 180 dias	Misra, Misra, Panpalia, 2007
	50°C	8, 15, 22, 30, 45, 60, 90, 135 e 180 dias	

Nome do fármaco	Condições do estudo	Tempo de estudo	Referências
Piridoquinolinasubstituída	40°C / 75% UR	6 meses	Abbas <i>et al.</i> , 2008
	5°C	12 meses	
Primaquina	40°C / 75% UR	15 e 30 dias	Dantas, 2006
Tiabendazol	70°C, 80°C, 90°C e 110°C	1, 8, 16, 21, 30, 36, 42, 50 dias	Macedo & do Nascimento, 2002

De acordo com a tabela acima, pode-se observar que foram utilizados diferentes protocolos de estudos de estabilidade, porém a condição mais utilizada foi a acelerada de 40°C/75%UR o que segue a condição preconizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no guia de estudos de estabilidade (RE nº1, 2005) (BRASIL, 2005). Em relação ao tempo de estudo, as diferenças entre os estudos são maiores ainda, mas pode-se observar uma tendência de estocagem por tempos maiores que um mês, sendo o tempo de três meses mais empregado. Isto pode estar relacionado aos tempos de estudos de estabilidade acelerada preconizados pela legislação (três e seis meses).

Em relação ao tipo de embalagem utilizada para a realização desses estudos de estabilidade, a maioria dos estudos acondicionou as misturas binárias em *vials* (frascos de vidro pequenos utilizados para análise em cromatografia líquida de alta eficiência) fechados ou abertos. Os trabalhos envolvendo a nifedipina, o perfloxacino e a primaquina estocaram as misturas em frascos de vidro âmbar. Já o estudo da nateglinida utilizou placas de petri abertas. Os dois estudos de VERMA & GARG foram realizados com estocagem em strip de alumínio da formulação proposta por eles para o estudo de compatibilidade. Além disso, a maioria dos estudos não deixou claro qual embalagem utilizada no estudo de estabilidade, o que pode dificultar a reprodução dos experimentos por outros grupos de pesquisa. A Figura 16 apresenta um gráfico de barras mostrando as diferentes embalagens citadas nos trabalhos que envolveram embalagem.

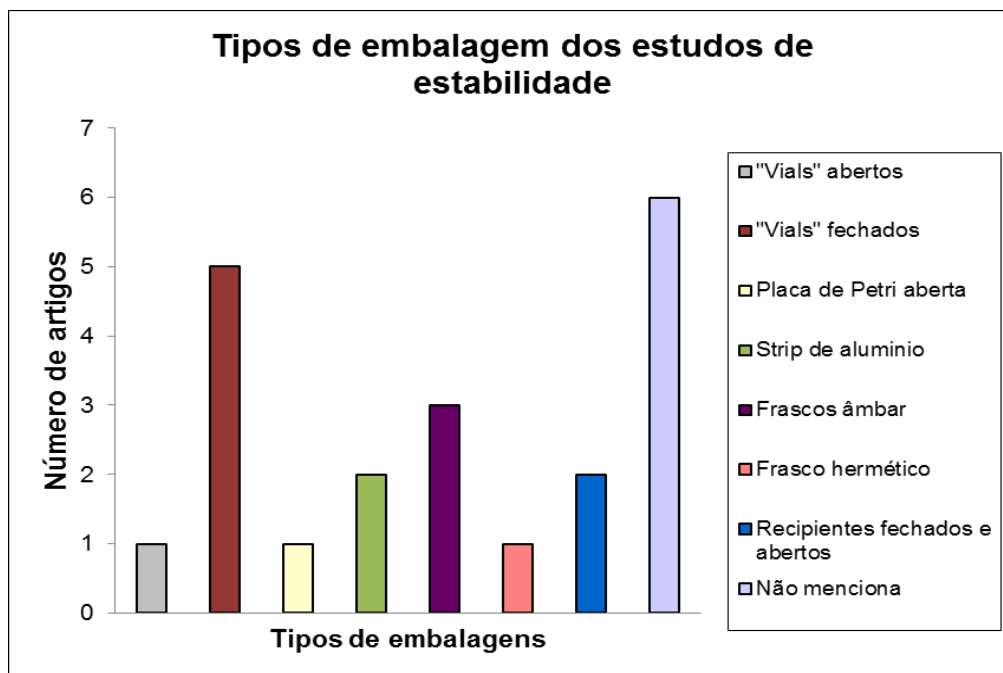
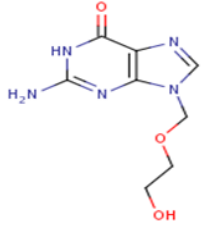
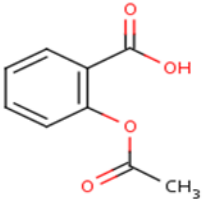
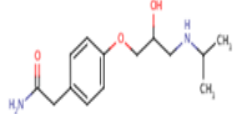
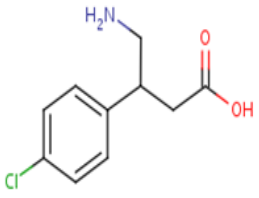
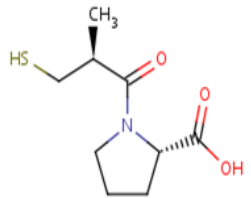


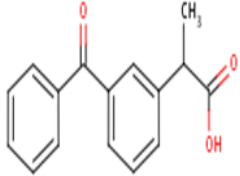
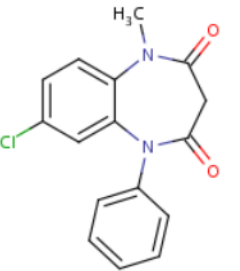
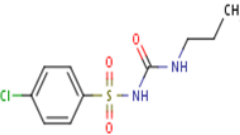
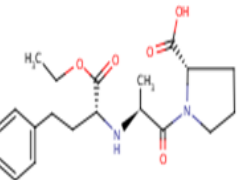
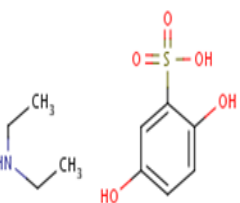
Figura 16 – Tipos de embalagens utilizadas nos estudos de estabilidade das misturas binárias fármaco-excipientes

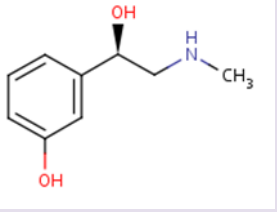
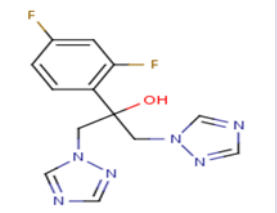
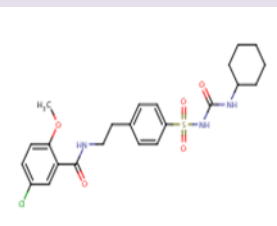
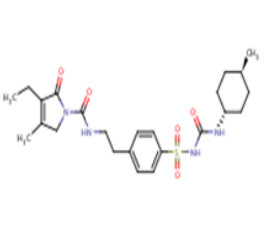
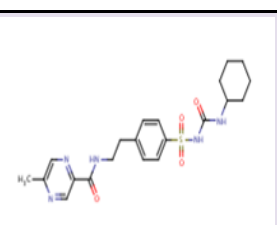
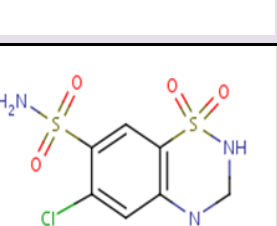
É muito importante a análise de estabilidade das misturas binárias preparadas para o estudo de compatibilidade, pois algumas reações de incompatibilidade podem não ocorrer instantaneamente. Além disso, a exposição das misturas a um estresse térmico (por exemplo, estudo de estabilidade) pode favorecer alterações no estado cristalino do fármaco ou pode favorecer a transformações de uma forma polimórfica em outra, caso a substância presente (COSTA, 2005). Estas alterações podem promover mudanças físico-químicas nas misturas e favorecer uma possível incompatibilidade entre o fármaco e excipiente e até uma inatividade do fármaco.

