

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

MARCO JÚNIO PERES FILHO

**ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO,
DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO E
CARACTERIZAÇÃO DE FORMAS
FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DA OLANZAPINA**

GOIÂNIA
2010

MARCO JÚNIO PERES FILHO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO,
DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO E
CARACTERIZAÇÃO DE FORMAS
FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DA OLANZAPINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Goiás, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas
Área de concentração: Fármacos e medicamentos

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Eliana Martins Lima

GOIÂNIA
2010

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação na (CIP)
GPT/BC/UFG**

P437e Peres Filho, Marco Júnio.
Estudo de pré-formulação, desenvolvimento farmacotécnico e
caracterização de formas farmacêuticas sólidas da olanzapina
[manuscrito] / Marco Júnio Peres Filho. - 2010.
xv, 136 f. : il., figs, tabs.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Eliana Martins Lima.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás,
Faculdade de Farmácia, 2010.

Bibliografia.

Inclui lista de figuras, abreviaturas, siglas e tabelas.

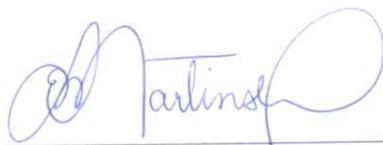
1. Olanzapina 2. Calorimetria Exploratória Diferencial 3.
Solubilidade I. Título.

CDU: 615.31

Folha de Aprovação

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Goiás, em 21 de junho de 2010, pelo mestrando Marco Junio Peres Filho.

Banca Examinadora:



Prof. Dra. Eliana Martins Lima (FF/UFG)
Presidente



Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto (FF/UFG)



Prof. Dr. Marcos Antônio Segatto Silva (UFSC)

A André Luiz, meu primo, que sempre
me lembra a importância das coisas
mais simples da vida.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Eliana Martins Lima, pela oportunidade e por ter acreditado que eu seria capaz de realizar esse trabalho. Sua fé, antes que tudo acontecesse, me fez seguir em frente para tentar honrá-la.

Ao Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto, pela ajuda com as formulações, com o DSC, com as interpretações de resultados, e, principalmente, por ter me encorajado a seguir em frente e dado tantas sugestões sempre que o procurei.

Às colegas de projeto, Luciana, Érika, Julliana e Carina, por terem dividido seus conhecimentos e auxiliado em diversos momentos nesses mais de dois anos.

À Prof^ª. Dr^ª. Danielle Diniz, por ter dado em vários momentos exemplos de persistência e dedicação, e por sua inestimável ajuda nos ensaios em CLAE.

À colega de trabalho de todas as horas e, acima de tudo, amiga, Stela Ramirez de Oliveira, por sua ajuda com as formulações, com o DSC, com os raios X e tantos outros trabalhos. Sem essa ajuda, com certeza, esse trabalho teria sido muito mais difícil.

À Mariana de Oliveira Berreta, pelo companheirismo e pelas incontáveis sugestões e ajudas, com a dissolução principalmente.

Aos colegas de laboratório, Thais, Marilisa, Lívia, Fabrícia, Ana Lúcia, Luciano, Leonardo, Emmanuelle, César e Fernanda, por sua contribuição enquanto grupo, que trabalha pelo objetivo comum de crescermos juntos.

Ao Instituto de Química da UFG, por ceder o equipamento para as análises de raios X.

Ao Prof. Dr. Rircardo Menegatti, pelas dúvidas sanadas, e à Prof^ª. Dr^ª. Maria Teresa Freitas Bara, pelas sugestões.

Ao Prof. Dr. José Ricardo Sabino, do Instituto de Física da UFG, pelos esclarecimentos a respeito das análises de raios X.

INTERNAÇÃO

*“Ele entrava em surto
E o pai o levava de
carro para
a clínica
ali no Humanitá numa
tarde atravessada
de brisas e
falou*

*(depois de meses
trancado no
fundo escuro de
sua alma)*

*pai,
o vento no rosto
é sonho, sabia?”*

(Ferreira Gullar)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1	PRÉ-FORMULAÇÃO	3
2.1.1	Solubilidade	4
2.1.2	Análise térmica	5
2.1.3	Difração por raios X	7
2.1.4	Polimorfismo	8
2.1.5	Fluxo de pós	9
2.2	COMPRESSÃO DIRETA	10
2.2.1	Limitações da compressão direta	12
2.2.2	Requerimentos ideais para adjuvantes diretamente compressíveis	13
2.2.3	Excipientes usados na compressão direta	14
2.2.3.1	Celulose microcristalina	15
2.2.3.2	Fosfato dicálcico anidro	16
2.2.3.3	Croscarmelose sódica	17
2.2.3.4	Estearato de magnésio e Dióxido de silício	18
2.3	REVESTIMENTO DE COMPRIMIDOS	19
2.4	CARACTERIZAÇÃO DA OLANZAPINA	21
2.4.1	Polimorfismo	21
2.4.2	Estabilidade da Olanzapina	24
2.5	ASPECTOS FARMACOLÓGICOS	25
2.5.1	Efeitos adversos	27
3	OBJETIVOS	28
3.1	OBJETIVO GERAL	28
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
4	METODOLOGIA	29
4.1	MATERIAIS	29
4.1.1	Matérias-primas	29
4.1.1.1	Olanzapina	29
4.1.1.2	Adjuvantes tecnológicos	29
4.1.2	Reagentes e soluções	30
4.1.3	Equipamentos	30
4.2	MÉTODOS	31

4.2.1	Caracterização do fármaco	31
4.2.1.1	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	31
4.2.1.2	Termogravimetria (TG)	31
4.2.1.3	Difração de raios X (DRX)	32
4.2.2	Solubilidade a 37°C	32
4.2.2.1	Curva de calibração	32
4.2.2.2.	Preparação do teste	33
4.2.2.3	Coletas	33
4.2.3	Estudo de interação fármaco + excipiente	34
4.2.3.1	Preparação das misturas binárias	34
4.2.3.2	Condições dos testes em TG, DSC e DRX	34
4.2.4	Planejamento das formulações	35
4.2.5	Propriedades de fluxo	36
4.2.6	Obtenção e avaliação dos núcleos e dos comprimidos revestidos	36
4.2.6.1	Determinação do Peso Médio	37
4.2.6.2	Determinação da Dureza	37
4.2.6.3	Determinação da Espessura	37
4.2.6.4	Determinação da Friabilidade	37
4.2.6.5	Determinação do Tempo de Desintegração	38
4.2.6.6	Ensaio de Dissolução dos núcleos e dos comprimidos revestidos	38
4.2.6.6.1	<i>Curva de calibração</i>	38
4.2.6.6.2	<i>Perfil de dissolução</i>	39
4.2.6.6.3	<i>Cálculo de f_1 e f_2</i>	39
4.2.6.7	Determinação do Teor	40
4.2.6.7.1	<i>Preparação das amostras</i>	40
4.2.6.8	Determinação da Uniformidade de conteúdo	40
4.2.6.8.1	<i>Preparação das amostras</i>	40
5	RESULTADOS E DISSCUSSÃO	41
5.1	CARACTERIZAÇÃO DO FÁRMACO	41
5.1.1	Estudos em DSC e TG	41
5.1.2	Análise em Difrátômetro de raios X	43
5.2	SOLUBILIDADE DA OLANZAPINA A 37°C	45
5.3	ESTUDO DE INTERAÇÃO FÁRMACO + EXCIPIENTE	50
5.3.1	Análises em DSC e TG das misturas físicas	50
5.3.1.1	OLZ + Amido de milho	50

5.3.1.2	OLZ + Celulose microcristalina PH-101	51
5.3.1.3	OLZ + Celulose microcristalina PH-102	52
5.3.1.4	OLZ + Croscarmelose sódica	53
5.3.1.5	OLZ + Crospovidona	54
5.3.1.6	OLZ + Dióxido de Silício	55
5.3.1.7	OLZ + Dióxido de Titânio	57
5.3.1.8	OLZ + Estearato de Magnésio	57
5.3.1.9	OLZ + Etilcelulose	59
5.3.1.10	OLZ + Fosfato dicálcico anidro	61
5.3.1.11	OLZ + Fosfato dicálcico dihidratado	61
5.3.1.12	OLZ + Lactose 22AN [®]	63
5.3.1.13	OLZ + Lactose monoidratada	65
5.3.1.14	OLZ + Lauril sulfato de sódio	67
5.3.1.15	OLZ + Opadry YS-1-7006 [®]	69
5.3.1.16	OLZ + PEG 4000	71
5.3.2	Comparação entre as curvas DSC obtidas por misturas binárias obtidas pelo método de mistura física com as curvas das misturas binárias obtidas por trituração	72
5.3.3	Difração de raios X da mistura de OLZ com Lactose monoidratada	76
5.4	FORMULAÇÕES PROPOSTAS	79
5.4.1	Piloto A	80
5.4.2	Piloto B	86
5.4.3	Piloto C	89
5.5	REVESTIMENTO DO PILOTO B	94
5.5.1	Piloto B1	94
5.5.2	Piloto B2	97
5.5.3	Piloto B3	99
6	CONCLUSÕES	104
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Parâmetros DSC da olanzapina (matéria-prima)	41
Tabela 2	Parâmetros DSC da olanzapina (Padrão USP)	42
Tabela 3	Resultados obtidos do difratograma de raios X da olanzapina	44
Tabela 4	Resultados da curva de calibração das soluções de olanzapina preparadas a partir do padrão USP diluídas em fase móvel	45
Tabela 5	Resultados do teste de solubilidade a 37°C em 1h, 24h e 48h	47
Tabela 6	Resultados do teste de solubilidade a 37°C após 72h de ensaio	48
Tabela 7	Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Amido de milho, obtidos por DSC	50
Tabela 8	Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com a Celulose microcristalina PH-101, obtidos por DSC	52
Tabela 9	Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com a Celulose microcristalina PH-102, obtidos por DSC	53
Tabela 10	Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com a Croscarmelose sódica, obtidos por DSC	54
Tabela 11	Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com a Crospovidona, obtidos por DSC	55
Tabela 12	Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Dióxido de silício, obtidos por DSC	56
Tabela 13	Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Dióxido de titânio, obtidos por DSC	57
Tabela 14	Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Estearato de magnésio, obtidos por DSC	58
Tabela 15	Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com a Etilcelulose, obtidos por DSC	59
Tabela 16	Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Fosfato dicálcico anidro, obtidos por DSC	61
Tabela 17	Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Fosfato dicálcico dihidratado, obtidos por DSC	62
Tabela 18	Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com a Lactose 22AN [®] , obtidos por DSC	65
Tabela 19	Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com a Lactose monoidratada, obtidos por DSC	66
Tabela 20	Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Lauril sulfato de sódio, obtidos por DSC	68

Tabela 22	Parâmetros térmicos de curvas DSC resultantes do pico de fusão da OLZ a partir de amostras preparadas por mistura física	72
Tabela 23	Parâmetros térmicos de curvas DSC resultantes do pico de fusão da OLZ a partir de amostras preparadas por trituração	75
Tabela 24	Resultados obtidos do difratograma de raios X da olanzapina em mistura física com Lactose monoidratada	77
Tabela 25	Resultados obtidos do difratograma de raios X da Lactose monoidratada	79
Tabela 26	Fórmula do Piloto A	80
Tabela 27	Ângulo de repouso e velocidade de fluxo do Piloto A	80
Tabela 28	Valores de peso médio, dureza e espessura dos comprimidos do Piloto A	81
Tabela 29	Teor dos comprimidos do Piloto A	81
Tabela 30	Uniformidade de conteúdo dos comprimidos do Piloto A	82
Tabela 31	Resultados da curva de calibração das soluções de olanzapina preparadas a partir do padrão USP diluídas em HCl 0,1 mol/L	83
Tabela 32	Perfil de dissolução do lote A416200 do medicamento referência, mostrando a porcentagem dissolvida e o desvio padrão	84
Tabela 33	Perfil de dissolução do Piloto A	85
Tabela 34	Fórmula do Piloto B	86
Tabela 35	Valores de peso médio, dureza e espessura dos comprimidos do Piloto B	86
Tabela 36	Teor dos comprimidos do Piloto B	87
Tabela 37	Uniformidade de conteúdo dos comprimidos do Piloto B	87
Tabela 38	Perfil de dissolução do Piloto B	88
Tabela 39	Fórmula do Piloto C	89
Tabela 40	Ângulo de repouso e velocidade de fluxo do Piloto C	89
Tabela 41	Valores de peso médio, dureza e espessura dos comprimidos do Piloto C	90
Tabela 42	Teor dos comprimidos do Piloto C	90
Tabela 43	Uniformidade de conteúdo dos comprimidos do Piloto C	91
Tabela 44	Perfil de dissolução do Piloto C	92
Tabela 45	Valores de peso médio, dureza e espessura dos comprimidos do Piloto B1	95
Tabela 46	Perfil de dissolução do Piloto B1	96
Tabela 47	Valores de peso médio, dureza e espessura dos comprimidos do Piloto B2	97
Tabela 48	Perfil de dissolução do Piloto B2	98
Tabela 49	Valores de peso médio, dureza e espessura dos comprimidos do Piloto B3	99
Tabela 50	Perfil de dissolução do Piloto B3	100
Tabela 51	Teor dos comprimidos do Piloto B3	101
Tabela 52	Uniformidade de conteúdo dos comprimidos do Piloto B3	102

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Forma I (estrutura cristalina não-solvatada mais estável da olanzapina) – estrutura molecular e conformação. Este confórmero e seu enantiômero estão presentes também nos dihidratos B, D e E e no hidrato maior. Os confórmeros A e B correspondem a menor energia possível	22
Figura 2	Curvas DSC da (a) estrutura (1); (b) estrutura (2)	22
Figura 3	Padrões de DRX de polimorfos de olanzapina, forma (1) e forma (2). Os picos característicos da forma (1) foram marcados com *, na escala 2 θ	23
Figura 4	Estrutura química dos produtos de degradação da olanzapina	24
Figura 5	Estrutura química da olanzapina	25
Figura 6	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C.min ⁻¹ , atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) da amostra de olanzapina. TG: massa de amostra de aprox. 6 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	41
Figura 7	Curvas DSC obtidas a 10°C.min ⁻¹ , atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) das amostras de olanzapina, massa de aprox. 2 mg	42
Figura 8	Difratograma de raios X da olanzapina (Picos marcados com *: 8.6°, 12.4°, 14.4° e 17.0°)	43
Figura 9	Cromatograma obtido da leitura da amostra de OLZ Padrão USP na concentração 40 μ g/mL, diluída em fase móvel	46
Figura 10	Curvas DSC obtidas a 10°C.min ⁻¹ , atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) das amostras de olanzapina, de amido e da mistura de ambos, com massa de amostra de aprox. 2 mg	51
Figura 11	Curvas DSC obtidas a 10°C.min ⁻¹ , atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) das amostras de olanzapina, de celulose 101 e da mistura de ambas, com massa de amostra de aprox. 2 mg	51
Figura 12	Curvas DSC obtidas a 10°C.min ⁻¹ , atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) das amostras de olanzapina, de celulose 102 e da mistura de ambas, com massa de amostra de aprox. 2 mg	52
Figura 13	Curvas DSC obtidas a 10°C.min ⁻¹ , atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) das amostras de olanzapina, de croscarmelose e da mistura de ambas, com massa de amostra de aprox. 2 mg	53
Figura 14	Curvas DSC obtidas a 10°C.min ⁻¹ , atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) das amostras de olanzapina, de crospovidona e da mistura de ambas, com massa de amostra de aprox. 2 mg	54
Figura 15	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C.min ⁻¹ , atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) da amostra de Dióxido de silício. TG: massa de amostra de aprox. 4 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	55
Figura 16	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C.min ⁻¹ , atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) da mistura OLZ/Dióxido de silício. TG: massa de amostra de aprox. 5 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	56
Figura 17	Curvas DSC obtidas a 10°C.min ⁻¹ , atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) das amostras de olanzapina, de dióxido de titânio e da mistura de ambos, com massa de amostra de aprox. 2 mg	57
Figura 18	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C.min ⁻¹ , atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) da amostra de Estearato de magnésio. TG: massa de amostra de aprox. 4 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	58

Figura 19	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da mistura OLZ/Estearato de magnésio. TG: massa de amostra de aprox. 4 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	59
Figura 20	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da amostra de Etilcelulose. TG: massa de amostra de aprox. 5 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	60
Figura 21	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da mistura OLZ/Etilcelulose. TG: massa de amostra de aprox. 4 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	60
Figura 22	Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das amostras de olanzapina, de FDCA e da mistura de ambos, com massa de amostra de aprox. 2 mg	61
Figura 23	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da amostra de FDCD. TG: massa de amostra de aprox. 5 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	62
Figura 24	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da mistura OLZ/FDCD. TG: massa de amostra de aprox. 5 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	63
Figura 25	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da amostra de Lactose 22 AN [®] . TG: massa de amostra de aprox. 6 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	64
Figura 26	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da mistura OLZ/Lactose 22 AN [®] . TG: massa de amostra de aprox. 6 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	64
Figura 27	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da amostra de Lactose monoidratada. TG: massa de amostra de aprox. 6 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	66
Figura 28	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da mistura OLZ/Lactose monoidratada. TG: massa de amostra de aprox. 6 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	67
Figura 29	TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da amostra de Lauril sulfato de sódio. TG: massa de amostra de aprox. 5 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	68
Figura 30	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da mistura OLZ/LSS. TG: massa de amostra de aprox. 5 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	69
Figura 31	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da amostra de Opadry YS-1-7006 [®] . TG: massa de amostra de aprox. 6 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	69
Figura 32	Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da mistura OLZ/Opadry YS-1-7006 [®] . TG: massa de amostra de aprox. 4 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg	70
Figura 33	Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das amostras de olanzapina, de PEG 4000 e da mistura de ambos, com massa de amostra de aprox. 2 mg	71
Figura 34	Sobreposição das curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 (50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das misturas OLZ/excipiente (Amido, Celulose PH-101 e PH-102, Croscarmelose, Crospovidona e Dióxido de Silício), obtidas por mistura física (—) ou trituração (---), com massa de amostra de aprox. 2 mg .	73

Figura 35	Sobreposição das curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das misturas OLZ/excipiente (Dióxido de titânio, Estearato de magnésio, Etilcelulose, Lactose 22AN [®] e Lactose monoidratada), obtidas por mistura física (—) ou trituração (---), com massa de amostra de aprox. 2 mg	74
Figura 36	Sobreposição das curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das misturas OLZ/excipiente (Opadry YS-1-7006 [®] e PEG 4000), obtidas por mistura física (—) ou trituração (---), com massa de amostra de aprox. 2 mg	75
Figura 37	Difratograma de raios X da mistura física de olanzapina com lactose	76
Figura 38	Difratograma de raios X da lactose pura	78
Figura 39	Varredura da solução de olanzapina dissolvida em HCl 0,1 mol/L	82
Figura 40	Curvas TG/DTG obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das amostras de Piloto B e Zyprexa [®] , com massa de amostra de aprox. 6 mg	94
Figura 41	Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das amostras de Piloto B, Piloto B3 e Zyprexa [®] , com massa de amostra de aprox. 2 mg	102

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Comparação entre as principais etapas envolvidas em diferentes processos de fabricação	11
Quadro 2	Características ideais, vantagens e limitações da compressão direta	13
Quadro 3	Matriz universal de excipientes usados para compressão direta	14
Quadro 4	Propriedades comparativas de vários graus Avicel	16
Quadro 5	Diluições feitas para a curva de calibração em fase móvel	32
Quadro 6	Diluições feitas para a curva de calibração em HCl 0,1 mol/L	38
Quadro 7	Concentrações determinadas para testes de teor e uniformidade de conteúdo	40

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Curva de calibração das soluções de olanzapina preparadas a partir do padrão USP diluídas em fase móvel	45
Gráfico 2	Solubilidade da OLZ nos três tempos de coleta avaliados nos meios água, Tampão pH 7,4 e Tampão pH 6,8	48
Gráfico 3	Solubilidade da OLZ nos três tempos de coleta avaliados nos meios água, Tampão pH 7,4; Tampão pH 6,8; Tampão pH 2,5 e Tampão pH 4,5	49
Gráfico 4	Solubilidade da OLZ nos três tempos de coleta avaliados nos meios HCl 0,1 mol/L, Tampão pH 2,5 e Tampão pH 4,5	49
Gráfico 5	Curva de calibração das soluções de olanzapina preparadas a partir do padrão USP diluídas em HCl 0,1 mol/L	83
Gráfico 6	Perfil de dissolução do lote A416200 do medicamento referência	84
Gráfico 7	Perfil de dissolução do Piloto A	85
Gráfico 8	Perfil de dissolução do Piloto B	88
Gráfico 9	Perfil de dissolução do Piloto C	92
Gráfico 10	Comparação do perfil de dissolução das formulações teste e medicamento de referência	93
Gráfico 11	Perfil de dissolução do Piloto B1	96
Gráfico 12	Perfil de dissolução do Piloto B2	98
Gráfico 13	Perfil de dissolução do Piloto B3	100
Gráfico 14	Perfil de dissolução dos Pilotos B1, B2 e B3 e do medicamento de referência	101

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APG	Antipsicóticos de primeira geração
ASG	Antipsicóticos de segunda geração
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
DRX	Difratometria de raios X
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DTA	Análise térmica diferencial
DTG	Termogravimetria derivada
f_1	Fator de diferença
f_2	Fator de semelhança
FDA	Food and drug administration (Órgão regulatório de alimentos e fármacos)
FDCA	Fosfato dicálcico anidro
FDCD	Fosfato dicálcico dihidratado
ΔH	Variação de calor de reação
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
OLZ	Olanzapina
PEG	Poli(etil)enoglicol
T_{peak}	Temperatura do pico do evento de fusão
T_{onset}	Temperatura de início da fusão
TG	Termogravimetria
USP	United States Pharmacopeia (Farmacopéia Americana)

RESUMO

Dentre os possíveis processos de produção de formas farmacêuticas sólidas, a compressão direta é indicada para a olanzapina (OLZ) devido à sensibilidade do fármaco à umidade. Ainda antes da formulação, devem ser realizadas investigações de pré-formulação, envolvendo as propriedades físicas e químicas do fármaco e dos excipientes isoladamente e quando combinados. Assim, a determinação do perfil de solubilidade, as técnicas de análise térmica, notadamente DSC e TG, a difração de raios X são usadas para verificar o comportamento do fármaco. O objetivo do trabalho foi o estudo de pré-formulação do fármaco olanzapina, o desenvolvimento farmacotécnico de comprimidos equivalentes ao medicamento referência e a caracterização dos mesmos. Foram feitos ensaios em DSC e TG, difração de raios X e teste de solubilidade em diferentes meios. Os meios utilizados no ensaio de solubilidade foram: água; HCl 0,1 mol/L; e os tampões pH 2,5; pH 4,5; pH 6,8 e pH 7,4. O teste foi executado durante 48h. O fármaco mostrou-se comparativamente mais solúvel em pH ácido, no meio HCl, em que atingiu a concentração de 20,62 mg/mL sem saturação. Nos tampões pH 2,5 e 4,5 a concentração de saturação foi 2,06 mg/mL e 5,19 mg/mL, respectivamente; em pH 6,8 e 7,4 a OLZ atingiu apenas 221,45 µg/mL e 79,06 µg/mL, respectivamente. A concentração final da OLZ em água foi ainda menor, 48,87 µg/mL. A olanzapina não apresentou indícios de incompatibilidade com os excipientes amido de milho, celulose microcristalina PH-101 e PH-102, croscarmelose, crospovidona, dióxido de titânio, estearato de magnésio, fosfato dicálcico anidro e dihidratado e lauril sulfato de sódio. Foi verificada interação no estado sólido com etilcelulose e opadry YS-1-7006[®], além de incompatibilidade com o dióxido de silício e o PEG 4000. Há ainda evidências de interação em DSC e TG com os dois tipos de lactose testados, 22AN[®] e monoidratada. No caso da lactose monoidratada, essa informação não foi confirmada através da difração de raios X. Porém, a lactose não é a melhor opção de diluente para formas farmacêuticas contendo OLZ, devido aos indicativos de que ocorre reação de Maillard entre essas duas substâncias. Foram obtidos comprimidos de OLZ, de dosagem 2,5 mg, pelo processo de compressão direta. Quando a celulose microcristalina PH-102 foi usada em formulações como diluente principal, as especificações físicas foram atingidas. Ela foi empregada em conjunto o fosfato dicálcico anidro para melhorar as propriedades de fluxo da formulação. A suspensão usada no revestimento dos núcleos continha opadry YS-1-7006[®], methocel K4MPR[®] e dióxido de titânio em concentração total de 10%. A partir disso, foi conseguido o perfil de liberação do fármaco que conferiu equivalência farmacêutica em relação ao medicamento referência.

Palavras-chave: olanzapina, DSC, TG, solubilidade, comprimidos.

ABSTRACT

Among manufacturing processes available, direct compression is indicated for OLZ because this drug is moisture sensitive. Before drug development, preformulation investigations involving physical and chemical properties of drug and excipient combined and separated must be performed. Thus, drug solubility profile, thermal analysis techniques, mainly DSC and TG, and X rays graphics are used to verify drug behavior. The objective of this work was preformulation study of OLZ, drug development and characterization of OLZ tablets to accomplish pharmaceutical equivalence. DSC and TG tests were performed, as well as X rays diffraction and solubility test in different media. Media used in solubility assay were: water; HCl 0,1 mol/L; and USP buffers pH 2.5; pH 4.5; pH 6.8 and pH 7.4. This test duration was 48h. OLZ showed to be more soluble in acidic pH, HCl medium, in which it reached the concentration of 20,62 mg/mL, without saturation. In buffers pH 2.5 and 4.5 saturation solubility was 2,06 mg/mL and 5,19 mg/mL, respectively; in pH 6.8 and pH 7.4 OLZ reached only 221,45 µg/mL and 79,06 µg/mL, respectively. Concentration of OLZ in water was even lower, 48,87 µg/mL. OLZ did not show incompatibility evidence when mixed with corn starch, croscarmellose, crospovidone, dicalcium phosphate anhydrous and dihydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose PH-101 and PH-102, sodium lauryl sulfate and titanium dioxide. There was solid state interaction with ethylcellulose and opadry YS-1-7006[®], and incompatibility with silicon dioxide and PEG 4000. There was also evidence of interaction in DSC and TG with both types of lactose tested, 22AN[®] e monohydrate. Lactose monohydrate sample did not confirm interaction by X rays diffraction analysis. However, lactose is not the best choice of diluent to dosage forms containing OLZ, due to indications of Maillard reaction occurrence between referred substances. Olanzapine tablets were obtained, with 2,5 mg of dosage, by direct compression process, due to drug moisture sensitiveness. When microcrystalline cellulose PH-102 was used in formulations as major diluent, physical specifications were reached. It was used together with dicalcium phosphate anhydrous to improve formulation flowability. Coating suspension formulation contained opadry YS-1-7006[®], methocel K4MPR[®] and titanium dioxide in total concentration of 10%. Though this film coating appropriate drug release profile was reached, as well as pharmaceutical equivalence.

Key-words: olanzapine, DSC, TG, solubility, tablets.

1 INTRODUÇÃO

A olanzapina é uma tienobenzodiazepina (SILVA, 2006) pertencente à classe dos antipsicóticos de segunda geração (ASG), que têm sido amplamente utilizados por resultarem em melhores efeitos para a cognição em relação aos antipsicóticos de primeira geração (APG). A eficácia dos ASG ao tratar sintomas negativos da esquizofrenia e sua reduzida propensão de causar sintomas extrapiramidais, que constituem um efeito colateral bastante incômodo, podem ser relacionados à sua maior afinidade por receptores 5-HT₂, de serotonina, do que pelos receptores D2, dopaminérgicos (STIP e col., 2005).

A principal vantagem dos ASG é seu amplo espectro de eficácia. Em particular, esses fármacos, em comparação com os antipsicóticos convencionais, tratam os sintomas da depressão com mais eficácia e melhoram a qualidade de vida quando administrados a pacientes esquizofrênicos (LEUCHT e col., 2009).

Diante da relevância desses fármacos, é importante considerar o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas contendo o fármaco olanzapina (OLZ), porque formulações alternativas de produtos genéricos são terapeuticamente intercambiáveis com produtos de referência por possuírem equivalência terapêutica garantida pelo teste de bioequivalência. Os medicamentos genéricos representam uma alternativa para os Sistemas Nacionais de Saúde para controlar os aumentos de custo (MOTOLA; DePONTI, 2006).

Além disso, na ausência de substitutos, medicamentos inovadores tendem a apresentar preços elevados. Portanto, dependendo do poder de compra de uma determinada população, assim como do volume do orçamento destinado a programas públicos de saúde, medicamentos essenciais mais caros podem permanecer inacessíveis por um longo período (MEINERS, 2008).

Conseqüentemente, nos últimos anos o uso de medicamentos genéricos cresceu devido a sua eficácia e ao número aumentado da variedade de fármacos que estão disponíveis em formulações de genéricos (REN e col., 2007). Isso propicia a concorrência entre diferentes laboratórios, diminuição dos preços e a possibilidade de escolha ao paciente (KRÄMER e col., 2007). No caso da OLZ, o produto atualmente comercializado sob a marca Zyprexa[®] detinha patente até o mês de abril de 2010, segundo o documento GB9009229, depositado na Inglaterra pelo Laboratório Eli Lilly Co.

Considerando os aspectos físicos do fármaco, o processo de fabricação de formas sólidas da olanzapina pode ser complicado devido à sua habilidade de formar polimorfos, dentre eles formas hidratadas, anidras e solvatadas. Assim, a determinação de condições

ótimas e controladas para obter formas farmacêuticas sólidas de propriedades conhecidas desse fármaco é importante para a indústria farmacêutica (WAWRZYCKA-GORCZYCA e col., 2007).

No âmbito dos possíveis processos de produção das formulações, vêm sendo feitos constantemente esforços no sentido de aumentar a eficácia das operações de produção e reduzir os custos. Tendo em vista este objetivo, o método de compressão direta é o mais indicado, pois utiliza menor quantidade de equipamentos, além do reduzido número de operadores e etapas (SOUZA e col., 2006). Por não se utilizar de solventes, esse processo é indicado para o fármaco em questão, que possui sensibilidade à umidade (MORRIS; LANGE, 1998).

Para tanto, é preciso que o material utilizado na compressão direta apresente fluxo livre e seja capaz de formar compactos estáveis sob baixas forças de compressão (RASENACK; MÜLLER, 2002). Além disso, ainda antes da produção de comprimidos, o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas depende muito das propriedades físico-químicas do princípio ativo e dos excipientes. As propriedades físicas estão intimamente ligadas às especificações do produto final, como pureza, uniformidade, dissolução, estabilidade, aspecto e dureza. Elas também estão frequentemente no centro dos problemas de fabricação que podem emergir inesperadamente durante o ciclo de vida do produto. Sendo assim, o comportamento durante o processamento é uma função complexa das propriedades de particulados múltiplos e de pós (HLINAK e col., 2006).

Por isso, os estudos de pré-formulação mostram-se vitais, pois investigam as propriedades físico-químicas da substância de interesse passíveis de afetar o desempenho da forma farmacêutica (FIESE; HAGEN, 2001). Uma destas propriedades é o polimorfismo, definido como habilidade de um composto se cristalizar em mais de uma forma (HELMY e col., 2003).

Em consequência do polimorfismo, as agências regulatórias têm se focado também na caracterização do estado sólido do fármaco, bem como do produto finalizado (SPIEGELEER e col., 2005). Se polimorfos diferentes são descobertos, as propriedades físicas e físico-químicas (que incluem estudos físicos da estabilidade) das formas diferentes devem ser investigadas (AALTONEN e col., 2003).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PRÉ-FORMULAÇÃO

Para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica estável cujo fármaco seja biodisponível é necessário conhecer as propriedades físicas e químicas do fármaco e dos excipientes isoladamente e quando combinados. Este estudo para cada formulação é, portanto, denominado estudo de pré-formulação. O tipo de informação necessária irá depender do tipo de forma farmacêutica a ser desenvolvido (WADKE e col., 1989).

Nesse contexto, a descoberta e a caracterização da diversidade das formas sólidas cristalinas de um fármaco fornecem opções de como selecionar uma forma que exiba o equilíbrio apropriado das propriedades críticas para a criação de um produto a partir desse fármaco (MORISSETTE e col., 2004).

Quando uma fase sólida pré-definida do fármaco de característica polimórfica ou excipiente cristalino em formulação sólida é submetida a uma variedade de condições de processamento, como secagem, moagem, exposição a solventes ou estresse mecânico, muitas transições de fase podem ocorrer, incluindo interconversão entre polimorfos, solvatos/hidratos e a forma amorfa (ZHANG e col., 2004; NEWMAN; BYRN, 2003; TIWARI e col., 2007). Portanto, ao conceber formulações, é imprescindível conhecer as formas que um fármaco apresenta nas diversas fases de um processo e ao final do mesmo (NEWMAN; BYRN, 2003; ZHANG e col., 2004). Por exemplo, um fármaco higroscópico provavelmente forma hidrato durante uma granulação úmida, mas esse hidrato também poderia ser convertido em outra forma mediante secagem. Uma formulação para compressão direta poderia ser viável, mas apenas sob certas condições de umidade relativa (NEWMAN; BYRN, 2003).

Outra consideração a ser feita diz respeito às possíveis transformações da forma cristalina ao longo do tempo ou durante o teste de estabilidade no estado sólido. Em muitos sistemas sólidos, duas formas polimórficas podem existir, tendo diferentes propriedades termodinâmicas (NEWMAN; BYRN, 2003).

A forma mais estável é geralmente escolhida para o desenvolvimento, mas vantagens na solubilidade podem ser obtidas com a forma menos estável (NEWMAN; BYRN, 2003). Estabelecer a estabilidade no estado sólido (sem mudança de forma cristalina) sob várias condições ajuda a determinar o prazo de validade do novo produto ou forçar o desenvolvimento de uma forma mais estável, se a metaestável não exibe estabilidade suficiente (NEWMAN; BYRN, 2003).

Entretanto, além das características dos princípios ativos e do processo de produção, a qualidade do produto depende também da qualidade dos excipientes. Em geral, os últimos contribuem notavelmente para o comportamento do fármaco e isso é fundamental para garantir a segurança e eficácia do produto farmacêutico final (PIFFERI e col., 1999).

2.1.1 Solubilidade

Os estudos de solubilidade na fase de pré-formulação incidem sobre sistemas fármaco-solvente que podem ser utilizados para administração do fármaco. A determinação do perfil de solubilidade de um fármaco e dos possíveis mecanismos de solubilização é a base para uma nova formulação (FIESE; HAGEN, 2001).

A extensão em que o fármaco se dissolve e existe na forma não-ionizada em um determinado solvente é chamada de solubilidade intrínseca. A solubilidade intrínseca do fármaco pode ser determinada analisando o conteúdo da molécula presente na solução saturada (GARG e col., 2003). Variações na solubilidade são causadas principalmente por diferenças nos parâmetros estruturais químicos, como tamanho, forma, polaridade e habilidade de formar ligações de hidrogênio. A solubilidade de uma molécula é fortemente influenciada pelo empacotamento e pela estrutura cristalina e, conseqüentemente, interações intermoleculares na fase sólida. A força das interações na estrutura cristalina desempenha um papel importante (HANSEN e col., 2006).

Os estudos de solubilidade em pré-formulação incluem normalmente determinações de pKa, da temperatura, do perfil de solubilidade sob vários valores de pH e também determinação dos produtos de solubilidade, dos mecanismos de solubilização e da velocidade de dissolução (FIESE; HAGEN, 2001). O teste de solubilidade termodinâmica é feito adicionando tampão aquoso ao composto sólido e agitando a solução por 24-48 h para permitir equilíbrio completo (KERNS; DI, 2004). Por isso, já foram feitos testes considerando o tempo de trânsito da molécula no trato gastrointestinal, até o cólon transversal, determinando a solubilidade nos tampões USP pH 1,2; 4,5; 6,8 e 8,0 em 4 h e 24 h (BALBACH; KORN, 2004).

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica, um guia regulatório aplicado a formas farmacêuticas sólidas orais em meio aquoso para prever sua absorção intestinal *in vivo*, possui como componentes centrais dissolução, solubilidade, permeabilidade e pH. Nas quatro classes desse sistema, considera-se que o fármaco tenha baixa solubilidade quando sua dose mais alta não se dissolve completamente em 250 mL de meio aquoso dentro da faixa de pH 1,0 a 7,5. Tal fármaco pertence à classe 2 ou 4, dependendo do valor de sua permeabilidade

(TSINMAN e col., 2009). Solubilidade pobre dificulta a recaptação, transporte, distribuição e, eventualmente, biodisponibilidade do fármaco (HANSEN e col., 2006).

2.1.2 Análise térmica

A análise térmica se refere a um conjunto de técnicas em que as propriedades físicas da substância e/ou seus produtos de reação são medidos em função da temperatura enquanto a substância é submetida a um programa de temperatura controlada. Técnicas frequentemente usadas são termogravimetria/ termogravimetria derivada (TG/DTG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) (ARAÚJO e col., 2003). É importante considerar ainda que o resultado do teste é dependente de muitos fatores. Alguns fatores importantes a serem considerados são a massa da amostra, taxa de aquecimento, atmosfera e tipo de cadinho (ROY e col., 2002).

TG é uma técnica de análise térmica na qual a mudança da massa da amostra é medida em função da temperatura ou tempo. Na DTG, a curva resultante é a primeira derivada da curva TG, dando uma série de picos, em vez de uma curva (ARAÚJO e col., 2003). A técnica TG permite visualizar processos de dessolvatação ou de decomposição. A comparação dos registros dos resultados da TGA e do DSC, obtidos em condições idênticas, podem ajudar na interpretação dos processos térmicos (FIESE; HAGEN, 2001).

Por sua vez, a diferença básica entre DTA e DSC é que a primeira mede diferenças de temperatura entre amostra e referência e o DSC mede diferenças de energia. Para tanto, os respectivos instrumentos fornecem informação quantitativa sobre mudanças exotérmica, endotérmica e na capacidade de calor em função da temperatura e do tempo (como fusão, pureza e temperatura de transição vítrea). Ambas as técnicas consistem no uso de dois cadinhos (amostra e referência) (CLAS e col., 1999). Quando tais eventos são estudados para misturas de fármacos com excipientes, possíveis interações podem ser vistas (ARAÚJO e col., 2003). Para a caracterização das formas cristalinas de interesse, o calor de fusão pode ser obtido a partir da área do pico em questão. Uma endoterma de fusão com um pico fino pode indicar uma pureza elevada, enquanto que, uma endotérmica larga, assimétrica, sugere a presença de impurezas ou a ocorrência de mais do que um processo térmico (FIESE; HAGEN, 2001).

A avaliação de possíveis incompatibilidades entre os ingredientes ativos e diferentes excipientes junto com a avaliação da estabilidade térmica são partes cruciais ao estudo de pré-formulação. Sabe-se que os excipientes facilitam a administração e a liberação do componente ativo, assim como o protegem do ambiente. Os excipientes são considerados

farmaceuticamente inertes, mas interações físicas e químicas com o componente ativo são possíveis (TOMASSETTI e col., 2005). Isso acontece devido às seguintes propriedades específicas dos excipientes: (i) agem como fonte de umidade, (ii) formam uma solução sólida, e (iii) agem como catalisadores de reação ou reagente químico. Dois fatores relacionados a interações fármaco-excipiente foram propostos: mobilidade e estresse mecânico (CHENG e col., 2008).

A pesquisa de interações fármaco-adjuvante na pré-formulação requer uma mistura de proporção 1:1 (m:m), para maximizar a probabilidade de observar-se uma interação (WELLS, 2005; MURA e col., 1995). As misturas devem ser observadas sob nitrogênio para eliminar efeitos oxidativos e pirolíticos em uma velocidade de aquecimento padrão (2, 5 ou 10°C/min) em um aparelho de DSC, em uma faixa de temperatura que cubra quaisquer mudanças térmicas observadas tanto no fármaco quanto no adjuvante (WELLS, 2005).

Em termos de interpretação dessas interações, basicamente, as propriedades térmicas de uma mistura física são a soma dos componentes individuais, e esse termograma pode ser comparado com aqueles do fármaco e do adjuvante puros (WELLS, 2005). Por isso, o aparecimento, mudança ou desaparecimento de picos endotérmicos ou exotérmicos e/ou variações na entalpia correspondente significam possivelmente interação. Contudo, pode ser que essas alterações sejam vantajosas, no sentido de alterar a biodisponibilidade (JACKSON e col., 2000). Em geral, não havendo nenhum novo evento térmico, não se pode atribuir nenhuma interação. Interações químicas são indicadas pelo aparecimento de novos picos ou quando houver grande alargamento ou alongamento de um pico endo ou exotérmico (WELLS, 2005).