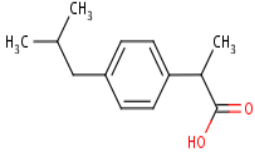
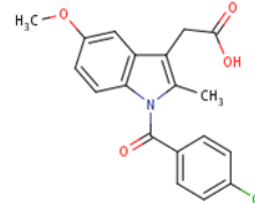
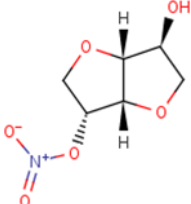
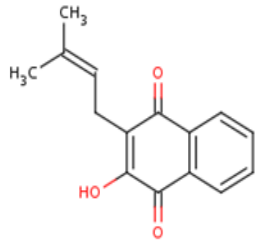
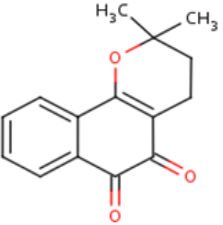
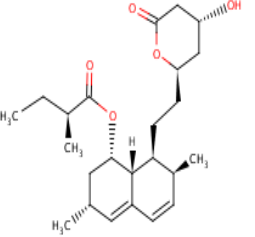
A Tabela 4 mostra as incompatibilidades farmacêuticas identificadas nos artigos compreendidos no período analisado.

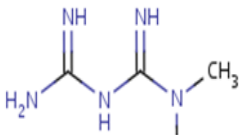
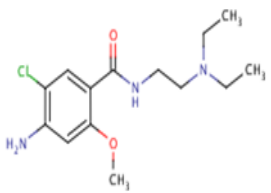
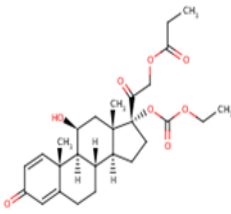
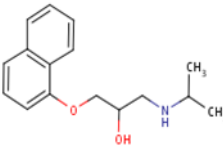
Tabela 4 – Lista de incompatibilidades entre fármaco-excipientes segundo o período da literatura estudada.

Fármaco	Estrutura molecular ¹	Ação farmacológica ¹	Excipientes	Reação	Referência
Aciclovir		Antiviral	Lactose*	Reação de Maillard	Monajjemzadeh <i>et al.</i> , 2009a
			Ácido cítrico	Interação química por formação de ligação de hidrogênio	Masuda <i>et al.</i> , 2012
			Ácido tartárico		
			Estearato de Magnésio		
Ácido acetil salicílico		Analgésico, antipirético e antiinflamatório não esteroide	Estearato de Magnésio	Degradação do ácido acetil salicílico	Ceschel <i>et al.</i> , 2003
Atenolol		Anti-hipertensivo (antagonista β1)	Ácido cítrico	Degradação do fármaco ou interação dos produtos de degradação dos excipientes com o fármaco	Kumar <i>et al.</i> , 2009
			Ácido ascórbico		
			Butirato de hidroxanisol		
Baclofeno		Agente do Sistema Nervoso Central (Agonista GABA-B)	Lactose	Reação de Maillard	Monajjemzadeh <i>et al.</i> , 2009b
Captopril		Anti-hipertensivo (inibidor da enzima conversora de angiotensina)	Lactose	Desidratação da lactose	Toscani, Cornevin, Burgot, 2012
			Estearato de Magnésio	Interação ²	Bazzo & Silva, 2005

Fármaco	Estrutura molecular ¹	Ação farmacológica ¹	Excipientes	Reação	Referência
Cetoprofeno		Analgésico e antiinflamatório não esteroidal	Estearato de Magnésio	Formação de um sal de magnésio do cetoprofeno e de um ácido esteárico livre	Tita <i>et al.</i> , 2011a
			Polivinilpirrolidona	Interação química ²	
Clobazam		Anticonvulsivante	Lactose	Desidratação da lactose	Toscani, Cornevin, Burgot, 2012
Clorpropamida		Anti-diabético (hipoglicemiante)	Estearato de Magnésio	Interação ²	Freire <i>et al.</i> , 2009
			Lauril sulfato de sódio		
Enalapril		Anti-hipertensivo (inibidor da enzima conversora de angiotensina)	Dióxido de Silício	Degradação do fármaco	Rezende, Santoro, Matos, 2008
			Bicarbonato de sódio	Reação ácido-base	
Etansilato		Anti-hemorragico	Lactose	Reação de Maillard	Desai, Shaikh, Dharwadkar, 2003

Fármaco	Estrutura molecular ¹	Ação farmacológica ¹	Excipientes	Reação	Referência
Fenilefrina		Descongestionante nasal, agente midriático e agente cardiotônico (agonista α_1)	Sacarose	Reação de Maillard	Dousa <i>et al.</i> , 2011
Fluconazol		Antifúngico	Lactose	Reação de Maillard	Desai, Shaikh, Dharwadkar, 2003
Glibenclamida		Antidiabético (hipoglicemiante)	Estearato de Magnésio	Interação ²	Oliveira, Ferraz, Matos, 2005
Glimepirida		Anti-arrítmico e anti-diabético (hipoglicemiante)	Plasdone®	Interação ²	Cides <i>et al.</i> , 2006
			Estearato de Magnésio		
			Lactose		
Glipizida		Anti-diabético (hipoglicemiante)	Lactose	Interação ²	Verma&Garg, 2005
			Meglumina		
Hidroclorotiazida		Anti-hipertensivo (diurético)	Lactose	Reação de Maillard	Macedo, do Nascimento, Veras, 2001

Fármaco	Estrutura molecular ¹	Ação farmacológica ¹	Excipientes	Reação	Referência
Ibuprofeno		Analgésico e antiinflamatório não esteroidal	Estearato de magnésio	A impureza MgO reage com o ibuprofeno	Tita <i>et al.</i> , 2011b
			Polivinilpirrolidona	Interação ²	
Indometacina		Analgésico e antiinflamatório não esteroidal	Estearato de Magnésio	Interação ²	Marini <i>et al.</i> , 2003a
			Polivinilpirrolidona		
Isossorbida		Anti-hipertensivo (vasodilatador)	Acetato de celulose	Interação química ²	Verma&Garg, 2004
			Celulose microcristalina		
Lapachol		Anti-helmíntico e anti-fúngico	Álcool cetoestearílico	Interação ²	Lira <i>et al.</i> , 2007
			Metilparabeno		
			Monoestearato de glicerila		
β-lapachona		Antiviral	Estearato de Magnésio	Decomposição	Cunha-Filho, Martinez-Pacheco, Landín, 2007
			Fosfato de Cálcio dihidratado		
Lovastatina		Agente anticolesterolêmico	Butilhidroxianisol (BHA)	Amorfização da lovastatina	Yoshida <i>et al.</i> , 2011

Fármaco	Estrutura molecular ¹	Ação farmacológica ¹	Excipientes	Reação	Referência
Metformina		Anti-diabético (hipoglicemiante)	Amido de milho	Reação de Maillard	Santos <i>et al.</i> , 2008
			Lactose		
Metoclopramina		Anti-emético (antagonista dopaminérgico)	Lactose	Reação de Maillard	Qiu <i>et al.</i> , 2005
Prednicarbato		Antiinflamatório (hormônio do cortex adrenal)	Álcool estearílico	Decomposição do fármaco	Neto, Novák, Matos, 2009
			Estearato de glicerila		
Propranolol		Anti-hipertensivo (antagonista β)	Lactose	Reação de Maillard	Macedo, do Nascimento, Veras, 2002

* - Interação mais favorável em meio aquoso (granulação, solução) do que em formulações em estado sólido.

1 – Informações obtidas do site ChemIDplus advanced

2 – Não há explicação detalhada do tipo de reação que ocorre

De acordo com a tabela acima, a reação de Maillard é uma das principais reações de degradação que ocasionam as incompatibilidades farmacêuticas entre fármaco-excipientes e principalmente envolvendo a lactose. Essa tabela também mostra uma grande quantidade de citações de interações entre os componentes de uma formulação, muitas ainda não detalhadas em termos de mecanística, a exemplo das interações entre vários

fármacos e o estearato de magnésio. Vale ressaltar que estas interações foram identificadas em condições de estresse térmico e confirmadas pelas técnicas complementares. Além disso, as proporções fármaco-excipiente mais utilizadas nessas análises foram 1:1, condição que exacerba possíveis interações, mas que está, na maioria dos casos, em concentração maior do que as proporções do ativo-adjuvantes em uma formulação farmacêutica. Em alguns casos esta situação pode estar diferente, principalmente no caso de formulações contendo baixa dosagem de fármaco em relação à proporção de diluente presente na fórmula. Estas interações sugerem cuidados no desenvolvimento de um medicamento que tenha em sua composição o ativo e o excipiente que apresentam incompatibilidades.

A literatura pesquisada proporcionou a identificação da importância do estudo de compatibilidade para a área farmacêutica, pois pode-se observar que o número de artigos relacionados ao tema, apesar de ser pequeno, está aumentando, sendo ainda necessário um maior número de estudos contemplando, no mínimo, o caso de fármacos problemáticos em termos de estabilidade. Além disso, pode-se identificar duas revisões bibliográficas e um capítulo de livro relacionado a esse tipo de estudo.

OLIVEIRA, YOSHIDA E GOMES fizeram uma revisão bibliográfica do uso da análise térmica em fármacos e formulações na indústria farmacêutica. Nessa revisão, eles relatam alguns artigos que apresentaram incompatibilidades entre fármaco-excipiente e que utilizaram a análise térmica como método de avaliação das possíveis incompatibilidades, citando a necessidade de técnicas complementares para confirmar as reações ocorridas.

BHARATE, BHARATE E BAJAJ fizeram uma revisão bibliográfica sobre as interações e incompatibilidades entre fármaco e excipientes relatados na literatura. Eles observaram que as interações envolvendo lactose (Reação de Maillard) ou estearato de magnésio (Degradação do fármaco) são as mais frequentes e as que devem ser estudadas com mais cuidado. Isto evidencia a importância dos estudos de pré-formulação.

NARANG, RAO E RAGHAVAN escreveram um capítulo para um livro sobre compatibilidade de excipientes relatando as principais interações

químicas entre fármaco-excipientes, os modelos desse estudo que podem ser realizados e os tipos de estresse que as misturas podem ser submetidas para avaliar as possíveis incompatibilidades entre fármacos e excipientes.

Os resultados obtidos nesta revisão ficaram bem similares aos obtidos nos artigos de revisão existentes nesta temática, porém trata de forma inédita as condições de acondicionamento das amostras assim como as condições de estudos de estabilidade, quando foi o caso.

Esta revisão bibliográfica buscou unificar todas as informações sobre compatibilidade fármaco-excipiente relatadas na literatura realçando a importância desses estudos para área de desenvolvimento farmacotécnico, além de mostrar que esses estudos podem seguir um protocolo para análise térmica e análises complementares, e um estudo de estabilidade para identificar as interações e promover um desenvolvimento de formulações mais eficazes e mais seguras.

6. CONCLUSÕES

Baseado no conjunto de dados analisados, o estudo de compatibilidade fármaco-excipiente se mostrou muito importante no desenvolvimento de uma formulação e no estudo das interações entre os componentes de um futuro medicamento.

A revisão bibliográfica evidencia que esse tipo de estudo vem sendo realizado com frequência para diferentes fármacos no intuito de informar as incompatibilidades farmacêuticas que existam, favorecendo o desenvolvimento de formulações mais eficazes, estáveis e seguras.

O método mais amplamente utilizado é a análise térmica, principalmente a calorimetria exploratória diferencial (DSC) que fornece resultados rápidos, porém de difícil interpretação. Por este motivo, os estudos utilizam métodos complementares para confirmar os resultados obtidos pela análise térmica.

Os métodos complementares mais citados pelos artigos são: a espectroscopia de infravermelho, cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e difração de raio-X de pó (DRXP).

Além disso, existem estudos envolvendo a termogravimetria (TG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) acopladas a sistema de imagens para facilitar a visualização das alterações que ocorrem com a amostra analisada e proporcionar uma interpretação de resultados mais eficiente.

Portanto, o estudo de compatibilidade fármaco-excipiente desempenha um papel fundamental para o entendimento das interações e incompatibilidades físico-químicas das formulações farmacêuticas. Porém, é necessária uma maior harmonização dos estudos em termos metodológicos e a realização de mais estudos, para que futuramente existam mais dados, a fim de evitar as incompatibilidades que promovam inatividades ou degradações do fármaco quando combinados com os excipientes.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, D.; KALOUSTIAN, J.; ORNETO, C.; PICCERELLE, P.; PORTUGAL, H.; NICOLAY, A., DSC and physico-chemical properties of a substituted pyridoquinoline and its interaction study with excipients, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 93 (2), 353-360, 2008.

AGATONOVIC-KUSTRIN, S.; MARKOVIC, N.; GINIC-MARKOVIC, M.; MANGAN, M.; GLASS, B. D., Compatibility studies between mannitol and omeprazole sodium isomers, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 48, 356-360, 2008.

ALBERTS, A. P. F.; MELCHIADES, F. G.; MACHADO, R.; BALDO, J. B.; BOSCHI, A. O., Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X, **Cerâmica** 48 (305), 34-37, 2002.

ANSEL, H. C; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V., **Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**, 8ª Ed., São Paulo, Artmed, 2007.

ARAUJO, A. A. S.; STORPIRTIS, S.; MERCURI, L. P.; CARVALHO, F. M. S.; FILHO, M. S.; MATOS, J. R., Thermal analysis of antirretroviralzidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid forms, **International Journal of Pharmaceutics** 260, 303-314, 2003.

AULTON, M. E., **Delineamento de formas farmacêuticas**, 2ª Ed., São Paulo, Artmed, 2005.

BARBOZA, F.; VECCHIA, D. D.; TAGLIARI, M. P.; SILVA, M. A. S.; STULZER, H. K., Differential scanning calorimetry as a screening technique in compatibility studies of acyclovir extended release formulations, **Pharmaceutical Chemistry Journal** 43 (6), 363-368, 2009.

BAZZO, G. M.; SILVA, M. A. S., Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** 41 (3), 315-322, 2005.

BERNAL, C.; COUTO, A. B.; BREVIOLIERI, S. T.; CAVALHEIRO, E. T. G., Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais – DSC, **Química Nova** 25 (5), 849-855, 2002.