É preciso ressaltar que a análise térmica não pode substituir os métodos químicos para determinar a concentração do fármaco e os testes clássicos de estabilidade a longo prazo. Entretanto, a técnica pode ser considerada uma ferramenta interessante uma vez que frequentemente boas correlações são obtidas entre resultados do DSC e os testes de estabilidade. Infelizmente, a interpretação dos dados térmicos nem sempre é plana e, para evitar interpretação incorreta dos resultados do DSC, é preciso considerar que interações observadas em altas temperaturas podem nem sempre ser relevantes sob condições ambiente (MURA e col., 1995). Assim, outras técnicas analíticas frequentemente têm que ser usadas em conjunto para substanciar adequadamente os resultados do DSC (MURA e col., 1998).

Particularmente, a lactose é o excipiente mais usado para a fabricação de comprimidos e é empregada em vários produtos disponíveis comercialmente. Infelizmente, a lactose interage com fármacos que contenham grupos amino em certa extensão. Sabe-se que a lactose

sofre reação não enzimática que resulta na criação de pigmentos marrons. A reação de Maillard é assim chamada por causa de Louis Maillard, que descreveu a criação desses pigmentos marrons após a reação de aminas com dissacarídeos que sofrem redução. Foi provado que quase todas as aminas primárias e secundárias podem sofrer essa reação, enquanto aminas terciárias não sofrem. A reação de Maillard em comprimidos contendo lactose já foi estudada para vários fármacos (FLEMMING; PICKER-FREYER, 2008).

A lactose e o cloridrato de fluoxetina, por exemplo, reagem para formar pigmentos coloridos via reação de Maillard. Nessa reação, a amina reage com um açúcar redutor para formar glicosil amina. Essa amina se rearranja para formar o açúcar 1-amino-3-ceto que tautomeriza e forma corpos coloridos (BYRN e col., 2001).

As técnicas DSC e TG fornecem informações sobre algumas propriedades além da estabilidade, dentre elas o polimorfismo (GIRON, 2002). O polimorfismo acontece frequentemente em substâncias orgânicas. Já foi comprovado que em torno de 80% dos fármacos são polimórficos. Os polimorfos de uma substância são quimicamente idênticos, mas podem diferir significativamente em suas propriedades físicas. Pode haver diferenças consideráveis nas solubilidades, pontos de fusão, densidades, padrão de difração de raio-X e espectro molecular (GRUNENBERG e col., 1996).

2.1.3 Difração por raios X

A difratometria de raios X (DRX) de pós é uma técnica eficaz para a identificação de fármacos sólidos cristalinos. A fase sólida cristalina tem um teste padrão original de DRX caracterizado com base nos valores do afastamento interplanar, de $d/\text{Å}$, e das intensidades relativas das linhas, I/I_1 . A técnica é original, pois combina especificidade com um alto nível de exatidão para a caracterização dos fármacos sólidos e é um método especialmente útil para descrever o possível comportamento polimórfico de fármacos. Igualmente permite a identificação simultânea de ingredientes ativos múltiplos em formulações farmacêuticas diferentes (KOUNDOURELLIS; MALLIOU, 2000).

A técnica consiste na análise de uma amostra em pó com um parâmetro típico que representa a “*plotagem*” da intensidade contra o ângulo da difração (2θ). O valor 2θ é usado baseando-se na configuração do instrumento. Tal gráfico pode ser considerado uma impressão digital da estrutura de cristal e é útil para determinar a similaridade cristalográfica das amostras por padrão de comparação. Um material cristalino exibirá picos indicativos das reflexões dos planos atômicos específicos; estes padrões são representativos da estrutura, mas

não dão informação posicional dos átomos na molécula. Um pico será exibido para todos os planos de repetição com o mesmo espaçamento (NEWMAN; BYRN, 2003).

A análise qualitativa de padrões do pó pode ser usada para determinar se as amostras múltiplas são a mesma forma cristalina ou se foram desenvolvidas múltiplas formas de cristal. Misturas de amostras podem igualmente ser avaliadas. Quando misturas são obtidas, a DRXP pode igualmente ser usada de maneira quantitativa para calcular a quantidade de cada fase presente (NEWMAN; BYRN, 2003).

2.1.4 Polimorfismo

Sólidos orgânicos cristalinos são compostos de moléculas que são empacotadas ou ordenados em um arranjo específico. Essas moléculas são reunidas em conjunto de forças relativamente fracas, como ligações de hidrogênio e interações de van der Waals. O arranjo das moléculas é definido por uma unidade celular, que é a menor unidade reproduzida de um cristal. Estas diferentes modalidades determinam a forma cristalina do material e podem incluir solvatos, hidratos e materiais não-solvatados. Um sólido não cristalino é chamado amorfo, sendo que nele as moléculas não estão organizadas de maneira específica. A forma cristalina usada no desenvolvimento é importante ao se considerar aspectos como solubilidade, biodisponibilidade e estabilidade, que podem variar entre as diferentes formas sólidas (NEWMAN; BYRN, 2003).

Além disso, segundo Fiese e Hagen (2001), muitas propriedades físico-químicas variam com a estrutura interna do fármaco no estado sólido, incluindo o ponto de fusão, a densidade, a dureza, a forma dos cristais, as propriedades ópticas e a pressão de vapor. Vippagunta e col. (2001) relataram ainda que essas diferenças no aspecto cristalino causam impacto na compressibilidade, índice de refração, entalpia de fusão, solubilidade, taxa de dissolução, e em outras propriedades termodinâmicas e cinéticas.

No caso de sólidos polimórficos para os quais a diferença de estabilidade entre dois cristais é comparativamente pequena, mesmo em casos nos quais a forma desejada do fármaco pode ser manipulada no estado puro, as condições extremas usadas no processamento da formulação que irá tornar-se um comprimido podem alterar a composição dessa forma farmacêutica. Por exemplo, a granulação úmida pode resultar em cristalização de uma forma amorfa ou na formação do hidrato. Uma reação pode ocorrer entre os componentes ácidos e básicos da formulação. A secagem pode resultar em perda da cristalinidade ou formação de um anidrato. Sendo assim, em muitos casos deve ser desenvolvido um método quantitativo para monitorar o processo produtivo e assegurar que o princípio ativo permanece dentro de

limites de controle do manuseio e que o desempenho do produto não está comprometido (STEPHENSON e col., 2001). Isso é necessário porque etapas do processo como granulação, secagem e compactação aceleram as fases de transição em fármacos sólidos. O grau de conversão polimórfica dependerá da estabilidade relativa das fases em questão e do grau de processamento mecânico aplicado (VIPPAGUNTA e col., 2001).

Consequentemente, o controle da forma sólida durante o desenvolvimento do produto é de grande importância. A preparação e a conservação confiável da forma desejada do fármaco devem ser demonstradas e isso tem sido cada vez mais exigido pelas agências regulatórias (MORISSETTE e col., 2004).

Esse é o caso da Resolução número 57, de 2009, que dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos no Brasil, e aponta para a necessidade da devida caracterização da estrutura da molécula, inclusive das formas polimórficas. O Regulamento Técnico para medicamentos genéricos, normatizado na Resolução número 391 de 1999, destaca a obrigatoriedade dessa caracterização para todos os componentes da fórmula. A Resolução número 893, de 2003, Guia para registro de medicamentos, também faz algumas determinações em relação a metodologias analíticas para fármacos que apresentem polimorfismo, quando há alteração de rota de síntese do fármaco ou alteração de fabricante do mesmo, por exemplo.

2.1.5 Fluxo de pós

Em geral, os pós são considerados como sendo constituídos de partículas sólidas de mesma ou diferente composição química, com diâmetro equivalente de partícula inferior a 1000 μm (STANIFORTH, 2005). Os pós podem classificar-se genericamente como apresentando escoamento livre ou serem coesivos (quando não escoam facilmente). Pós que se tornam coesivos durante o desenvolvimento causam a necessidade da mudança da estratégia de manipulação (FIESE; HAGEN, 2001).

Na maioria das vezes, as propriedades de fluxo são determinadas por uma combinação de (i) propriedades do material (tamanho da partícula, distribuição de tamanho, formato, densidade de compactação e propriedades superficiais) e (ii) condições de operação (umidade, temperatura, carga estática e histórico de estresses aplicados). Os estresses podem surgir a partir da gravidade imposta pelo maquinário durante a liberação na cavidade da matriz da máquina de comprimir (KACHRIMANIS e col., 2005).

As propriedades de fluxo influenciam, então, em muitos processos, dentre eles:

1. Transferência de pós através de equipamentos grandes;

2. Armazenamento do pó, que pode resultar em tendência a formar aglomerados dentro de um recipiente (PRESCOTT; BARNUM, 2000);
3. Alimentação uniforme de um contêiner de armazenagem a granel ou de alimentadores para os dispositivos de alimentação dos equipamentos de abastecimento das máquinas de comprimir (STANIFORTH, 2005);
4. Separação de uma pequena quantidade de pó a partir da massa total, especificamente antes da criação de doses individuais, durante a compressão (PRESCOTT; BARNUM, 2000);
5. Fluxo irregular pode resultar de um excesso de partículas finas no pó, o que incrementa o atrito entre as partículas, punção e paredes, ocasionando problemas de lubrificação, assim como o aumento do risco de contaminação pela poeira (STANIFORTH, 2005).

Vários métodos são usados comumente para determinar as propriedades de fluxo. Eles incluem a medida do ângulo de repouso, índice de Carr, índice de Hausner e fluxo através de orifícios de diâmetro decrescente (BHATTACHAR e col., 2004).

2.2 COMPRESSÃO DIRETA

Os comprimidos têm sido a primeira escolha para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas e somam de 70 a 80% de todas as preparações farmacêuticas (PATEL e col., 2007). A compressão direta é uma forma de fabricar comprimidos, usada normalmente para substâncias com potência média a alta, casos em que o fármaco ocupa menos que 30% da formulação (JIVRAJ e col., 2000).

Nesse processo, as matérias-primas são misturadas a seco antes de serem comprimidas (BOWE, 1998). Como há menos etapas de processamento são eliminados os efeitos de calor e umidade e é aumentada a produtividade, reduzindo o custo final do produto (MARTINELLO e col., 2006).

Dessa maneira, o referido processo é uma tecnologia contemporânea bastante flexível, que vem sendo desenvolvida graças ao crescimento do mercado farmacêutico de excipientes e ao aparecimento de novos equipamentos (EMSHANOVA, 2008). Além da necessidade de menos maquinário e tempo, menos espaço e mão-de-obra, a máquina compressora e seus acessórios são mais preservados, uma vez que são requeridas forças de compressão inferiores, reduzindo-se as possibilidades de quebra e danificação nos punções e matrizes (BARRETO; CUNHA-FILHO, 2009). O consumo de energia também é reduzido (LIN e col., 2004).

A simplicidade da compressão direta é evidente a partir da comparação das etapas envolvidas no processo de fabricação de comprimidos por diferentes técnicas (Quadro 1) (GOHEL; JOGANI, 2005).

Etapa	Compressão direta	Granulação seca	Granulação úmida
1	Mistura/ homogeneização do princípio ativo e adjuvantes	Mistura/ homogeneização do princípio ativo e adjuvantes	Mistura/ homogeneização do princípio ativo e adjuvantes
2	Compressão	Compactação do pó	Preparação da solução de aglutinante
3		Redução de tamanho e passagem em granulador	Mistura da solução da etapa 2 com a mistura de pós da etapa 1
4		Mistura dos grânulos com excipientes farmacêuticos	Tamisação da massa úmida
5		Compressão	Secagem dos grânulos úmidos
6			Tamisação dos grânulos e mistura com excipientes farmacêuticos
7			Compressão

Quadro 1. Comparação entre as principais etapas envolvidas em diferentes processos de fabricação. Adaptado de Gohel; Jogani, 2005.

Em relação à caracterização do processo, quando um pó é comprimido dentro da matriz, vários estágios da compactação podem ser separados, como segue:

- ✓ Rearranjo – em que partículas se movem dentro da cavidade da matriz para ocupar espaços vazios que existem entre as partículas;
- ✓ Deformação – quando as partículas não podem mais se rearranjar, o material começa a sofrer deformação elástica;
- ✓ Compactação – quando o limite elástico do material é excedido, ele irá sofrer deformação plástica ou destrutiva (fragmentação). A deformação plástica auxilia na aglutinação porque aumenta a área de contato entre as partículas, e a fragmentação produz novas superfícies que também favorecem uma ligação forte.
- ✓ Relaxação – assim que a força de compressão é retirada de uma massa comprimida (durante a retirada do punção e ejeção a partir da cavidade da matriz) o compacto sofrerá relaxação; se as forças elásticas excederem a força tênsil do comprimido, então sua integridade será desfeita (JIVRAJ e col., 2000).

Assim, a compressibilidade dos adjuvantes é uma característica funcional importante, que é predominantemente determinada por propriedades dos materiais como energia superficial e deformação. Na indústria farmacêutica, a medida das mudanças de porosidade em função da força de compressão é amplamente usada para descrever o processo de compressão de pós (ZHANG e col., 2003).

O sucesso desse processo produtivo vai depender do alcance do equilíbrio certo entre a fragmentação e o comportamento plástico dentro da mistura comprimida, que por sua vez depende das características compressionais do fármaco e dos excipientes. Teoricamente, os materiais comprimem através da deformação plástica, como a celulose microcristalina, ou fragmentação, como o fosfato dicálcico dihidratado, mas, na prática, a maioria dos excipientes e fármacos comprime por uma combinação desses mecanismos. Os excipientes mais empregados foram classificados em ordem crescente em termos de sensibilidade à fragmentação: celulose microcristalina, lactose spray-dried, β -lactose, α -lactose, α -lactose monoidratada, fosfato dicálcico anidro (JIVRAJ e col., 2000).

Em relação à fabricação, uma boa fluidez da mistura, ou seja, a mistura seca dos excipientes com o fármaco, é crítica para a compressão em termos de dissolução, friabilidade e uniformidade de conteúdo (MARTINELLO e col., 2006). Por causa disso, outros materiais, além dos já comercializados para compressão direta, foram desenvolvidos por co-processamento. Isso quer dizer que além do desenvolvimento de excipientes para compressão direta através da modificação de uma única substância, o co-processamento deve ser utilizado para alcançar melhores características para o material em pó e propriedades compressionais do que as da substância isolada (LIMWONG e col., 2004).

Em relação à liberação do fármaco, Emshanova (2008) afirmou que formulações obtidas por compressão direta possuem partículas menores, tendo maior superfície de contato e favorecendo assim a desintegração.

2.2.1 Limitações da compressão direta

A compressão direta apresenta uma maior propensão à segregação devido à diferença de densidade entre o ingrediente ativo e os excipientes (GOHEL; JOGANI, 2005). Cargas estáticas podem se formar nas partículas do fármaco ou dos excipientes durante a mistura, o que pode levar à aglomeração das partículas, produzindo mistura pobre. Isso pode causar variação de peso e da uniformidade de conteúdo. Esse problema pode ser reduzido combinando o tamanho da partícula e a densidade do ingrediente ativo com os excipientes (JIVRAJ e col., 2000).

A maioria dos materiais diretamente compressíveis é compatível com apenas 30-40% dos ingredientes ativos diretamente compressíveis (GOHEL; JOGANI, 2005). Além disso, este método pode não ser aplicável para materiais que possuem baixa densidade bruta porque após a compressão os comprimidos produzidos podem ser muito finos (JIVRAJ e col., 2000).

2.2.2 Requerimentos ideais para adjuvantes diretamente compressíveis

O conhecimento do comportamento de compressão e compactação de pós farmacêuticos é essencial para melhorar e controlar a qualidade dos comprimidos finais e para o desenvolvimento do processo de compressão (MIR e col., 2008). A compressibilidade é requerida para uma compressão satisfatória, ou seja, a massa precisa permanecer na forma compactada quando a força de compressão é removida (GOHEL; JOGANI, 2005).

O Quadro 2 mostra características ideais dos excipientes, vantagens e limitações da compressão direta:

Características ideais	Vantagens	Limitações
Fluxo	Produção custo efetiva	Segregação
Compressibilidade	Melhor estabilidade do princípio ativo	Variação na funcionalidade
Potencial de diluição	Dissolução mais rápida	Baixo potencial de diluição
Reprocessamento	Menor uso e desgaste dos punções	Reprocessamento
Estabilidade	Validação simplificada	Compressibilidade pobre do princípio ativo
Tamanho da partícula controlado	Menor contaminação microbológica	Sensibilidade ao lubrificante

Quadro 2. Características ideais, vantagens e limitações da compressão direta. Adaptado de Gohel; Jogani, 2005.

Um adjuvante diretamente compressível deve ainda:

- ✓ Ter alto potencial de diluição, de maneira que a forma farmacêutica final possua o menor peso possível;
- ✓ Poder ser retrabalhado sem perda de fluxo ou compressibilidade;
- ✓ Permanecer inalterado quimicamente e fisicamente e não deve exibir mudança física ou química com o passar do tempo;
- ✓ Ser compatível com os componentes da embalagem;

- ✓ Não devem acelerar a degradação química e/ou física dos ingredientes ativos ou excipientes;
- ✓ Ser fisiologicamente inertes;
- ✓ Não devem interferir na desintegração ou dissolução do ingrediente ativo;
- ✓ Ser incolores e sem sabor (com exceção dos casos específicos em que são usados edulcorantes e corantes);
- ✓ Apresentar baixa sensibilidade a lubrificantes;
- ✓ Apresentar reprodutibilidade lote-a-lote das propriedades físicas e físico-mecânicas (GOHEL; JOGANI, 2005; BARRETO; CUNHA-FILHO, 2009; JIVRAJ e col., 2000).

2.2.3 Excipientes usados na compressão direta

Os tipos de componentes em uma formulação de comprimidos usados tipicamente incluem o fármaco, um diluente, um aglutinante, um lubrificante, um desintegrante e um deslizante. O diluente é usado para aumentar o volume do comprimido, o aglutinante é empregado para dar coesão ao leito de pó, e o lubrificante ajuda a reduzir a fricção entre o leito de pó e a parede da matriz durante a compressão e a ejeção do comprimido. O desintegrante facilita a quebra do comprimido após a administração, e finalmente, o deslizante é adicionado para melhorar as características de fluxo por modificar a interação entre as partículas. A maioria dos lubrificantes também age como anti-aderente, o que previne que o pó grude nos punções e no orifício da matriz (MEDINA; KUMAR, 2006).

Com relação à seleção desses adjuvantes, muita atenção tem sido dada nos últimos anos para melhorar as propriedades técnicas das misturas e da compressão dessas misturas. A composição mais usada de excipientes consiste de celulose microcristalina, lactose monohidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio e crospovidona. O uso desse conjunto de excipientes (Quadro 3) como matriz permite a composição de muitas formulações de comprimidos em condições industriais por compressão direta (EMSHANOVA, 2008).

Excipiente	Principais funções na compressão direta
Celulose microcristalina	Aglomerção seca, desintegrante moderado
Lactose monohidratada	Diluente que melhora o fluxo do material a ser comprimido
Aerosil [®]	Lubrificante
Estearato de magnésio	Componente antiaderente
Crospovidona	Superdesintegrante, melhora a dissolução do comprimido

Quadro 3. Matriz universal de excipientes usados para compressão direta. Adaptado de Emshanova, 2008.

2.2.3.1 Celulose microcristalina

A celulose microcristalina é despolimerizada e parcialmente purificada, preparada pelo tratamento da α -celulose com ácidos minerais. É um pó branco cristalino composto por microfibras aglomeradas porosas (EMSHANOVA, 2008).

Esse excipiente, também chamado Avicel[®], é o mais comumente usado na compressão direta (MEDINA; KUMAR, 2006). É o mais compressível dentre os diluentes diretamente compressíveis e possui o maior potencial de diluente. Entretanto, por causa do alto custo e fluxo pobre, quando comparada à maioria dos outros veículos para compressão direta, geralmente não é usada como único diluente em formulações de comprimido, sendo combinada com outros adjuvantes para melhorar a fluxibilidade e reduzir o custo do produto (LIMWONG e col., 2004).

A ótima compressibilidade dessa celulose é devida a ligações de hidrogênio formadas entre as partículas durante a deformação plástica da compressão. Ela absorve água facilmente, o que possui efeitos favoráveis para a liberação de substâncias terapêuticas a partir de comprimidos (EMSHANOVA, 2008). A capilaridade do Avicel[®] explica a penetração de água dentro do comprimido, destruindo as ligações coesivas entre as partículas. A dureza dos comprimidos pode afetar significativamente o tempo de desintegração e destruir as propriedades capilares (PECK e col., 1989).

Esse adjuvante age ainda como aglutinante por causa de sua deformação plástica sob pressão (ZHANG e col., 2003). Entretanto, já foram reportadas algumas limitações ao seu uso, sendo as mais importantes a baixa densidade bruta, alta sensibilidade a lubrificante e influência da umidade nas características compressionais. Para reduzir alguns desses problemas, os fabricantes desenvolveram vários graus de celulose microcristalina, melhorando as propriedades citadas, conforme exposto no Quadro 4 (TOBYN e col., 1998).

Comprimidos preparados usando os graus mais comuns PH-101 (pó) e PH-102 (granular) mostram dureza e friabilidade boas. As propriedades de fluxo já foram descritas por diferentes autores como pobres, boas e muito boas, indicando que cada princípio ativo deve ser avaliado no próprio sistema do formulador (PECK e col., 1989).

Para a celulose microcristalina, em geral, quantidades maiores de lubrificante reduzem a lubrificação e a compactabilidade; um tempo maior de lubrificação aumenta a compactabilidade; e uma velocidade mais alta de compressão resulta em maior força de compressão, peso do comprimido e força de ejeção (HWANG; PECK, 2001).

Grau Avicel	Características
PH-101	Mais amplamente usado para compressão direta e granulação úmida
PH-102	Maior tamanho de partícula. Propriedades compressionais semelhantes ao PH-101
PH-103, PH-112, PH-113	Conteúdo úmido reduzido, ideal para materiais sensíveis à umidade
PH-105	Menor tamanho de partícula e pode ser usado para compressão direta de materiais grossos, granulares ou cristalinos. Pode ser misturado com PH-101 ou PH-102 para atingir fluxo e/ou propriedades de compressão específicas.
PH-200	Tamanho de partícula grande que melhora o fluxo com efeito mínimo nas características compressionais. Pode ser usado para reduzir a variação de peso do comprimido e para melhorar a uniformidade de conteúdo. Sensibilidade mais alta ao lubrificante. Capacidade carreadora mais baixa.
PH-301	Densidade maior que seu equivalente de tamanho de partícula, o PH-101, fornecendo fluxo aumentado, superior uniformidade de peso do comprimido e potencial para fazer comprimidos menores.
PH-302	Características de densidade similares ao PH-301 com um tamanho de partícula médio do PH-102. PH-302 fornece fluxo aumentado, maior uniformidade de peso do comprimido e potencial para comprimidos menores.

Quadro 4. Propriedades comparativas de vários graus Avicel. Adaptado de Gohel e Jogani, 2005.

2.2.3.2 Fosfato dicálcico anidro

O fosfato dicálcico consiste de agregados de microcristais de fluxo livre que se desfazem sob compactação. É relativamente barato e possui alto grau de estabilidade física e química. Ele não é higroscópico em umidade relativa de até 80% (SHANGRAW, 1989).

Como o referido adjuvante é relativamente insolúvel em água, comprimidos contendo 50% ou mais de fosfato dicálcico desintegram rapidamente. Ele não dissolve em meio ácido, e é praticamente insolúvel em meio neutro ou alcalino. Assim, não é recomendável usá-lo em altas concentrações em combinação com fármacos de baixa solubilidade em água (SHANGRAW, 1989).

O fosfato dicálcico pode existir nas formas anidra (FDCA) e dihidratada (FDCD), com conteúdo estequiométrico de água de 20.9% p/p (MIYAZAKI e col., 2009). Uma desvantagem do FDCD é a tendência de perder sua água de hidratação, um processo que depende da temperatura e da umidade e do tamanho da partícula do FDCA. Essa desidratação pode ter efeitos sérios na estabilidade química de alguns princípios ativos ou nas propriedades

da forma farmacêutica contendo esse excipiente. A introdução do FDCA como excipiente para compressão direta soluciona a questão relacionada ao produto de desidratação (DOLDFIN e col., 1995).

Amostras de FDCA e FDCD possuindo distribuição de tamanho da partícula semelhante exibem comportamento de fluxo semelhante, mas diferenças pronunciadas nas propriedades compressionais, com os compactos de FDCA desintegrando muito mais rapidamente que os de FDCD (MIYAZAKI e col., 2009). O fosfato anidro possui fluxibilidade um pouco pior que o produto dihidratado, embora esses parâmetros indiquem fluxo livre para os dois fosfatos. As propriedades de fluxo levemente superiores do produto dihidratado podem ser atribuíveis a diferenças na densidade das partículas dos dois produtos: devido a sua maior porosidade intraparticular, espera-se que o produto anidro tenha densidade de partícula levemente menor, e conseqüentemente melhor compressibilidade (DOLDFIN e col., 1995).

Além disso, o FDCA resiste à hidratação mesmo quando disperso em água por sete meses. Diante desta estabilidade física, o FDCA deve ser preferido em relação ao FDCD em formas farmacêuticas sólidas (MIYAZAKI e col., 2009).

2.2.3.3 Croscarmelose sódica

Para acelerar a dissolução ou a desintegração dos comprimidos na água ou nos líquidos do organismo é muitas vezes necessário introduzir na formulação uma ou mais substâncias, designadas desintegrantes. Para que se verifique a perfeita atividade terapêutica é necessário que os comprimidos se desagreguem mais ou menos rapidamente, conforme a ação desejada. Por isso, os comprimidos devem apresentar um tempo limite para que se realize a sua total desagregação (PRISTA e col., 1996).

Os derivados da celulose, como a carboximetilcelulose sódica, empregam-se em concentrações de 2%. Utiliza-se também a carboximetilcelulose sódica reticulada, ou croscarmelose sódica, que é insolúvel na água, mas que absorve em elevada percentagem (PRISTA e col., 1996).

A croscarmelose sódica incha em contato com a água, permitindo a rápida penetração do líquido e favorecendo a separação dos grânulos do comprimido (PRISTA e col., 1996).

Dentre as propriedades físicas das partículas que afetam a eficácia do desintegrante, a solubilidade é considerada de grande importância. A solubilidade do princípio ativo pode afetar a taxa e o mecanismo de desintegração do comprimido. Materiais solúveis em água tendem a dissolver em vez de desintegrar, enquanto materiais insolúveis vão produzir

comprimidos de desintegração rápida se uma quantidade adequada de desintegrante for colocada na formulação. Considera-se que os superdesintegrantes, como é o caso da croscarmelose, exerçam muito mais influência no tempo de desintegração em sistemas insolúveis. Já foi relatado também que a solubilidade do comprimido não inibe que os superdesintegrantes promovam a dissolução em sistemas obtidos por compressão direta (LOPEZ-SOLIS; VILLAFUERTE-ROBLES, 2001).

2.2.3.4 Estearato de magnésio e Dióxido de silício

Entende-se por lubrificantes as substâncias capazes de assegurar um completo enchimento da matriz e de evitar a aderência dos pós aos punções da máquina durante a compressão. Assim, um bom lubrificante deve ter uma ação dupla: facilitar o deslizamento do pó do funil distribuidor para a matriz; diminuir a tendência do produto de aderir aos punções e matriz, e, portanto, promover uma fácil ejeção dos comprimidos (PRISTA e col., 1996).

Os lubrificantes devem, então, ser deslizantes e antiaderentes, contribuindo, por um lado, para melhorar a conservação dos punções e matrizes (quando houver misturas abrasivas) e, por outro, conferindo ao comprimido aspecto mais brilhante e não pulverulento. Finalmente, sem os lubrificantes o enchimento da matriz seria irregular e, conseqüentemente, também o peso dos comprimidos obtidos (PRISTA e col., 1996).

O estearato de magnésio é empregado em porcentagens de 1-3%. Dá muito brilho aos comprimidos, tendo, porém, o defeito de aumentar os seus tempos de desintegração (PRISTA e col., 1996). Além disso, a mistura do estearato de magnésio com o fármaco pode causar interação, levando a dissolução incompleta do comprimido ou diminuição da sua dureza. Isso ocorre porque as partículas revestidas com estearato de magnésio se tornam planas e menos molháveis (OTSUKA e col., 2001).

Um material que é descrito como antiaderente é também um lubrificante com algumas propriedades de deslizante. Os deslizantes são usados para promover o escoamento dos granulados ou de pós por redução da fricção entre as partículas (BANKER; ANDERSON, 2001).

A sílica coloidal (ou Aerosil[®]) é usada como deslizante em concentrações da ordem dos 0.25 a 3% (BANKER; ANDERSON, 2001).

2.3 REVESTIMENTO DE COMPRIMIDOS

A aplicação de revestimentos a comprimidos, como fase adicional no processo de fabricação, aumenta o custo do produto e, assim, a decisão de revestir um comprimido baseia-se em um ou em vários dos objetivos seguintes:

- 1) Mascaram o sabor, o cheiro ou a cor de um fármaco;
- 2) Conferir uma proteção da umidade, da luz e do ar ao fármaco;
- 3) Controlar a liberação do fármaco no comprimido;
- 4) Proteger o fármaco no estômago do seu meio com um revestimento entérico gastro-resistente;
- 5) Incorporar outro fármaco ou adjuvante na fórmula do revestimento para evitar incompatibilidades químicas ou para proporcionar uma liberação controlada do fármaco;
- 6) Para melhorar o aspecto numa perspectiva de marketing pela utilização de determinadas cores e por uma impressão que contraste com a nova superfície (SEITZ e col., 2001; LUO e col., 2008).

Além disso, o uso de misturas de polímeros para o revestimento de formas farmacêuticas sólidas é uma ferramenta poderosa para evitar grandes variações no perfil de liberação do fármaco em diferentes meios. O ajuste da taxa da mistura de polímeros permite que seja obtido o filme de revestimento com propriedades desejadas, e isso pode controlar a taxa de liberação do fármaco incorporado (LECOMTE e col., 2004).

A tecnologia usada atualmente para o revestimento de formas farmacêuticas sólidas é a de revestimento líquido. Geralmente, uma mistura de polímeros, pigmentos e excipientes é dissolvida no solvente orgânico apropriado (para polímeros insolúveis em água) ou água (para polímeros solúveis em água) para formar uma solução, ou dispersados em água para formar uma dispersão, e então atomizados sobre as formas farmacêuticas e secos continuamente através do fornecimento de calor até que um filme de revestimento seco e liso seja formado (LUO e col., 2008). O processo de formação do filme é fundamentalmente diferente para as duas técnicas de revestimento. Quando os solventes orgânicos são atomizados em uma superfície, eles evaporam, as cadeias poliméricas se aproximam umas das outras e finalmente é formado um filme contínuo e homogêneo. Ao contrário, atomizando dispersões aquosas sobre a superfície das formas farmacêuticas, a água evapora, as partículas do polímero se aproximam umas das outras e – sob condições apropriadas (em determinada temperatura,

presença de quantidade suficiente de água e/ou outros plastificantes) – adere para formar um filme polimérico homogêneo (SIEPMANN e col., 2008).

Um material ideal para um filme de revestimento deve ter as propriedades seguintes:

- 1) Solubilidade no solvente selecionada para a preparação;
- 2) Capacidade para produzir um produto com bom aspecto;
- 3) Estabilidade na presença de calor, luz, umidade, ar e do substrato a ser revestido. As propriedades do filme não se devem alterar com o envelhecimento;
- 4) Não deve possuir cor, sabor ou cheiro;
- 5) Compatibilidade com os aditivos mais frequentes usados em revestimentos;
- 6) Não ser tóxico nem possuir atividade farmacológica e ser fácil de aplicar a partículas e comprimidos;
- 7) Não contribuir para a formação de barreiras ou enchimento de superfícies de comprimidos gravados pelo polímero de revestimento;
- 8) Capacidade de ser impresso num equipamento de alta velocidade (SEITZ e col., 2001).

A hidroxipropilmetilcelulose é um éter de celulose solúvel que pode ser usado como polímero hidrofílico (KAMEL e col., 2008), material de escolha para os sistemas de leito fluidizado ou para sistemas de aspersão em bacias de revestimento. As razões para esse uso generalizado são: 1) solubilidade do polímero no meio gastro-intestinal, em solventes orgânicos ou na água, 2) não interferência com a desintegração do comprimido e com a biodisponibilidade do fármaco, 3) flexibilidade, resistência ao rompimento e à ausência de sabor ou cheiro, 4) estabilidade na presença de calor, luz, ar ou níveis aceitáveis de umidade, 5) capacidade de incorporar corantes e outros aditivos no filme sem dificuldade. A interação deste polímero com os corantes é rara (SEITZ e col., 2001).

Plastificantes normalmente possuem baixo peso molecular e devem dispersar da forma mais homogênea possível nos polímeros formadores de filme. Eles podem alterar propriedades físicas e mecânicas melhorando a mobilidade das cadeias poliméricas. A glicerina e o polietilenoglicol (PEG) têm sido amplamente usados como plastificantes em filmes poliméricos (PONGJANYAKUL; PUTTIPIPATKHACHORN, 2007).

Os pigmentos são adjuvantes insolúveis, frequentemente formulados em suspensões aquosas de revestimento para fornecer identificação ao produto. Eles dão aparência elegante à forma farmacêutica e protegem da luz. O dióxido de titânio e o óxido de ferro (amarelo,

vermelho e preto) são usados como pigmentos (ISHIKAWA e col., 2005; BAJDIK e col., 2007).

2.4 CARACTERIZAÇÃO DA OLANZAPINA

2.4.1 Polimorfismo

O polimorfismo da olanzapina e sua formação de hidratos são meios particularmente poderosos para alternar entre suas formas cristalinas. Essa substância possui pelo menos 25 formas sólidas, incluindo três anidros polimórficos (I, II e III), três dihidratos polimórficos (B, D e E), e um hidrato maior. As formas cristalinas anidras e hidratadas da OLZ produzem padrões únicos de difração de raios X do pó. Os padrões de difração do hidrato maior e seu produto de desolvatação, o dihidrato E, foram semelhantes, sugerindo que não há grandes mudanças estruturais em função do processo de desidratação (REUTZEL-EDENS e col., 2003).

O fato de que frações de todos os três anidros podem ser obtidas por dessolvatação de diferentes hidratos do referido fármaco, e que dois deles podem ser convertidos em um terceiro através de processos de temperatura controlada sugere que um padrão comum de empacotamento pode estar presente, e que as muitas estruturas diferentes nas quais a substância cristaliza provavelmente diferem apenas levemente em seu padrão de empacotamento, independente do conteúdo de solvente (POLLA e col., 2005).

A estabilidade física, a solubilidade e a taxa de dissolução dependem grandemente na forma física do cristal. Por exemplo, as formas II e III, de ponto de fusão mais baixo, são consideravelmente menos estáveis que a forma I (ponto de fusão 195°C), e se convertem ao polimorfo mais estável no estado sólido em 125 e 180°C, respectivamente. Os dihidratos também são menos estáveis que a forma anidra em ambiente seco, desidratando e posteriormente se convertendo ao anidro estável sob aquecimento ou exposição a baixa umidade relativa (<10-15% UR). A temperatura levemente menor de desidratação dos dois dihidratos, B e E, (em torno de 25 °C) em relação ao dihidrato D (50 °C) está de acordo com a localização das águas de cristalização dentro dos canais abertos nessas estruturas cristalinas (REUTZEL-EDENS e col., 2003).

Os cristais da forma I se convertem em algumas horas no dihidrato B em água, e depois, após muitas horas até alguns dias, no menos solúvel (ou seja, mais estável) dihidrato D (REUTZEL-EDENS e col., 2003).

Dentre esses três anidratos conhecidos, dois possuem relevância comercial. O anidrato (1) considerado o mais estável (Figura 1) (POLLA e col., 2005).

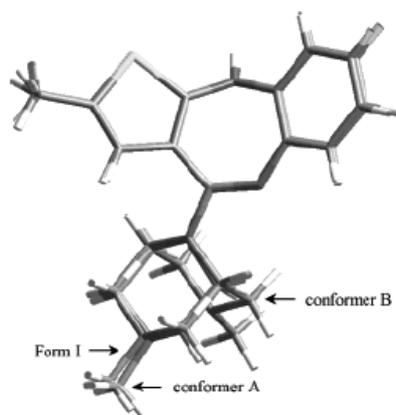


Figura 1. Forma 1 (estrutura cristalina não-solvatada mais estável da olanzapina) – estrutura molecular e conformação. Este conformero e seu enantiômero estão presentes também nos dihidratos B, D e E e no hidrato maior. Os conformeros A e B correspondem à menor energia possível (REUTZEL-EDENS e col., 2003).

A forma polimórfica anidra metaestável da OLZ é inadequada pra uso comercial, uma vez que descolora na presença de ar e essa mudança de cor durante o armazenamento pode ser particularmente perturbadora para pacientes psicóticos (TIWARI e col., 2007).

Estudos DSC das duas formas anidras mostram comportamentos térmicos diferentes, apresentados na Figura 2.

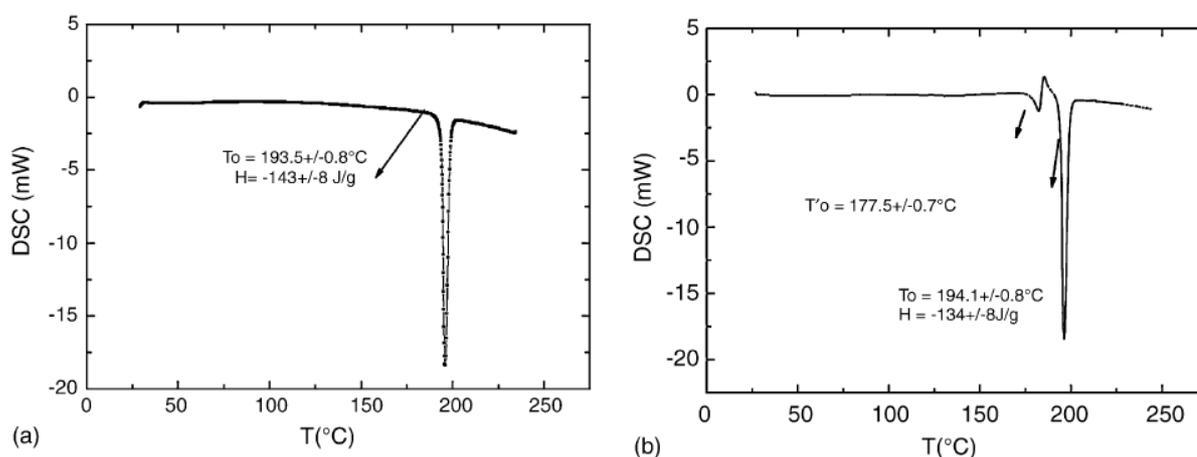


Figura 2. Curvas DSC da (a) estrutura (1); (b) estrutura (2). Adaptado de POLLA e col., 2005

As duas curvas DSC mostram picos endotérmicos, nenhum dos quais está relacionado à perda de massa, o que foi confirmado por termogravimetria. Em ambos os casos, a fusão se inicia em torno de 194°C, com calor latente similar em torno de 143 J/g. Para a estrutura (1) esta é a única anomalia no comportamento térmico. A estrutura (2) mostra um segundo pico endotérmico com T_{onset} em torno de 177°C e um sinal exotérmico parcialmente superposto ao

segundo, e mesmo em razões de aquecimento baixas de $2^{\circ}\text{C}/\text{min}$ esses dois processos não puderam ser isolados (POLLA e col., 2005).

Assim, a forma (2) apresenta um comportamento aparentemente mais complexo, o que pode ser facilmente explicado através de um sistema dimórfico monotrópico (1)-(2) que confirma que a forma 1 é a mais estável no estado sólido. O que ocorre é uma interconversão entre essas duas formas através de um processo de fusão seguido por recristalização quase imediata. A difração de raios X em função da temperatura mostra que essa diferença pode ser associada ao aparecimento da forma (1) coexistindo com a forma (2) na faixa de temperatura $160\text{-}180^{\circ}\text{C}$ (POLLA e col., 2005).

O padrão de Difração de Raio-X do pó (DRXP) de cada forma polimórfica mostra picos únicos que podem ser usados para identificação e quantificação dessas formas, 1 e 2 (Figura 3). Ambas apresentam picos intensos, indicando sua natureza cristalina (TIWARI e col., 2007).