BERNARDI, L. S.; OLIVEIRA, P. R.; MURAKAMI, F. S.; SILVA, M. A. S.; BORGMANN, S. H. M.; CARDOSO, S. G., Characterization of venlafaxine hydrochloride and compatibility studies with pharmaceutical excipients, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 97, 729-733, 2009.

BERTOL, C. D.; CRUZ, A. P.; STULZER, H. K.; MURAKAMI, F. S.; SILVA, M. A. S., Thermal decomposition kinetics and compatibility studies of primaquine under isothermal and non-isothermal conditions, **Journal Thermal Analysis and Calorimetry** 102, 187-192, 2010.

BHARATE, S. S., BHARATE, S. B., BAJAJ, A. M., Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review, **Journal Excipients and Food Chemicals** 1 (3), 3 -26, 2010.

BRASIL, Resolução RE nº 1 de 29 de Julho de 2005. Guia para realização de estudos de estabilidade. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01_05_re_comentada.pdf Acessado em: 06 de outubro de 2012.

BRITAIN, H. G., **Physical Characterization of Pharmaceutical Solids** (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), New York, Marcel Dekker, v. 70, 1995.

BROOME, M. E. **Integrative literature reviews in the development of concepts**. In: ROGERS, B. L.; KNALF, K.A. Concept development in nursing: foundations, techniques and applications. Philadelphia: W. B. Saunders, cap. 12, 193-215, 1993.

BUTHANI, H.; SING, S.; VIR, S.; BHUTANI, K. K.; KUMAR, R.; CHAKRABORTI, A. K.; JINDAL, K. C., LC and LC-MS study of stress decomposition behavior of isoniazid and establishment of validated stability-indicating assay method, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 43, 1213-1220, 2007.

CESCHEL, G. C.; BADIELLO, R.; RONCHI, C.; MAFFEI, P., Degradation of components in drug formulations: a comparison between HPLC and DSC methods, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 32, 1067-1072, 2003.

CHEM IDplusAdvanced. Disponível em:

<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidheavy.jsp> acessado em: 15 de novembro de 2012.

CIDES, L. C. S.; ARAUJO, A. A. S.; SANTOS-FILHO, M.; MATOS, J. R., Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions, **Journal of Thermal Analysis Calorimetry** 84 (2), 441-445, 2006.

COSTA, L. L.; Avaliação do polimorfismo de fármacos utilizados para produção de medicamentos genéricos no Brasil 2005. 109f. **Dissertação** (Mestrado profissionalizante em desenvolvimento tecnológico e controle de qualidade de produtos farmacêuticos), Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

CUNHA-FILHO, M. S. S.; MARTINEZ-PACHECO, R.; LANDÍN, M., Compatibility of the antitumoral β -lapachon with different solid dosage forms excipients, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 45, 590-598, 2007.

DANTAS, C. B.; Estudo de compatibilidade fármaco/excipiente para o re-desenvolvimento de uma formulação de comprimidos de primaquina 2006. 74f. **Trabalho de conclusão de curso** (para obtenção do grau de farmacêutico), Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, 2006.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G., **Microscopia eletrônica de varredura: Aplicações e preparação de amostras – materiais poliméricos, metálicos e semicondutores**, Porto Alegre, EDIPUCRS, 2007.

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

DOUSA, M.; GIBALA, P.; HAVLÍČEK, J.; PLACEK, L.; TKADLECOVÁ, M.; BRICHÁČ, J., Drug-exipient compatibility testing—Identification and characterization of degradation products of phenylephrine in several pharmaceutical formulations against the common cold, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 55, 949-956, 2011.

DREBUSHCHAK, V. A.; SHAKHTSHNEIDER, T. P.; APENINA, S. A.; MEDVEDEVA, A. S.; SAFRONOVA, L. P.; BOLDYREV, V. V., Thermoanalytical investigation of drug-exipient interaction part II. Activated mixtures of piroxicam with cellulose and chitosan, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 86, 303-309, 2006.

DURIG, T.; FASSIHI, A. R., Identification of stabilizing and destabilizing effects of excipient-drug interactions in solid dosage form design, **International Journal of Pharmaceutics** 97 , 161-170, 1993.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 5ª ed., parte 1, 5.2.27 Análise térmica, 146-148, 2010.

FELIX, F. S.; SILVA, L. C. C.; ANGNES, L.; MATOS, J. R., Thermal behavior study and decomposition kinetics of salbutamol under isothermal and non-isothermal conditions, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 95 (3), 877-880, 2009.

FILHO, R. O. C.; FRANCO, P. I. B. M.; CONCEIÇÃO, E. C.; LELES, M. I. G., Stability studies on nifedipine tablets using thermogravimetry and differential scanning calorimetry, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 93 (2), 381-385, 2008.

FREIRE, F. D.; ARAGÃO, C. F. S.; LIMA E MOURA, T. F. A.; RAFFIN, F. N., Compatibility study between chlorpropamide and excipients in their physical mixtures, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 97 (3), 355-357, 2009.

GIL, A. C., **Como elaborar projetos de pesquisa**, 4ª Ed., São Paulo, Atlas, 2002.

GIRON, D., Applications of thermal analysis in the pharmaceutical industry, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 4, 755–770, 1986.

GOBBO, L. A., Os compostos do Clínquer Portland: sua caracterização por difração de raios-X e quantificação por refinamento de Rietveld, 2003. 157 f. **Dissertação** (Mestrado em Recursos Minerais e Hidrogeologia) – Universidade de São Paulo, 2003.

GU, L.; STRICKLEY, R. G.; CHI, L. H.; CHOWHAN, Z. T., Drug-excipient incompatibility studies of dipeptide angiotensin-converting enzyme inhibitor, moexipril hydrochloride: dry powder vs wet granulation, **Pharmaceutical Research** 7 (4), 379-383, 1990.

HARDING, L.; QI, S.; HILL, G.; READING, M.; CRAIG, D. Q. M., The development of microthermal analysis and photothermal microspectroscopy as novel approaches to drug-excipient compatibilities studies, **International Journal of Pharmaceutics** 354,149-157, 2008.

HARTAUER, K. J.; ARBUTHNOT, G. N.; BAERTSCHI, S. W.; JOHNSON, R. A.; LUKE, W. D.; PEARSON, N. G.; RICKARD, E. C.; TINGLE, C. A.; TSANG, P. K. S.; WIENS, R. E., Influence of peroxide impurities in Povidone and Crospovidone on the stability of raloxifene hydrochloride in tablets: Identification and control of an oxidative degradation product, **Pharmaceutical Development and Technology** 5 (3), 303-310, 2000.

HUANG, T.; GAO, P.; HAGEAMAN, M. J., Rapid screening of antioxidants in pharmaceutical formulation development using cyclic voltammetry – potential and limitations, **Current Drug Discovery Technologies** 1 (2), 173-179, 2004.

JINNO, J. I.; KAMADA, N.; MIYAKE, M.; YAMADA, K.; MUKAI, T.; ODOMI, M.; TOGUCHI, H.; LIVERSIDGE, G. G.; HIGAKI, K.; KIMURA, T., Effect of particle size reduction on dissolution and oral absorption of a poorly water-soluble drug, cilostazol, in beagle dogs; **Journal of Controlled Release** 111, 56-64, 2006.

JOSHI, B. V.; PATIL, V. B.; POKHARKAR, V. B., Compatibility studies between carbamazepine and tablet excipients using thermal and non-thermal methods, **Drug Development and Industrial Pharmacy** 28 (6), 687-694, 2002.

KISS, D.; ZELKO, R.; NOVÁK, Cs.; ÉHEN, Zs., Application of DSC and NIRS to study the compatibility of metronidazole with different pharmaceutical excipients, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 84 (2), 447-451, 2006.

KUMAR, V.; SHAH, R. P.; MALIK, S.; SINGH, S., Compatibility of atenolol with excipients: LC–MS/TOF characterization of degradation/interaction products, and mechanisms of their formation, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 49, 880-888, 2009.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.; KANIG, J., **Teoria e prática na indústria farmacêutica**, Lisboa, Fundação Calouste, 2001.

LASZCZ, M.; KOMACIŃSKA, B.; KORCZAK, K.; ŚMIGIELSKA, B.; GLICE, M.; MARUSZAK, W.; GROMAN, A.; BECZKOWICZ, H.; ŻELASKO, L., Study on compatibility of imatinibmesylate with pharmaceutical excipients, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 88 (2), 305-310, 2007.

LIRA, A. M.; ARAUJO, A. A. S.; BASÍLIO, I. D. J.; SANTOS, B. L. L.; SANTANA, D. P.; MACEDO, R. O., Compatibility studies of lapachol with pharmaceutical excipients for the development of topical formulations, **Thermochemica Acta** 457, 1-6, 2007.

LILTORP, K.; LARSEN, T. G.; WILLUMSEN, B.; HOLM, R., Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 55, 424-428, 2011.

LUCAS, E. F.; SOARES, B. G.; MONTEIRO, E. E. C., **Caracterização de polímeros: Determinação de peso molecular e análise térmica**, Rio de Janeiro, E-papers, 2001.

MACEDO, R. O.; do NASCIMENTO, T. G.; VERAS, J. W. E., Comparison of generic hydrochlorothiazide formulations by means of TG and DSC coupled to a photovisual system, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 64, 757-763, 2001.

MACEDO, R. O.; do NASCIMENTO, T. G., Quality control of thiabendazole pre-formulation and tablets by TG and DSC coupled to the photovisual system, **Thermochimica Acta** 392-393, 85-92, 2002.

MACEDO, R. O.; do NASCIMENTO, T. G.; VERAS, J. W. E, Compatibility and stability studies of propranolol hydrochloride binary mixtures and tablets for TG and DSC-photovisual, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 67, 483-489, 2002.

MARINI, A.; BERBENNI, V.; MOIOLI, S.; BRUNI, G.; COFRANCESCO, P.; MARGHERITIS, C.; VILLA, M., Drug.exciptient compatibility studies by physico-chemical techniques: The case of indomethacin, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 73, 529-545, 2003a.

MARINI, A.; BERBENNI, V.; MOIOLI, S.; BRUNI, G.; COFRANCESCO, P.; SINISTRI, C.; VILLA, M., Drug.exciptient compatibility studies by physico-chemical techniques: The case of atenolol, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 73, 547-561, 2003b.

MASUDA, T.; YOSHIHASHI, Y.; YONEMOCHI, E.; FUJII, K.; UEKUSA, H.; TERADA, K., Cocrystallization and amorphization induced by drug–excipient interaction improves the physical properties of acyclovir, **International Journal of Pharmaceutics** 422, 160-109, 2012.

MAXIMILIANO, F. P.; COSTA, G. H. Y.; SOUZA, J.; CUNHA-FILHO, M. S. S., Caracterização físico-química do fármaco antichagásicobenznidazol, **Química Nova** 33 (8), 1714-1719, 2010.

MEDEIROS, A. C. D.; CERVANTES, N. A. B.; GOMES, A. P. B.; MACEDO, R. O., Thermal stability of prednisone drug and tablets, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 64, 745-750, 2001.

MEDEIROS, A. F. D.; SANTOS, A. F. O.; SOUZA, F. S.; JÚNIOR, I. D. B., VALDILÂNIO, J.; PROCÓPIO, J. V. V.; SANTANA, D. P.; MACEDO, R. O., Thermal studies of pre-formulates of metronidazole obtained by spray drying technique, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 89 (3), 775–781, 2007.

MISRA, M.; MISRA, A. K.; PANPALIA, G. M., interaction study between pefloxacin mesilate and some diluents using DSC supported with isothermal method, **Journal Thermal Analysis and Calorimetry** 89 (3), 803-808, 2007.

MONAJJEMZADEH, F.; HASSANZADEH, D.; VALIZADEH, H.; SIASHI-SHADBAD, M. R.; MOJARRAD, J. S.; ROBERTSON, T. A.; ROBERTS, M. S., Compatibility studies of acyclovir and lactose in physical mixtures and commercial tablets, **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** 73, 404-413, 2009a.

MONAJJEMZADEH, F.; HASSANZADEH, D.; VALIZADEH, H.; SIASHI-SHADBAD, M. R.; MOJARRAD, J. S.; ROBERTSON, T. A.; ROBERTS, M. S., Assessment of feasibility of Maillard reaction between baclofen and lactose by liquid chromatography and Tandem mass spectrometry, application to preformulation studies, **AAPS Pharmaceutical Science and Technology** 10 (2), 649-659, 2009b.

MORA, P. C.; CIRVI, M.; MURA, P., Differential scanning calorimetry as a screening technique in compatibility studies of DHEA extended release formulations, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 42, 3-10, 2006.

MOURA, E. A.; CORREIA, L. P.; PINTO, M. F.; VALDILÂNIO, J.; PROCÓPIO, V.; SOUZA, F. B.; MACEDO, R. O., Thermal characterization of the solid state and raw material fluconazole by thermal analysis and pyrolysis coupled to GC/MS, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 100, 289-293, 2010.

MURA, P.; FAUCCI, M. T.; MANDERIOLI, A.; BRAMANTI, G.; CECCARELLI, L., Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 18, 151-163, 1998.

MURA, P.; GRATTERI, P.; FAUCCI, M. T., Compatibility studies of multicomponent tablet formulations DSC and experimental mixture design, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 68, 541-551, 2002.

MURA, P.; FURLANETTO, S.; CIRRI, M.; MAESTRELLI, F.; MARRAS, A. M.; PINZAUTI, S., Optimization of glibenclamide tablet composition through the combined use of differential scanning calorimetry and D-optimal mixtures experimental design, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 37, 65-71, 2005.

NARANG, A. S.; RAO, V.M.; RAGHAVAN, K.S., **Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice, Excipient Compatibility**, 125-145, Elsevier, 2009.

NETO, H. S.; NOVÁK, Cs.; MATOS, J. R., Thermal analysis and compatibility studies of prednicarbate with excipients used in semi-solid pharmaceutical form, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 97, 367-374, 2009.

NUNES, R. S.; SEMAAN, F. S.; RIGA, A. T.; CAVALHEIRO, E. T. G., Thermal behavior of verapamil hydrochloride and its association with excipients, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 97, 349-353, 2009.

OLIVEIRA, G. G. G.; FERRAZ, H. G.; MATOS, J. S. R., Thermoanalytical study of glibenclamide and excipients, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 79, 267-270, 2005.

OLIVEIRA, P. R.; STULZER, H. K.; BERNARDI, L. S.; BORGMANN, S. H. M.; CARDOSO, S. G.; SILVA, M. A. S, Sibutramine hydrochloride monohydrate Thermal behavior, decomposition kinetics and compatibility studies, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 100, 277-282, 2010.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L., MUSSEL, W. N.; VIANNA-SOARES, C. D.; PIANETTI, G. A., Análise térmica aplicada à caracterização da sinvastatina em formulações farmacêuticas, **Química Nova** 33 (8), 1653-1657, 2010.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L., Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica, **Química Nova** 34 (7), 1224-1230, 2011.