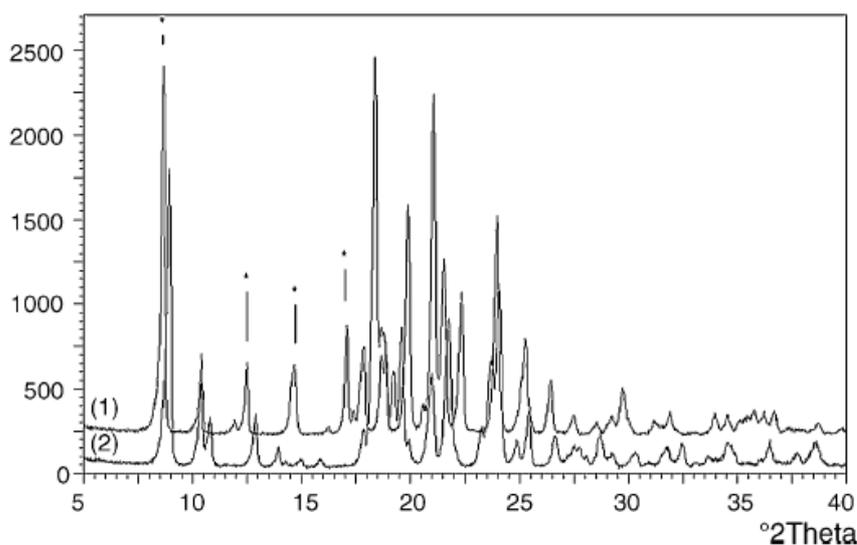


Figura 3. Padrões de DRX de polimorfos de olanzapina, forma (1) e forma (2). Os picos característicos da forma (1) foram marcados com *, na escala 2θ (adaptado de POLLA e col., 2005).

Existem diferenças visíveis entre os difratogramas de (1) e (2), principalmente em relação aos picos que aparecem em 2θ em 8.6° , 12.4° , 14.4° e 16.9° , que podem, portanto, servir como discriminatórios para a forma (1). É importante lembrar que o tamanho da partícula e a taxa de varredura do experimento afetaram significativamente o número de picos identificáveis e sua área (TIWARI e col., 2007).

Vale enfatizar que a interpretação de resultados de análises da OLZ deve ser resultado de dados complementares obtidos por técnicas multidisciplinares, nenhuma das quais, por si só, pode fornecer uma resposta definitiva a qualquer questão proposta (POLLA e col., 2005).

2.4.2 Estabilidade da Olanzapina

A investigação da estabilidade do fármaco é uma questão importante na avaliação da sua qualidade. Os testes de estresse do fármaco ajudam a identificar os produtos de degradação e fornecer informações importantes sobre a estabilidade inerente do fármaco sob condições hidrolíticas, oxidativas e fotolíticas (HIRIYANNA e col., 2008).

Assim, existem relatos na literatura sobre o isolamento e identificação de produtos de degradação térmica e oxidativa da olanzapina. Três dos produtos identificados são mostrados na Figura 4.

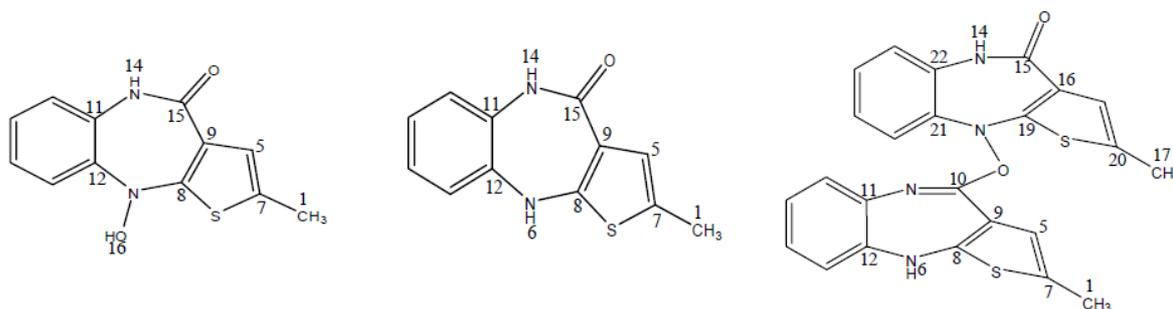


Figura 4. Estrutura química dos produtos de degradação da olanzapina. Adaptado de HIRIYANNA e col., 2008.

Hiriyanna e colaboradores submeteram soluções de olanzapina de concentração 50 mg/mL a testes de estresse por condições de hidrólise (meio ácido e alcalino), oxidação e fotólise. O teste em meio ácido foi feito com HCl 0.1 M durante 12 horas em refluxo; o teste em meio básico foi feito com NaOH 0.1 M durante 12 horas em refluxo; a oxidação foi testada com H₂O₂ a 3% e 10% (v/v) durante 24 horas em temperatura ambiente; e a fotólise foi testada usando luz UV (lâmpada de xenônio, em recipientes transparentes de quartz) por 72 horas em temperatura ambiente. Não foi observada degradação quando a olanzapina foi submetida ao estresse de luz, ou hidrólise ácida ou básica.

Shah e colaboradores realizaram outro teste de degradação forçada, incluindo olanzapina e fluoxetina, em soluções de concentração 100 µg/mL e 1000 µg/mL, respectivamente. Os testes foram feitos em solução de hidróxido de sódio 0.5 mol/L, ácido clorídrico 0.5 mol/L, e peróxido de hidrogênio 3% (v/v); as soluções finais foram submetidas a refluxo a 90 ± 2°C durante 6 horas. Para o teste de estresse térmico, o fármaco no estado sólido foi submetido a calor seco a 60°C por 10 dias, e para a fotodegradação o fármaco no estado sólido foi submetido à luz UV a 254 nm por 10 dias; os testes foram feitos com lâmpada de deutério provida de fonte de radiação. Como resultado, ocorreu degradação da olanzapina nas condições ácida e alcalina, começando aos 30 minutos e seguindo até os 180

minutos. Não houve degradação desse fármaco em estresse oxidativo, luz UV, nem por estresse térmico.

Outros autores já identificaram duas impurezas a partir de testes feitos com formulações de olanzapina submetidas a condições de estresse. Duas formulações foram testadas, sendo a primeira constituída por olanzapina, lactose, hidroxipropilmetilcelulose, crospovidona, celulose microcristalina e estearato de magnésio; a segunda, granulada, continha olanzapina, hidroxipropilmetilcelulose, manitol e polissorbato 20. As estruturas obtidas indicam que dois produtos de degradação resultantes da oxidação e abertura do anel tiofeno da olanzapina. Acredita-se que a formação desses produtos de degradação nas formulações submetidas a estresse ocorreu por um processo de auto-oxidação catalisado por excipientes da formulação (BAERTSCHI e col., 2008).

2.5 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

Existem seis ASG que são atualmente aprovados pelo FDA: aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona (MARKOWITZ e col., 2006). A principal característica que define os agentes atípicos é sua reduzida tendência de causar efeitos colaterais parkinsonianos, incluindo bradicinesia, rigidez, acinesia e acatisia. Ou seja, os ASG causam pouca ou nenhuma incidência de sintomas extrapiramidais (TANDON; JIBSON, 2003).

A olanzapina (Figura 5) é indicada no tratamento de mania aguda associada à desordem bipolar I em pacientes apresentando um episódio maníaco ou misto (MARKOWITZ e col., 2006). Além disso, já foi comprovado que o referido fármaco possui eficácia no tratamento da esquizofrenia resistente ou intolerante ao tratamento (BITTER e col., 2004).

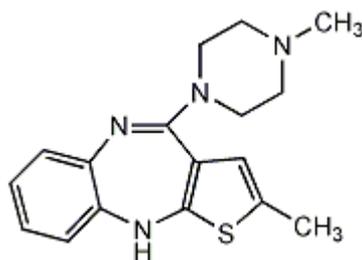


Figura 5. Estrutura química da Olanzapina

A olanzapina é um agente antipsicótico com perfil de segurança favorável. Ela é bem absorvida após administração oral nos estados alimentado e em jejum, e é extensivamente

metabolizada (SATHIRAKUL e col., 2003). Fumantes e homens possuem clearance mais alto de olanzapina do que mulheres e não-fumantes (CALLAGHAN e col., 1999).

A farmacocinética é linear e proporcional à dose dentro das faixas de dosagem aprovadas. A meia-vida do fármaco em indivíduos saudáveis é de 33 horas, variando de 21 a 54 horas. O clearance plasmático é 26L/h, variando de 12 a 47 L/h (CALLAGHAN e col., 1999). Após a administração do comprimido, concentrações plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) são atingidas de forma relativamente lenta ($T_{m\acute{a}x} = \sim 6$ horas) (MARKOWITZ e col., 2006). Aproximadamente 85% da dose oral são absorvidos, mas devido à inativação de 40% em consequência do metabolismo de primeira passagem hepático, a biodisponibilidade oral fica em torno de 60%. Além disso, 93% do fármaco se ligam a proteínas plasmáticas (principalmente albumina e glicoproteína ácida) (EISHAFEEY e col., 2009).

A glicuronidação da olanzapina é a via metabólica principal (SATHIRAKUL e col., 2003). Sabe-se que dois terços dos metabólitos aparecem na urina, enquanto o resto é eliminado pelas fezes (SCHENKER e col., 1999).

A olanzapina e seus metabólitos possuem grupos amino alifáticos fortemente alcalinos. Pode-se deduzir que os valores de pKa das aminas alifáticas desses metabólitos estejam na faixa de 9 a 10 (IZZO e col., 2001). Além disso, a literatura relata, apenas, a lipofilicidade (clogP) da OLZ, equivalente a 3,30, o que caracteriza o fármaco como amplamente lipofílico (SUMMERFIELD e col., 2007). Não há mais informações acerca da solubilidade do fármaco.

Com relação às propriedades farmacodinâmicas, o fármaco em questão se liga com alta afinidade aos receptores D_1 , D_2 e D_4 ; $5HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_3$; α_1 -adrenérgico e receptores H_1 histamínicos. Também possui alta afinidade por cinco receptores muscarínicos, especialmente M_1 , e mais baixa afinidade pelos α_2 -adrenérgicos, subtipos $5-HT_1$, ácido γ -aminobutírico $_{\Delta}$ e β -adrenérgico (NIHART, 1997).

Levando-se em conta a perspectiva neuroquímica, nenhum fármaco sem atividade bloqueadora da dopamina possui eficácia comprovada no tratamento da esquizofrenia. De fato, a potência clínica de vários antipsicóticos é diretamente relacionada à sua capacidade de ligar-se *in vitro* a receptores D_2 de dopamina (TANDON; JIBSON, 2003).

A olanzapina mostra eficácia no tratamento em monoterapia ou em conjunto com estabilizadores de humor não apenas em casos na mania bipolar aguda, mas também na mania esquizoafetiva, incluindo os sintomas psicóticos, mistos e disfóricos. Além disso, já foi reportada eficácia em longo prazo, por mais de um ano (MENSINK; SLOFF, 2004).

A inibição da transmissão dopaminérgica ocasiona ainda ação anti-maníaca no transtorno bipolar. Em contraste, fármacos que estimulam a síntese de dopamina (levodopa), se ligam aos receptores de dopamina (bromocriptina), ou reduzem a recaptação de dopamina (anfetamina) podem causar mania (RAPOPORT e col., 2009).

2.5.1 Efeitos adversos

A área de maior aumento de efeitos colaterais por altas doses de olanzapina foi a dos efeitos adversos anticolinérgicos (muscarínicos). Boca seca ocorreu em 80% dos tratados com olanzapina, constipação ocorreu em 60%, visão borrada aconteceu em 40% e taquicardia em 20% dos pacientes tratados. Além desses, também já foram relatados disfunção de memória e retenção urinária (KELLY e col., 2003; NIHART, 1997).

Efeitos resultantes do bloqueio de receptores histamínicos H_1 são sedação, hipotensão e ganho de peso. O bloqueio de receptores adrenérgicos α_1 pode causar tontura, taquicardia e hipotensão postural, enquanto que o bloqueio de receptores adrenérgicos β_1 pode causar hipotensão ortostática, disfunção sexual e sedação (NIHART, 1997). Também já foram notificados alguns efeitos gastrointestinais (diarréia, náusea, dispepsia) e do sistema nervoso central (dor de cabeça, sonolência, letargia, mioclonia, gagueira) (KELLY e col., 2003).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Obter comprimidos por compressão direta de 2,5 mg de OLZ, de liberação imediata, que atendam às especificações determinadas pelos órgãos regulatórios e compêndios oficiais e sejam equivalentes ao medicamento de referência.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Através do estudo de pré-formulação objetivou-se:

- Fazer estudo de solubilidade do fármaco em diferentes meios;
- Avaliar as incompatibilidades do fármaco com os excipientes presentes na formulação através de ensaios em DSC e TG;
- Realizar análise por DRX das misturas de pós que apresentarem incompatibilidade com o fármaco;
- Avaliar as propriedades de fluxo dos pós obtidos;

Ao longo do desenvolvimento das formas farmacêuticas sólidas, os objetivos foram:

- Analisar e otimizar os parâmetros referentes ao processo de produção dos lotes piloto para obter o menor número de etapas possível que seja correspondente a um produto final de boa qualidade, segundo padrões estabelecidos em relação aos testes físicos da forma farmacêutica fabricada;
- Obter comprimidos de OLZ de 2,5 mg de dosagem por compressão direta;
- Efetuar o revestimento dos núcleos obtidos;
- Realizar as análises físico-químicas pertinentes aos núcleos e aos comprimidos revestidos.

4 METODOLOGIA

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Matérias-primas

4.1.1.1 Olanzapina

Substância química de referência: Olanzapina USP, lote F0H200.

A olanzapina foi obtida da Galt Pharma Exports Private Limited, lote OL0031007.

4.1.1.2 Adjuvantes tecnológicos

Foram empregadas as seguintes matérias-primas, de grau farmacêutico de pureza, nos estudos de pré-formulação e nas formulações de comprimidos:

Amido de milho;

Celulose microcristalina PH-101;

Celulose microcristalina PH-102;

Croscarmelose sódica;

Crospovidona;

Dióxido de titânio;

Dióxido de silício;

Estearato de magnésio;

Etilcelulose;

Fosfato dicálcico anidro;

Fosfato dicálcico dihidratado;

Hidroxipropilmetilcelulose (Opadry YS-1-7006[®] e Methocel[®]);

Lactose 22AN[®];

Lactose monoidratada;

Lauril sulfato de sódio;

Polietilenoglicol;

Talco.

Todas as matérias-primas utilizadas foram gentilmente cedidas pelo Laboratório Teuto Brasileiro S/A.

4.1.2 Reagentes e soluções

Ácido clorídrico 0,1 mol/L (USP 30);

Índio e zinco metálicos, para calibração do aparelho DSC (fornecidos com o aparelho);

Acetonitrila grau CLAE, JT Baker;

Tampão fosfato de potássio pH 2,5 (USP 30);

Tampão acetato de sódio pH 4,5 (USP 30);

Tampão fosfato de potássio pH 6,8 (USP 30);

Tampão fosfato de potássio pH 7,4 (USP 30).

4.1.3 Equipamentos

Aparelho para determinação do ângulo de repouso, Erweka, modelo GTB;

Aparelho para determinação da desintegração, Nova Ética, modelo 301AC;

Aparelho de dissolução Total Solution, Varian, modelo VK 7000E;

Aparelho de microondas Consul;

Balança analítica Gehaka Tecnal, modelo AG200;

Célula calorimétrica de fluxo de calor, Shimadzu, modelo DSC-60A, dotado de controlador de fluxo para gás de purga (N₂) FC-60A, integrador TA-60WS e software de controle e avaliação TA-60WS;

Centrífuga Sigma, modelo 3-18K;

Compressora Lawes 2000, modelo 08-PSC MANU;

Cromatógrafo Varian, modelo Pro Star composto pelos módulos: Pro Star 410 – sistema de injeção automático; Pro Star 240 - bomba quaternária; Pro Star 310 – detector de UV-Visível;

Difratômetro de raios X Lab X, Shimadzu, modelo XRD-6000, com tubo de CuK α , voltagem 40 kW e corrente 30 mA;

Drageadora Lawes, modelo tangerina;

Durômetro Nova Ética, modelo 298-DGP;

Espectrofotômetro UV-VIS Cary 50, Varian, modelo Cary 50 Tablet;

Friabilômetro Nova Ética, modelo 300/1;

Incubadora com agitação orbital, Marconi, modelo MA-410;

Mini-pistola Prona com bico 0,5 mm;

Misturador em V Lawes, modelo 6-10 L;

Paquímetro Fischer Scientific;

Termobalança Shimadzu DTG-60, dotado de controlador de fluxo para gás de purga (N_2) FC-60A, integrador TA-60WS e software de controle e avaliação TA-60WS.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Caracterização do fármaco

A matéria-prima adquirida foi caracterizada através das análises descritas a seguir.

4.2.1.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Quantidade suficiente de OLZ foi pesada em cadinho de alumínio, posteriormente tampado e selado com selador apropriado. Antes dos ensaios por DSC, o eixo de temperatura da célula foi calibrado utilizando padrões de índio ($T_{fus} = 156,6 \text{ }^\circ\text{C}$) e zinco ($T_{fus} = 419,5 \text{ }^\circ\text{C}$). Também foi obtida uma curva em branco com as cápsulas de referência e da amostra vazias.

Os parâmetros utilizados para os experimentos foram:

- ✓ Razão de aquecimento: $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$;
- ✓ Faixa de temperatura: entre 25°C (temperatura ambiente) e 300°C ;
- ✓ Composição e fluxo do gás de purga: N_2 sob vazão de $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$.

Além da matéria-prima, a substância química de referência proveniente da Farmacopéia Americana também foi submetida ao teste DSC, segundo as condições acima, para efeito de comparação.

4.2.1.2 Termogravimetria (TG)

Para esse teste, o fármaco foi também individualmente pesado e colocado em cadinho de platina. Antes de cada ensaio termogravimétrico foi realizada a calibração da termobalança, usando uma amostra de oxalato de cálcio monoidratado. Foi realizado, ainda, um branco com o cadinho da amostra vazio para cada condição avaliada. As condições do teste foram as seguintes:

- ✓ Razão de aquecimento: $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$;
- ✓ Faixa de aquecimento: entre 25°C (temperatura ambiente) e 650°C ;
- ✓ Composição e fluxo do gás de purga: N_2 sob vazão de $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$.

4.2.1.3 Difração de raios X (DRX)

O fármaco foi analisado em difratômetro de raios X para sua devida caracterização, no intervalo de 5 a 40° (2 θ), por varredura contínua, usando o método dos pós. Foi analisada uma amostra de fármaco previamente tamisada em malha 250 μ m.

4.2.2 Solubilidade a 37°C

4.2.2.1 Curva de calibração

O método utilizado para quantificar a OLZ nas amostras obtidas foi desenvolvido e validado no Laboratório FarmaTec, por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e leitura no UV. As condições do método foram as seguintes:

- ✓ Fase móvel: mistura de Tampão fosfato pH 2,5 e Acetonitrila (70:30);
- ✓ Fluxo: 0,8 mL/min;
- ✓ Detecção em: 254 nm;
- ✓ Coluna: C₁₈, 150 x 4,6 mm, 3 μ m, marca Phenomenex;
- ✓ Volume de injeção: 20 μ L;
- ✓ Temperatura da coluna: 25°C;
- ✓ Tempo de corrida: 5 minutos.

Assim, para a curva de calibração foram pesados 5 mg de olanzapina padrão USP, transferidos para balão volumétrico de 5 mL. O volume do balão foi completado com HCl 0,1 mol/L, resultando na concentração 1000 μ g/mL. Dessa solução, foi pipetado 1 mL, transferido para balão volumétrico de 10 mL, e o volume foi completado com fase móvel, resultando na concentração 100 μ g/mL. Essa última solução foi utilizada como solução mãe. Os volumes abaixo foram pipetados e transferidos para vial, na seguinte diluição (Quadro 5):

Volume de solução mãe pipetado (μ L)	Volume de fase móvel pipetado(μ L)	Volume final (μ L)	Concentração final (μ g/mL)
50	950	1000	5
100	900		10
150	850		15
200	800		20
300	700		30
400	600		40
500	500		50
550	450		55

Quadro 5. Diluições feitas para a curva de calibração em fase móvel

As diluições foram preparadas em duplicata. Foi calculada a média das áreas obtidas e determinado o desvio padrão entre as amostras de mesma concentração.

4.2.2.2 Preparação do teste

Foram pesados 50 mg de olanzapina para cada um dos meios descritos, com exceção do meio HCl 0,1 mol/L, cuja massa inicial de OLZ foi de 500 mg. Essa quantidade de fármaco foi transferida separadamente para o respectivo frasco de vidro âmbar. Foram medidos 50 mL de cada meio e os mesmos foram submetidos a aquecimento para que atingissem a temperatura do teste, 37°C. Então, os meios foram colocados nos frascos correspondentes e os frascos foram levados à incubadora, que já estava com a temperatura de 37°C estabilizada.

Os meios acima mencionados eram constituídos de soluções tampão de diferentes valores de pH, solução de HCl 0,1 mol/L e água, sendo que cada um deles foi avaliado em triplicata. Os valores de pH testados foram:

pH 2,5 (Tampão fosfato de potássio pH 2,5);

pH 4,5 (Tampão acetato de sódio pH 4,5);

pH 6,8 (Tampão fosfato de potássio pH 6,8);

pH 7,4 (Tampão fosfato de potássio pH 7,4).

Esses valores de pH foram escolhidos adaptando a metodologia de Balbach e Korn (2004), que propõem ainda coletas em 4 e 24h. Porém, os tempos de coleta definidos para o teste foram 1, 24 e 48 h.

Além disso, o teste foi feito para verificar a saturação do meio. Quantidades adicionais de OLZ foram colocadas no meio em que, após a quantificação por CLAE, foi verificada completa dissolução do fármaco.

4.2.2.3 Coletas

Nos referidos tempos, os frascos foram retirados da incubadora e foram coletadas amostras de 2 mL, transferidas para tubo falcon e submetidas a centrifugação a 3000 rpm por 5 minutos. O sobrenadante foi coletado e filtrado. Em seguida, foi feita a diluição apropriada para que a concentração da solução obtida estivesse dentro da curva de calibração descrita acima, pipetando o volume necessário e diluindo no vial com fase móvel para o volume final de 1000 µL. A quantificação foi feita por CLAE segundo o método descrito.

4.2.3 Estudo de interação fármaco + excipiente

O estudo das possíveis incompatibilidades entre fármaco e adjuvantes tecnológicos foi feito através das análises em DSC, TG e DRX.

4.2.3.1 Preparação das misturas binárias

Com o objetivo de verificar possíveis interações da olanzapina com os adjuvantes selecionados, foram preparadas misturas binárias para serem submetidas à calorimetria exploratória diferencial, utilizando a OLZ e os seguintes adjuvantes na proporção ponderal de 1:1 (MURA e col., 1995): amido de milho; celulose microcristalina PH-101; celulose microcristalina PH-102; croscarmelose sódica; crospovidona; dióxido de silício; dióxido de titânio; estearato de magnésio; etilcelulose; fosfato dicálcico anidro; fosfato dicálcico dihidratado; hidroxipropilmetilcelulose (Opadry YS-1-7006[®]); lactose 22AN[®]; lactose monoidratada; lauril sulfato de sódio; polietilenoglicol 4000.

Essas misturas foram preparadas de duas maneiras diferentes: mistura física e trituração. O teste DSC das amostras preparadas por mistura física foi realizado para todos os excipientes, enquanto que os testes de amostras preparadas por trituração foram realizados para todos os excipientes, exceto fosfato dicálcico anidro e lauril sulfato de sódio.

Para a preparação das misturas binárias feitas por mistura física, foi pesada a massa individual de cada componente, sendo as mesmas transferidas para frasco âmbar, que foram então agitados durante 2 minutos. As amostras preparadas por trituração foram feitas colocando as massas dos excipientes individuais pesadas separadamente em cápsula de porcelana e trituradas com o fármaco por 2 minutos.

4.2.3.2 Condições dos testes em TG, DSC e DRX

Nos estudos em DSC, os excipientes foram analisados isoladamente e em combinação com o fármaco, de acordo com as condições descritas no item 4.2.1. Em seguida, foram executadas, em software de controle e avaliação TA-60WS, sobreposições das curvas DSC do excipiente, do fármaco e da mistura para comparação entre as mesmas.

Quando houve indício de interação entre a OLZ e o excipiente, foi feito ensaio em TG, segundo as condições abaixo:

- ✓ Razão de aquecimento: 10°C.min⁻¹;
- ✓ Faixa de aquecimento: entre 25°C e 400°C para o opadry YS-1-7006[®];
- ✓ Faixa de aquecimento: entre 25°C e 650°C para os demais excipientes testados;

- ✓ Composição e fluxo do gás de purga: N₂ sob vazão de 50 mL.min⁻¹.

A curva TG foi apresentada mostrando a sobreposição da curva TG do excipiente, em tracejado pequeno, à curva TG do fármaco, em tracejado grande, e à curva TG da mistura física, em linha contínua. Foi feita também a derivada das curvas TG do fármaco e da mistura física, mostradas na mesma figura, com a derivada da curva do fármaco em tracejado grande e a derivada da curva TG da mistura física em linha contínua.

A seguir, foi realizada uma análise de DRX, no intervalo 5 a 40° (2θ), apenas da amostra da mistura física do fármaco com lactose monoidratada, segundo as condições expostas no item 4.2.1.

4.2.4 Planejamento das formulações

O planejamento das formulações desenvolvidas teve como ponto de partida a análise dos resultados dos estudos em DSC e TG. Isso permitiu a seleção dos excipientes mais apropriados, que não apresentassem possíveis incompatibilidades com o fármaco. Além disso, foram levados em consideração também os componentes da fórmula do medicamento referência, a saber: lactose, dióxido de titânio, polietilenoglicol, polissorbato 80, crospovidona, corante azul FD&C n° 2, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, estearato de magnésio e celulose microcristalina.

No procedimento de manipulação, foram avaliados os critérios de cada etapa, como, por exemplo, o tempo e a velocidade de mistura referentes à mistura seca. Todos os componentes da fórmula foram previamente tamisados em malha 1,0 mm.

A manipulação foi executada através de diluição geométrica dos componentes da fórmula, uma vez que a dosagem de fármaco por forma farmacêutica foi de 2,5 mg. Assim, a mistura seca foi dividida em algumas etapas, com duração de 1 a 5 min, dependendo da visualização da uniformidade do pó. As misturas iniciais, por serem de quantidades pequenas, foram feitas em sacos plásticos. A mistura final ou lubrificação foi feita no misturador em V, por 3 min, a 15 rpm.

Na fórmula proposta inicialmente a celulose microcristalina PH-102 foi o diluente principal e o fosfato dicálcico anidro o diluente secundário e adjuvante de fluxo. Para teste comparativo de dissolução, essa proporção foi invertida, permitindo a comparação dos parâmetros físico-químicos de cada teste. A quantidade de croscarmelose sódica também foi alterada na fórmula para observar a influência de sua concentração sobre a dissolução do comprimido.

4.2.5 Propriedades de fluxo

A avaliação das propriedades de fluxo dos pós obtidos foi feita usando um método indireto (ângulo de repouso) e outro direto (velocidade de escoamento) após a manipulação dos pós. Esses ensaios foram desenvolvidos no analisador de fluxo de pós e granulados. A massa de amostra utilizada foi aproximadamente 50 g.

O ensaio de ângulo de repouso foi realizado usando funil pequeno, orifício de 11,3 mm, com medição através de leitura a laser. O mesmo funil e o mesmo orifício foram usados para o teste de velocidade de fluxo. O resultado foi obtido através do cronômetro automático do equipamento, acoplado à leitura a laser do escoamento do pó.

Todas as análises foram feitas em triplicata.

4.2.6 Obtenção e avaliação dos núcleos e dos comprimidos revestidos

Para a obtenção dos comprimidos de olanzapina 2,5 mg via mistura seca, foram padronizadas as seguintes especificações: comprimidos bicôncavos de 7,5 mm de diâmetro, peso médio de 140 mg, dureza mínima de 6 kgf. A máquina compressor utilizada possui regulagem manual da quantidade de pó colocada na matriz e da força de compressão, o que permitiu o controle do peso e da dureza, respectivamente, ao longo do processo.

Os comprimidos obtidos e o produto referência no mercado nacional para olanzapina, como parâmetro de comparação, foram submetidos aos ensaios físicos e físico-químicos preconizados pela Farmacopéia Brasileira (1988); determinação de peso, dureza, friabilidade, desintegração, espessura, uniformidade de conteúdo, teor e teste de dissolução. Para a avaliação das características de dissolução das formulações desenvolvidas foram construídos perfis de dissolução com auxílio do software Excel 2007, da Microsoft.

Em seguida, os núcleos obtidos foram revestidos em drageadora modelo tangerina. A princípio, foi preparada uma suspensão contendo polímero para revestimento, plastificante e opacificante. Como polímero foram utilizados dois tipos de hidroxipropilmetilcelulose; a glicerina foi testada como plastificante e o dióxido de titânio foi usado como opacificante da formulação. Para preparar a suspensão, a hidroxipropilmetilcelulose foi dissolvida em álcool 96°GL e depois o dióxido de titânio foi suspenso nessa mistura.

A suspensão foi então aspergida sobre os comprimidos através de uma pistola com bico 0,5 mm. Enquanto isso, um secador posicionado sobre a drageadora secava a suspensão aspergida sobre os comprimidos. O ganho de peso planejado para os comprimidos foi de 5%.

Os comprimidos revestidos também foram analisados segundo os parâmetros a seguir, com exceção do teste de friabilidade.

A formulação final escolhida foi submetida aos ensaios de DSC e TG, assim como o medicamento referência Zyprexa[®] 2,5 mg comprimidos revestidos, através da trituração dos comprimidos, para que pudesse ser feita uma comparação entre as duas formas farmacêuticas. As condições utilizadas nos testes estão descritas nos itens 4.2.1.

4.2.6.1 Determinação do Peso Médio

Vinte comprimidos foram individualmente pesados em balança analítica. Em seguida, a média aritmética, desvio padrão e desvio padrão relativo do peso foram determinados, com auxílio do software Excel 2007, da Microsoft. Também foram apontados os valores limite inferior e superior.

4.2.6.2 Determinação da Dureza

A dureza de 20 comprimidos foi determinada em durômetro que mede a resistência ao esmagamento radial. Foram calculados os desvios padrão através do software Excel 2007, da Microsoft. Também foram apontados os valores limite inferior e superior.

4.2.6.3 Determinação da Espessura

A espessura de 20 comprimidos foi medida com auxílio do paquímetro. Foram calculados os desvios padrão através do software Excel 2007, da Microsoft. Também foram apontados os valores limite inferior e superior.

4.2.6.4 Determinação da Friabilidade

A friabilidade foi determinada com a pesagem de 20 comprimidos em balança analítica (peso inicial) de acordo com a Farmacopéia Brasileira 4 ed. O teste foi feito em friabilômetro regulado a 20 rpm, durante 5 minutos. Após esse tempo, os 20 comprimidos foram pesados novamente (peso final) e foi determinada a friabilidade de acordo com a fórmula a seguir:

$$\text{Friabilidade} = \frac{(P_i - P_f) * 100}{P_i}$$

Em que:

P_i = peso inicial

P_f = peso final

4.2.6.5 Determinação do Tempo de Desintegração

O tempo de desintegração foi realizado de acordo com o método descrito na Farmacopéia Americana (USP 30), que diz que seis comprimidos devem ser colocados no aparelho de desintegração, empregando água como solvente, e o tempo necessário para desintegração dos comprimidos foi determinado em segundos com o auxílio de um cronômetro automático do equipamento.

4.2.6.6 Ensaio de Dissolução dos núcleos e dos comprimidos revestidos

4.2.6.6.1 Curva de calibração

Foram pesados 10 mg de olanzapina padrão USP, transferidos para balão volumétrico de 10 mL. O volume do balão foi completado com HCl 0,1 mol/L (meio de dissolução), resultando na concentração 1000 µg/mL. Dessa solução, foram pipetados 500 µL, transferidos para balão volumétrico de 10 mL, e o volume foi completado com HCl 0,1 mol/L, resultando na concentração 50 µg/mL. Essa última solução foi utilizada como solução mãe. Os volumes abaixo foram pipetados e transferidos para tubo, na seguinte diluição (Quadro 6):

Volume de solução mãe pipetado (µL)	Concentração da solução mãe (µg/mL)	Volume final (µL)	Concentração final (µg/mL)
100	50	10000	0,5
200			1,0
500			2,5
1000			5,0
1300			6,5
1600			8,0
2000			10,0
2500			12,5

Quadro 6. Diluições feitas para a curva de calibração em HCl 0,1 mol/L

As soluções foram lidas a 259 nm e as leituras foram feitas em duplicata.

4.2.6.6.2 Perfil de dissolução

As condições do método de dissolução estão descritas abaixo:

- ✓ Equipamento: Aparelho de dissolução Total Solution, Varian, modelo VK 7000E;
- ✓ Aparato: pá;
- ✓ Rotação: 50 rpm;
- ✓ Meio: HCl 0,1 mol/L;
- ✓ Volume das cubas: 500 mL;
- ✓ Volume de coleta: 5 mL;
- ✓ Tempos de coleta: 5, 10, 15, 20 e 45 min.

As amostras foram filtradas e diretamente lidas em espectrofotômetro a 259 nm.

4.2.6.6.3 Cálculo de f_1 e f_2

Os fatores de diferença (f_1) e semelhança (f_2) foram calculados para comparar o perfil de dissolução das formulações teste com o medicamento de referência.

As fórmulas usadas para o cálculo de f_1 e f_2 foram:

$$f_1 = \left(\frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right) \times 100 \qquad f_2 = 50 \times \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Em que:

t = tempos de coleta do teste;

n = número de coletas realizadas;

R_t = concentrações obtidas em cada tempo de coleta através do perfil de dissolução do medicamento referência;

T_t = concentrações obtidas em cada tempo de coleta através do perfil de dissolução do medicamento teste

Valores de f_1 entre 0 e 15 e f_2 entre 50 e 100 garantem equivalência (O'HARA e col., 1998)

4.2.6.7 Determinação do Teor

Para a determinação do teor e da uniformidade de conteúdo, foi usada a mesma curva de calibração descrita no item 4.2.2.1. A curva de calibração foi utilizada segundo as concentrações a seguir:

Concentração final ($\mu\text{g/mL}$)	Concentração em %
5	12,5
10	25
15	37,5
20	50
30	75
40	100
50	125
55	137,5

Quadro 7. Concentrações determinadas para testes de teor e uniformidade de conteúdo

4.2.6.7.1 Preparação das amostras

Foram triturados 20 comprimidos e foi pesado desse pó triturado o equivalente a 1 comprimido, segundo a Farmacopéia Americana (USP 30). O pó foi transferido para balão volumétrico de 50 mL. O volume foi completado com HCl 0,1 mol/L.

Desse balão, foi separada e filtrada uma alíquota. Dela, foram pipetados 800 μL diretamente para o vial e foram adicionados 200 μL de fase móvel, chegando ao volume final de 1 mL e à concentração de 40 $\mu\text{g/mL}$, ou 100%.

O teste foi feito em triplicata.

4.2.6.8 Determinação da Uniformidade de conteúdo

A curva de calibração também foi utilizada segundo as porcentagens já mostradas acima.

4.2.6.8.1 Preparação das amostras

Foram pesados individualmente 10 comprimidos, transferidos para balão volumétrico de 50 mL. O volume foi completado com HCl 0,1 mol/L. Desse balão, foi coletada e filtrada uma alíquota.

Dessa solução filtrada, foram pipetados 800 μL diretamente para o vial. Foram pipetados 200 μL de fase móvel, chegando ao volume final de 1 mL e à concentração de 40 $\mu\text{g/mL}$, ou 100%.

5 RESULTADOS E DISSCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DO FÁRMACO

5.1.1 Estudos em DSC e TG

As curvas TG/DTG e DSC da amostra da matéria-prima de OLZ estão apresentadas na Figura 6. Nas curvas DSC a seguir, picos formados abaixo de 0 mW são endotérmicos e picos acima de 0 mW são exotérmicos.

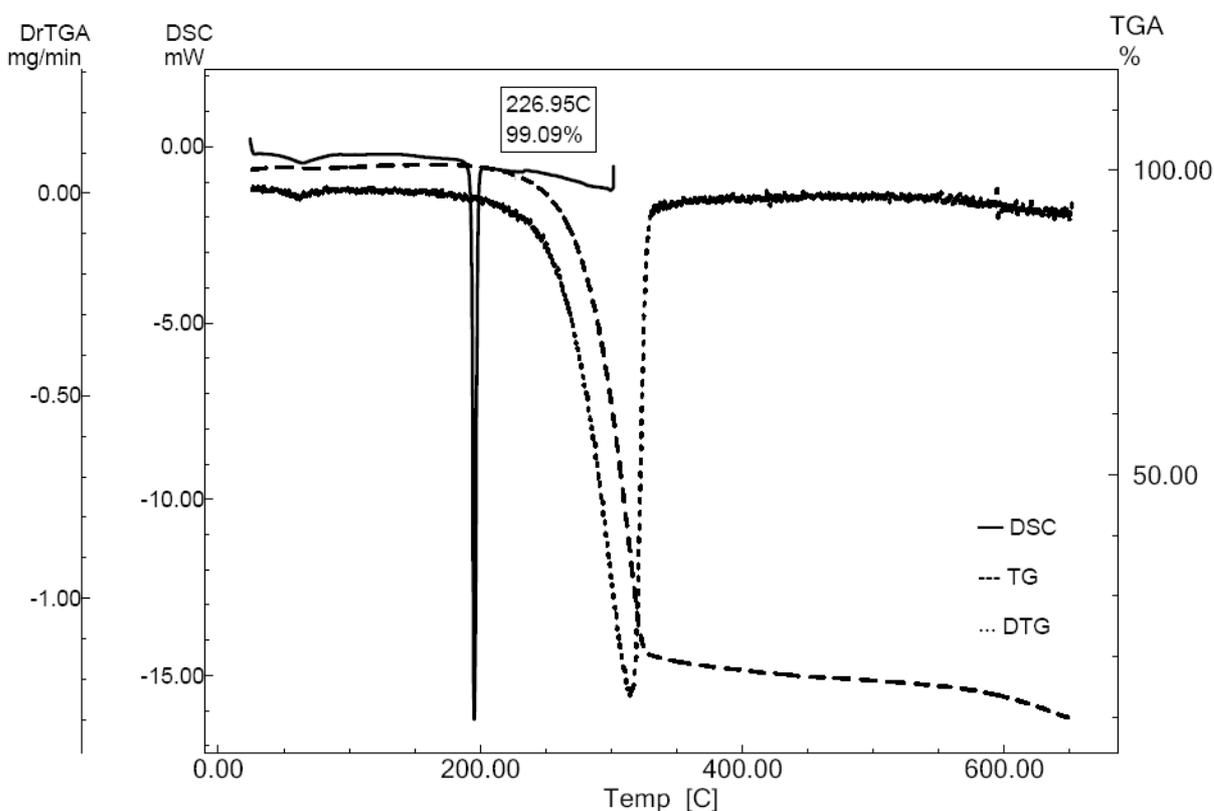


Figura 6. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da amostra de olanzapina. TG: massa de amostra de aprox. 6 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

A Tabela 1 mostra os parâmetros encontrados para o pico de fusão da curva DSC da OLZ.

Tabela 1. Parâmetros DSC da olanzapina (matéria-prima)

Amostra (massa; mg)	$T_{\text{onset}} (^{\circ}\text{C})$	$T_{\text{peak}} (^{\circ}\text{C})$	$\Delta H (\text{J/g})$
2,4	193,45	195,51	-110,96

Nas curvas TG/DTG existe apenas um evento de perda de massa, que se inicia logo depois de 220°C e termina em 330°C , aproximadamente. Nesse único evento, 80% da massa

do princípio ativo são degradados. Observou-se, então, que a substância não perde massa durante a sua fusão, o que já foi verificado por Polla e col. (2005).

A curva DSC mostrada está de acordo com dados previamente encontrados na literatura, que demonstram que o ponto de fusão do fármaco se inicia em torno de 194°C. O fato de haver apenas esse evento térmico de fusão na curva DSC do fármaco permite diferenciar a forma polimórfica anidra (1), mais estável, da forma metaestável (2) da OLZ, cuja curva DSC apresenta outros eventos térmicos (POLLA e col., 2005; WAWRZYCKA-GORCZYCA e col., 2007). O calor de fusão encontrado no experimento foi de -110,96 J/g.

Foi feita ainda uma comparação entre as curvas DSC da matéria-prima e da substância química de referência (SQR), proveniente da Farmacopéia Americana (USP). O resultado é mostrado na Figura 7. A Tabela 2 apresenta os resultados do pico de fusão da curva DSC da substância química de referência.