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

PANI, N. R.; NATH, L. K.; ACHARYA, S.; BHUNIYA, B., Application of DSC, IST and FTIR study in the compatibility testing of nateglinide with different pharmaceutical excipients, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 108, 219-226, 2012.

PERES-FILHO, M. J.; GAETI, M. P. N.; OLIVEIRA, S. R.; MARRETO, R. N.; LIMA, E. M., Thermoanalytical investigation of olanzapine compatibility with excipients used in solid oral dosage forms, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 104, 255-260, 2011.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M., Quality and functionality of excipients, **II Farmaco** 54, 1-14, 1999.

PINTO, M. F.; MOURA, E. A.; SOUZA, F. S.; MACEDO, R. O., Thermal compatibility studies of nitroimidazoles and excipients, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 102, 323-329, 2010.

QIU, Z.; STOWELL, J. G.; MORRIS, K. R.; BYRN, S. R.; PINAL, R., Kinetic study of the Maillard reaction between metoclopramide hydrochloride and lactose, **International Journal of Pharmaceutics** 303, 20-30, 2005.

RASHMIN, An introduction to analytical method development for pharmaceutical formulations. Disponível em: <http://www.pharmainfo.net/reviews/introduction-analytical-method-development-pharmaceutical-formulations> acessado em 05 de outubro de 2009 às 10:50h.

REZENDE, R. L. O.; SANTORO, M. I. R. M.; MATOS, J. R., Stability and compatibility study on enalapril maleate using thermoanalytical techniques, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 93 (3), 881-886, 2008.

ROUMELI, E.; TSIAPRANTA A.; PAVLIDOU, E.; VOURLIAS, G.; KACHRIMANIS, K.; BIKIARIS, D.; CHRISAFIS, K. Compatibility study between trandolapril and natural excipients used in solid dosage forms, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 108 (3), 2012.

SANTOS, A. F. O.; JUNIOR, I. D. B.; SOUZA, F. B.; MEDEIROS, A. F. D. PINTO, M. F.; SANTANA, D. P.; MACEDO, R. O., Application of thermal analysis of binary mixtures with metformin, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 93 (2), 361-364, 2008.

SCHMITT, E. A.; PECK, K.; SUN, Y.; GEOFFROY, J. M., Rapid, practical and predictive excipient compatibility screening using isothermal microcalorimetry, **Thermochemica Acta** 380, 175-183, 2001.

SILVA, M. A. S.; KELMAN, R. G.; FOPPA, T.; CRUZ, A. P.; BERTOL, C. D.; SARTORI, T.; GRANADA, A.; CARMINGAN, F.; MURAKAMI, F. S., Thermoanalytical study of fluoxetine hydrochloride, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 87 (2), 463-467, 2007.

SILVA, R. M. F.; MEDEIROS, F. P. M.; NASCIMENTO, T. G.; MACEDO, R. O.; NETO, P. J. R., Thermal characterization of indinavir sulfate using TG, DSC and DSC-photovisual, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 95 (3), 965-968, 2009.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J., **Spectrometric identification of organic compounds**, 7^a Ed., Estados Unidos da América, John Wiley & Sons, 2005.

SINGH, A. V.; NATH, L. K., Evaluation of compatibility of lamivudine with tablet excipients and novel synthesized polymer, **Journal of Materials and Environmental Science** 2 (3), 243-250, 2011.

SIPOS, P.; SZÚCS, M.; SZABO, A.; ERŐS, I.; SZABO-RÉVÉSZ, P., An assessment of the interactions between diclofenac sodium and ammonio methacrylate copolymer using thermal analysis and Raman spectroscopy, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 46, 288-294, 2008.

SOUZA, F. S.; MACEDO, R. O.; VERAS, J. W. E., Studies of cimetidine pre-formulated and tablets for TG and DSC coupled to the photovisual system, **Thermochemica Acta** 392-393, 99-106, 2002.

SOUZA, N. A. B.; MEDEIROS, A. C. D.; SANTOS, A. F. O.; MACEDO, R. O., Thermal stability of metronidazole drug and tablets, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 72,535-538, 2003.

STULZER, H. K.; RODRIGUES, P. O.; CARDOSO, T. M.; MATOS, J. S. R.; SILVA, M. A. S., Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 91 (1), 323–328, 2008.

TITA, B.; FULIAS, A.; BANDUR, G.; MARIAN, E.; TITA, D., Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 56, 221-227, 2011a.

TITA, B.; FULIAS, A.; SZABADAI, Z.; RUSU, G.; BANDUR, G.; TITA, D., Compatibility study between ibuprofen and excipients in their physical mixtures, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 105, 517-527, 2011b.

THOMAS, V. H.; NAATH, M., Design and utilization of the drug-excipient chemical compatibility automated system, **International Journal of Pharmaceutics** 359, 150-157, 2008.

TOMASSETTI, M.; CATALANI, A.; ROSSI, V.; VECCHIO, S., Thermal analysis study of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 37, 949-955, 2005.

TONG, W. Q.; ZHANG, G. G. Z., Stability and excipient compatibility studies. Integrated Drug Product Development Process (3 day-course), University of Utah. Disponível em: <http://www.pharmacy.utah.edu/pharmaceutics/pdf/Stability.pdf>, acessado em 03 de outubro de 2012 às 10:00h.

TOSCANI, S.; CORNEVIN, L.; BURGOT, G., Weak interactions in clobazam–lactose mixtures examined by differential scanning calorimetry: Comparison with the captopril–lactose system, **Thermochimica Acta** 543, 197-204, 2012.

VALIÉRE, C.; ARNAUD, P.; CAROFF, E.; DAUPHIN, J. F.; CLÉMENT, G.; BRION, F., Stability and compatibility study of a carboplatin solution in syringes for continuous ambulatory infusion, **International Journal of Pharmaceutics** 138, 125-128, 1996.

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

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

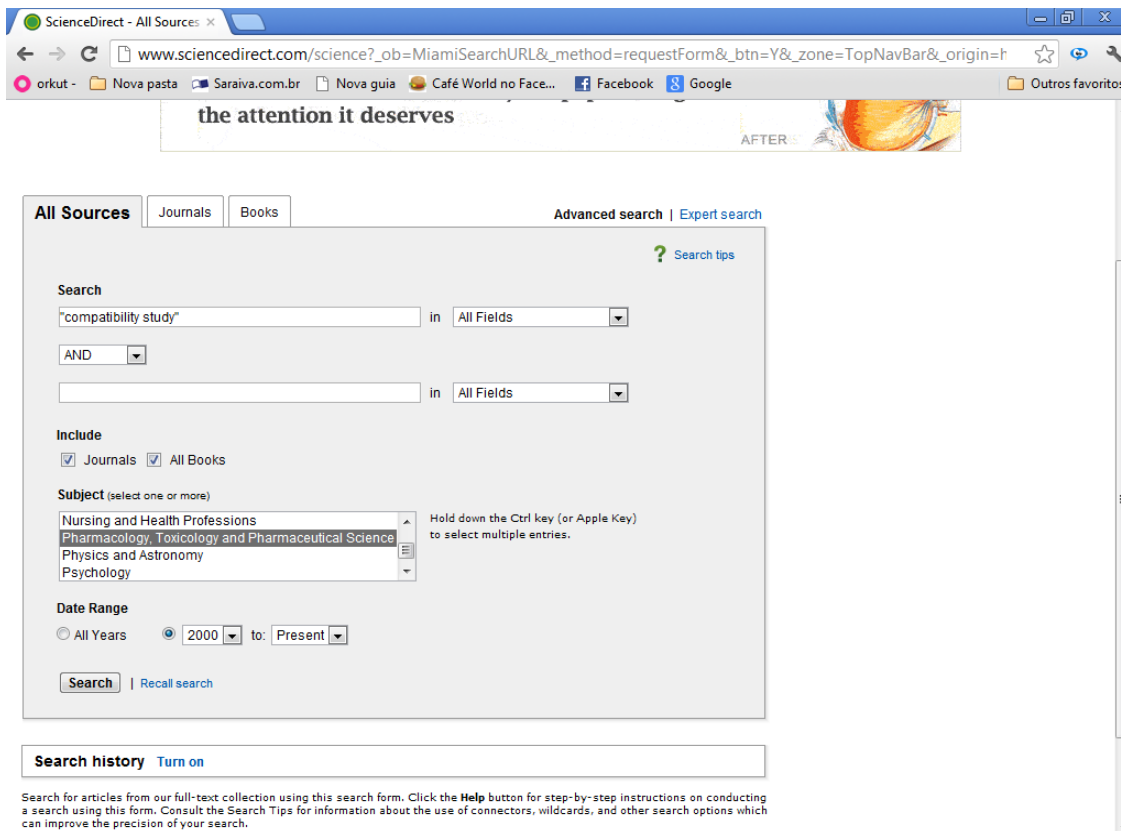
WATERNNAN, K. C.; ADAMI, R. C.; ALSANTE, K. M.; HONG, J.; LANDIS, M. S.; LOMBARDO, F.; ROBERTS, C. J., Stabilization of pharmaceuticals to oxidative degradation, **Pharmaceutical Development and Technology** 7, 1-32, 2002.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, Oregon 52 (5), 546-553, 2005.