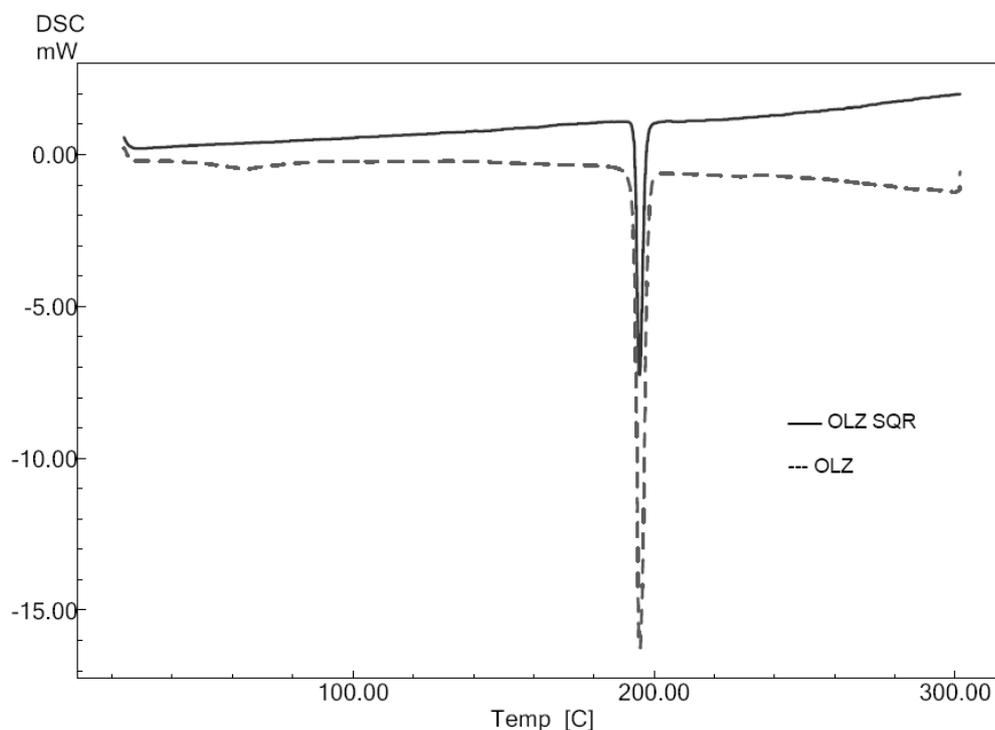


Figura 7. Curvas DSC obtidas a 10°C.min⁻¹, atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹) das amostras de olanzapina, massa de aprox. 2 mg

Tabela 2. Parâmetros DSC da olanzapina (Padrão USP)

Amostra (massa; mg)	T _{onset} (°C)	T _{peak} (°C)	ΔH (J/g)
1,1	193,59	195,20	-99,55

Os picos de fusão se sobrepuseram, conseqüentemente os resultados expostos nas Tabelas 1 e 2 também mostraram valores próximos.

5.1.2 Análise em Difratorômetro de raios X

Como o perfil de difração de raio X do material serve como técnica de identificação, esse teste complementa o realizado em DSC. Antes disso, a amostra de OLZ (matéria-prima) foi tamisada em malha 250 μm . Isso foi necessário porque, conforme já foi reportado na literatura, o tamanho da partícula afeta significativamente o número de picos identificáveis e sua área no caso dessa matéria-prima (TIWARI e col., 2007).

Assim, o difratograma da amostra analisada, na faixa de 5 a 40°, está exposto na Figura 8.

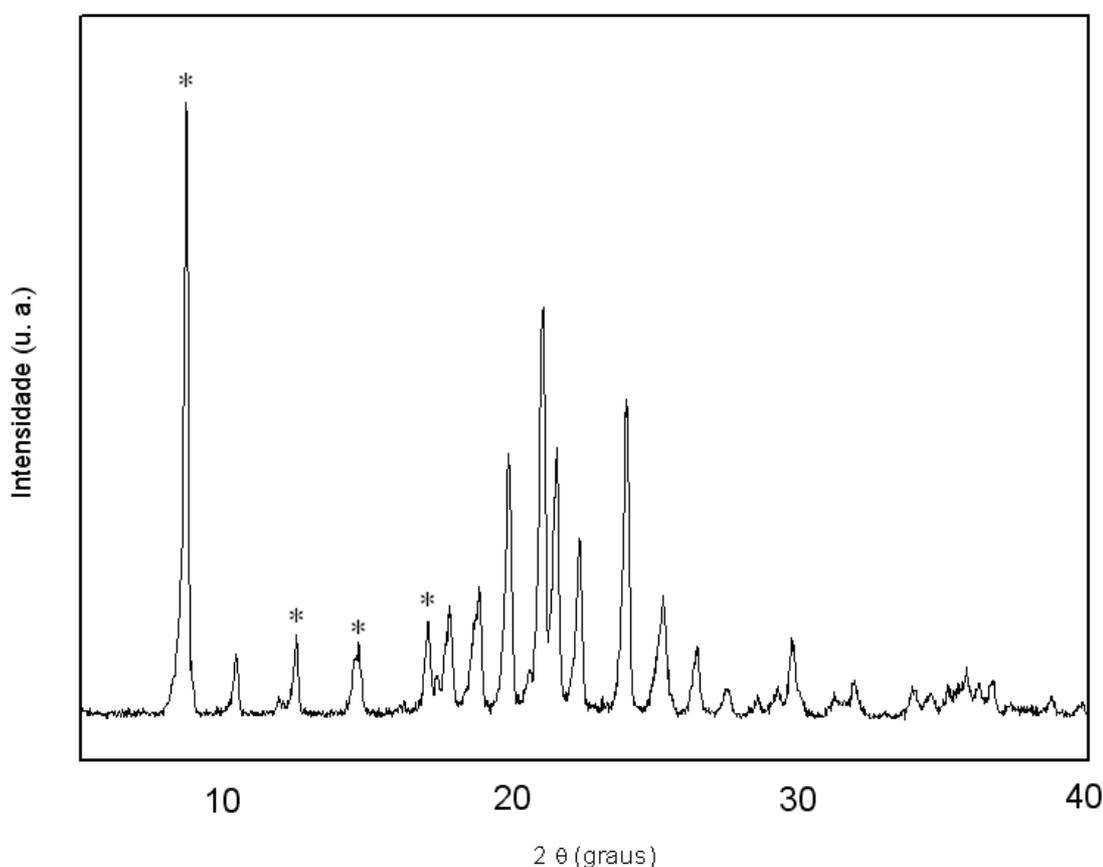


Figura 8. Difratorograma de raios X da olanzapina
(Picos marcados com *: 8,6°, 12,4°, 14,4° e 17,0°)

Em estudo de Polla e col. (2005), foram mostrados quatro picos característicos que identificam a forma polimórfica (1) da OLZ, 8,6°, 12,4°, 14,4° e 16,9°. A análise qualitativa por DRXP da matéria-prima em estudo resultou nos picos apresentados na Tabela 3, com suas respectivas intensidades (I/I_0) em porcentagem. Os dados estão de acordo com Polla e col. (2005). Além disso, um dos picos, 8,6°, é o de maior intensidade. Apenas o pico 16,9° não foi observado, porém, existe um pico bem próximo a esse valor, o 17,01°. Essa diferença em

relação ao pico 16.9°, de apenas 0.1°, não representa mudança na estrutura cristalina da molécula.

Tabela 3. Resultados obtidos do difratograma de raios X da olanzapina

Graus (2 θ)	I/I₀ (%)
8.1600	5
8.6255	100
8.9000	3
10.3491	10
12.4370	13
14.6100	3
14.4600	9
14.6000	11
17.0184	16
17.3283	5
17.6000	9
17.8000	16
18.5600	11
18.7800	20
19.8142	45
20.5200	5
20.9843	70
21.3000	19
21.4516	43
21.9800	3
22.2676	31
23.6200	8
23.8967	56
24.7800	4
25.0000	11
25.2000	21
26.3219	12
27.4077	5
29.1500	4
29.4800	4
29.6769	14
29.9200	4
31.1275	4
31.8164	7
33.8643	4
35.0872	4
35.4800	3
35.6933	6
36.1345	4
36.6046	5

5.2 SOLUBILIDADE DA OLANZAPINA A 37°C

Foi feita uma curva de calibração para a quantificação das amostras obtidas ao longo do teste. Os resultados das leituras feitas por CLAE a partir das diluições preparadas estão descritos abaixo, na Tabela 4:

Tabela 4. Resultados da curva de calibração das soluções de olanzapina preparadas a partir do padrão USP diluídas em fase móvel

Concentração (ug/mL)	Area	Média	DP	DPR
5	466,2	469,25	4,3134	0,9192
	472,3			
10	938,7	944,65	8,4146	0,8908
	950,6			
15	1418,7	1388,70	42,4264	3,0551
	1358,7			
20	1897,4	1864,85	46,0327	2,4684
	1832,3			
30	2800,7	2789,45	15,9099	0,5704
	2778,2			
40	3681,4	3678,00	4,8083	0,1307
	3674,6			
50	4639,7	4614,25	35,9917	0,7800
	4588,8			
55	5119,6	5132,20	17,8191	0,3472
	5144,8			

A curva de calibração obtida através do método descrito está exposta no Gráfico 1:

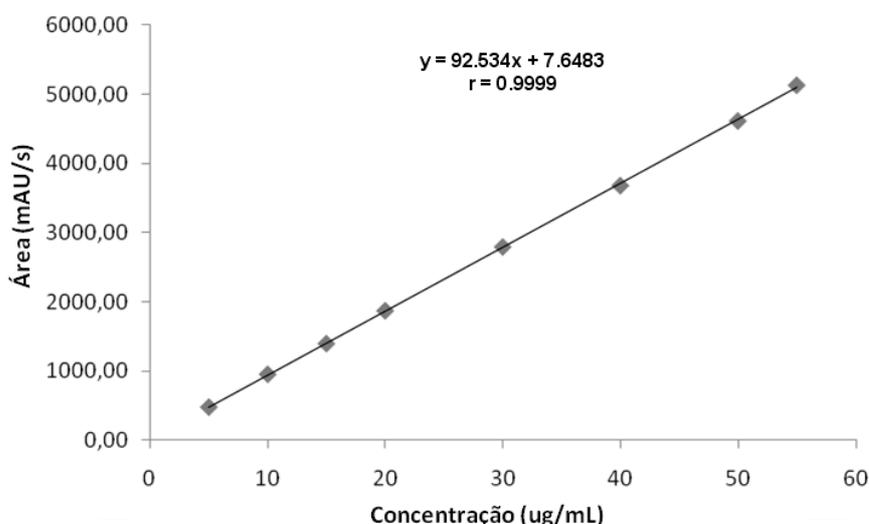


Gráfico 1. Curva de calibração das soluções de olanzapina preparadas a partir do padrão USP diluídas em fase móvel

O coeficiente de correlação próximo do valor 1 indica que o método apresenta linearidade, segundo a Resolução 899/2003 da Anvisa.

A Figura 9 mostra um cromatograma referente à concentração de 40 $\mu\text{g/mL}$ da curva de calibração.

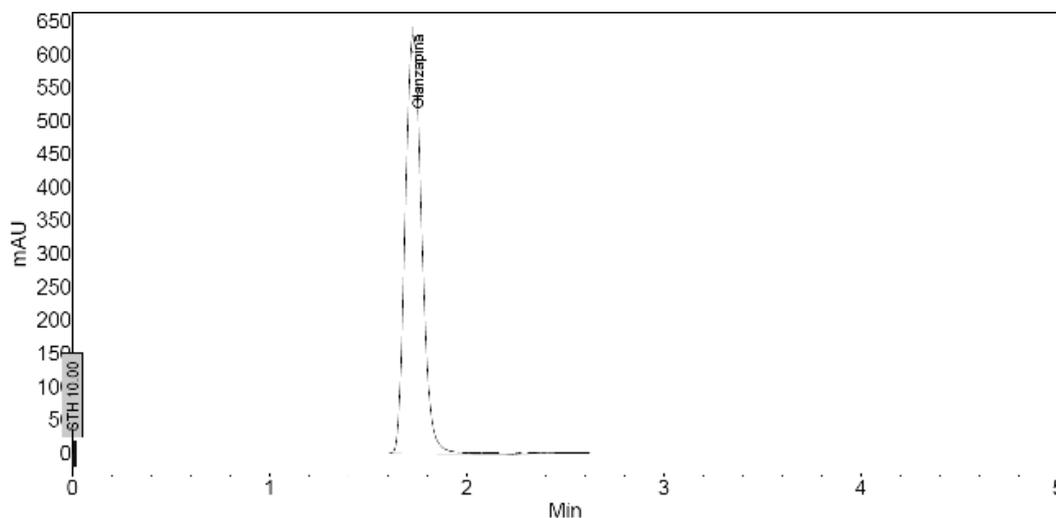


Figura 9. Cromatograma obtido da leitura da amostra de OLZ Padrão USP na concentração 40 $\mu\text{g/mL}$, diluída em fase móvel

A Tabela 5 mostra as leituras feitas nos três tempos de coleta do teste. O pH da água antes do ensaio era 5,06, e o pH da solução HCl 0,1 mol/L era 1,00.

Em 1h, a olanzapina mostrou ser menos solúvel no meio água, atingindo a concentração de 52,83 $\mu\text{g/mL}$. Nos tampões de pH 6,8 e 7,4 foi dissolvida quantidade menor que 30% dos 50 mg de OLZ presentes em 50 mL de meio, chegando às concentrações de 27,89 e 15,42 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

Em contrapartida, nos meios de pH ácido o fármaco foi mais solúvel do que nesses três primeiros em 1h, e quase toda a massa inicial de OLZ se dissolveu em 1h nos mesmos, inclusive no meio HCl 0,1 mol/L, no qual havia 500 mg de OLZ.

Em nenhum dos meios de pH ácido mais que 90% do fármaco estavam dissolvidos em 1h. Por causa disso, não houve necessidade de adicionar mais amostra sólida a nenhum dos meios testados após a primeira hora, por não ter ocorrido saturação de nenhum deles.

Em relação aos resultados obtidos após 24h, a porcentagem dissolvida caiu nos três meios de menor solubilidade, resultando nas concentrações 39,36 $\mu\text{g/mL}$, 234,32 $\mu\text{g/mL}$ e 94,88 $\mu\text{g/mL}$ na água e nos Tampões pH 6,8 e 7,4, respectivamente. Isso significa que possivelmente parte do fármaco tenha precipitado nesses meios ao longo do tempo.

Tabela 5. Resultados do teste de solubilidade a 37°C em 1h, 24h e 48h

Meios	1h			24h			48h		
	Concentração média (%)	Concentração média (µg/mL)	DP (%)	Concentração média (%)	Concentração média (µg/mL)	DP (%)	Concentração média (%)	Concentração média (µg/mL)	DP (%)
Água	5,28	52,83	0,3997	3,94	39,36	0,6016	4,89	48,87	0,5134
HCl 0,1 mol/L	84,57	8456,94	2,4281	97,03	9703,15	0,9931	103,09	20617,85	0,4599
Tampão pH 2,5	72,25	722,49	2,1174	97,00	970,01	5,2692	68,51	2055,41	0,5254
Tampão pH 4,5	86,72	867,16	13,2044	96,74	967,41	7,4472	98,23	2946,82	8,1534
Tampão pH 6,8	27,89	278,94	3,6037	23,43	234,32	0,3568	22,15	221,45	0,0608
Tampão pH 7,4	15,42	154,20	1,2119	9,49	94,88	0,6821	7,91	79,06	0,2552

Nos três meios de pH ácido, quantidades próximas de 100% de OLZ presente em cada meio estavam dissolvidas em 24h de teste. Dessa forma, visando avaliar a saturação da solubilidade do fármaco em cada meio em 37°C, foram acrescentados mais 500 mg de OLZ no meio HCl 0,1 mol/L e 100 mg de OLZ nos meios Tampão pH 2,5 e Tampão pH 4,5.

Após 48h de teste, na água, a concentração do fármaco aumentou em relação à amostra anterior, atingindo 48,87 µg/mL, valor próximo do resultado da primeira hora, com desvio de apenas 0,51%. Assim, a solubilidade da OLZ se manteve próxima de 50 µg/mL na primeira hora e na última coleta, em 48h de teste, sendo esta possivelmente a concentração de saturação nesse meio. Em Tampão pH 7,4, 79,06 µg/mL foi a concentração do fármaco no meio após 48h de teste. Um valor próximo ao dobro disso foi correspondente à concentração de OLZ nesse meio na primeira hora, mostrando que, com o tempo, o fármaco tem taxas de dissolução mais baixas em pH 7,4.

Em pH entérico, 6,8, a concentração final da OLZ foi 221,45 µg/mL, ou seja, a quantidade de fármaco dissolvido nesse tampão se manteve estável em relação à vigésima quarta hora. Isso permite deduzir que essa é a concentração de saturação do fármaco nesse meio. O Gráfico 2 permite visualizar a solubilidade do fármaco a 37°C nesse meio e também nos dois outros em que a OLZ foi menos solúvel, a água e o Tampão pH 7,4.

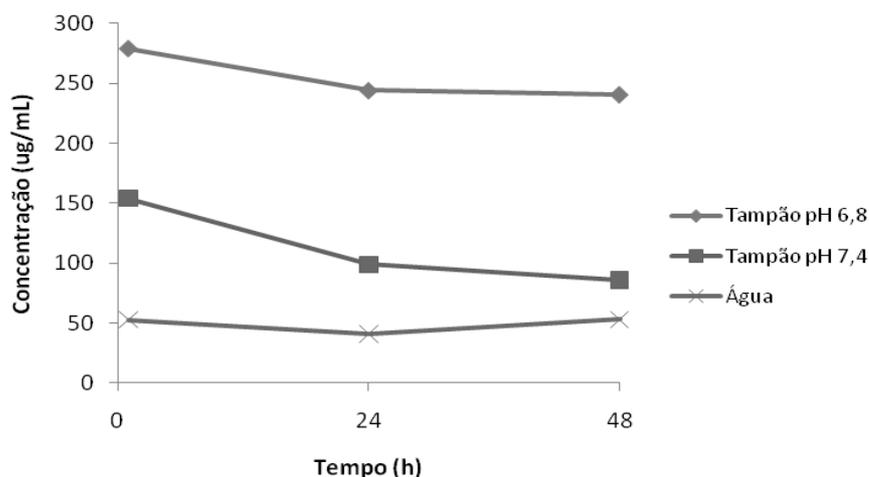


Gráfico 2. Solubilidade da OLZ nos três tempos de coleta avaliados nos meios água, Tampão pH 7,4 e Tampão pH 6,8

No tampão pH 2,5, a concentração final da OLZ é 2,23 mg/mL. Conseqüentemente, a quantidade de fármaco acrescentada ao meio depois de 24h não foi totalmente dissolvida. Por isso, o meio pôde ser considerado saturado de fármaco.

Em tampão pH 4,5, após 48h foi dissolvida todo o fármaco. Assim, o teste foi prosseguido por mais 24h, acrescentando mais 150 mg de OLZ a esse meio testado. O resultado encontrado está na Tabela 6. A concentração final foi 5,19 mg/mL, o que corresponde a pouco mais de 85% do pó presente no meio. Assim, após 72h de teste foi atingida a saturação da solubilidade da OLZ no Tampão pH 4,5.

Tabela 6. Resultados do teste de solubilidade a 37°C após 72h de ensaio

Meio	Concentração média (%)	Concentração média (µg/mL)	DP (%)
Tampão acetato pH 4,5	86,57	5193,95	0,8087

No HCl 0,1 mol/L, pouco mais que 100% dos 1000 mg de fármaco presentes no meio estavam totalmente dissolvidos após 48h de teste. Apesar de o meio estar saturado após 48h, não foi adicionado mais fármaco a ele, pois a quantidade dissolvida no meio era grande, 1 g de OLZ. Para evitar desperdício de matéria-prima, o teste foi interrompido ao atingir essa massa, mas sabendo que o fármaco é ainda mais solúvel em HCl 0,1 mol/L do que o valor máximo encontrado no teste, a concentração de 20,62 mg/mL.

Como é possível perceber, o fármaco mostrou ser mais solúvel nos meios de pH ácido do que nos tampões alcalinos e na água. Isso está evidenciado na comparação feita no Gráfico 3.

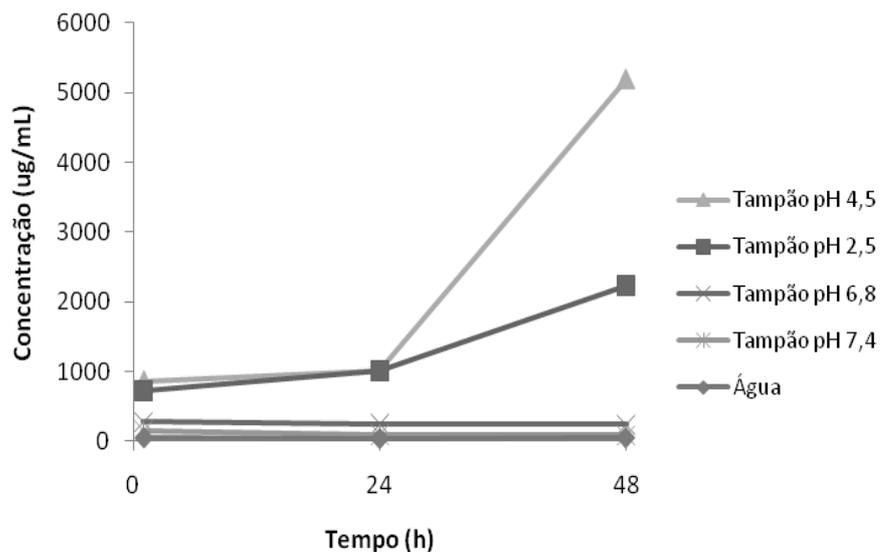


Gráfico 3. Solubilidade da OLZ nos três tempos de coleta avaliados nos meios água, Tampão pH 7,4; Tampão pH 6,8; Tampão pH 2,5 e Tampão pH 4,5

O Gráfico 4, por sua vez, permite visualizar que a OLZ é ainda mais solúvel no meio HCl 0,1 mol/L do que nos outros valores de pH ácido testados, 2,5 e 4,5.

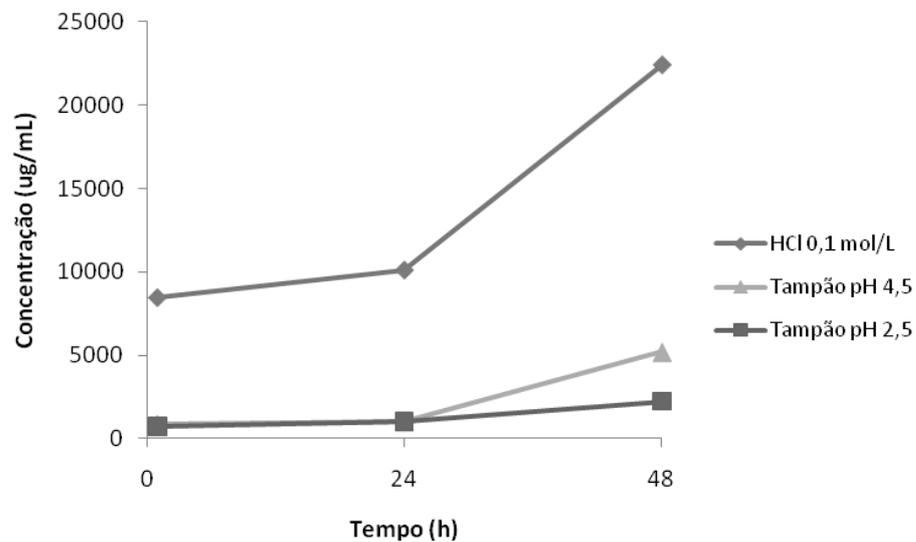


Gráfico 4. Solubilidade da OLZ nos três tempos de coleta avaliados nos meios HCl 0,1 mol/L, Tampão pH 2,5 e Tampão pH 4,5

5.3 ESTUDO DE INTERAÇÃO FÁRMACO + EXCIPIENTE

5.3.1 Análises em DSC e TG das misturas físicas

Como indicam os autores citados no item 2.1.2, essa avaliação pode ser feita através de análises em DSC da mistura física entre o fármaco e os excipientes de interesse na proporção de 1:1 para que as possíveis interações fiquem mais evidentes (MURA e col., 1998). Em alguns casos, a análise em DSC foi complementada por curvas TG/DTG, porque essa técnica auxilia na interpretação dos resultados obtidos em DSC (REZENDE e col., 2008).

Como nas curvas DSC das misturas a proporção de fármaco equivale à metade da amostra, aproximadamente, espera-se que tamanho do seu pico de fusão seja reduzido pela metade, assim como o ΔH correspondente ao mesmo, quando comparados ao que foi obtido na análise da amostra do fármaco (Tabela 1). Assim, espera-se que o calor de reação resulte em valores próximos de -55 J/g.

5.3.1.1 OLZ + Amido de milho

A Tabela 7 mostra os resultados referentes ao evento de fusão da OLZ quando em mistura física com o amido de milho.

Tabela 7. Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Amido de milho, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	T _{onset} (°C)	T _{peak} (°C)	ΔH (J/g)
1,9	193,63	195,35	-52,24

Não há evidência de interação do fármaco com o excipiente na Figura 10 ou na Tabela 7, uma vez que a curva contínua pode ser considerada uma sobreposição das curvas do fármaco e do excipiente. Os picos endotérmicos que ocorrem em 72,07°C e 89,76°C na curva DSC da mistura e a endoterma visível antes de 100°C na curva do excipiente podem ser atribuídos à desidratação, pois, no caso desse adjuvante, ela ocorre em uma endoterma entre 80°C e 130°C, segundo Mura e col. (1995). Em outro trabalho, Mura e col. (1998) também relatam esse mesmo evento relacionado ao amido de milho.

Há ainda outro pico endotérmico em 291,52°C, possivelmente atribuível à degradação do amido.

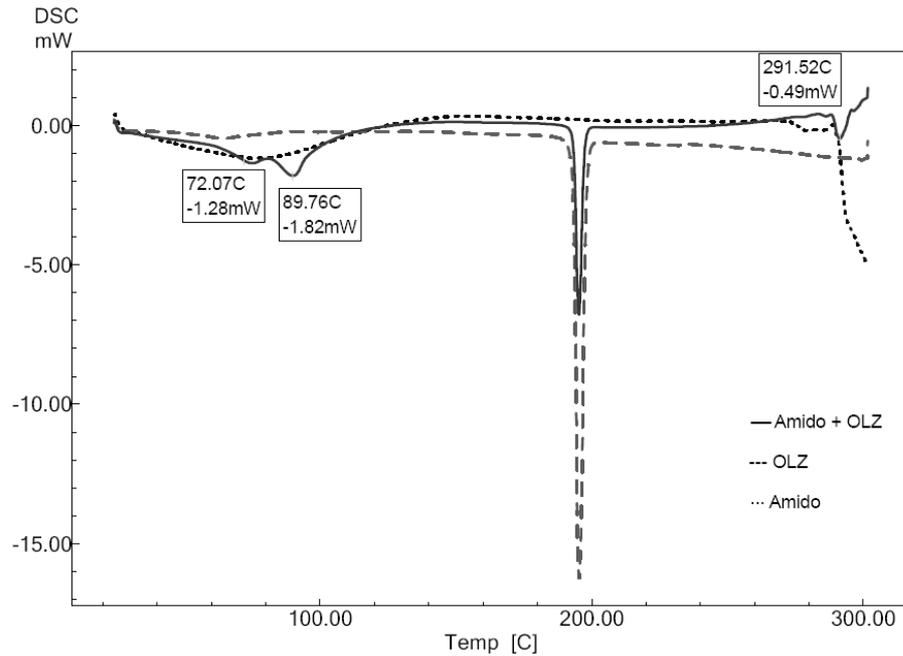


Figura 10. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das amostras de olanzapina, de amido e da mistura de ambos, com massa de amostra de aprox. 2 mg

5.3.1.2 OLZ + Celulose microcristalina PH-101

A sobreposição das curvas da olanzapina e da celulose PH-101, Figura 11, resulta na curva da mistura binária, não ocorrendo nenhum outro tipo de evento nesse teste.

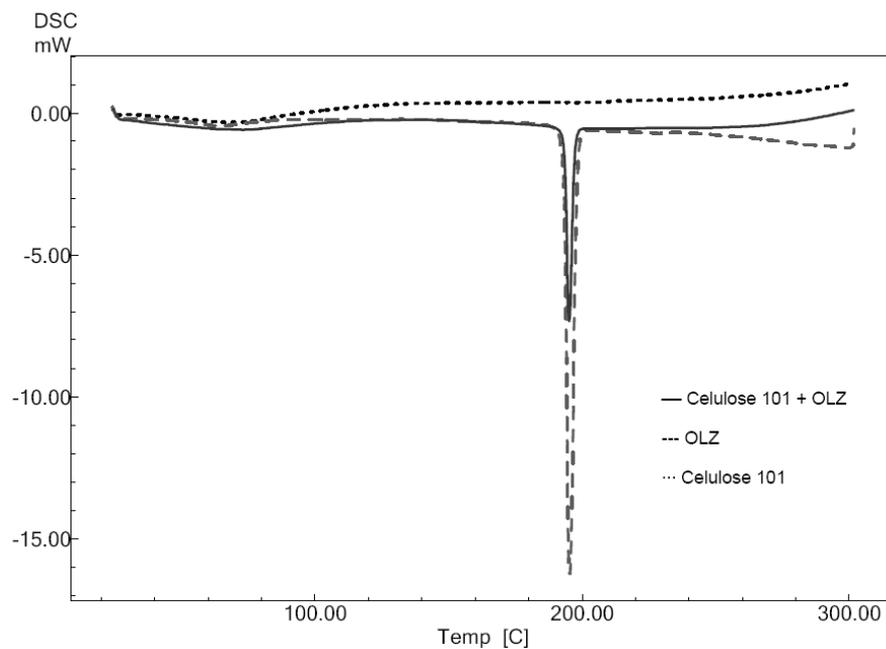


Figura 11. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das amostras de olanzapina, de celulose 101 e da mistura de ambas, com massa de amostra de aprox. 2 mg

Assim, pode-se deduzir que não há indício de interação nessa mistura binária, o que também é evidenciado pela não alteração dos parâmetros descritos na Tabela 8.

Tabela 8. Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com a Celulose microcristalina PH-101, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	T _{onset} (°C)	T _{peak} (°C)	ΔH (J/g)
1,7	193,51	195,17	-57,16

As temperaturas de início da fusão (T_{onset}) e do pico (T_{peak}), expostas na Tabela 8, apresentam pequena variação em relação aos valores encontrados na amostra de fármaco. Além disso, o ΔH do evento é bem próximo da metade do encontrado quando foi feita a corrida do fármaco puro, correspondendo a -57,16 J/g.

5.3.1.3 OLZ + Celulose microcristalina PH-102

A Figura 12 mostra as curvas DSC da celulose PH-102, da OLZ e da mistura física do fármaco com esse excipiente.

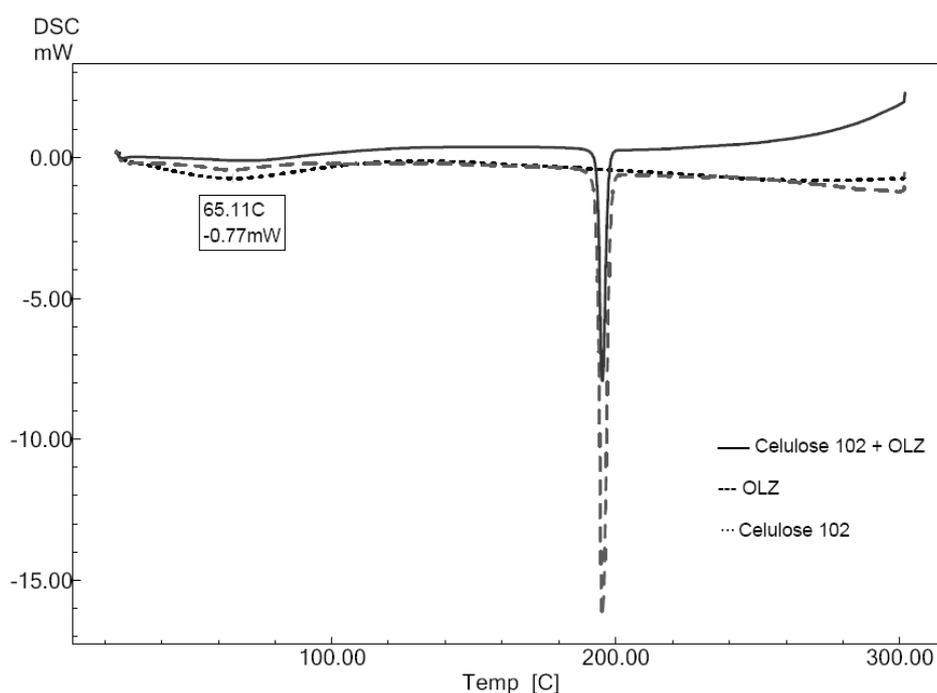


Figura 12. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das amostras de olanzapina, de celulose 102 e da mistura de ambas, com massa de amostra de aprox. 2 mg

A curva DSC da celulose apresenta uma endoterma ampla, com pico em torno de 65°C , que chega até aproximadamente 100°C , e possivelmente é devida à sua desidratação. O resultado do teste da mistura binária que inclui esse tipo de celulose de partícula maior,

granular, é semelhante ao da anterior, pois a Figura 12 mostra que não há variação em relação ao evento de fusão do fármaco em presença desses diferentes tipos de celulose. Isso também pode ser verificado através da análise dos parâmetros expostos na Tabela 9, que mostram os valores esperados de temperatura do pico de fusão do fármaco (T_{peak}) e calor de reação (ΔH).

Tabela 9. Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com a Celulose microcristalina PH-102, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	T_{onset} (°C)	T_{peak} (°C)	ΔH (J/g)
2,0	193,54	195,32	-60,66

5.3.1.4 OLZ + Croscarmelose sódica

Um dos desintegrantes que pode ser usado na formulação é a croscarmelose sódica. Por isso, foi preparada e testada uma mistura binária contendo esse excipiente em DSC. As curvas obtidas são mostradas na Figura 13.

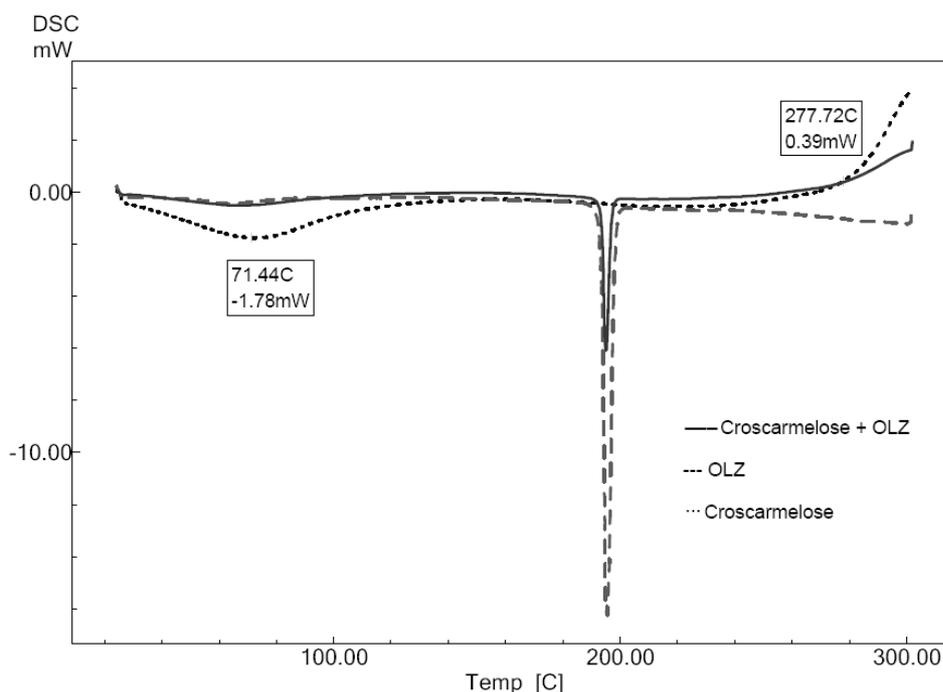


Figura 13. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das amostras de olanzapina, de croscarmelose e da mistura de ambas, com massa de amostra de aprox. 2 mg

A primeira endoterma que aparece na curva DSC do excipiente na Figura 13, com pico em $71,44^{\circ}\text{C}$, pode ser atribuída à perda de água, enquanto que após os 277°C percebe-se uma perturbação na linha de base, que provavelmente formaria um pico exotérmico se o

experimento não tivesse sido finalizado em 300°C. De acordo com Costa (2005), a decomposição da croscarmelose, com despolimerização, se inicia após os 280°C, o que está de acordo com a curva observada.

Não há evidência de interação do fármaco com esse excipiente, pois a temperatura T_{onset} do pico de fusão do fármaco continua sendo 193°C, conforme mostram os dados da Tabela 10.

Tabela 10. Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com a Croscarmelose sódica, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	T_{onset} (°C)	T_{peak} (°C)	ΔH (J/g)
1,2	193,37	194,94	-67,10

5.3.1.5 OLZ + Crospovidona

Na Figura 14 a seguir são mostrados os resultados obtidos por DSC de outro desintegrante, a Crospovidona, pura e em combinação com o fármaco de interesse.

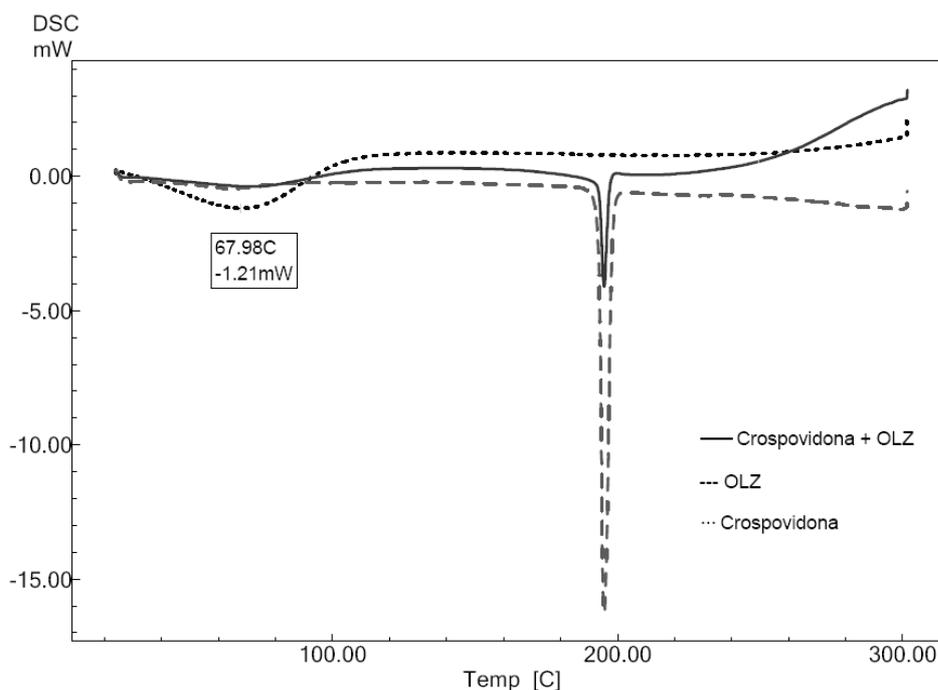


Figura 14. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das amostras de olanzapina, de crospovidona e da mistura de ambas, com massa de amostra de aprox. 2 mg

É possível perceber na curva DSC da crospovidona, que há uma endoterma ampla, que possivelmente corresponde à perda de água, com pico em 67,98°C. A temperatura de fusão do fármaco (T_{onset}) se manteve em 193°C e o valor do ΔH (Tabela 11) é menor que -55 J/g nessa mistura. Com base nas temperaturas relacionadas a esse evento térmico, não há evidência de

interação. Em torno dos 250°C a linha de base tende a um evento exotérmico. Como mencionado acima, ele corresponde à decomposição do excipiente.

Tabela 11. Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com a Crospovidona, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	T _{onset} (°C)	T _{peak} (°C)	ΔH (J/g)
1,5	193,65	195,27	-42,01

5.3.1.6 OLZ + Dióxido de Silício

Observando a curva TG do dióxido de silício, é possível ver que o dióxido de silício não perde massa na faixa de temperatura testada (Figura 15). Na Figura 16, percebe-se nas curvas TG/DTG que, na mistura física, a OLZ tem sua degradação iniciada em 203,36°C. Era esperado que a perda de massa na mistura se iniciasse em torno de 220°C, conforme o que já foi mostrado nas curvas TG/DTG do fármaco isolado, na Figura 6.

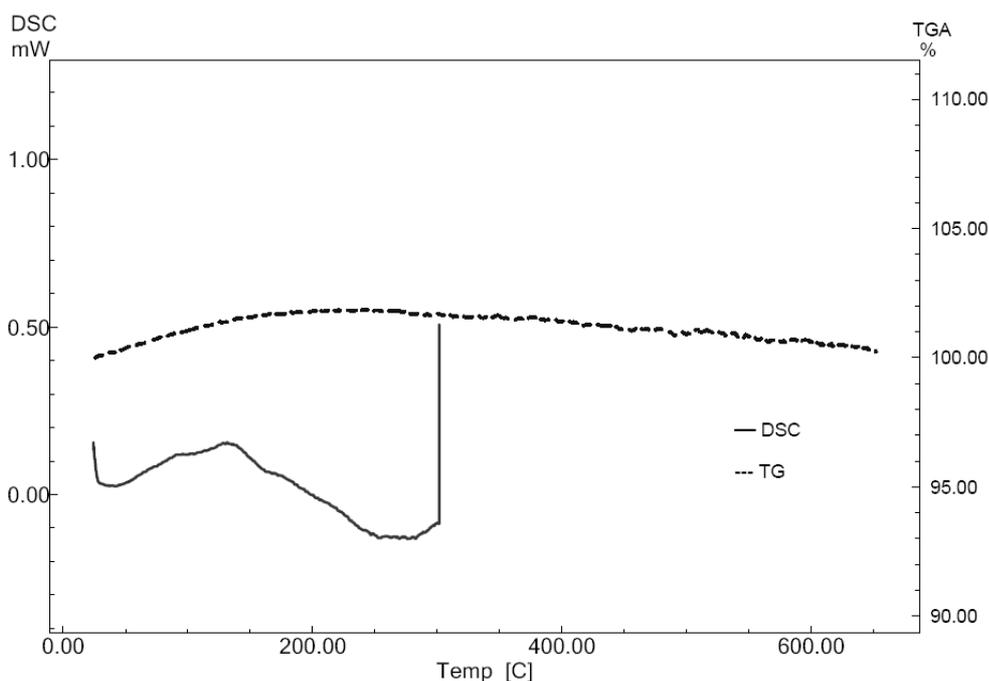


Figura 15. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C.min⁻¹, atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹) da amostra de Dióxido de silício. TG: massa de amostra de aprox. 4 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

Além disso, a mistura do fármaco com o dióxido de silício causou alargamento do pico de fusão da OLZ (Figura 16), visível na curva DSC, provocando diminuição da temperatura T_{onset} e da temperatura do pico (T_{peak}), em comparação com os parâmetros da curva DSC do fármaco isolado, o que é mostrado na Tabela 12.

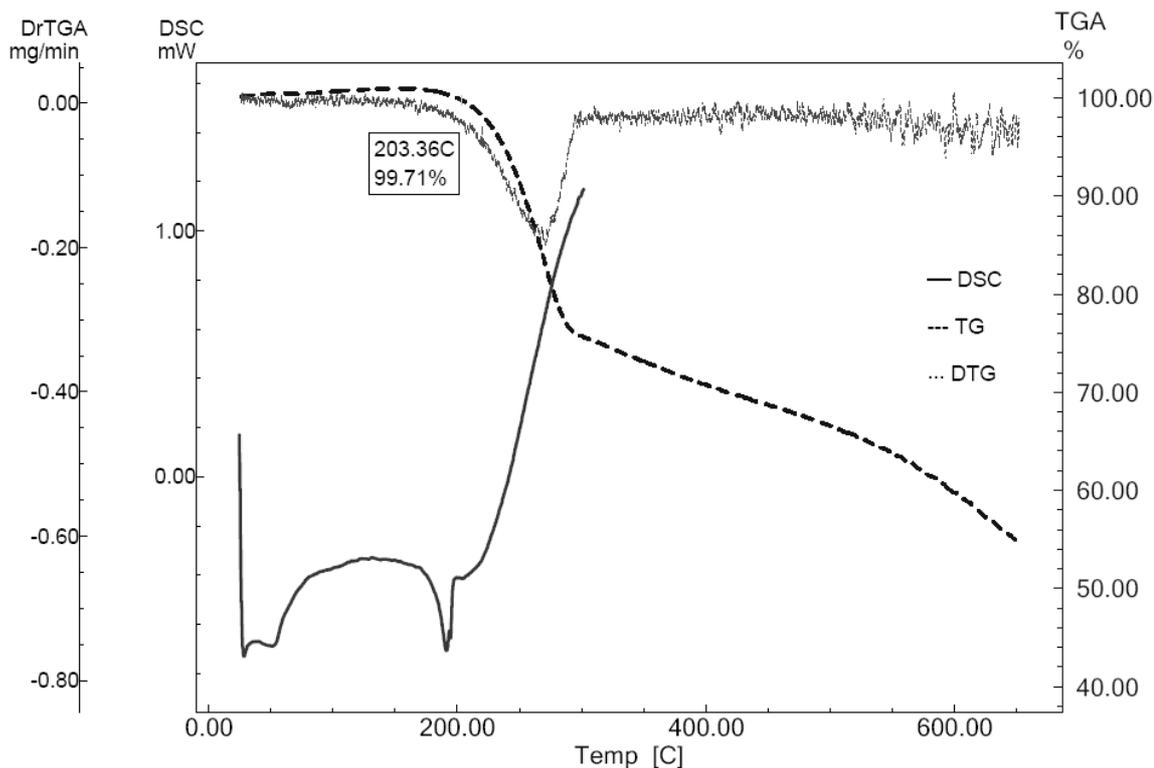


Figura 16. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da mistura OLZ/Dióxido de silício. TG: massa de amostra de aprox. 5 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

Tabela 12. Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Dióxido de silício, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	T_{onset} ($^{\circ}\text{C}$)	T_{peak} ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH (J/g)
1,0	182,19	191,18	-13,72

O valor do ΔH , conseqüentemente, foi menor que o esperado, sugerindo que pode haver pouco fármaco na amostra analisada, provavelmente por causa da baixa densidade desse excipiente, que influencia na homogeneidade de mistura.

A combinação dos resultados obtidos por DSC e TG/DTG pode, entretanto, ser indício de interação da OLZ com o dióxido de silício. Existe um relato na literatura, referente a um estudo de compatibilidade com a sibutramina, que mostra deslocamento do pico de fusão do fármaco e redução do calor de reação resultante quando em mistura com o dióxido de silício, mas sem incompatibilidade (OLIVEIRA et al., 2010). Outro estudo envolvendo esse adjuvante e o maleato de enalapril mostra uma queda de mais de 20°C na temperatura de início da degradação do fármaco, algo parecido com o resultado encontrado, chegando à conclusão de que o dióxido de silício deve ser evitado em formulações contendo enalapril. Entretanto, assim como deve ser feito no caso da olanzapina, o autor afirma que é interessante que se faça uma avaliação cuidadosa em relação ao uso desse deslizante na formulação, pois

ele é empregado em baixas concentrações em formulações de comprimidos (REZENDE et al., 2008).

5.3.1.7 OLZ + Dióxido de Titânio

Mais uma vez, a curva da mistura binária, Figura 17, representa uma sobreposição da curva dos dois componentes, dióxido de titânio e OLZ, em separado.

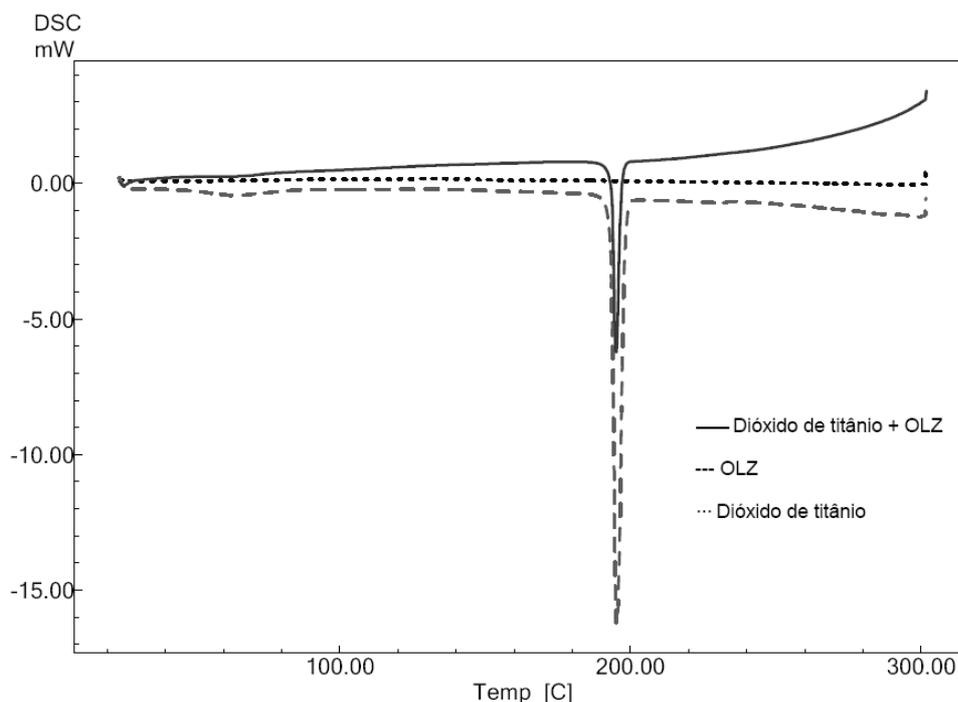


Figura 17. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das amostras de olanzapina, de dióxido de titânio e da mistura de ambos, com massa de amostra de aprox. 2 mg

Não há alteração no evento de fusão do fármaco. Isso significa que não existe evidência de interação, o que é confirmado pelos parâmetros da Tabela 13.

Tabela 13. Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Dióxido de titânio, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	T_{onset} ($^{\circ}\text{C}$)	T_{peak} ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH (J/g)
1,8	193,78	195,15	-51,48

5.3.1.8 OLZ + Estearato de Magnésio

O estearato de magnésio apresenta duas moléculas de água de hidratação (aproximadamente 5.5% do seu peso). O processo de desidratação ocorre em muitas etapas a partir dos 70°C (CUNHA-FILHO e col., 2007). Na Figura 18, há uma endoterma ampla, com um pico em $97,54^{\circ}\text{C}$, associável à desidratação, que causa a perda de em torno de 2,5% da

massa inicial da amostra entre 70°C e 110°C, faixa de temperatura em que acontece a desidratação desse excipiente (STULZER e col., 2008). Existe outro pico em 112,66°C que, segundo Marini e col. (2003), pode ser considerado como o evento de fusão do excipiente, que começa em 110°C. Aparece, ainda, outro pico endotérmico em 155,15°C. Um estudo de interação fármaco excipiente afirma que entre 110°C e 150°C pode ocorrer fusão do estearato e do palmitato de magnésio, uma vez que amostras comerciais de estearato de magnésio podem possuir quantidades variáveis do sal palmitato (MARINI e col., 2003). As curvas TG/DTG desse adjuvante mostram apenas um evento marcante de perda de massa, que se inicia em 302,78°C.

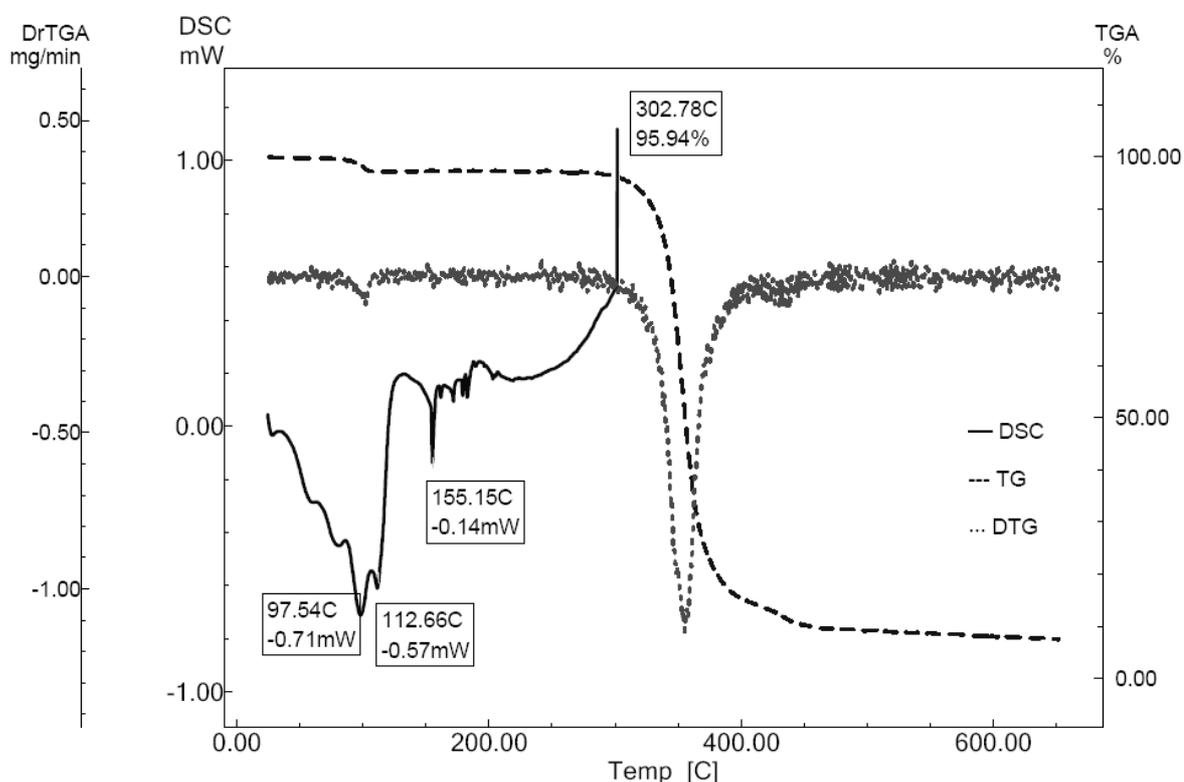


Figura 18. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C.min⁻¹, atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹) da amostra de Estearato de magnésio. TG: massa de amostra de aprox. 4 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

Na curva DSC da mistura binária (Figura 19) também aparece uma endoterma, com pico em 94,69°C. Em seguida, observa-se que a T_{onset} (Tabela 14) foi mais baixa que o esperado, enquanto o calor de reação apresentou valor esperado.

Tabela 14. Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Estearato de magnésio, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	T _{onset} (°C)	T _{peak} (°C)	ΔH (J/g)
1,3	191,16	194,48	-53,22

Por sua vez, as curvas TG/DTG mostram que há dois eventos de perda de massa, um iniciado em 225,03°C e outro em 312,53°C, sendo o primeiro referente ao início da degradação do fármaco e o segundo à degradação do estearato de magnésio. Com base, então, na curva DTG não há evidência de interação da OLZ com o estearato de magnésio.

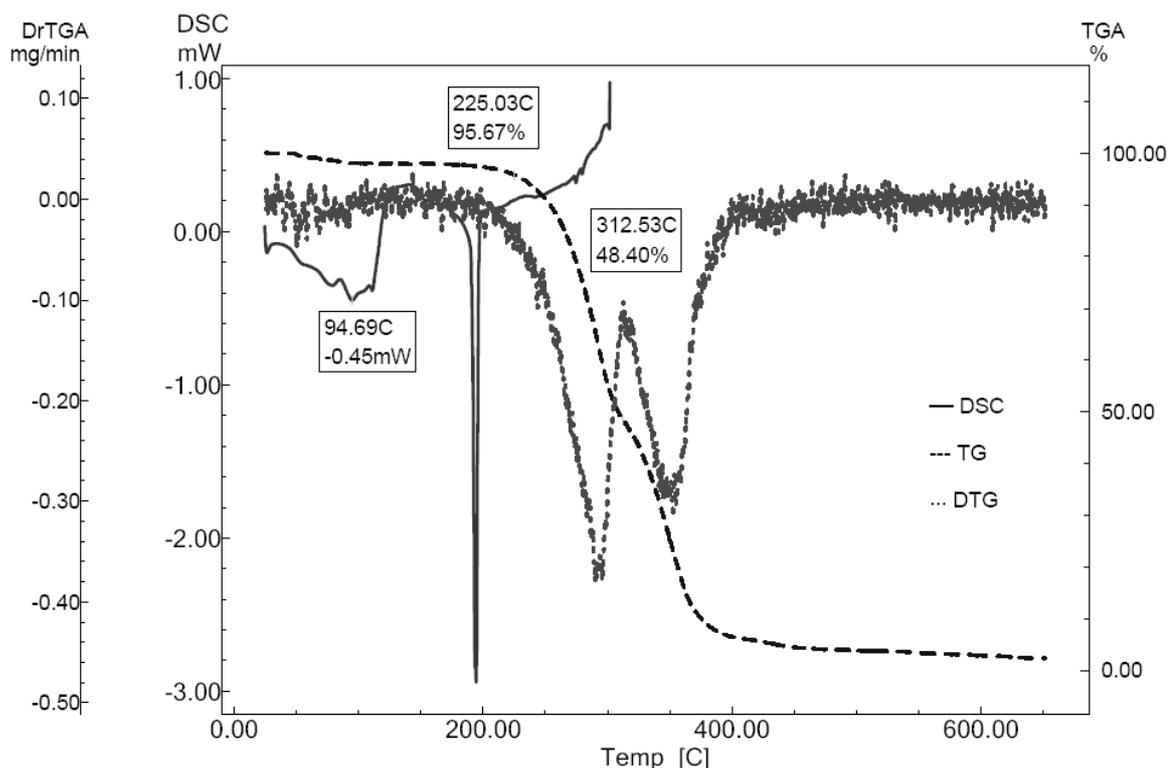


Figura 19. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da mistura OLZ/Estearato de magnésio. TG: massa de amostra de aprox. 4 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

5.3.1.9 OLZ + Etilcelulose

A Figura 20 mostra as curvas TG/DTG e DSC referentes aos testes feitos com a etilcelulose. A curva DSC não apresentou nenhum pico característico de evento de fusão. A curva DTG evidencia apenas um evento de perda de massa, iniciado em torno de 270°C .

Quando em mistura binária com a OLZ (Figura 21), aparece um pico pequeno em $69,49^{\circ}\text{C}$, devido possivelmente à desidratação, e há modificações nas temperaturas T_{onset} e T_{peak} e no calor de reação (Tabela 15), que podem ser devidas a algum tipo de interação no estado sólido com esse adjuvante.

Tabela 15. Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com a Etilcelulose, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	T_{onset} ($^{\circ}\text{C}$)	T_{peak} ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH (J/g)
1,8	192,50	194,69	-37,89

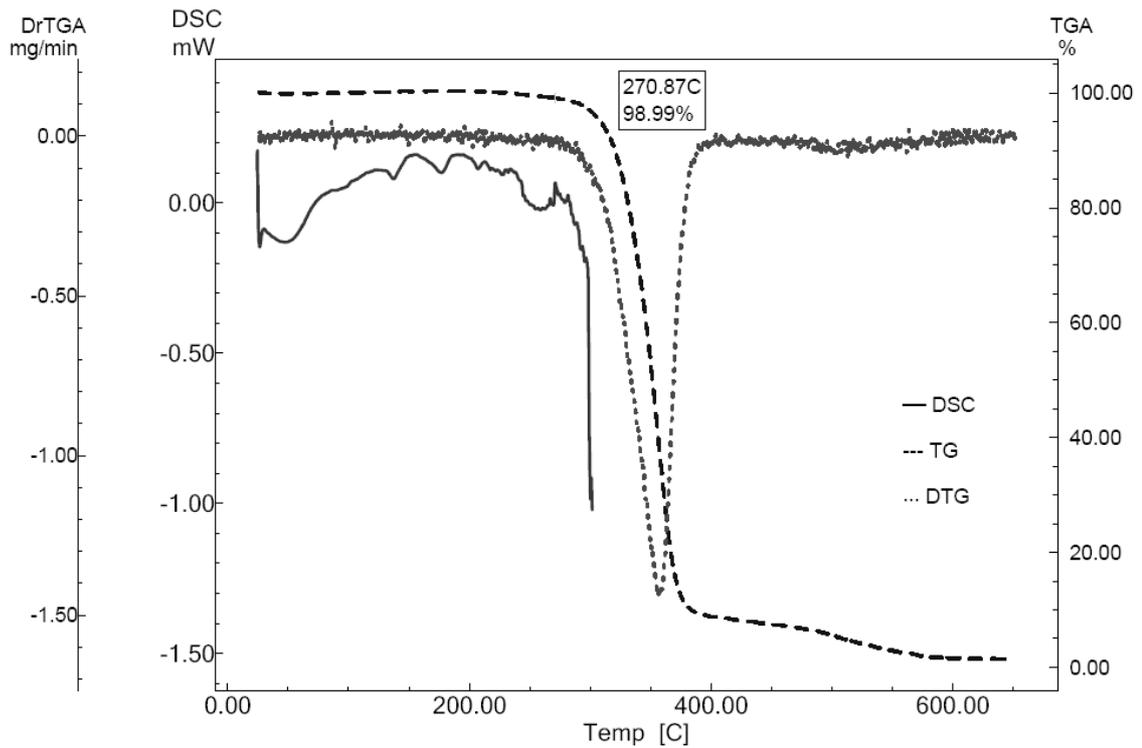


Figura 20. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da amostra de Etilcelulose. TG: massa de amostra de aprox. 5 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

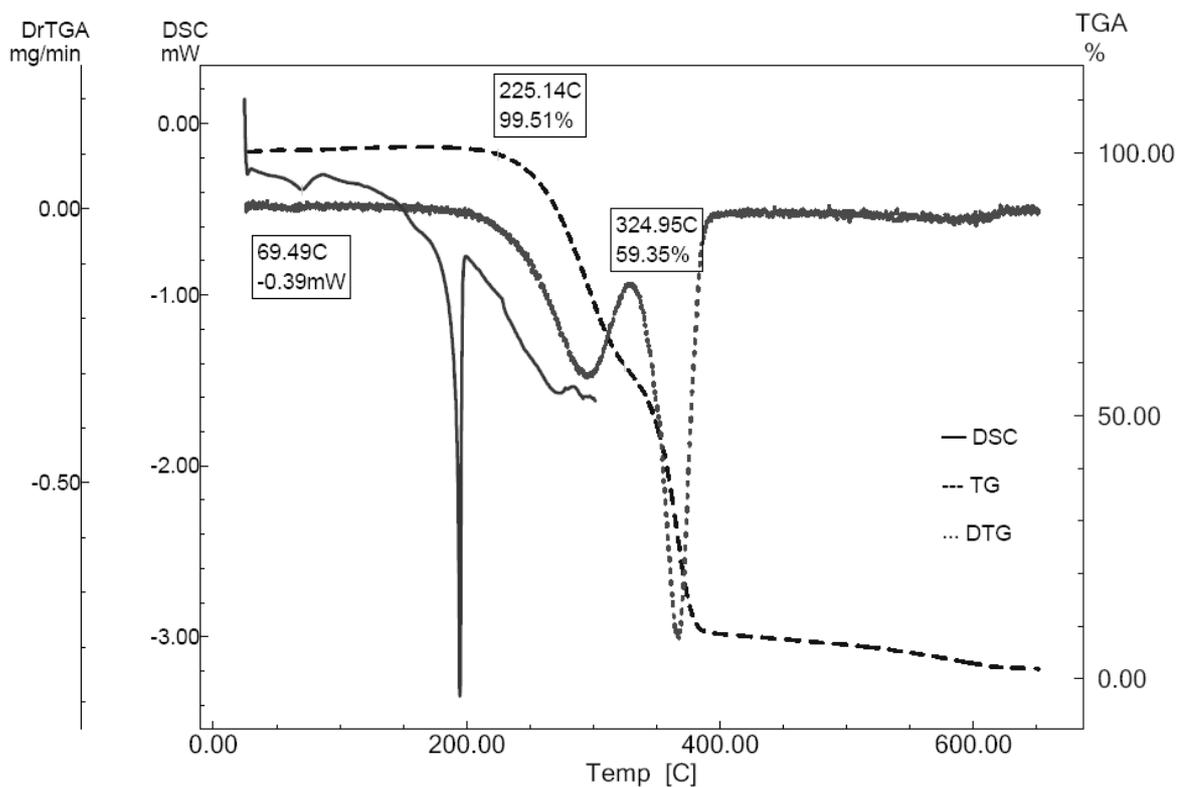


Figura 21. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da mistura OLZ/Etilcelulose. TG: massa de amostra de aprox. 4 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

A curva DTG mostra que há dois eventos de perda de massa, um iniciado em 225°C e outro em 324°C. Dessa forma, o início da degradação da OLZ não foi acelerado em presença desse adjuvante, não existindo, assim, evidência de interação.

5.3.1.10 OLZ + Fosfato dicálcico anidro

O FDCA é uma opção de diluente para formulações contendo OLZ. O resultado dos testes com amostras contendo esse excipiente em DSC está apresentado na Figura 22.

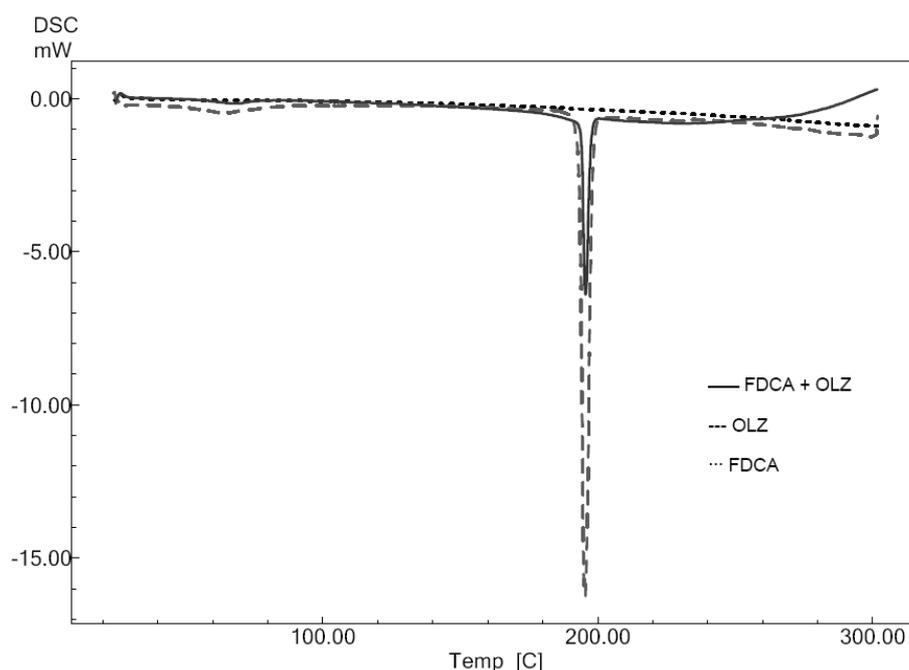


Figura 22. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das amostras de olanzapina, de FDCA e da mistura de ambos, com massa de amostra de aprox. 2 mg

Os parâmetros térmicos do pico de fusão da OLZ não foram alterados, conforme evidencia a Tabela 16, portanto, não há indicação de interação do fármaco com o fosfato dicálcico anidro.

Tabela 16 Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Fosfato dicálcico anidro, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	T_{onset} ($^{\circ}\text{C}$)	T_{peak} ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH (J/g)
1,7	194,17	195,52	-42,69

5.3.1.11 OLZ + Fosfato dicálcico dihidratado

As curvas TG/DTG e DSC do adjuvante FDCD puro estão apresentadas na Figura 23.

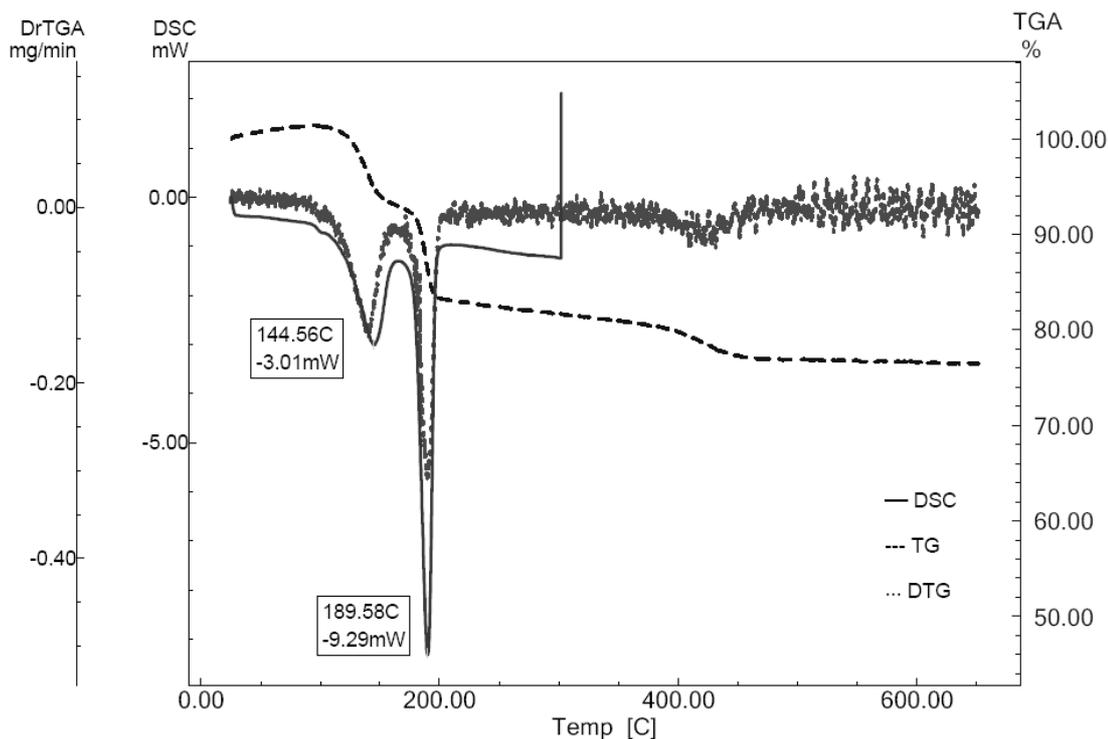


Figura 23. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da amostra de FDCD. TG: massa de amostra de aprox. 5 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

O processo de desidratação do FDCD ocorre em duas etapas em $150,8^{\circ}\text{C}$ e $191,1^{\circ}\text{C}$ segundo Cunha-Filho e col. (2007). Na curva DSC da Figura 23, é possível observar dois picos, $144,56^{\circ}\text{C}$ e $189,58^{\circ}\text{C}$, correspondentes, então, a essas duas etapas. A curva DTG mostra que apenas esses dois eventos de desidratação ocorrem na curva TG do referido excipiente, e refletem perdas de massa de 8,29% e 9,85%, respectivamente.

É possível observar na curva DSC da mistura binária (Figura 24) que as etapas da desidratação do excipiente ocorrem em $141,60^{\circ}\text{C}$ e $187,68^{\circ}\text{C}$, valores próximos aos encontrados na curva DSC do excipiente puro, correspondendo a perdas de massa de 5,30% e 5,83%, respectivamente. Entretanto, a temperatura T_{onset} e o ΔH (Tabela 17) foram diferentes do esperado, o que pode ser associado à proximidade entre a segunda etapa de desidratação do FDCD e a fusão da OLZ, provocando um estreitamento desse segundo pico com consequente redução do seu ΔH .

Tabela 17. Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Fosfato dicálcico dihidratado, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	$T_{\text{onset}} (^{\circ}\text{C})$	$T_{\text{peak}} (^{\circ}\text{C})$	$\Delta H (\text{J/g})$
1,5	190,98	195,01	-29,54

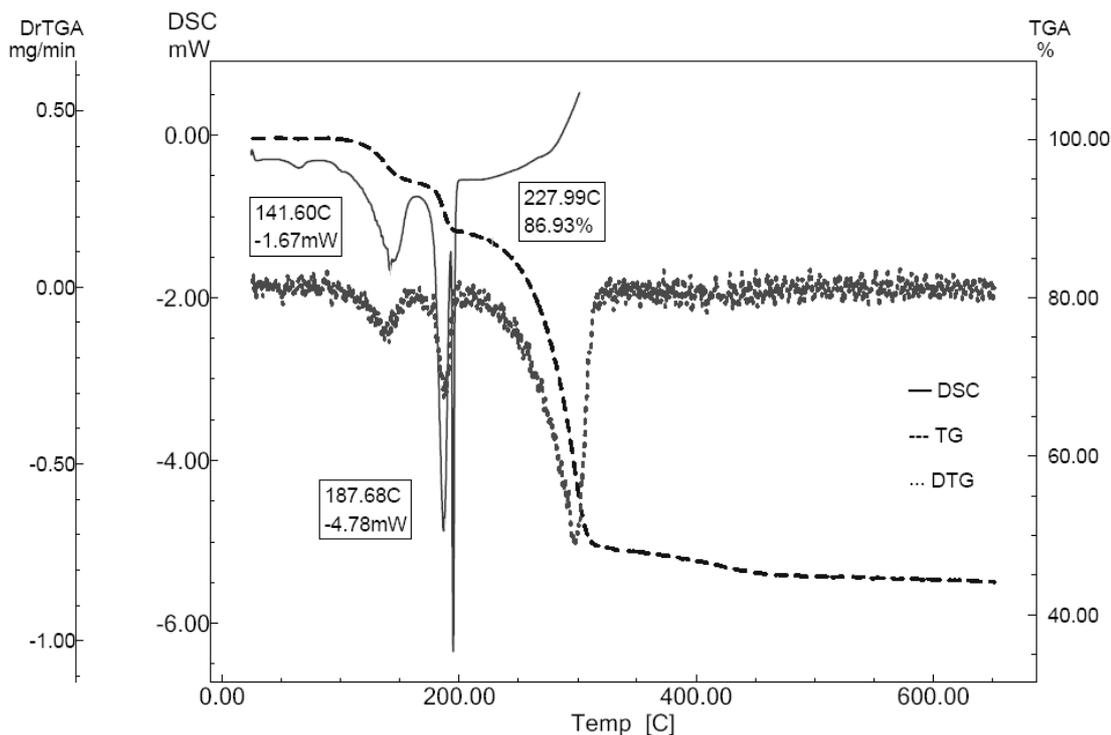


Figura 24. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da mistura OLZ/FDCD. TG: massa de amostra de aprox. 5 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

A curva DTG (Figura 23) permite observar que o início da degradação da mistura binária ocorre em $227,99^{\circ}\text{C}$, indicando a degradação do fármaco não é acelerada em presença do FDCD.

5.3.1.12 OLZ + Lactose 22AN[®]

É esperado que a fusão da lactose anidra ocorra em 240°C (LARHRIB e col., 1999). A curva DSC (Figura 25) mostra que o pico de fusão aconteceu em $236,95^{\circ}\text{C}$. A curva DTG permite perceber que há dois eventos de perda de massa, um iniciado em $233,99^{\circ}\text{C}$, associado à fusão do excipiente, e outro em $276,20^{\circ}\text{C}$, que evidencia perda de massa maior em relação ao evento anterior.

A curva DSC da mistura binária exibe uma diferença em relação ao pico de fusão da lactose pura, que diminui para em torno de $214,66^{\circ}\text{C}$. Além disso, é possível ver na Figura 26 um pico exotérmico logo após a fusão da lactose, em $220,42^{\circ}\text{C}$, que não aparece nem na curva do fármaco nem na do excipiente, o que indica algum tipo de interação.

É preciso considerar que essa reação acontece com as duas substâncias já no estado líquido. Conseqüentemente, a reação não reflete o estado físico das substâncias quando no comprimido.

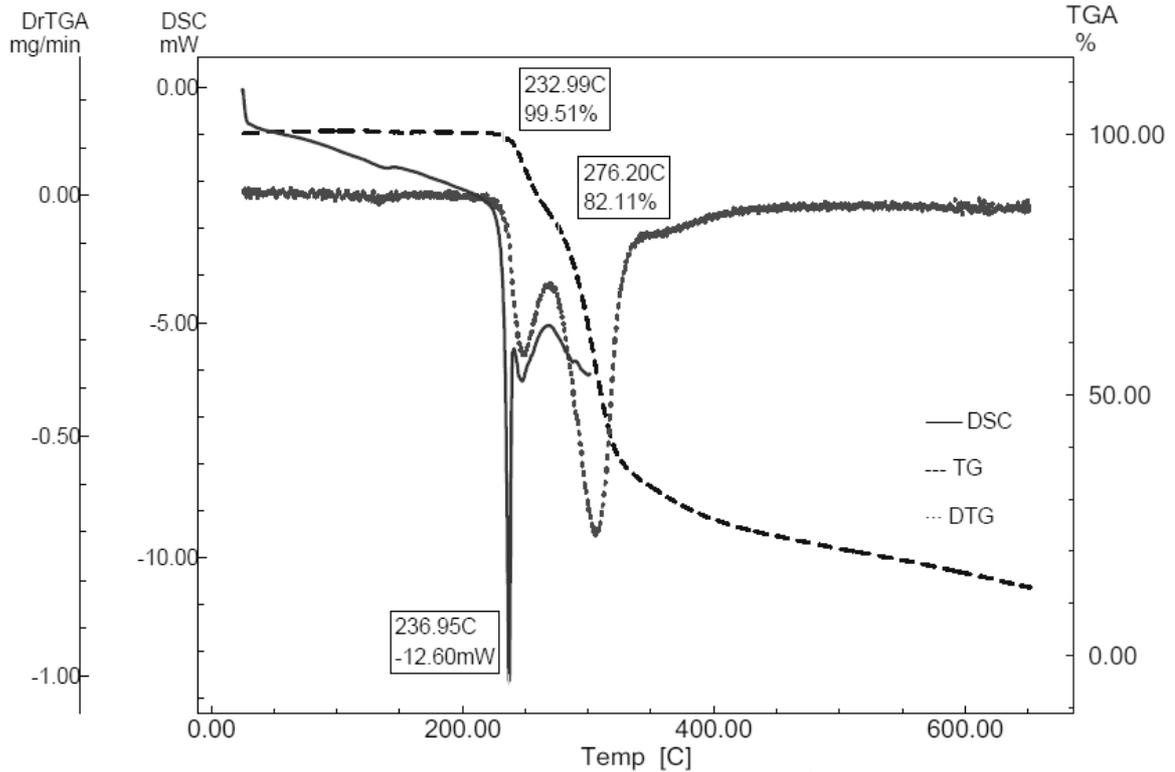


Figura 25. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da amostra de Lactose 22 AN[®]. TG: massa de amostra de aprox. 6 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

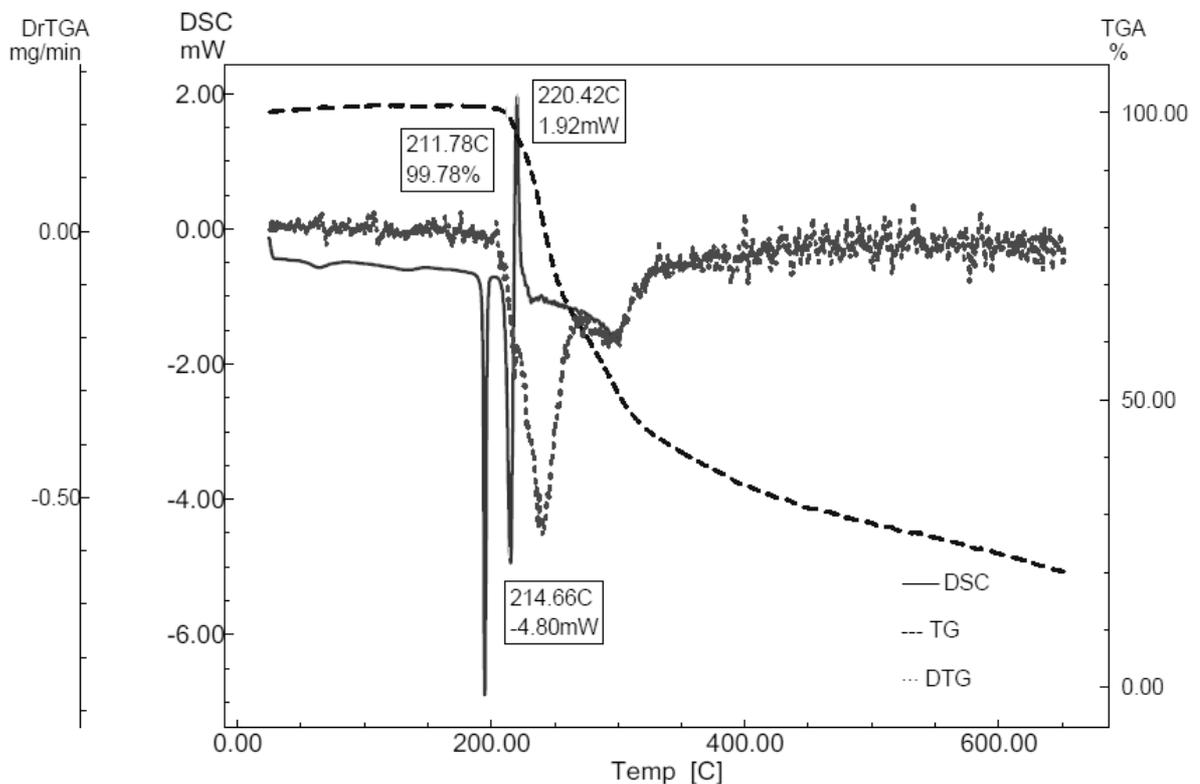


Figura 26. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da mistura OLZ/Lactose 22 AN[®]. TG: massa de amostra de aprox. 6 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

Apesar disso, os parâmetros mostrados na Tabela 18 não são indicativos de interação.