YOSHIDA, M. I.; OLIVEIRA, M. A.; GOMES, E. C. L.; MUSSEL, W. N.; CASTRO, W. V.; SOARES, C. D. V. Thermal characterization of lovastatin in pharmaceutical formulation. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** 106, 657-664, 2011.

8. Anexos

Anexo A – Busca por “compatibility study”



The screenshot shows a web browser window with the ScienceDirect search page. The browser's address bar contains the URL: `www.sciencedirect.com/science?_ob=MiamiSearchURL&_method=requestForm&_btn=Y&_zone=TopNavBar&_origin=f`. The page features a navigation bar with tabs for "All Sources", "Journals", and "Books". The "All Sources" tab is active. Below the navigation bar, there are links for "Advanced search" and "Expert search". The main search area includes a search input field containing the text "compatibility study", a dropdown menu set to "All Fields", and a search button. Below the search input, there is a section for "Include" with checkboxes for "Journals" and "All Books", both of which are checked. A "Subject" dropdown menu is also present, with "Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Science" selected. The "Date Range" section has radio buttons for "All Years" and "2000" (which is selected), and a "to: Present" dropdown. At the bottom of the search area, there is a "Search" button and a "Recall search" link. Below the search area, there is a "Search history" section with a "Turn on" link. At the very bottom, there is a small text block providing instructions on how to use the search form.

the attention it deserves

ScienceDirect

Advanced search | Expert search

Search tips

Search

"compatibility study" in All Fields

AND

in All Fields

Include

Journals All Books

Subject (select one or more)

Nursing and Health Professions

Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Science

Physics and Astronomy

Psychology

Hold down the Ctrl key (or Apple Key) to select multiple entries.

Date Range

All Years 2000 to: Present

Search | Recall search

Search history Turn on

Search for articles from our full-text collection using this search form. Click the **Help** button for step-by-step instructions on conducting a search using this form. Consult the Search Tips for information about the use of connectors, wildcards, and other search options which can improve the precision of your search.

ScienceDirect - Search Results

www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=2108543574&_sort=r&_st=4&_acct=C000037858&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687336&_r=

Google CET Fundão Outros favoritos

SciVerse ScienceDirect Hub ScienceDirect Scopus Applications Register Login Go to SciVal Suite

Home Publications Search My settings My alerts Help

Articles All fields Author Journal/Book title Volume Issue Page Search

Advanced search Search tips

...with English Language Editing from WebShop **WebShop** webshop.elsevier.com

166 articles found for: pub-date > 1999 and ("compatibility study") [All Sources (Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Science)] Edit this search Save this search Save as search alert RSS Feed Font Size: A A

Full-text available Abstract only Go to page: 1 of 4 Go Next >

Search within results Search

Refine results Limit to Exclude

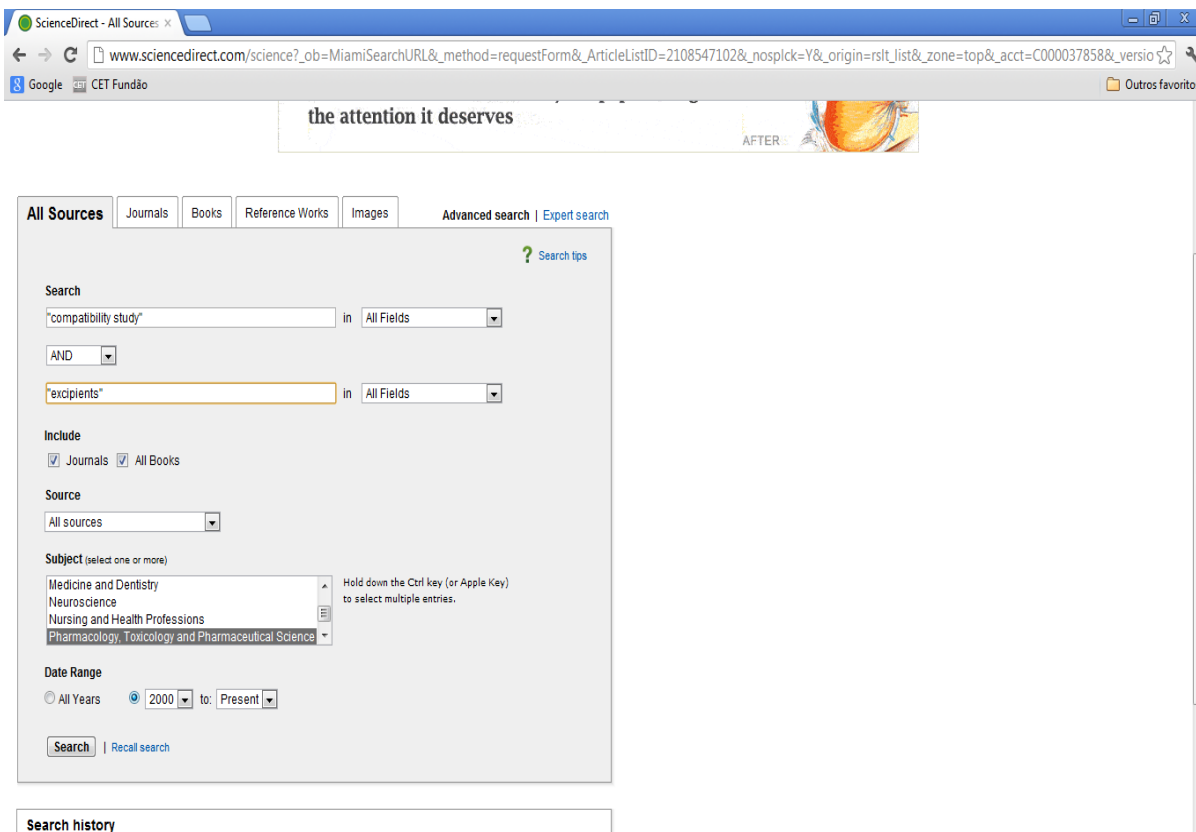
Content Type Journal (156) Book (23) Reference Work (2)