Tabela 18. Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com a Lactose 22AN[®], obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	T_{onset} (°C)	T_{peak} (°C)	ΔH (J/g)
1,9	193,50	194,85	-44,74

A comparação das curvas DTG das Figuras 25 e 26 permite avaliar que, nas curvas da mistura física, há apenas um evento de perda de massa, iniciado em 211,78°C, antes do esperado para as duas substâncias isoladas. Como já foi dito anteriormente, a reação de Maillard em comprimidos que contêm lactose já foi estudada para vários fármacos (FLEMMING; PICKER-FREYER, 2008). Sendo a olanzapina uma molécula que contém duas aminas secundárias, existe a possibilidade de que essa reação com o açúcar tenha acelerado o processo de degradação nessa mistura binária.

É preciso considerar, entretanto, que a lactose monoidratada, um tipo diferente de α -lactose, sofre degradação logo após a sua fusão (BALESTRIERI e col., 1996). Isso também aconteceu quando ela foi misturada aos fármacos captopril (STULZER e col., 2008) e venlafaxina (BERNARDI e col., 2009). Então, esse pico exotérmico pode ter sido resultante da degradação térmica desse excipiente.

5.3.1.13 OLZ + Lactose monoidratada

A Figura 27 apresenta as curvas DSC e TG/DTG da lactose monoidratada.

Na curva DSC é possível ver um pico endotérmico em 145,77°C, que corresponde ao processo de desidratação da lactose, o que também é mostrado nas curvas TG/DTG. Isso causa perda de massa de aproximadamente 4% do total inicial de amostra. Em 175,31°C é observado um evento exotérmico, devido à transição cristalina sofrida pela lactose da forma α para a forma β . Depois disso, em 214,93°C, ocorre outro pico endotérmico referente à fusão da lactose, durante o qual em torno de 2% da amostra são degradados. As curvas TG/DTG permitem perceber que após a fusão há ainda dois eventos de perda de massa, sendo que em ambos quase 30% da massa inicial são degradados. Stulzer e col. (2008) descrevem esses três eventos ocorrendo nas temperaturas 141°C, 173°C e 217°C, respectivamente, próximas dos resultados encontrados.

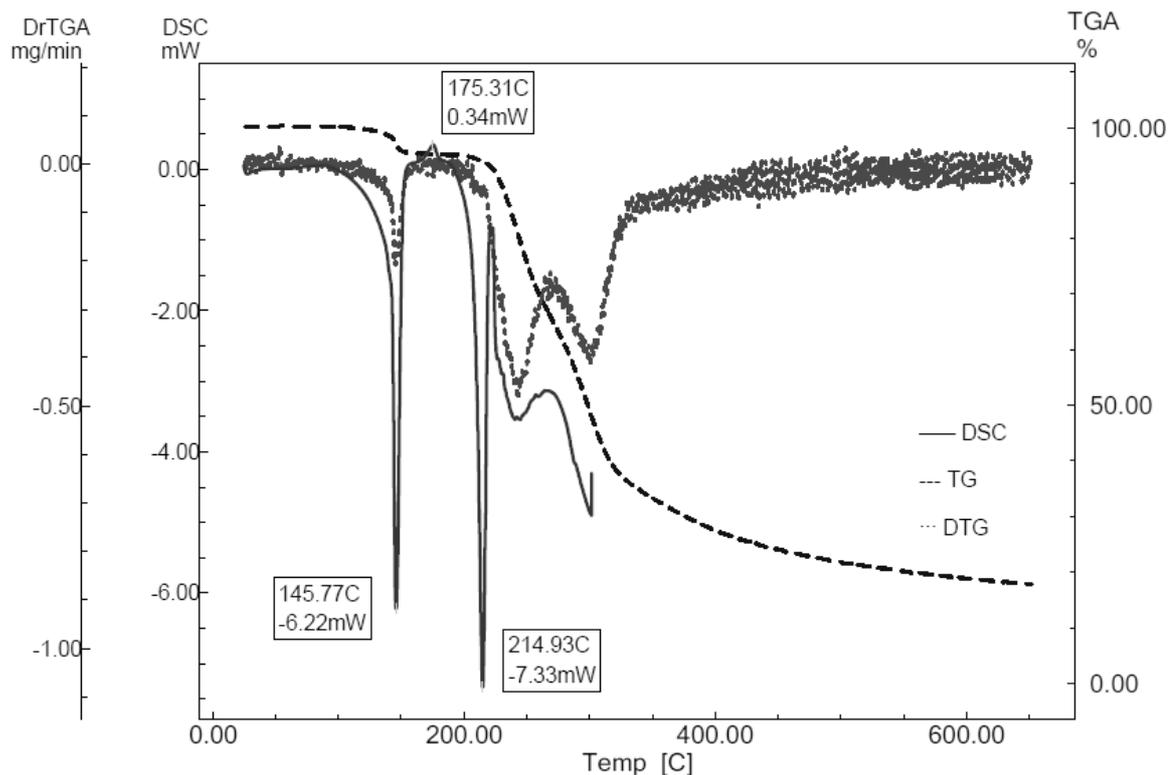


Figura 27. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da amostra de Lactose monoidratada. TG: massa de amostra de aprox. 6 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

A Tabela 19 mostra os resultados referentes ao pico de fusão do fármaco representado na Figura 28. Como é possível observar na curva DSC, o pico de fusão da olanzapina foi muito diminuído, resultando em redução drástica do ΔH . Isso sugere que existe algum tipo de interação do fármaco com esse excipiente ou que essa mistura não estava homogênea, contendo mais lactose que OLZ. Isso pode ser visualizado através dos picos que representam a desidratação e a fusão da lactose, que se mantiveram com calor de reação próximo ao da amostra do excipiente puro, quando deveriam ser algo em torno da metade disso em mistura 1:1.

Tabela 19. Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com a Lactose monoidratada, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	T_{onset} ($^{\circ}\text{C}$)	T_{peak} ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH (J/g)
1,6	192,38	194,25	-6,20

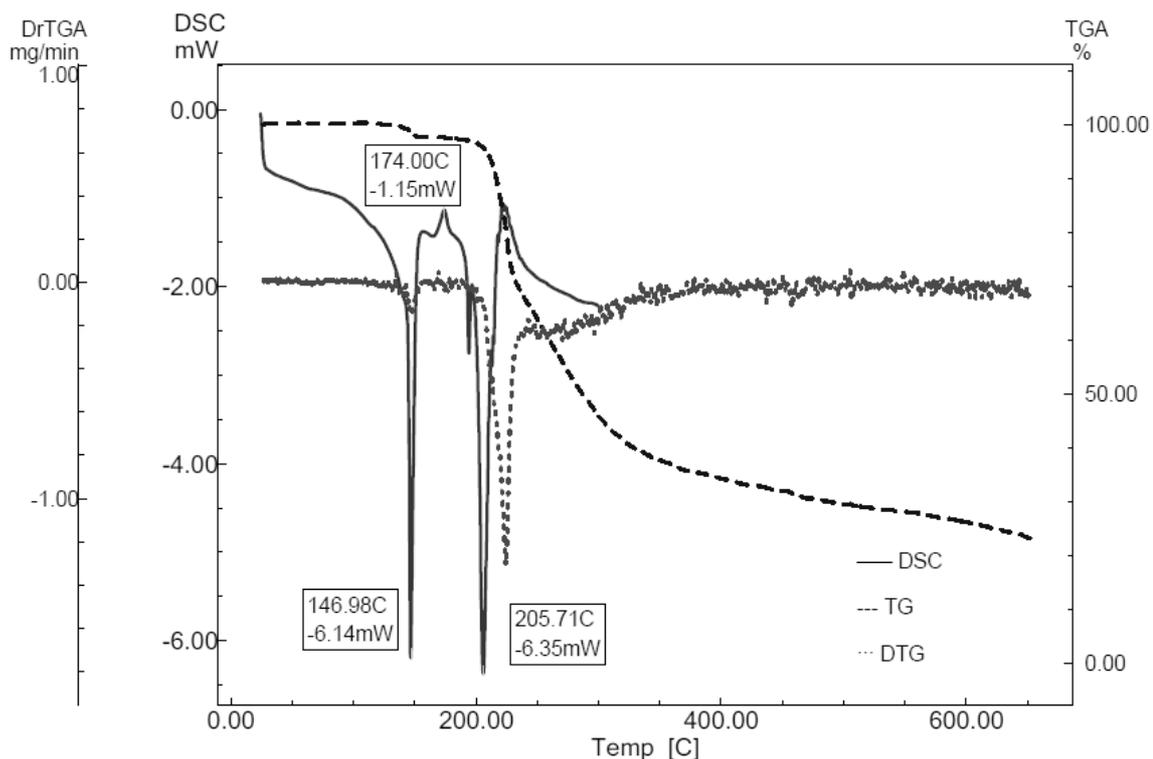


Figura 28. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da mistura OLZ/Lactose monoidratada. TG: massa de amostra de aprox. 6 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

Os eventos de desidratação e transição cristalina da lactose aconteceram em temperatura próxima à curva DSC do excipiente puro, ao contrário do que houve com a fusão desse adjuvante, que foi diminuída de aproximadamente 10°C , caindo para $205,71^{\circ}\text{C}$. O evento de degradação mais marcante visto nas curvas TG/DTG ocorreu entre 200°C e 300°C , aproximadamente. Esse início da perda de massa ocorre em temperatura menor do que nas amostras das substâncias isoladas, mostrando que houve degradação acelerada das mesmas. Ou seja, o resultado foi semelhante ao observado no tipo anterior de lactose, em temperatura semelhante, mostrando que não há variação no início do evento principal de perda de massa quando as formas anidra ou monoidratada da lactose são misturadas com a OLZ.

5.3.1.14 OLZ + Lauril sulfato de sódio

A curva DSC do lauril sulfato de sódio (LSS) (Figura 29) possui dois picos endotérmicos, um em $100,73^{\circ}\text{C}$ e outro em $191,06^{\circ}\text{C}$. Dois eventos endotérmicos em curva DSC desse excipiente já foram relatados por Freire e col. (2009), na faixa de $95,1^{\circ}\text{C}$ a $102,8^{\circ}\text{C}$ e $182,5^{\circ}\text{C}$ a $188,3^{\circ}\text{C}$. O primeiro pico da curva DSC na Figura 29 está de acordo com o encontrado por esses autores, enquanto o segundo ocorreu em temperatura mais alta,

porém, muito próxima da faixa referenciada. A curva TG mostra ainda que a degradação do LSS se inicia logo após os 180°C.

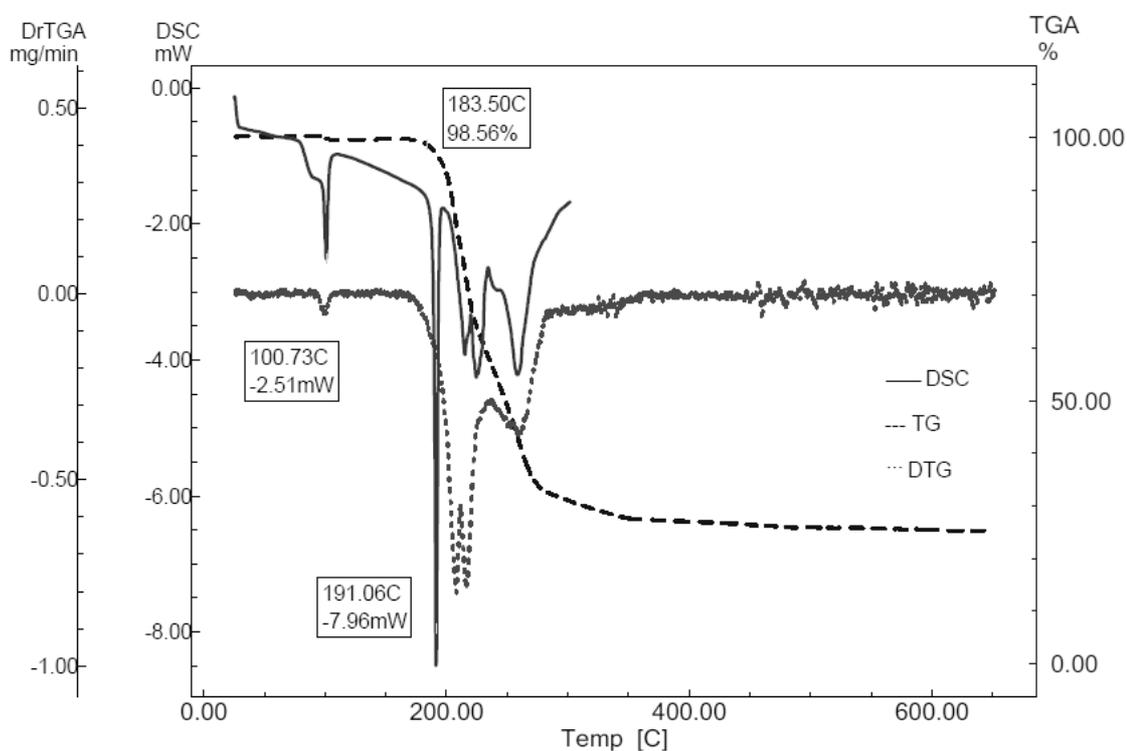


Figura 29. TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da amostra de Lauril sulfato de sódio. TG: massa de amostra de aprox. 5 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

Os resultados encontrados para o pico de fusão do fármaco quando em mistura com o LSS estão na Tabela 20.

Tabela 20. Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Lauril sulfato de sódio, obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	T_{onset} ($^{\circ}\text{C}$)	T_{peak} ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH (J/g)
1,2	192,41	194,62	-43,34

Como é possível observar, não houve grande alteração desses parâmetros, e os dois picos endotérmicos verificados na curva DSC do LSS também ocorreram em temperaturas próximas ao esperado (Figura 30). Porém, os eventos posteriores a esses dois picos, que apareceram na curva DSC do LSS, não puderam ser vistos na curva da mistura binária. A curva DTG, por sua vez, expõe um único evento principal de perda de massa, iniciado em torno de 220°C . Essa temperatura de início da degradação da mistura ficou entre a que foi obtida no ensaio em TG do fármaco (próxima de 225°C) e a que foi vista na Figura 29, o que mostra que não houve evidência de interação da OLZ com o LSS.

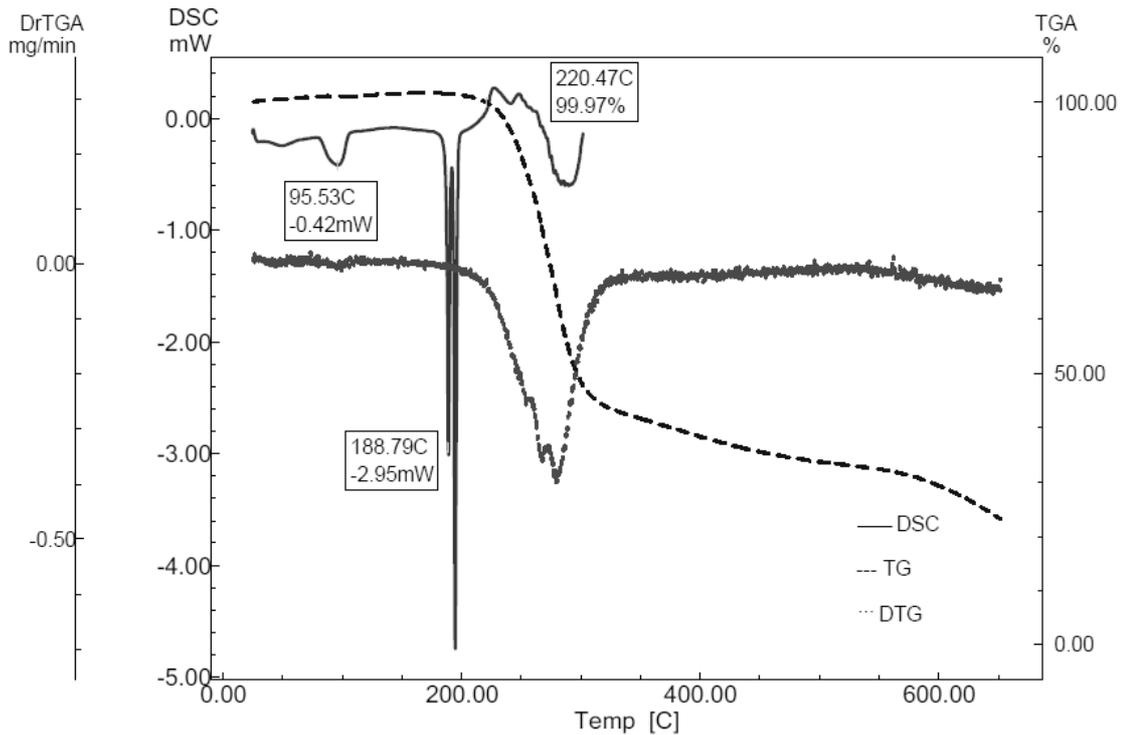


Figura 30. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da mistura OLZ/LSS. TG: massa de amostra de aprox. 5 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

5.3.1.15 OLZ + Opadry YS-1-7006[®]

A curva DSC do Opadry YS-1-7006[®] é mostrada na Figura 31.

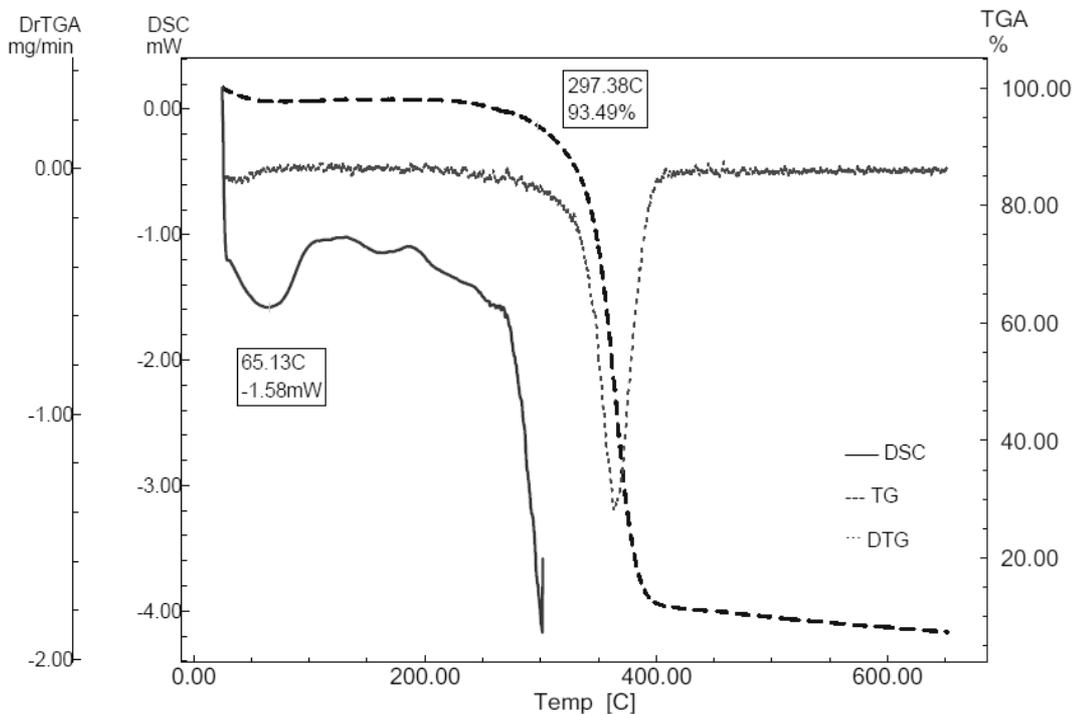


Figura 31. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da amostra de Opadry YS-1-7006[®]. TG: massa de amostra de aprox. 6 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

Essa curva DSC mostra uma endoterma com pico em 65,13°C, o que indica perda de água. Isso também pode ser visto na curva termogravimétrica. As curvas TG/DTG permitem perceber apenas um evento de perda de massa, iniciado em 297,38°C.

A mistura física do fármaco com esse excipiente mostrou um comportamento diferente do esperado em DSC (Figura 32), pois a temperatura de início do pico de fusão do fármaco diminuiu mais que 10°C, além da redução do calor de reação, como é possível ver na Tabela 21.

Tabela 21. Parâmetros térmicos observados para o evento de fusão da olanzapina quando em mistura com o Opadry YS-1-7006[®], obtidos por DSC

Amostra (massa; mg)	T _{onset} (°C)	T _{peak} (°C)	ΔH (J/g)
1,9	179,75	188,66	-17,83

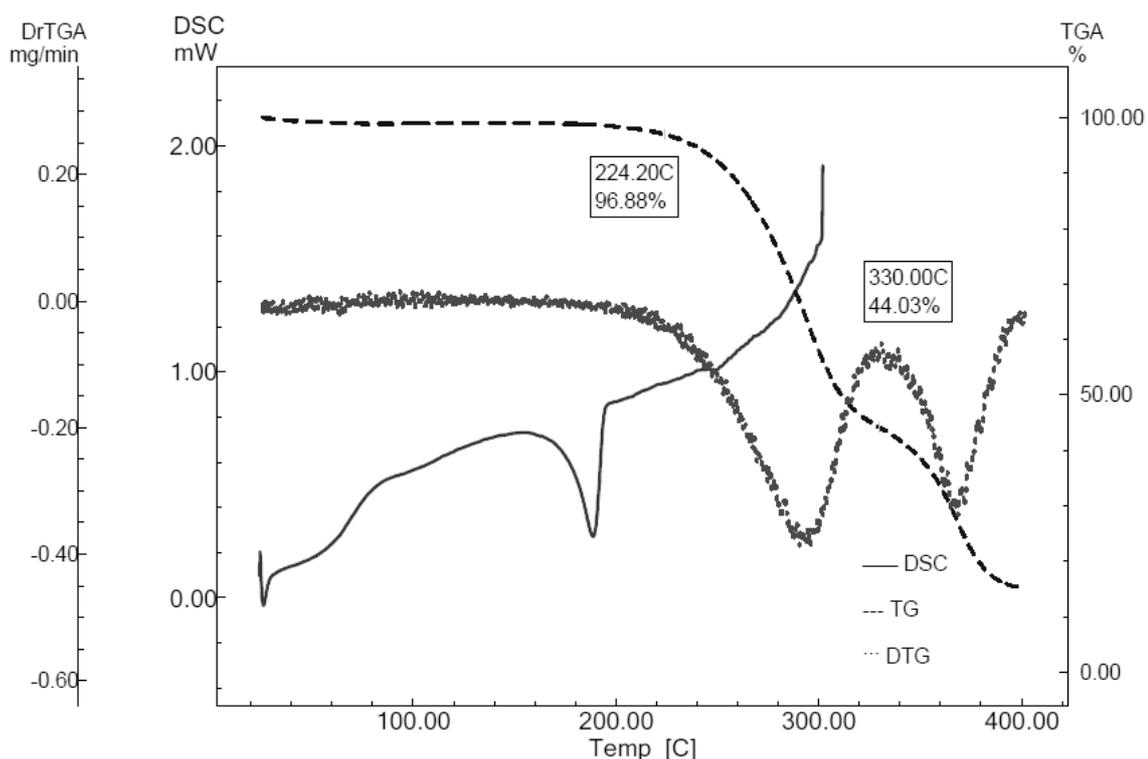


Figura 32. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C.min⁻¹, atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹) da mistura OLZ/Opadry YS-1-7006[®]. TG: massa de amostra de aprox. 4 mg. DSC: massa de amostra de aprox. 2 mg

Houve dois eventos de perda de massa, vistos nas curvas TG/DTG, iniciados em 224,20°C e 330°C. Isso corresponde ao resultado esperado a partir da avaliação das curvas TG das duas substâncias isoladas. Como não houve evidência de interação, o resultado encontrado na curva DSC leva ao fato de que, em alguns casos, interações sólido-sólido (do fármaco com o excipiente) em altas temperaturas não indicam necessariamente incompatibilidade (STULZER e col., 2008).

5.3.1.16 OLZ + PEG 4000

O evento de fusão do PEG 4000, segundo Newa e col. (2008), acontece em 59,41°C. O resultado mostrado na Figura 32 aponta, na curva DSC do polietilenoglicol, esse mesmo evento em 60,54°C, enquanto que na curva DSC da mistura binária ele ocorreu em 57,93°C, ou seja, com pouca variação de temperatura.

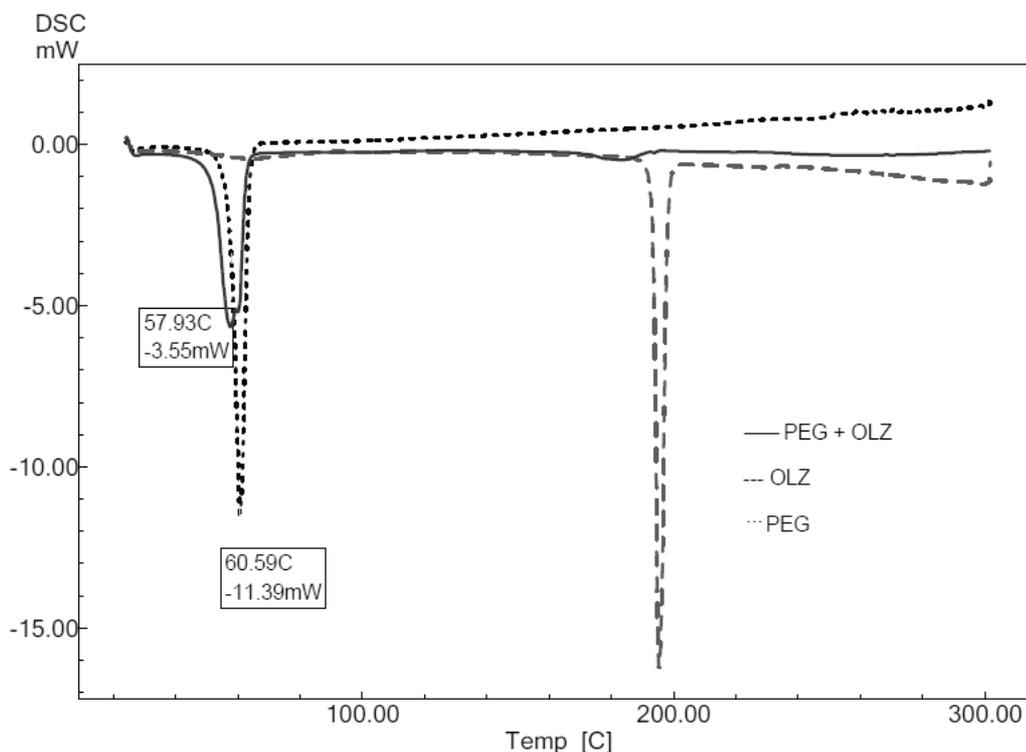


Figura 33. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das amostras de olanzapina, de PEG 4000 e da mistura de ambos, com massa de amostra de aprox. 2 mg

Porém, o pico de fusão do fármaco foi extinto em presença desse excipiente. Isso provavelmente ocorre porque o fármaco se dissolve no polietilenoglicol, impossibilitando sua fusão. Esse processo ocorreu entre PEG 4000 e ibuprofeno, resultando em desaparecimento do pico de fusão desse fármaco. Através da associação do DSC com outras técnicas, não foi descoberta interação do PEG com o ibuprofeno (NEWA e col., 2008).

No caso da OLZ, é necessário considerar ainda que já foi reportado por Morris e Lange, em patente de 1998, que o contato do fármaco com o PEG causa descoloração indesejada da olanzapina. Sendo assim, os autores dizem ser necessário evitar o uso desse excipiente em formulações de revestimento por causa desse inconveniente.

A Tabela 22 reúne os resultados dos parâmetros térmicos obtidos no estudo. As diferenças de temperatura maiores que 1°C e de calor de reação maiores que 25% em relação aos valores esperados considerando a curva DSC da OLZ pura estão destacadas. Dentre os

excipientes que apresentaram esses valores, a Etilcelulose, o FDCD e o Opadry-YS-1-7006[®] não mostraram evidências de interação segundo as curvas TG/DTG. Essas curvas também sugerem que não há incompatibilidade entre o fármaco e o Estearato de Magnésio e o LSS.

O caso do Dióxido de Silício, conforme discutido anteriormente, precisa ser mais cuidadosamente avaliado. A suposta interação entre a OLZ e a lactose, apontada em DSC e TG/DTG, foi posteriormente avaliada por DRXP.

Tabela 22. Parâmetros térmicos de curvas DSC resultantes do pico de fusão da OLZ a partir de amostras preparadas por mistura física

Excipiente em mistura 1:1	Massa (mg)	T_{onset} (°C)	T_{peak} (°C)	ΔH (J/g)
Amido de milho	1,9	193,6	195,4	-52,2
Celulose 101	1,7	193,5	195,2	-57,2
Celulose 102	2,0	193,5	195,3	-60,7
Croscarmelose Sódica	1,2	193,4	194,9	-67,1
Crospovidona	1,5	193,7	195,3	-42,0
Dióxido de Silício	1,0	182,2	191,2	-13,7
Dióxido de Titânio	1,8	193,8	195,2	-51,5
Estearato de Magnésio	1,3	191,2	194,5	-53,2
Etilcelulose	1,8	192,5	194,7	-37,9
Fosfato dicálcico anidro	1,7	194,2	195,5	-42,7
Fosfato dicálcico dihidratado	1,5	191,0	195,0	-29,5
Lactose 22AN [®]	1,9	193,5	194,9	-44,7
Lactose Super Tab Monoidratada	1,6	192,4	194,3	-6,2
Lauril Sulfato de Sódio	1,2	192,4	194,6	-43,3
Opadry YS-1-7006 [®]	1,9	179,8	188,7	-17,8
PEG 4000	2,2	*	*	*
Olanzapina pura	2,4	193,4	195,5	-109,9

*Nesse caso, o pico de fusão do fármaco não apareceu.

5.3.2 Comparação entre as curvas DSC obtidas por misturas binárias obtidas pelo método de mistura física com as curvas das misturas binárias obtidas por trituração

Como é possível observar nas Figuras 34, 35 e 36, as curvas se sobrepuseram quando os excipientes testados foram Amido de milho, Celulose microcristalina PH-101 e PH-102, Croscarmelose sódica, Crospovidona, Dióxido de titânio, Lactose 22AN[®] e PEG 4000. Em misturas binárias individuais contendo a OLZ e cada um desses excipientes, não houve alteração dos parâmetros térmicos avaliados (Tabelas 22 e 23), com exceção das amostras trituradas contendo Crospovidona e Dióxido de Titânio, que apresentaram calor de reação diferente do esperado. Há, porém, relatos na literatura que afirmam que variações nos valores de entalpia de eventos térmicos em misturas binárias podem ser devidas à pequena quantidade em massa de material que é usada para a realização dos experimentos, e isso pode não ser indicação de incompatibilidade (CUNHA-FILHO e col., 2007; VERMA; GARG, 2005).

Assim, esse parâmetro não foi tomado isoladamente para interpretar possíveis incompatibilidades.

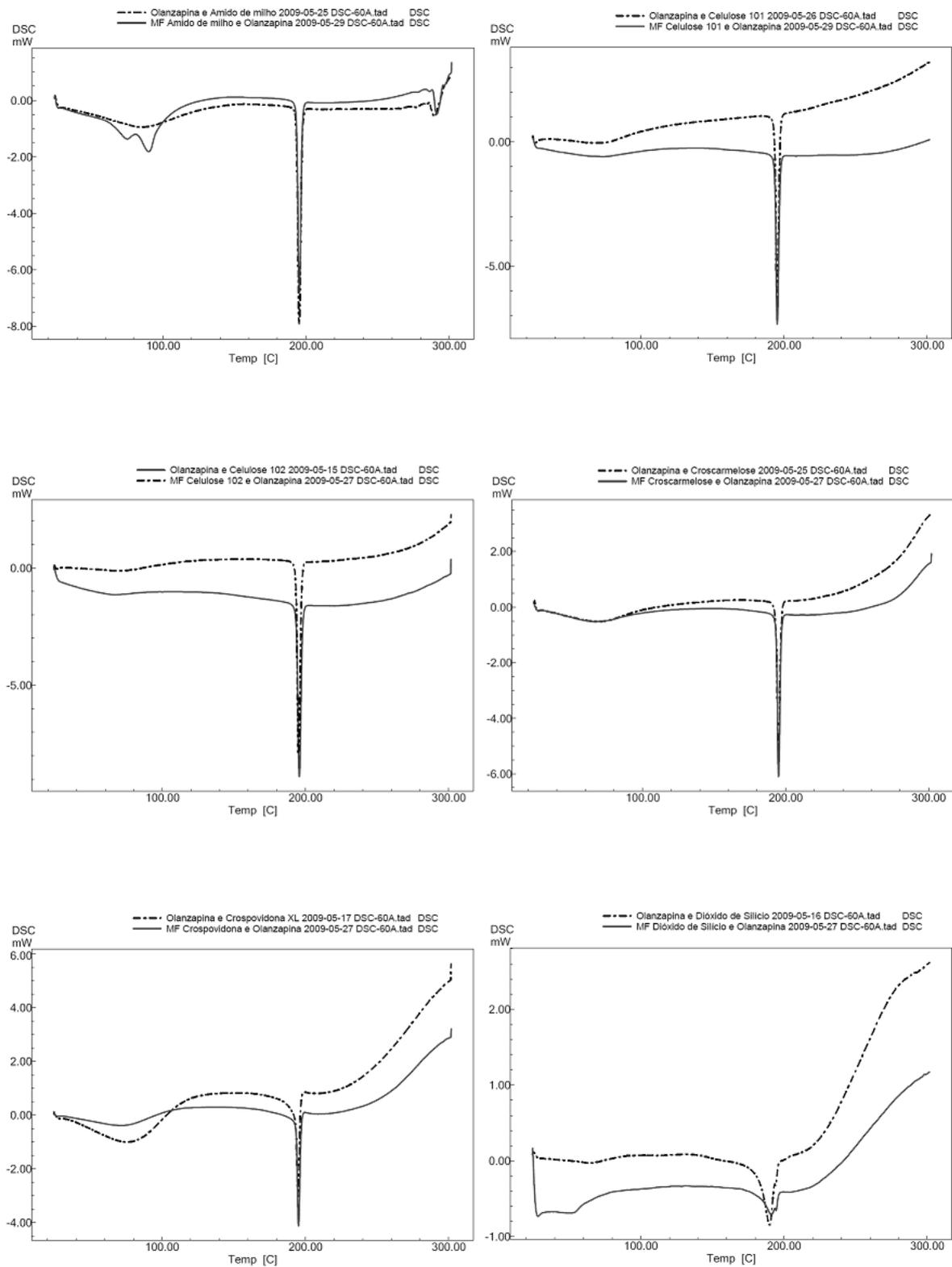


Figura 34. Sobreposição das curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das misturas OLZ/excipiente (Amido, Celulose PH-101 e PH-102, Croscarmelose, Crospovidona e Dióxido de Silício), obtidas por mistura física (—) ou trituração (---), com massa de amostra de aprox. 2 mg

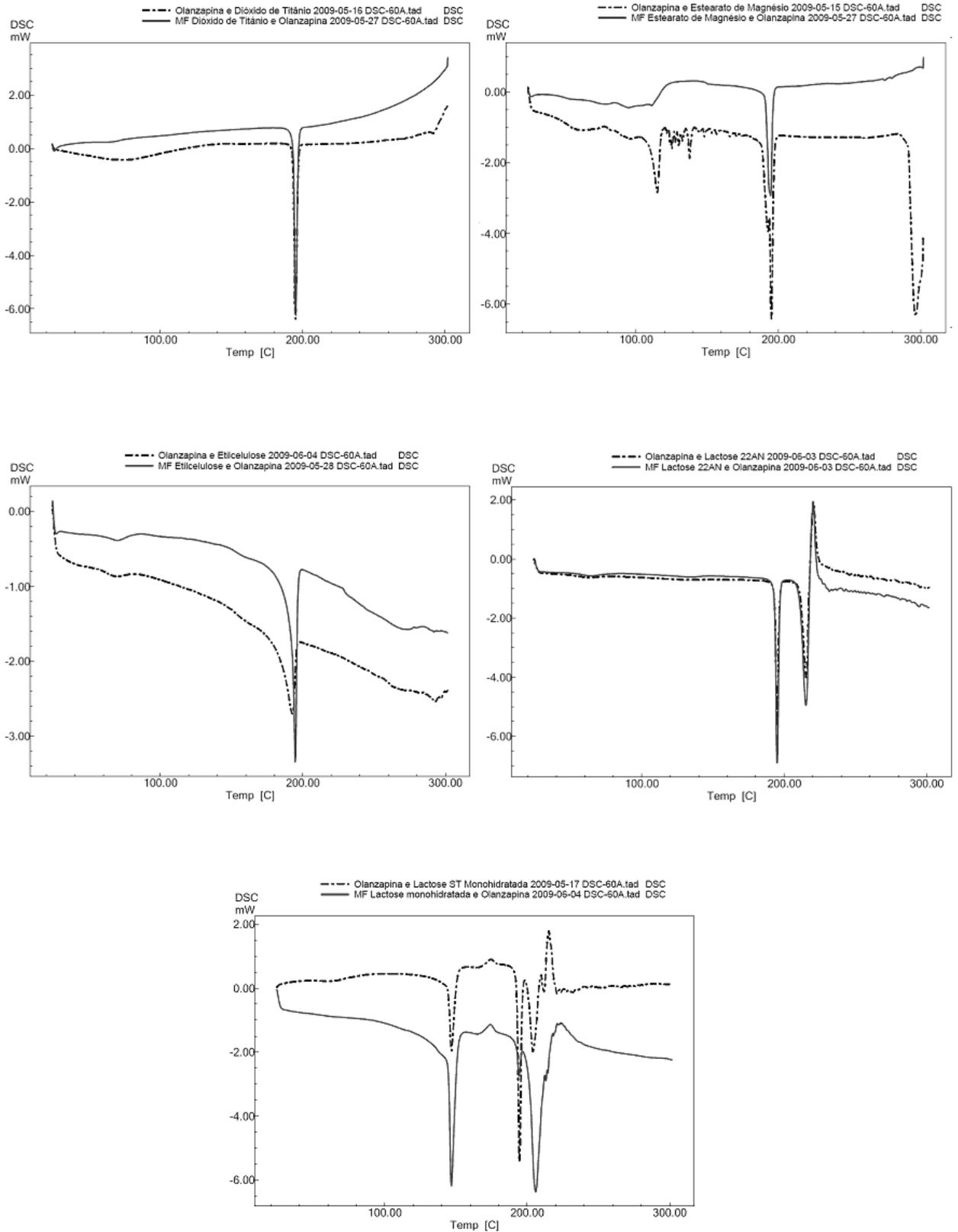


Figura 35. Sobreposição das curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das misturas OLZ/excipiente (Dióxido de titânio, Estearato de magnésio, Etilcelulose, Lactose 22AN[®] e Lactose monoidratada), obtidas por mistura física (—) ou trituração (---), com massa de amostra de aprox. 2 mg

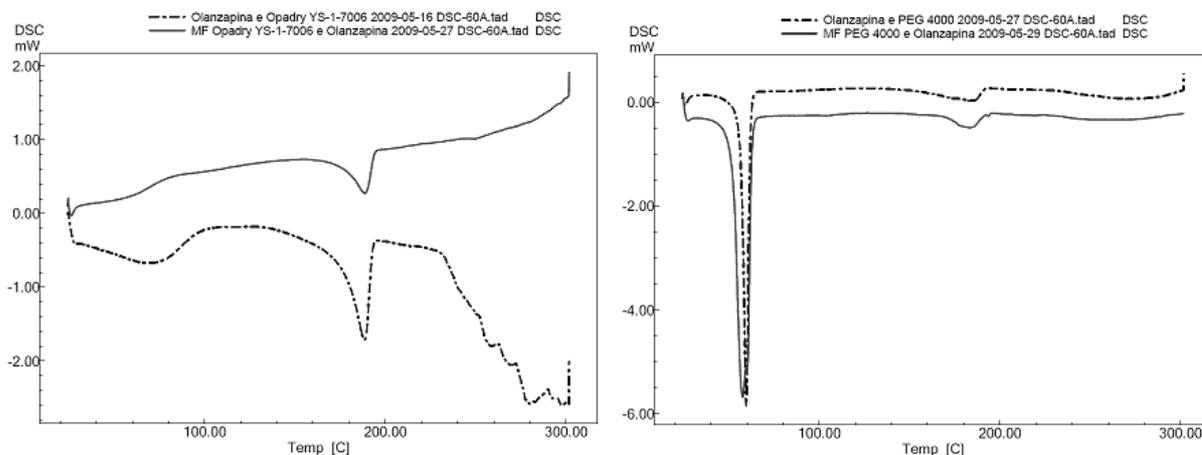


Figura 36. Sobreposição das curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das misturas OLZ/excipiente (Opadry YS-1-7006[®] e PEG 4000), obtidas por mistura física (—) ou trituração (---), com massa de amostra de aprox. 2 mg

No caso do Dióxido de silício, o calor de reação aumentou mais que o dobro na curva DSC da mistura triturada, evidenciando a importância da homogeneidade da mistura, que é presumivelmente melhor em amostras trituradas. Mesmo assim, o pico de fusão da OLZ continua com a temperatura alterada quando misturada com esse excipiente, o que reforça o que já foi discutido a partir dos ensaios feitos em TG/DTG e DSC das amostras preparadas por mistura física. Na amostra preparada por trituração, os eventos de fusão do estearato e do palmitato de magnésio, discutidos anteriormente, ficaram mais evidentes, mas os parâmetros térmicos referentes à fusão do fármaco não mostraram alteração.

Tabela 23. Parâmetros térmicos de curvas DSC resultantes do pico de fusão da OLZ a partir de amostras preparadas por trituração

Excipiente em mistura 1:1	Massa (mg)	T _{onset} (°C)	T _{peak} (°C)	ΔH (J/g)
Amido de milho	2,0	193,5	195,3	-55,4
Celulose 101	2,1	193,3	195,1	-52,4
Celulose 102	1,0	193,8	195,6	-59,3
Croscarmelose Sódica	2,7	192,5	195,1	-62,6
Crospovidona	1,9	192,7	195,1	-41,1
Dióxido de Silício	1,8	180,9	189,8	-28,3
Dióxido de Titânio	2,1	193,4	195,0	-39,9
Estearato de Magnésio	2,3	193,4	195,1	-53,4
Etilcelulose	1,3	180,4	192,6	-31,7
Lactose 22AN [®]	1,4	193,3	194,9	-47,0
Lactose Super Tab Monoidratada	1,5	193,0	194,6	-51,0
Opadry YS-1-7006 [®]	2,3	174,5	188,4	-32,0
PEG 4000	1,2	*	*	*
Olanzapina pura	2,4	193,4	195,5	-109,9

*Nesse caso, o pico de fusão do fármaco não apareceu.

Na amostra triturada contendo Etilcelulose, o início da fusão do fármaco aconteceu em $180,38^{\circ}\text{C}$, evidenciando a presença de uma interação no estado sólido com esse excipiente,

que não resultou em degradação acelerada da OLZ, conforme exposto na Figura 21. Stulzer e col. (2008b) descreveram um comportamento semelhante entre o piroxicam e a etilcelulose.

O calor de reação dos eventos de desidratação e fusão da lactose monoidratada foi reduzido, enquanto o ΔH de fusão do fármaco ficou dentro do esperado na curva DSC da amostra triturada. Isso reforça a discussão feita anteriormente, de que a amostra contendo esse tipo de lactose preparada por mistura física estava pouco homogênea. Por isso, a curva DSC da amostra triturada mostra a interação da olanzapina com esse excipiente de forma mais clara, uma vez que existe um pico exotérmico que não ocorreu na curva do fármaco nem na do excipiente sozinho (conforme mostrado nas Figuras 27 e 28). O referido pico, assim como foi verificado nas curvas DSC das misturas contendo lactose anidra, acontece em torno de 220°C, após a fusão dos dois componentes da mistura.

Todos os parâmetros avaliados se mantiveram alterados quando a OLZ foi triturada com o Opadry YS-1-7006[®]. Mesmo que as curvas TG/DTG não tenham apontado degradação acelerada da OLZ em combinação com esse adjuvante, é possível que haja algum tipo de interação no estado sólido, que pode ser ou não benéfica. Como o Opadry[®] é usado apenas como filme de revestimento, tendo contato menor com o fármaco, seu uso na formulação pode ser levado em consideração.

5.3.3 Difração de raios X da mistura de OLZ com Lactose monoidratada

O resultado da análise por DRX é mostrado na Figura 37 e na Tabela 24.

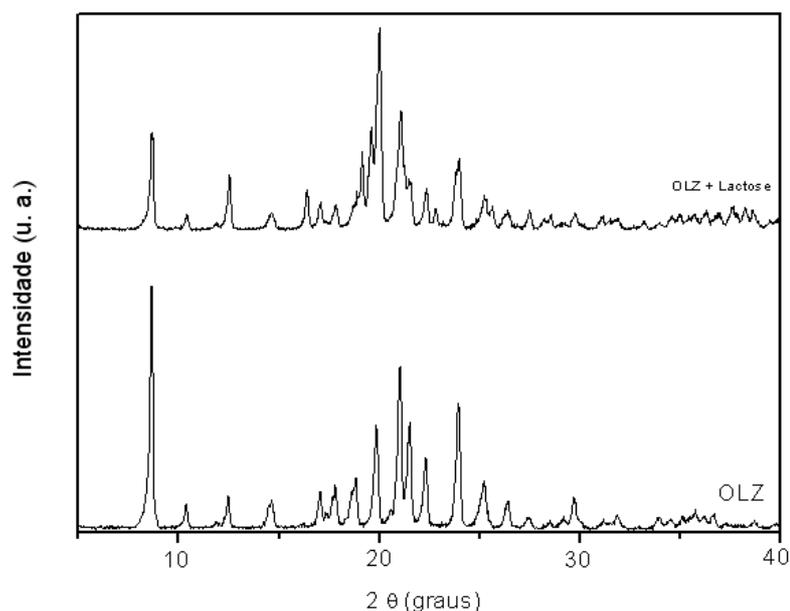


Figura 37. Difratograma de raios X da mistura física de olanzapina com lactose

Para verificar a incompatibilidade apontada pelas curvas DSC e TG/DTG das misturas individuais do fármaco com os dois tipos de lactose, foi feita a análise por difração de raios X da mistura física entre Lactose monoidratada e OLZ. Antes de ser analisada, a amostra foi tamisada.

Tabela 24. Resultados obtidos do difratograma de raios X da olanzapina em mistura física com Lactose monoidratada

Graus (2 θ)	I/I₀ (%)
8.6473	45
10.3811	7
12.5000	25
14.5804	8
16.3656	18
17.0369	12
17.7792	10
18.7000	10
19.1123	34
19.5600	48
19.9480	100
20.5200	4
21.0398	57
21.4800	23
22.3001	18
22.7739	8
23.8738	34
25.2107	16
25.5400	9
26.3127	7
27.4553	9
28.1800	4
28.5087	7
29.6975	7
31.0485	6
31.4400	4
31.8200	5
33.1350	4
34.5129	5
34.9283	5
35.3800	3
35.6616	5
36.2187	6
36.8096	5
37.5440	9
37.7800	5
38.1975	9
38.5920	8
39.4266	3
39.7200	4

O difratograma obtido não confirma o que foi mostrado na análise em DSC, uma vez que os picos que identificam o fármaco continuam aparecendo na mistura, com a pequena diferença de 0.1° que, como dito acima, não é indicativa de alteração da estrutura cristalina. Conforme o esperado, o pico 8.6° ficou menos intenso, uma vez que a lactose também é um material cristalino e possui os seus picos característicos, conforme mostra a análise desse excipiente por raio-X (Figura 38 e Tabela 25).

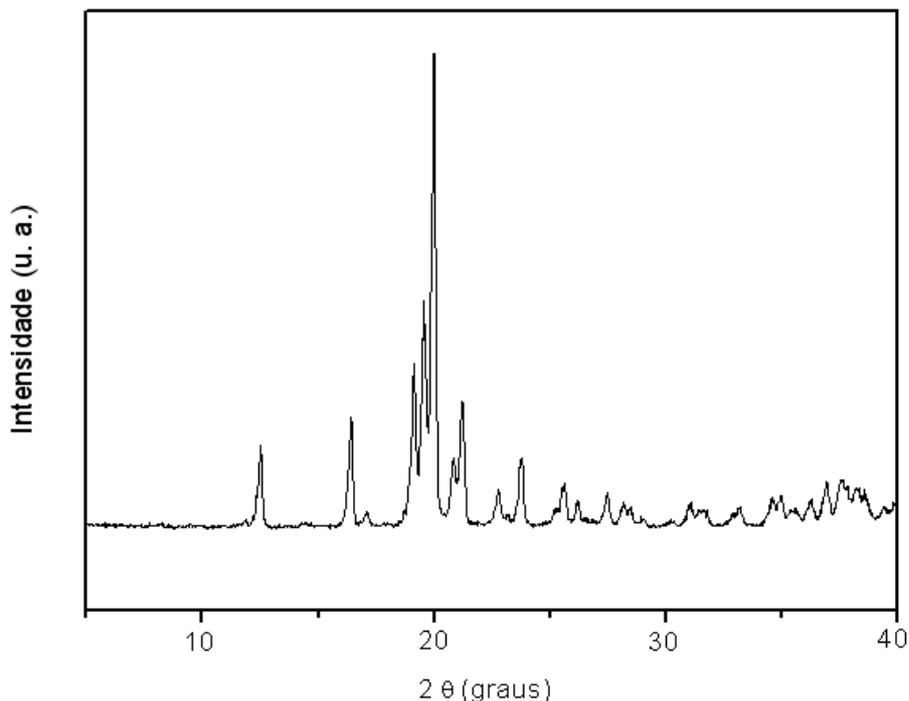


Figura 38. Difratograma de raios X da lactose pura

Observando os dois difratogramas das substâncias isoladas, olanzapina e lactose, é possível perceber que acontece uma sobreposição dos padrões de difração, mantendo inclusive o pico de maior intensidade do excipiente isolado, 19.9° (Tabela 25). Ou seja, o teste executado em raio-X, analisando amostras que não foram submetidas a nenhum tipo de estresse térmico, não detecta nenhum tipo de alteração da estrutura cristalina dos componentes da mistura. Porém, é preciso destacar que Marini e col. (2003) afirmam a sensibilidade superior das técnicas DSC e TG em comparação com o método DRX para detectar mudanças na mistura fármaco-excipiente. Por isso, não é possível ignorar a possibilidade de interação levantada anteriormente.

Tabela 25. Resultados obtidos do difratograma de raios X da Lactose monoidratada

Graus (2 θ)	I/I₀ (%)
12.4820	17
16.3790	23
18.8800	8
19.1060	35
19.5402	46
19.9519	100
20.8000	13
21.1735	26
22.7401	8
23.7213	15
25.5522	8
26.1636	5
27.4283	7
28.1533	4
28.4200	4
31.0160	5
31.3800	3
31.6200	4
33.1199	4
34.5420	5
34.8949	5
36.2066	4
36.8774	8
37.5200	8
37.7800	6
38.2055	6
38.5261	6
39.8205	3

5.4 FORMULAÇÕES PROPOSTAS

Em virtude dos resultados obtidos em DSC, TG e DRX, foi tomada a decisão de não utilizar a lactose nas formulações testadas, apesar desse adjuvante estar presente na formulação do medicamento referência. Outro adjuvante, também usado na fórmula do medicamento referência, a celulose, foi empregado em seu lugar como diluente principal.

Uma vez que há relatos de que o FDCA pode sofrer desidratação, prejudicando a estabilidade da forma farmacêutica (DOLDFIN e col., 1995), conforme já foi exposto no item 2.2.3.2, e em face da referida sensibilidade do fármaco à umidade (MORRIS; LANGE, 1998), foi feita a opção de usar o FDCA como diluente secundário e adjuvante de fluxo.

5.4.1 Piloto A

Assim, a primeira fórmula testada foi a seguinte:

Tabela 26. Fórmula do Piloto A

Matéria-prima	Massa (mg/comprimido)	Massa (%)	Massa total (g)
Olanzapina	2,5	1,79	2,5
Celulose microcristalina PH-102	84,3	60,21	84,3
Fosfato dicálcico anidro	49,0	35,00	49,0
Croscarmelose sódica	2,1	1,50	2,1
Dióxido de silício	0,7	0,50	0,7
Estearato de magnésio	1,4	1,00	1,4
Total	140	100	140

Ao longo da compressão, foi necessário aumentar o peso dos comprimidos, porque a dureza estava muito baixa mantendo-os com 140 mg e a regulagem da máquina compressora não pôde ser alterada, uma vez que a força aplicada para comprimir o pó já atingira seu valor máximo. Para conseguir dureza em torno de 6,0 kgf, foi necessário então aumentar o peso para 180 mg.

A análise do fluxo do pó resultou nos seguintes parâmetros:

Tabela 27. Ângulo de repouso e velocidade de fluxo do Piloto A

Ângulo de repouso (°)	Média	DP	Velocidade de fluxo (s/100 g)	Média	DP
36,2			26,6		
36,3	36,20	0,1000	24,3	25,93	1,4224
36,1			26,9		

Segundo a USP 30, o valor de ângulo de repouso encontrado corresponde a um fluxo razoável. Levando em conta a velocidade de escoamento e o comportamento observado em máquina compressora, o fluxo dessa formulação foi satisfatório.

A Tabela 28 permite observar que os valores médios da dureza e da espessura dos comprimidos ficaram dentro do esperado. Houve alguns valores individuais de dureza que ficaram fora do especificado (mínimo 6,0 kgf), mas o valor médio foi atingido sem DP alto. A variação de peso permitida pela Farmacopéia Brasileira 4^a ed., de $\pm 15,0\%$ para comprimidos revestidos de até 25,0 mg, também foi respeitada.

A friabilidade foi 0,002%, e a desintegração aconteceu em 13 segundos, também de acordo com o especificado pela Farmacopeia Brasileira 4^a ed.

Tabela 28. Valores de peso médio, dureza e espessura dos comprimidos do Piloto A

Valores	Peso (mg)	Dureza (kgf)	Espessura (mm)
1	180	7,6	3,69
2	179	6,3	3,66
3	181	6,4	3,73
4	178	5,4	3,63
5	180	6,5	3,71
6	178	7,4	3,63
7	178	5,6	3,69
8	180	5,5	3,71
9	180	7,0	3,64
10	178	7,4	3,71
11	179	5,8	3,70
12	179	7,8	3,67
13	182	7,5	3,66
14	178	7,4	3,70
15	178	7,0	3,63
16	179	6,0	3,72
17	178	5,9	3,70
18	182	5,6	3,66
19	182	6,0	3,68
20	181	5,1	3,67
Média	179,50	6,46	3,68
Limite inferior	178	5,1	3,63
Limite superior	182	7,8	3,73
DP	1,4690	0,8580	0,0314

Os resultados da análise do teor dessa formulação estão colocados na Tabela 32. A curva de calibração utilizada foi descrita no item 4.2, conforme método desenvolvido e validado no Laboratório FarmaTec.

O teor dos comprimidos, feito em triplicata. Os valores encontrados estão de acordo com a determinação da Farmacopéia Brasileira, que permite variação de até 15%, acima ou abaixo do valor declarado, para comprimidos revestidos com menos de 25,0 mg de dosagem.

Tabela 29. Teor dos comprimidos do Piloto A

Área (mAU/s)	Concentração (µg/mL)	Concentração (%)	Média (%)	DP
4499,7	47,4252	97,6811	97,0693	0,5304
4457,9	46,9880	96,7867		
4455,8	46,9661	96,7400		

A uniformidade de conteúdo dessa formulação também foi avaliada, como mostra a Tabela 30. Assim como os resultados do teor, esses também foram aprovados.

Tabela 30. Uniformidade de conteúdo dos comprimidos do Piloto A

	Peso (mg)	Área (mAU/s)	Concentração (µg/mL)	Concentração (%)	Média (%)	DP
1	182	4475,7	47,1742	98,4044		
2	181	4490,5	47,3290	98,0856		
3	178	4415,0	46,5393	94,8500		
4	182	4501,7	47,4462	98,9256		
5	181	4479,0	47,2087	97,7200	97,1522	4,0391
6	180	4524,0	47,6794	98,2256		
7	180	4659,9	49,1009	100,8544		
8	183	4574,0	48,2024	101,2122		
9	180	4446,2	46,8656	96,2656		
10	181	3984,8	42,0394	86,9789		

Antes da realização do perfil de dissolução, foi feita uma curva de calibração, usando padrão USP, diluindo o fármaco em HCl 0,1 mol/L, que é o próprio meio de dissolução. Foi feita uma varredura no espectrofotômetro para verificar o comprimento de onda de maior absorção, conforme a Figura 39.

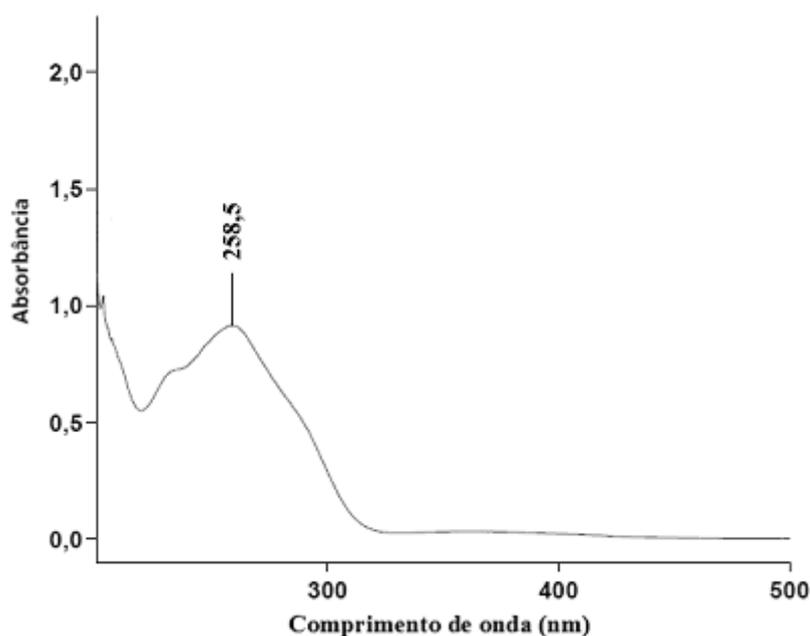


Figura 39. Varredura da solução de olanzapina dissolvida em HCl 0,1 mol/L

Como é possível perceber, o comprimento de onda de maior absorção nessa solução foi 258,5 nm. Então, foi usado o comprimento de onda de 259 nm para fazer as leituras da dissolução, de acordo com método anteriormente desenvolvido e validado no Laboratório FarmaTec. O Gráfico 5 mostra a curva resultante:

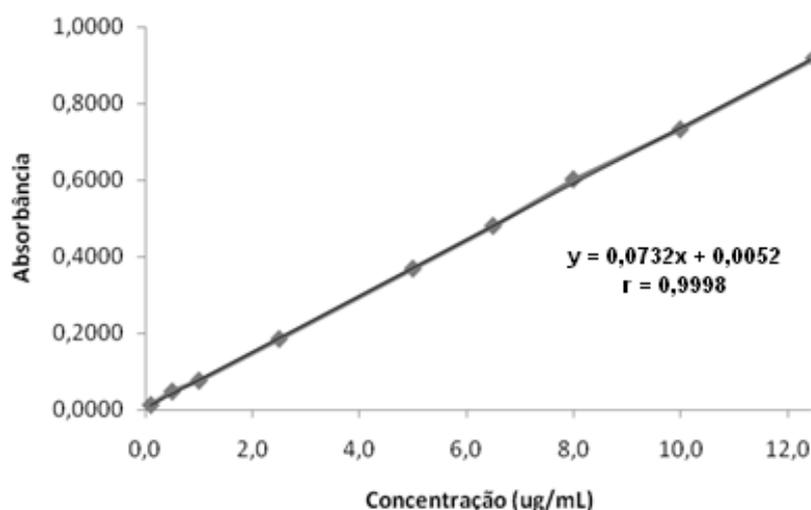


Gráfico 5. Curva de calibração das soluções de olanzapina preparadas a partir do padrão USP diluídas em HCl 0,1 mol/L

Segundo a Resolução 899/2003, o coeficiente de correlação obtido mostra a linearidade do método.

A Tabela 31 mostra os parâmetros que resultaram nesse Gráfico.

Tabela 31. Resultados da curva de calibração das soluções de olanzapina preparadas a partir do padrão USP diluídas em HCl 0,1 mol/L

Concentração (µg/mL)	Absorbância	Média	DP	DPR
0,1	0,0118 0,0118	0,0118	0,0000	0,0000
0,5	0,0469 0,0470	0,04695	0,0001	0,1506
1,0	0,0751 0,0754	0,07525	0,0002	0,2819
2,5	0,1845 0,1845	0,1845	0,0000	0,0000
5,0	0,3682 0,3682	0,3682	0,0000	0,0000
6,5	0,4799 0,4800	0,47995	0,0001	0,0147
8,0	0,5975 0,6015	0,5995	0,0028	0,4718
10,0	0,7318 0,7323	0,73205	0,0004	0,0483
12,5	0,9182 0,9176	0,9179	0,0004	0,0462

A seguir, foi feito o perfil de dissolução da formulação testada. Para avaliar esses resultados, foi feita uma comparação com o perfil de dissolução de um lote do medicamento Zyprexa® 2,5 mg comprimidos revestidos. Os resultados encontrados para esse lote estão na Tabela 32.

Tabela 32. Perfil de dissolução do lote A416200 do medicamento referência, mostrando a porcentagem dissolvida e o desvio padrão

Tempo (min)	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Cuba 4	Cuba 5	Cuba 6	Média (%)	DP
5	54,6	48,0	51,6	56,0	59,0	52,2	53,57	3,8271
10	93,0	88,4	87,4	88,3	92,3	89,4	89,80	2,3074
15	98,5	94,1	95,7	92,4	97,2	95,1	95,50	2,1753
20	100,1	94,7	96,6	93,2	116,2	97,1	99,65	8,4382
45	100,4	96,0	97,6	99,7	99,5	96,9	98,35	1,7627

Os valores expostos nessa Tabela foram colocados no Gráfico 6.

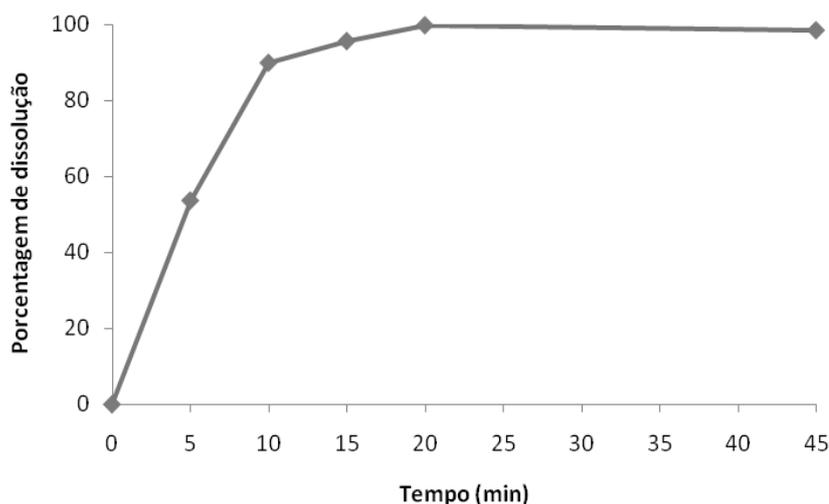


Gráfico 6. Perfil de dissolução do lote A416200 do medicamento referência

Os resultados do perfil de dissolução do Piloto A estão descritos na Tabela 33.

O valor de f_1 encontrado foi 9,8048. Como o valor máximo aceito para esse parâmetro é 15, segundo ele o perfil estaria aprovado em relação ao fator de diferença. Entretanto, o fator de semelhança não chega a 50, que é o valor mínimo aceito para aprovação do perfil de dissolução. Nesse caso, f_2 é igual a 46,2087. É importante levar em consideração que a comparação feita para os cálculos compreende o medicamento referência, revestido, e o medicamento teste, núcleo sem revestimento. Consequentemente, o primeiro ponto corresponde a uma porcentagem dissolvida muito diferente entre essas duas formas farmacêuticas. Portanto, esse critério não é adequado para reprovar o perfil de dissolução, levando em conta que o medicamento teste ainda será revestido.

Tabela 33. Perfil de dissolução do Piloto A

Tempo (min)	Cuba 1 (%)	Cuba 2 (%)	Cuba 3 (%)	Cuba 4 (%)	Cuba 5 (%)	Cuba 6 (%)	Média (%)	DP
5	78,9	81,5	84,1	82,0	66,3	78,5	78,5	5,5888
10	83,3	91,4	92,8	88,8	79,0	88,5	87,3	5,2041
15	83,9	94,1	93,4	91,5	90,8	92,6	91,1	3,6911
20	85,7	95,3	90,1	94,7	92,3	94,1	92,1	3,6309
45	83,8	95,1	93,6	95,0	95,5	96,3	93,2	4,7002

Como é possível ver, o primeiro ponto do perfil de dissolução no Gráfico 7, 5 minutos, ficou bastante acima do primeiro ponto do medicamento referência. Apesar de a comparação ter sido feita com o medicamento revestido, foi feita mais uma tentativa de diminuir a liberação do fármaco no meio de dissolução aos 5 minutos, reduzindo a concentração de desintegrante presente na fórmula.

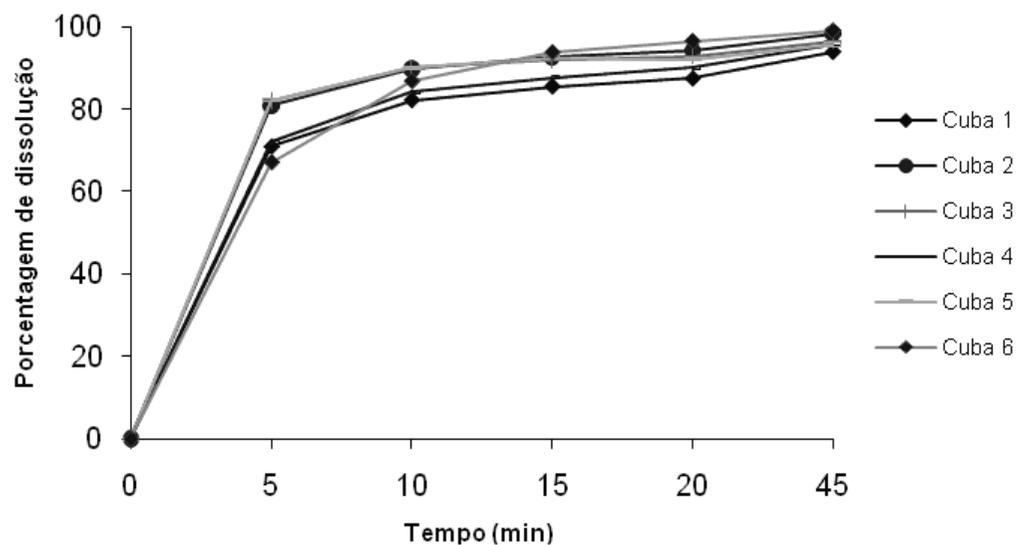


Gráfico 7. Perfil de dissolução do Piloto A

5.4.2 Piloto B

Como as concentrações do deslizante e do lubrificante foram mantidas idênticas às determinadas no Piloto A, não houve necessidade de realizar novo teste de ângulo de repouso e velocidade de fluxo. As concentrações dos adjuvantes dessa nova formulação estão descritas na Tabela 34. O desempenho do fluxo ao longo do processo de compressão, no Piloto B, foi satisfatório como para o Piloto A.

Tabela 34. Fórmula do Piloto B

Matéria-prima	Massa (mg/comprimido)	Massa (%)	Massa total (g)
Olanzapina	2,5	1,79	2,5
Celulose microcristalina PH-102	110,0	61,11	110,0
Fosfato dicálcico anidro	63,0	35,00	63,0
Croscarmelose sódica	1,8	1,00	1,8
Dióxido de silício	0,9	0,50	0,9
Estearato de magnésio	1,8	1,00	1,8
Total	180	100	180

Os resultados de peso médio, dureza e espessura dos comprimidos obtidos estão expostos na Tabela 35.

Tabela 35. Valores de peso médio, dureza e espessura dos comprimidos do Piloto B

Valores	Peso (mg)	Dureza (kgf)	Espessura (mm)
1	182	7,2	3,71
2	181	8,0	3,73
3	181	7,1	3,70
4	182	6,4	3,69
5	182	6,5	3,69
6	181	7,8	3,73
7	179	7,0	3,71
8	182	7,4	3,71
9	178	5,7	3,66
10	181	6,3	3,66
11	182	6,4	3,68
12	182	5,6	3,73
13	183	6,6	3,70
14	181	7,0	3,65
15	182	6,4	3,61
16	180	6,8	3,69
17	182	6,6	3,73
18	184	6,7	3,71
19	183	6,6	3,73
20	181	6,4	3,65
Média	181,45	6,73	3,69
Limite inferior	178	5,6	3,61
Limite superior	184	8,0	3,73
DP	1,3563	0,5973	0,0333

Os parâmetros colocados na Tabela 35 foram praticamente mantidos em relação ao Piloto A, porque não houve grande alteração na fórmula. Isso quer dizer que as especificações foram atingidas para todos os parâmetros.

A friabilidade foi 0,002%, e a desintegração aconteceu em 30 segundos. O aumento do tempo de desintegração era esperado, uma vez que a quantidade de croscarmelose sódica foi reduzida em relação ao teste anterior.

Os dados referentes ao teor estão na Tabela 36.

Tabela 36. Teor dos comprimidos do Piloto B

Área (mAU/s)	Concentração (µg/mL)	Concentração (%)	Média (%)	DP
3632,2	38,3513	101,58	100,23	1,1712
3556,7	37,5615	99,47		
3562,5	37,6222	99,64		

A uniformidade de conteúdo dessa formulação também foi avaliada, como mostra a Tabela 37.

Tabela 37. Uniformidade de conteúdo dos comprimidos do Piloto B

	Peso (mg)	Área (mAU/s)	Concentração (µg/mL)	Concentração (%)	Média (%)	DP
1	182	3428,4	36,2195	96,87	99,01	2,8428
2	183	3366,2	35,5689	95,97		
3	180	3590,9	37,9193	100,37		
4	181	3571,9	37,7205	100,34		
5	181	3529,0	37,2718	99,26		
6	181	3318,1	35,0658	93,23		
7	180	3566,5	37,6640	99,64		
8	181	3602,2	38,0375	101,12		
9	181	3664,2	38,6860	102,91		
10	180	3586,2	37,8701	100,35		

Tanto as análises de teor como as de uniformidade de conteúdo mostraram que o Piloto B atendeu às especificações determinadas pela Farmacopéia.

A Tabela 38 mostra os dados do perfil de dissolução do Piloto B. Foram calculados os valores de f_1 e f_2 , que corresponderam a 8,5189 e 48,6836, respectivamente. Assim, em comparação com o Piloto A, a diferença entre o Piloto B e o medicamento referência diminuiu e a semelhança aumenta. Isso acontece por causa da diminuição da liberação no primeiro ponto do perfil de dissolução, 5 minutos.

Tabela 38. Perfil de dissolução do Piloto B

Tempo (min)	Cuba 1 (%)	Cuba 2 (%)	Cuba 3 (%)	Cuba 4 (%)	Cuba 5 (%)	Cuba 6 (%)	Média (%)	DP
5	70,9	80,9	82,0	72,1	82,1	67,1	75,8	5,8397
10	82,2	89,8	90,0	84,2	90,1	86,7	87,2	3,3839
15	85,5	92,6	91,8	87,7	92,5	93,7	90,7	3,2519
20	87,5	94,2	92,8	90,0	92,1	96,4	92,2	3,1551
45	93,9	98,4	96,5	95,7	95,6	99,0	96,5	1,8788

A média dissolvida do primeiro ponto diminui de 78,5%, no Piloto A, para 75,8%, no Piloto B (Tabelas 33 e 38). Isso mostra a influência da concentração do desintegrante usado na fórmula, pois a diminuição da mesma causou impacto na liberação do fármaco, mais especificamente nos primeiros 5 minutos. O Gráfico 8 mostra que, no segundo ponto do perfil de dissolução, a liberação foi quase idêntica, 87,3% e 87,2%, respectivamente. A partir desse ponto, os resultados se mantiveram semelhantes. Porém, em virtude do valor calculado de f_2 , esse teste ainda não pôde ser considerado equivalente ao medicamento referência segundo O'Hara e colaboradores (1998).

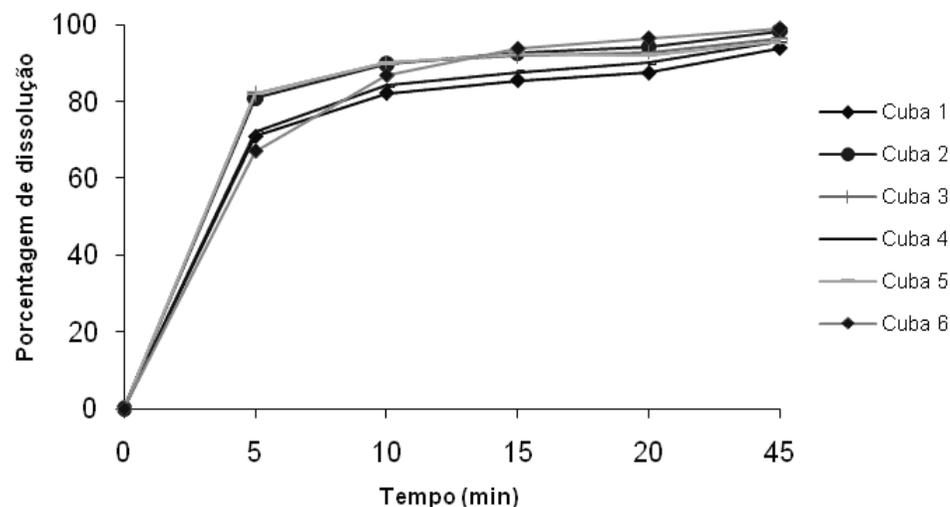


Gráfico 8. Perfil de dissolução do Piloto B

5.4.3 Piloto C

Essa fórmula foi testada para tentar mais uma vez reduzir a liberação de fármaco a partir da forma farmacêutica no primeiro ponto do perfil de dissolução. Como isso não foi conseguido quando a celulose microcristalina PH-102 era o diluente principal, mesmo reduzindo a concentração de desintegrante, foi feita a tentativa de inverter a proporção dos diluentes usados na fórmula, aumentando a quantidade de fosfato dicálcico anidro, como mostra a Tabela 39.

Tabela 39. Fórmula do Piloto C

Matéria-prima	Massa (mg/comprimido)	Massa (%)	Massa total (g)
Olanzapina	2,5	1,79	2,5
Celulose microcristalina PH-102	54,0	30,00	54,0
Fosfato dicálcico anidro	119,0	66,11	119,0
Croscarmelose sódica	1,8	1,00	1,8
Dióxido de silício	0,9	0,50	0,9
Estearato de magnésio	1,8	1,00	1,8
Total	180	100	180

Isso foi feito porque, conforme dito anteriormente, a celulose microcristalina absorve água facilmente, o que possui efeitos favoráveis para a liberação de substâncias terapêuticas a partir de comprimidos (EMSHANOVA, 2008). Como o FDCA é insolúvel em água, era esperado que a liberação da OLZ fosse um pouco mais demorada.

A análise do fluxo do pó resultou nos seguintes parâmetros (Tabela 40):

Tabela 40. Ângulo de repouso e velocidade de fluxo do Piloto C

Ângulo de repouso (°)	Média	Desvio padrão	Velocidade de fluxo (s/100 g)	Média	Desvio padrão
33,2			20,1		
36,8	34,20	2,2716	21,1	20,67	0,5132
32,6			20,8		

Analisando os dados do ângulo de repouso da Tabela 40, percebe-se que o fluxo melhora de “razoável” para “bom”, segundo a USP 30. Essa diferença pôde ser percebida na compressora, pois ao longo do processo de compressão foi possível observar que o fluxo do pó apresentou melhora em relação aos testes feitos anteriormente. A velocidade de fluxo também demonstra isso.

Os resultados de peso médio, dureza e espessura dos comprimidos obtidos estão expostos na Tabela 41.

Tabela 41. Valores de peso médio, dureza e espessura dos comprimidos do Piloto C

Valores	Peso (mg)	Dureza (kgf)	Espessura (mm)
1	177	3,4	3,66
2	177	4,1	3,63
3	202	3,7	3,64
4	198	3,0	3,65
5	187	3,2	3,61
6	175	4,3	3,64
7	173	3,9	4,64
8	203	3,6	3,69
9	195	4,1	3,64
10	181	4,0	3,71
11	179	3,7	3,60
12	176	5,5	3,65
13	197	4,6	3,74
14	176	3,7	3,63
15	175	4,2	3,63
16	176	3,9	3,68
17	175	3,8	3,63
18	176	3,3	3,68
19	175	4,3	3,68
20	195	4,9	3,65
Média	183,4	3,96	3,70
Limite inferior	173	3,0	3,60
Limite superior	203	5,5	3,74
DP	10,5800	0,5897	0,2289

O peso médio está de acordo com o esperado, porém, o desvio relacionado a ele é bastante alto, refletindo algo que foi verificado ao longo do processo de compressão. No caso do Piloto C, foi mais difícil regular a máquina compressora por causa da variação de peso que aconteceu durante o processo. Os valores de dureza dos comprimidos também caíram em relação aos testes anteriores.

A friabilidade foi 0,005%, e a desintegração aconteceu em 27 segundos.

A Tabela 42 mostra os resultados da análise de teor.

Tabela 42. Teor dos comprimidos do Piloto C

Área (mAU/s)	Concentração (µg/mL)	Concentração (%)	Média (%)	DP
3472,6	36,6819	97,15	92,46	10,7205
2860,4	30,2783	80,19		
3576,8	37,7718	100,03		

Os dados da Tabela 42 mostram que o teor dos comprimidos do Piloto C ficou abaixo do resultado encontrado para o Piloto B, o que pode ser atribuído à grande variação de peso já discutida.

A uniformidade de conteúdo dessa formulação também foi avaliada, como mostra a Tabela 43.

Tabela 43. Uniformidade de conteúdo dos comprimidos do Piloto C

	Peso (mg)	Área (mAU/s)	Concentração (µg/mL)	Concentração (%)	Média (%)	DP
1	200	3585,7	37,8649	111,64		
2	177	3419,2	36,1233	93,80		
3	177	3471,3	36,6683	95,71		
4	200	3463,5	36,5867	107,44		
5	198	3763,5	39,7246	115,66	105,34	11,2385
6	186	3636,3	38,3941	105,29		
7	176	3352,8	35,4288	91,53		
8	176	3391,6	35,8346	93,01		
9	199	3806,8	40,1776	117,57		
10	203	3867,2	40,8093	121,70		

Esses resultados refletem a grande variação do teor dessa formulação. Apesar de a média da uniformidade de conteúdo atingir quase 105,34%, o desvio padrão entre os dez comprimidos analisados foi bastante alto.

Em relação ao perfil de dissolução, conforme esperado, o primeiro ponto apresentou menor taxa de liberação do fármaco, como se pode ver no Gráfico 9.

A Tabela 44 mostra os dados do perfil de dissolução do Piloto C. Foram calculados os valores de f_1 e f_2 , que corresponderam a 8,6338 e 52,6205, respectivamente. Em comparação com os dois testes anteriores, A e B, a semelhança com o medicamento referência aumenta, chegando a ultrapassar o limite mínimo. Considerando esses parâmetros, o Piloto C estaria aprovado e seria a melhor opção para o revestimento.

Tabela 44. Perfil de dissolução do Piloto C

Tempo (min)	Cuba 1 (%)	Cuba 2 (%)	Cuba 3 (%)	Cuba 4 (%)	Cuba 5 (%)	Cuba 6 (%)	Média (%)	DP
5	65,9	71,4	72,0	69,1	71,9	68,4	69,8	2,0722
10	75,7	83,5	83,9	83,8	85,1	82,3	82,4	3,4100
15	81,5	90,3	91,1	90,3	91,3	90,5	89,2	3,7995
20	85,7	92,9	94,1	94,3	94,7	93,9	92,6	3,4377
45	91,5	96,3	96,9	97,6	95,8	97,3	95,9	2,2367

O primeiro ponto do perfil de dissolução está mais próximo do comprimido revestido de referência, mas em função da grande variação de peso, teor e uniformidade, e da baixa dureza, testes posteriores com o Piloto C foram descartados. O perfil de dissolução está representado no Gráfico 9.