Journal/Book Title International Journal of Pharmaceutics (48)

E-mail articles Export citations Download multiple PDFs Open all previews Sort by: Relevance | Date

- Differential scanning calorimetry as a screening technique in compatibility studies of DHEA extended release formulations** Original Research Article
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 42, Issue 1, 11 September 2006, Pages 3-10
 P. Corvi Mora, M. Cimi, P. Mura
[Show preview](#) | [PDF \(419 K\)](#) | [Related articles](#) | [Related reference work articles](#)
- Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms** Original Research Article
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 56, Issue 2, 10 September 2011, Pages 221-227
 Bogdan Tița, Adriana Fuliș, Geza Bandur, Eleonora Marian, Dumitru Tița
[Show preview](#) | [PDF \(1075 K\)](#) | [Related articles](#) | [Related reference work articles](#)
- Solid-state compatibility studies using a high-throughput and automated forced degradation system** Original Research Article
International Journal of Pharmaceutics, Volume 355, Issues 1-2, 1 May 2008, Pages 164-173
 Tatsuyoshi Wakasawa, Kyoko Sano, Yutaka Hirakura, Toshimasa Toyo'oka, Satoshi Kitamura

Anexo B – Busca por “compatibility study” e “excipients”



The image shows a screenshot of a web browser displaying the ScienceDirect search interface. The browser's address bar shows the URL: www.sciencedirect.com/science?_ob=MiamiSearchURL&_method=requestForm&_ArticleListID=2108547102&_nosplck=Y&_origin=rsit_list&_zone=top&_acct=C000037858&_versio. The search interface includes a navigation bar with tabs for "All Sources", "Journals", "Books", "Reference Works", and "Images". The "All Sources" tab is selected. Below the navigation bar, there are search options for "Advanced search" and "Expert search". The search form contains the following fields and options:

- Search:** Two search boxes. The first contains the text "compatibility study" and the second contains "excipients". Both are set to search in "All Fields".
- AND:** A dropdown menu set to "AND".
- Include:** Checkboxes for "Journals" and "All Books", both of which are checked.
- Source:** A dropdown menu set to "All sources".
- Subject:** A multi-select dropdown menu with the following options: "Medicine and Dentistry", "Neuroscience", "Nursing and Health Professions", and "Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Science". A note indicates to hold down the Ctrl key (or Apple Key) to select multiple entries.
- Date Range:** Radio buttons for "All Years", "2000", and "Present". The "2000" option is selected.
- Search:** A "Search" button and a "Recall search" link.

At the bottom of the search interface, there is a "Search history" section.

ScienceDirect - Search Results

www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=2108549650&_sort=r&_st=4&_acct=C000037858&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687336&_r=

Google CET Fundão Outros favoritos

SciVerse ScienceDirect Hub ScienceDirect Scopus Applications Register Login Go to SciVal Suite

Home | Publications | Search | My settings | My alerts Help

Articles All fields Author Search Advanced search
 Images Journal/Book title Volume Issue Page Search Search tips

...with Article and Cover Posters from Elsevier's WebShop

116 articles found for: pub-date > 1999 and ("compatibility study") and "excipients"[All Sources(Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Science)] Edit this search Save this search Save as search alert RSS Feed Font Size: A A

Full-text available Abstract only Go to page: 1 of 3 Go Next >

Search within results Search

Refine results Limit to Exclude

Content Type
 Journal (109)
 Book (20)
 Reference Work (2)

Journal/Book Title
 International Journal of Pharmaceutics (36)

E-mail articles Export citations Download multiple PDFs Open all previews Sort by: Relevance | Date

- The development of microthermal analysis and photothermal microspectroscopy as novel approaches to drug-excipient compatibility studies**
 Original Research Article
International Journal of Pharmaceutics, Volume 354, Issues 1-2, 16 April 2008, Pages 149-157
 L. Harding, S. Qi, G. Hill, M. Reading, D.Q.M. Craig
[Show preview](#) | [PDF \(867 K\)](#) | [Related articles](#) | [Related reference work articles](#)
- Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms**
 Original Research Article
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 56, Issue 2, 10 September 2011, Pages 221-227
 Bogdan Tița, Adriana Fuliaș, Geza Bandur, Eleonora Marian, Dumitru Tița
[Show preview](#) | [PDF \(1075 K\)](#) | [Related articles](#) | [Related reference work articles](#)
- Excipient compatibility study of *Hypericum perforatum* extract (St. John's Wort) using similarity metrics to track phytochemical profile changes**
 Original Research Article

Anexo C – Busca por “compatibility study” e “thermal analysis”

ScienceDirect - All Sources x

www.sciencedirect.com/science?_ob=MiamiSearchURL&_method=requestForm&_ArticleListID=2108543574&_nosplck=Y&_origin=rslt_list&_zone=top&_acct=C000037858&_versio

Google CET Fundão

Outros favoritos

Celebrate the publication of your LAST paper

All Sources Journals Books Reference Works Images Advanced search | Expert search

Search tips

Search

"compatibility study" in All Fields

AND

"thermal analysis" in All Fields

Include

Journals All Books

Source

All sources

Subject (select one or more)

Neuroscience
Nursing and Health Professions
Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Science
Physics and Astronomy

Hold down the Ctrl key (or Apple Key) to select multiple entries.

Date Range

All Years 2000 to: Present

Search | Recall search

Search history

ScienceDirect - Search Results

www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=2108547102&_sort=r&_st=4&_acct=C000037858&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687336&_

Google CET Fundão Outros favoritos

SciVerse ScienceDirect Hub ScienceDirect Scopus Applications Register Login Go to SciVal Suite

Home | Publications | Search | My settings | My alerts Help

Articles All fields Author
 Images Journal/Book title Volume Issue Page Search

Advanced search
 Search tips

Visit the WebShop to learn more! WebShop webshop.elsevier.com

46 articles found for: pub-date > 1999 and ("compatibility study") and ("thermal analysis")/[All Sources(Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Science)] Edit this search Save this search Save as search alert RSS Feed Font Size: A A

Full-text available Abstract only Page 1 of 1

Search within results Search

Refine results Limit to Exclude

Content Type
 Journal (43)
 Book (9)

Journal/Book Title
 International Journal of Pharmaceutics (8)
 Journal of Pharmaceutical and

E-mail articles Export citations Download multiple PDFs Open all previews Sort by Relevance | Date

- Differential scanning calorimetry as a screening technique in compatibility studies of DHEA extended release formulations Original Research Article
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 42, Issue 1, 11 September 2006, Pages 3-10
 P. Corvi Mora, M. Ciri, P. Mura
[Show preview](#) | [PDF \(419 K\)](#) | [Related articles](#) | [Related reference work articles](#)
- Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms Original Research Article
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 56, Issue 2, 10 September 2011, Pages 221-227
 Bogdan Tița, Adriana Fuliaș, Geza Bandur, Eleonora Marian, Dumitru Tița
[Show preview](#) | [PDF \(1075 K\)](#) | [Related articles](#) | [Related reference work articles](#)
- The development of microthermal analysis and photothermal microspectroscopy as novel approaches to drug-excipient compatibility studies Original Research Article
International Journal of Pharmaceutics, Volume 354, Issues 1-2, 16 April 2008, Pages 149-157
 L. Harding, S. Qi, G. Hill, M. Reading, D.Q.M. Craig
[Show preview](#) | [PDF \(867 K\)](#) | [Related articles](#) | [Related reference work articles](#)