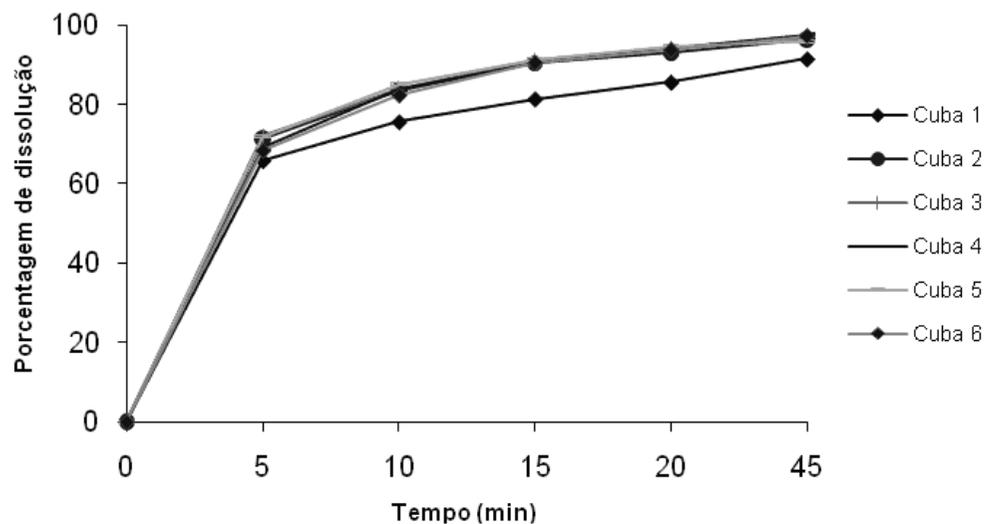


Gráfico 9. Perfil de dissolução do Piloto C

Foi feita uma sobreposição do perfil de dissolução das três formulações acima e do medicamento de referência, que resultou no seguinte Gráfico:

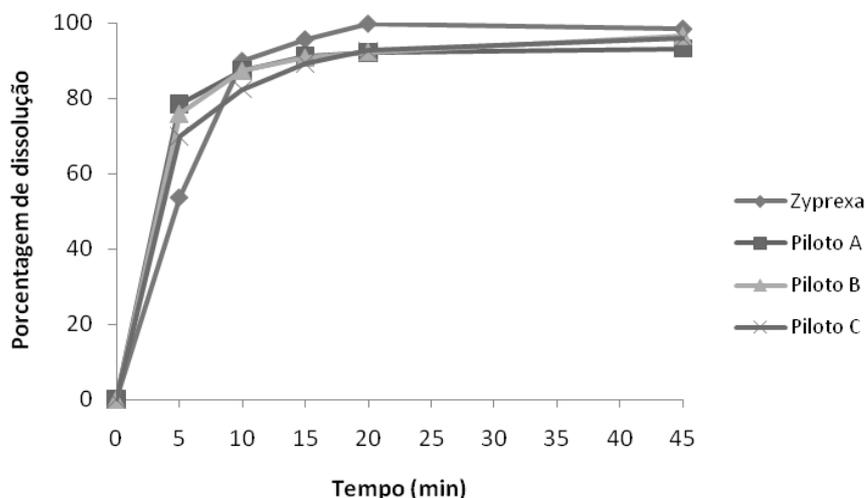


Gráfico 10. Comparação do perfil de dissolução das formulações teste e medicamento de referência

O Gráfico permite visualizar melhor a diferença do perfil de liberação da OLZ em 5 minutos quando são comparadas as formulações teste e o medicamento referência. Assim, foi necessário reduzir a porcentagem dissolvida do fármaco no primeiro ponto do perfil de dissolução através do revestimento dos comprimidos. A fórmula escolhida para ser revestida foi o Piloto B, em virtude dos resultados discutidos.

Antes de dar continuidade ao desenvolvimento farmacotécnico, foi feito teste em TG/DTG do Piloto B para que os mesmos fossem comparados com os resultados obtidos com as curvas do medicamento referência (Figura 40).

Como é possível perceber, houve um evento principal de perda de massa em cada amostra, sendo que ele se iniciou em torno de 200°C na amostra contendo Zyprexa® e após os 300°C quando o Piloto B foi testado, após compressão. Isso quer dizer que a formulação teste do núcleo permaneceu estável após o estresse mecânico sofrido por essa combinação entre o fármaco e os adjuvantes.

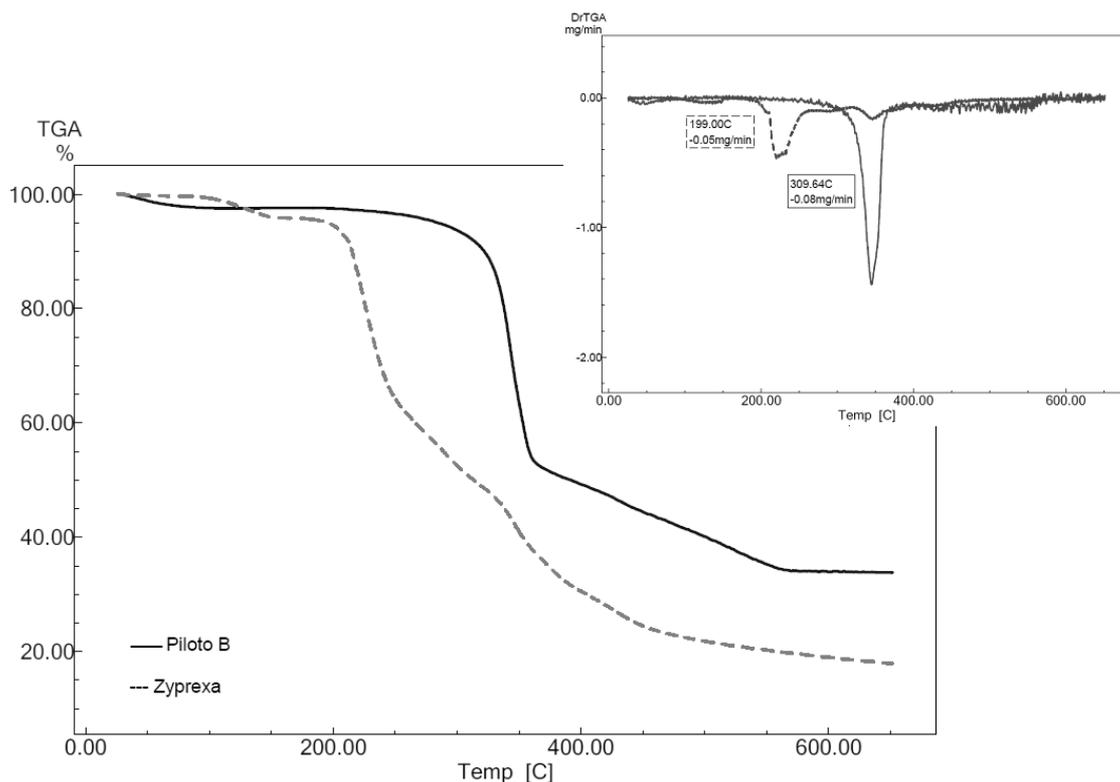


Figura 40. Curvas TG/DTG obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das amostras de Piloto B e Zyprexa[®], com massa de amostra de aprox. 6 mg

5.5 REVESTIMENTO DO PILOTO B

5.5.1 Piloto B1

A fórmula inicial testada para o revestimento, chamada B1, continha Opadry YS-1-7006[®], glicerina, dióxido de titânio e talco. A concentração da suspensão de sólidos (Opadry[®] e dióxido de titânio) foi de 9,0%.

A variação de peso, dureza e espessura dos comprimidos estão dispostas na Tabela 45.

Assim, o ganho de peso dos comprimidos foi de quase 7,5%, em relação ao peso médio do Piloto B, 181,45 mg. Porém, o desvio padrão associado ao peso médio foi maior que 7,0. Isso ocorreu em virtude do tipo de processo empregado no revestimento. Por ser feito em pequena escala, o sistema é aberto, o que acaba ocasionando dificuldades de uniformizar a aplicação da suspensão preparada sobre os comprimidos.

O tempo de desintegração desses comprimidos foi de 1 minuto e 19 segundos, ou seja, esse filme de revestimento teoricamente deveria diminuir a liberação do fármaco no primeiro ponto do perfil de dissolução, pois a desintegração do núcleo aconteceu em tempo menor.

Tabela 45. Valores de peso médio, dureza e espessura dos comprimidos do Piloto B1

Valores	Peso (mg)	Dureza (kgf)	Espessura (mm)
1	188	8,4	3,99
2	188	6,7	3,92
3	187	7,1	3,87
4	187	6,4	3,89
5	199	6,5	3,87
6	210	6,7	3,81
7	192	7,0	3,91
8	206	6,3	4,03
9	189	8,2	3,87
10	192	6,3	3,99
11	193	5,3	3,81
12	193	5,6	3,82
13	205	6,6	3,87
14	192	7,7	3,81
15	191	6,4	3,87
16	198	5,9	3,83
17	196	6,6	3,90
18	188	6,7	3,96
19	200	6,6	4,00
20	205	6,4	3,97
Média	194,95	6,67	3,90
Limite inferior	187	5,3	3,81
Limite superior	210	8,4	4,03
DP	7,1043	0,7554	0,0697

O perfil de dissolução desses comprimidos revestidos está descrito na Tabela 46. Diferentemente do que era esperado, o filme formado sobre os comprimidos não reduziu a liberação do fármaco em 5 minutos. Pelo contrário, houve um pequeno aumento da quantidade de fármaco presente no meio de dissolução nesse primeiro ponto do perfil, inclusive com alto desvio padrão quando se faz a comparação entre as cubas. Isso aconteceu por causa da alta variação de peso dos comprimidos, que fez com que eles desintegrassem de forma diferente na cuba.

A Tabela 38 mostra 75,8% de OLZ no meio em 5 minutos, enquanto que quando o Piloto B1 foi testado essa quantidade aumentou para 80,9%.

Tabela 46. Perfil de dissolução do Piloto B1

Tempo (min)	Cuba 1 (%)	Cuba 2 (%)	Cuba 3 (%)	Cuba 4 (%)	Cuba 5 (%)	Cuba 6 (%)	Média (%)	DP
5	91,9	84,3	80,2	74,4	75,7	78,6	80,9	6,2230
10	93,0	91,4	87,7	88,7	87,0	91,2	89,8	2,3553
15	86,3	93,2	89,6	92,6	90,1	94,7	91,1	3,0460
20	86,3	93,9	89,9	94,7	91,8	95,8	92,1	3,5527
45	96,8	97,5	92,9	97,7	95,3	99,6	96,6	2,2870

A liberação de OLZ em 5 minutos foi maior possivelmente devido à presença da glicerina, usada como plastificante, e à solubilidade do polímero opadry® em água. Isso pode ter tornado a dissolução do fármaco no meio mais fácil. O Gráfico 11 apresenta o perfil de dissolução do Piloto B1.

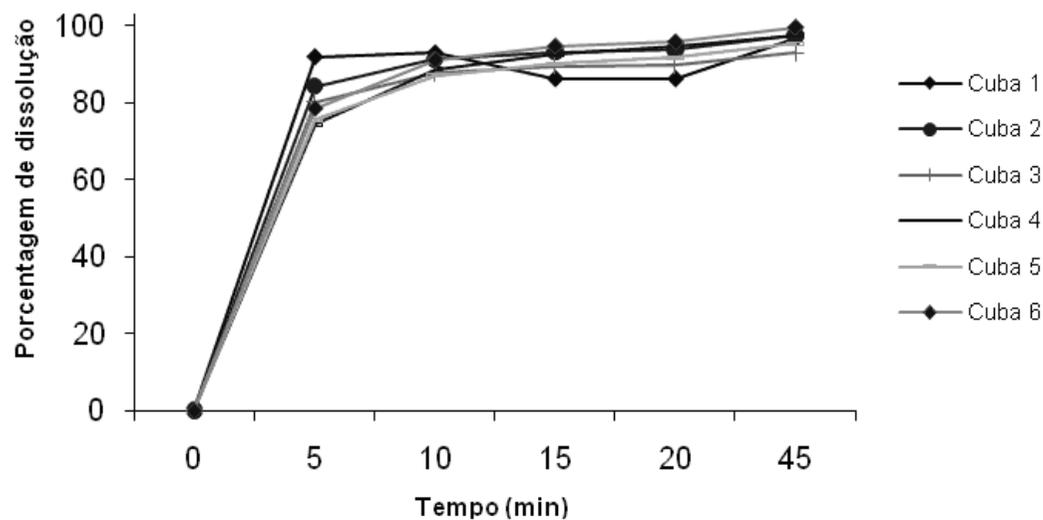


Gráfico 11. Perfil de dissolução do Piloto B1

Por causa desses resultados, foi feita a tentativa de retirar a glicerina da formulação e usar outro tipo de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) na suspensão de revestimento, o Methocel K4MPR[®], por ser um polímero com a característica de retardar a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica.

5.5.2 Piloto B2

Essa nova suspensão continha, então, opadry[®], methocel[®], dióxido de titânio e talco. A concentração da suspensão de sólidos (opadry[®], methocel[®] e dióxido de titânio) foi de 12,0%. Essa diferença de 3,0% a mais de sólidos em relação ao teste anterior foi tentada por causa do aumento da liberação do fármaco no primeiro ponto na formulação B2. A Tabela 47 mostra os resultados de alguns testes físicos feitos a partir dessa forma farmacêutica.

Tabela 47. Valores de peso médio, dureza e espessura dos comprimidos do Piloto B2

Valores	Peso (mg)	Dureza (kgf)	Espessura (mm)
1	182	7,0	3,77
2	183	8,0	3,74
3	180	8,8	3,74
4	186	10,4	3,77
5	181	8,2	3,78
6	184	9,0	3,68
7	183	10,9	3,80
8	185	5,3	3,75
9	185	7,2	3,78
10	183	6,3	3,73
11	184	7,5	3,73
12	180	6,5	3,71
13	193	7,8	3,74
14	180	7,2	3,80
15	192	8,9	3,81
16	181	8,9	3,78
17	185	7,8	3,76
18	180	11,7	3,76
19	189	8,8	3,76
20	187	8,2	3,73
Média	184,15	8,22	3,76
Limite inferior	180	5,3	3,68
Limite superior	193	11,7	3,81
DP	3,8013	1,5545	0,0322

O ganho de peso real foi de 1,45%. O tempo de desintegração dos comprimidos foi 3 minutos e 25 segundos.

O perfil de dissolução desses comprimidos revestidos está descrito na Tabela 48.

Tabela 48. Perfil de dissolução do Piloto B2

Tempo (min)	Cuba 1 (%)	Cuba 2 (%)	Cuba 3 (%)	Cuba 4 (%)	Cuba 5 (%)	Cuba 6 (%)	Média (%)	DP
5	28,2	20,7	38,6	26,0	26,3	24,0	27,3	5,1814
10	47,4	37,2	54,8	45,8	52,1	49,7	47,9	6,1183
15	60,3	47,5	62,8	63,2	68,4	63,2	60,9	7,0955
20	70,0	55,2	69,4	71,6	78,3	71,6	69,3	7,6478
45	88,1	81,7	85,4	90,6	94,5	89,9	88,4	4,4285

A Tabela mostra que a quantidade de methocel[®] utilizada retardou muito a liberação da OLZ, tanto que a concentração do último ponto da dissolução não chegou a 90%. Isso está de acordo com o que ocorreu nas cubas do dissolutor, pois os comprimidos testados não chegaram a desintegrar, apenas incharam. O Gráfico 12 mostra esse perfil de dissolução, evidenciando a grande variação que acontece na liberação do fármaco em cubas diferentes.

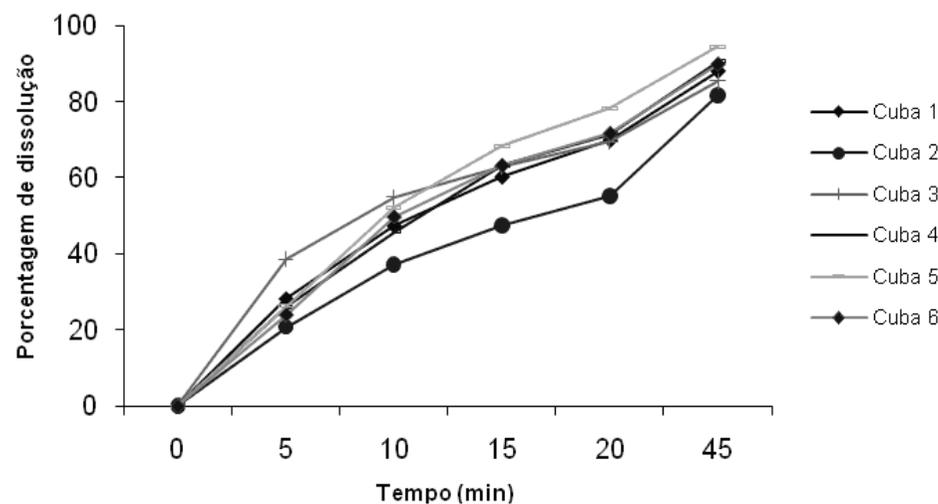


Gráfico 12. Perfil de dissolução do Piloto B2

Apesar de o ganho de peso dos comprimidos do Piloto B2 ter sido menor que o observado para o Piloto B1, assim como ocorreu com a espessura média, a liberação do fármaco aconteceu de maneira gradual, abaixo das quantidades desejadas. Isso mostrou que a presença do methocel[®] na formulação foi importante e pode controlar o tempo de dissolução da OLZ no meio a partir da forma farmacêutica.

Assim, foi feita uma nova tentativa, de reduzir a concentração de methocel[®] da suspensão de sólidos permitindo que os comprimidos desintegram na cuba e liberassem seu conteúdo total, chegando ao perfil desejado.

5.5.3 Piloto B3

A fórmula usada no revestimento continha opadry[®], methocel[®], dióxido de titânio e talco, com concentração de sólidos (opadry[®], methocel[®] e dióxido de titânio) de 10,0%, por causa da redução da quantidade de opadry[®] e de methocel[®] em comparação com o teste anterior. A Tabela 49 mostra os parâmetros obtidos após esse processo de revestimento.

Tabela 49. Valores de peso médio, dureza e espessura dos comprimidos do Piloto B3

Valores	Peso (mg)	Dureza (kgf)	Espessura (mm)
1	189	6,0	4,01
2	191	8,8	3,81
3	193	7,5	4,03
4	188	6,7	4,07
5	189	7,4	4,09
6	189	6,5	4,01
7	187	9,1	4,02
8	186	6,2	4,03
9	186	6,7	4,05
10	190	5,8	3,98
11	185	8,3	4,02
12	193	6,5	4,02
13	189	7,8	4,02
14	191	7,2	4,03
15	199	8,5	4,05
16	188	7,1	3,97
17	186	7,0	4,08
18	187	6,5	4,01
19	190	8,8	4,03
20	188	8,2	4,05
Média	189,2	7,33	4,02
Limite inferior	185	5,8	3,81
Limite superior	199	9,1	4,09
DP	3,2053	1,0053	0,0574

O ganho de peso real foi de 4,3% e os comprimidos desintegraram em 1:53 minutos.

A Tabela 50 mostra o perfil de dissolução do Piloto B3.

Tabela 50. Perfil de dissolução do Piloto B3

Tempo (min)	Cuba 1 (%)	Cuba 2 (%)	Cuba 3 (%)	Cuba 4 (%)	Cuba 5 (%)	Cuba 6 (%)	Média (%)	DP
5	61,5	52,5	54,2	58,2	41,9	58,6	54,5	6,1184
10	93,4	92,2	88,2	86,2	92,2	90,3	90,4	2,7809
15	94,5	95,3	94,3	91,1	98,4	93,8	94,6	2,3700
20	95,5	96,1	95,2	93,1	99,2	95,4	95,7	1,9896
45	97,3	98,8	97,9	94,9	101,2	97,7	97,9	2,0521

Esse perfil de dissolução mostra liberação do fármaco semelhante à do medicamento referência, uma vez que os fatores f_1 e f_2 (1,56 e 83,51, respectivamente) correspondem ao especificado. O Gráfico 13 mostra o perfil de dissolução obtido a partir dessa formulação em cada uma das cubas. A variação alta das porcentagens dissolvidas em 5 minutos pode ser devida ao tipo de sistema usado no revestimento, como já discutido.

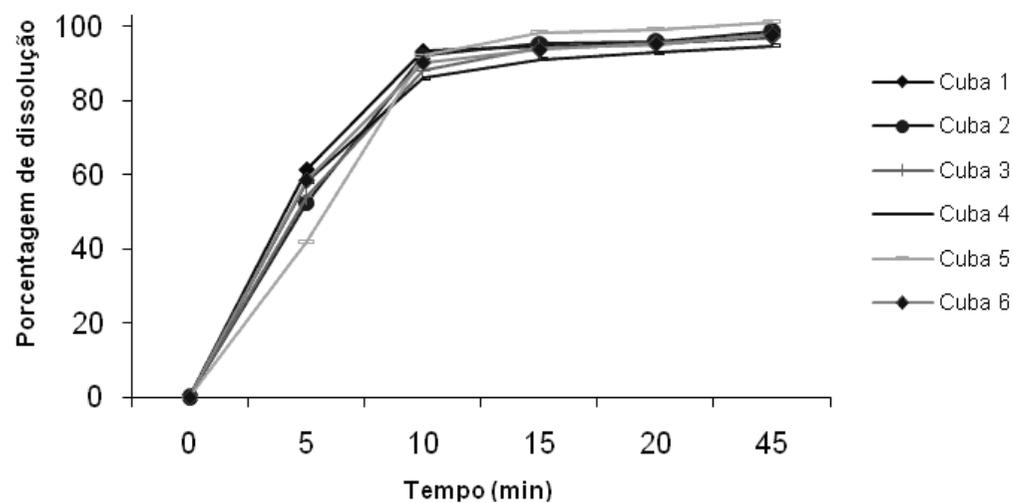


Gráfico 13. Perfil de dissolução do Piloto B3

O Gráfico 14 permite visualizar melhor como esse último teste foi o único que permitiu uma liberação semelhante do fármaco em comparação com as taxas verificadas para o medicamento referência.

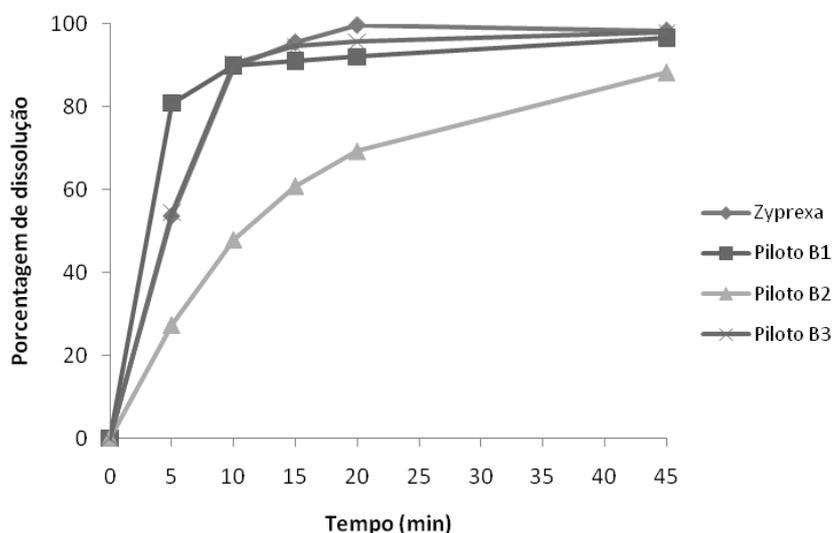


Gráfico 14. Perfil de dissolução dos Pilotos B1, B2 e B3 e do medicamento de referência

Por isso, foram feitos testes de teor e uniformidade de conteúdo desse último teste descrito, como mostram as Tabelas 51 e 52.

Tabela 51. Teor dos comprimidos do Piloto B3

Área (mAU/s)	Concentração (µg/mL)	Concentração (%)	Média (%)	DP
3419,8	36,8746	97,66	97,76	1,2639
3469,5	37,4117	99,08		
3381,4	36,4596	96,56		

Os dados da Tabela 51 mostram que o teor dos comprimidos do Piloto B3 foi semelhante ao que foi encontrado para o Piloto B, conforme o esperado.

Na Tabela 52, os resultados do teste de uniformidade de conteúdo também mostram valores dentro do esperado e de acordo com o especificado.

Tabela 52. Uniformidade de conteúdo dos comprimidos do Piloto B3

	Peso (mg)	Área (mAU/s)	Concentração (µg/mL)	Concentração (%)	Média (%)	DP
1	189	3496,0	37,6981	99,84		
2	189	3467,9	37,3944	99,03		
3	187	3466,1	37,3749	98,98		
4	186	3436,9	37,0594	98,14		
5	198	3681,5	39,7027	105,15	99,93	2,8263
6	190	3547,6	38,2557	101,31		
7	186	3479,9	37,5241	99,37		
8	185	3435,7	37,0464	98,11		
9	185	3346,4	36,0814	95,55		
10	195	3634,9	39,1991	103,81		

Após os testes, considerando a formulação B3 como melhor opção de filme de revestimento, foi feito um teste em DSC no sentido de comparar a curva do medicamento teste com a curva do medicamento referência.

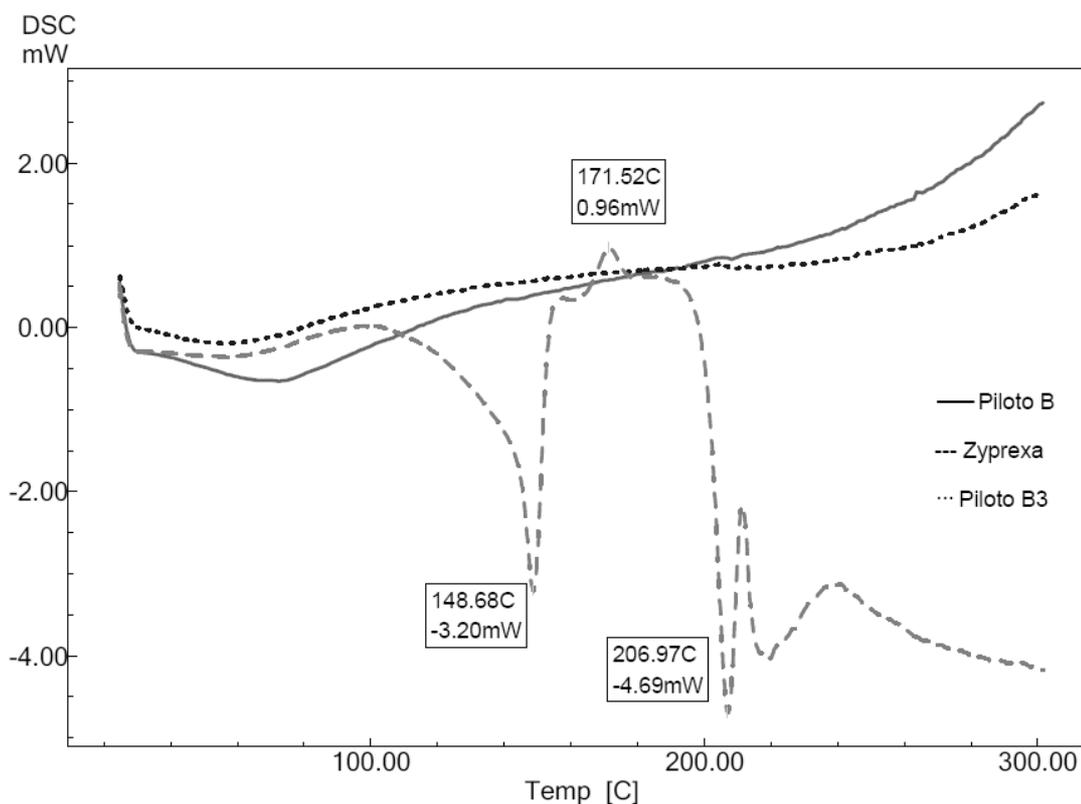


Figura 41. Curvas DSC obtidas a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) das amostras de Piloto B, Piloto B3 e Zyprexa[®], com massa de amostra de aprox. 2 mg

As curvas DSC dos dois testes, B e B3, foram semelhantes, não aparecendo nenhum evento térmico característico na faixa de temperatura avaliada. Isso acontece possivelmente por causa da predominância dos adjuvantes celulose e FDCA, que juntos totalizam mais de

90% da forma farmacêutica. As curvas DSC da celulose (Figura 12) e do FDCA (Figura 22) também não mostraram nenhum evento térmico. A quantidade de OLZ por comprimido é menor que 2,0%, portanto, não apareceu seu pico de fusão.

O mesmo ocorre na curva DSC do medicamento referência, por causa da baixa concentração de fármaco na mistura. Nesse caso, o excipiente predominante na formulação é a lactose monoidratada, que totaliza mais de 70% da forma farmacêutica, conforme declara a bula. Assim, a curva DSC obtida apresentou os eventos de desidratação, transição cristalina e fusão da lactose monoidratada. Como foi visto na mistura binária desse adjuvante com a OLZ, houve redução da temperatura do pico de fusão da lactose.

Por causa da ausência do pico do fármaco, não é possível analisar através do DSC se acontece algum tipo de interação prejudicial na forma farmacêutica. Isso pôde ser feito apenas através da análise do perfil de perda de massa, em TG, conforme já mostrado na Figura 40.

6 CONCLUSÕES

- ✓ Os resultados obtidos em DSC, TG e em difratometria de raios X a partir de amostras do fármaco permitiram a identificação da matéria-prima adquirida como a forma anidra mais estável da olanzapina;
- ✓ O fármaco demonstrou ser mais solúvel em HCl 0,1 mol/L em comparação com os outros meios testados. Nesse meio, o fármaco atingiu a concentração de 20,62 mg/mL, sem que fosse atingida a saturação;
- ✓ A OLZ atingiu a saturação em dois meios de pH ácido, pH 2,5 (2,02 mg/mL) e em pH 4,5 (5,19 mg/mL);
- ✓ A solubilidade em tampão pH 6,8 aumentou e em tampão pH 4,5 se manteve estável ao longo do tempo, chegando a 221,45 µg/mL e 79,06 µg/mL, respectivamente, em 48h. A diferença entre as concentrações atingidas nessas soluções e nas anteriores, com valores de pH ácidos, mostra que a solubilidade da OLZ é dependente do pH, sendo o fármaco mais solúvel em meios ácidos;
- ✓ Em água, foi encontrada a menor solubilidade dentre todos os meios testados, apenas 48,87 µg/mL;
- ✓ Quando testados em mistura física com a OLZ, não foi observada evidência de interação com os seguintes excipientes: amido de milho, celulose microcristalina PH-101, celulose microcristalina PH-102, croscarmelose sódica, crospovidona, dióxido de titânio e fosfato dicálcico anidro;
- ✓ As curvas TG/DTG dos adjuvantes estearato de magnésio, etilcelulose, lauril sulfato de sódio, fosfato dicálcico dihidratado e opadry YS-1-7006[®] não confirmaram o indício de incompatibilidade apontado pelas curvas DSC. Existe, porém, evidência de interação no estado sólido da OLZ com a etilcelulose e o opadry YS-1-7006[®];
- ✓ A interação já apontada por outros autores entre OLZ e PEG foi verificada por ensaio em DSC. Essa técnica, isoladamente, não permite afirmar que haja interação danosa entre o fármaco e esse adjuvante;
- ✓ Em curvas DSC e TG/DTG foram observados indícios de interação da OLZ com o dióxido de silício e os dois tipos de lactose testados, 22AN[®] e monoidratada. O teste de difração de raios X, feito com a lactose monoidratada, não mostrou alteração da estrutura cristalina sob as condições testadas. Porém, é preciso considerar os resultados apontados pelas técnicas de

análise térmica usadas, porque as técnicas de análise térmica utilizadas são mais sensíveis do que a difração de raios-X para detectar incompatibilidades;

- ✓ Usando como diluentes a celulose microcristalina PH-102, em maior quantidade, e o fosfato dicálcico anidro (Pilotos A e B), os parâmetros testados atingiram os requerimentos;
- ✓ Quando a proporção entre os dois diluentes foi alterada e o fosfato dicálcico anidro passou a ser o diluente principal, os fatores de diferença e similaridade ficaram dentro do especificado, mas o peso apresentou desvio alto e a dureza ficou abaixo de 4,0 kgf;
- ✓ O Piloto B foi, por isso, a formulação selecionada para o revestimento, apesar de seu fator de similaridade em relação ao medicamento referência estar abaixo do especificado. A variação de peso dos comprimidos dessa formulação foi pequena e a dureza média, 6,73 kgf, possibilitou o revestimento desses núcleos;
- ✓ A formulação B3, cuja suspensão de revestimento tinha concentração de sólidos de 10%, permitiu atingir o perfil de liberação desejado do fármaco no meio de dissolução. Os polímeros usados foram opadry[®] e methocel[®], enquanto o dióxido de titânio era o opacificante. Esta foi a formulação considerada equivalente ao medicamento referência, de acordo com os parâmetros f_1 e f_2 e através das análises físico-químicas realizadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AALTONEN, J.; RANTANEN, J.; SIIRIA, S.; KARJALAINEN, M.; JORGENSEN, A.; LAITINEN, N.; SAVOLAINEN, M.; SEITAVUOPIO, P.; LOUHI-KULTANEN, M.; YLIRUUSI, J. Polymorph Screening Using Near-Infrared Spectroscopy. **Analytical Chemistry**; v. 75 (19); p. 5267-5273, 2003.

ARAÚJO, A. A. S.; STORPIRTIS, S.; MERCURI, L. P.; CARVALHO, F. M. S.; dos SANTOS FILHO, M.; MATOS, J. R. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 260, p. 303–314, 2003.

BAERTSCHI, S. W.; BRUNNER, H.; BUNNELL, C. A.; COOKE, G. G.; DISEROAD, B.; DORMAN, D. E.; JANSEN, P. J.; KEMP, C. A. J.; MAPLE, S. R.; McCUNE, K. A.; SPEAKMAN, J. L. Isolation, identification, and synthesis of two oxidative degradation products of olanzapine (LY170053) in solid oral formulations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, p. 883–892, 2008.

BAJDIK, J.; BÖLCSKEI, E.; KELEMEN, A.; PINTYE-HÓDI, K. Rapid method to study the sedimentation of a pigment suspension prepared for coating fluids. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 44, p. 1159–1162, 2007.

BALBACH, S.; KORN, C. Pharmaceutical evaluation of early development candidates “the 100 mg-approach”. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 275, p. 1–12, 2004.

BALESTRIERI, F.; MAGRI, A. D.; MAGRI, A. L.; MARINI, D.; SACCHINI, A. Application of differential scanning calorimetry to the study of drug-excipient compatibility. **Thermochimica Acta**, v. 285, p. 337-345, 1996.

BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v. I, cap. 6, 2001.

BARRETO, L. C. L. S.; CUNHA-FILHO; M. S. S. Excipientes co-processados para compressão direta de comprimidos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 2, p. 304-312, 2009.

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**, v. 97, p. 729–733, 2009.

BHATTACHAR, S. N.; HEDDEN, D. B.; OLSOFSKY, A. M.; QU, X.; HSIEH, W-Y.; CANTER, K. G. Evaluation of the vibratory feeder method for assessment of powder flow properties. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 269, p. 385–392, 2004.

BITTER, I; DOSSENBACH, M. R. K.; BROOK, S.; FELDMAN, P. D.; METCALFE, S.; GAGIANO, C. A.; FÜREDI, J.; BARTKO, G.; JANKA, Z.; BANKI, C. M.; KOVACS, G.; BREIER, A. Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 28, p. 173– 180, 2004.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 57, de 18 de novembro de 2009. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. D.O.U. 17 de novembro de 2009.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n° 391, 9 de agosto de 1999. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. D.O.U. 1999.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n° 893, 29 de maio de 2003. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. D.O.U. 2003.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n° 899, 29 de março de 2003. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. D.O.U., 02 de junho de 2003.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**, 4 ed., São Paulo: Atheneu, 2005.

BOWE, K. E. Recent advances in sugar-based excipients. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 1, n. 4, p. 166-173, 1998.

BYRN, S. R.; XU, W.; NEWMAN, A. W. Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: formulation implications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 115–136, 2001.

CALLAGHAN, J. T.; BERGSTROM, R. F.; PTAK, L. R.; BEASLEY, C. M. Olanzapine: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, **Clinical Pharmacokinetics**, v. 37, p. 177–193, 1999.

CALLIGARO, D. O.; FAIRHURST, J.; HOTTEN, T. M.; MOORE, N. A.; TUPPER, D. E. The synthesis and biological activity of some known and putative metabolites of the atypical antipsychotic agent olanzapine (LY170053). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 7 (1), p. 25-30, 1997.

CHENG, W. N.; WANG, S. L.; LIN, S. Y. Solid-state interaction study on the captopril/lubricants systems accelerated by grinding process. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 69, p. 1007–1016, 2008.

CLAS, Sophie-Dorothee; DALTON, Chad R.; HANCOCK, Bruno C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 2, n. 8, p. 311-320, 1999.

COSTA, I. M. **Estudo de pré-formulação com o composto polifenólico quercetina**. 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/5462/000471200.pdf?sequence=1>. Acesso em: 01 jun. 2009.

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

DERRY, S.; MOORE, R. A. Atypical antipsychotics in bipolar disorder: systematic review of randomised trials. **BioMed Central Psychiatry**, v. 7, n. 40, 2007. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/7/40/prepub>. Acesso em 01 dez. 2008.

DOLDFIN, C.; SOUTO, C.; CONCHEIRO, A.; PACHECO, R. M.; AMOZA, J. L. G. Dicalcium phosphate dihydrate and anhydrous dicalcium phosphate for direct compression: a comparative study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 124, p. 69-74, 1995.

DONG, Z.; PADDEN, B. E.; SALSBURY, J. S.; MUNSON, E. J.; SCHROEDER, S. A.; PRAKASH, I.; GRANT, D. J. W. Neotame Anhydrate Polymorphs I: Preparation and Characterization. **Pharmaceutical Research**, v. 19 (3), p. 330-336, 2002.

ELSHAFEEY, A. H.; ELSHERBINY, M. A.; FATHALLAH, M. M. A single-dose, randomized, two-way crossover study comparing two olanzapine tablet products in healthy adult male volunteers under fasting conditions. **Clinical Therapeutics**, v. 31, n. 3, p. 600-608, 2009.

EMSHANOVA, S. E. Methodological approaches to the selection of excipients for preparation of tablets by direct pressing. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 42, n. 2, p. 89-94, 2008.

ERTUGRUL, A.; MELTZER, H. Y. Antipsychotic drugs in bipolar disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 6, p. 277–284, 2003.

FIGEISE, E. F.; HAGEN, T. A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v. I, cap. 8, 2001.

FIRDOUS, S., AMAN, T., NISA, A-U. Determination of olanzapine by UV spectrophotometry and non-aqueous titration. **Journal of the Chemical Society of Pakistan**, v. 27, n. 2, p. 163-167, 2005.

FLEMMING, A.; PICKER-FREYER, K. M. Compaction of lactose drug mixtures: Quantification of the extent of incompatibility by FT-Raman spectroscopy. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, p. 802–810, 2008.

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

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERRERIA, M. B. C. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**, 3. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 579, 2006.

GARG, S.; KANDARAPU, R.; VERMANI, K.; TAMBWEKAR, K. R.; GARG, A.; WALLER, D. P.; ZANEVELD, L. J. D. Development pharmaceuticals of microbicide formulations. part i: preformulation considerations and challenges. **Aids Patient Care and STDs**, v. 17, n. 1, p. 17-32, 2003.

GAVEZZOTTI, A.; FILIPPINI, G. Polymorphic Forms of Organic Crystals at Room Conditions: Thermodynamic and Structural Implications. **Journal of The American Chemical Society**; v. 117(49); p. 12299-12305, 1995.

GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 335-357, 2002.

GNANADESIKAN, M.; FREEMAN, M. P.; GELENBERG, A. J. Alternatives to lithium and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, v. 5, p. 203–216, 2003.

GOHEL, M. C.; JOGANI, P. D. A review of co-processed directly compressible excipients. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 1, p. 76-93, 2005.

GRUNENBERG, A.; HENCK, J. O.; SIESLER, H. W. Theoretical derivation and practical application of energy/temperature diagrams as an instrument in preformulation studies of polymorphic drug substances. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 129, p. 147-158, 1996.

HANSEN, N. T.; KOUSKOUMVEKAKI, I.; JØRGENSEN, F. S.; BRUNAK, S.; JÓNSDÓTTIR, S. O. Prediction of pH-dependent aqueous solubility of druglike molecules. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 46, p. 2601-2609, 2006.

HAUSCHILD, K.; PICKER, K. M. Evaluation of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation. **AAPS PharmSciTech**, v. 6, n. 2, artigo 16, 2004.

HELMY, R.; ZHOU, G. X.; CHEN, Y. W.; CROCKER, L.; WANG, T.; WENSLOW, R. M., JR.; VAILAYA, A. Characterization and Quantitation of Aprepitant Drug Substance Polymorphs by Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared Spectroscopy. **Analytical Chemistry**, v. 75(3); p. 605-611, 2003.

HIRIYANNA, S. G.; BASAVAI AH1, K.; GOUD, P. S. K.; DHAYANITHI, V.; RAJU, K.; PATI, H. N. Identification and characterization of olanzapine degradation products under oxidative stress conditions. **Acta Chromatographica**, v. 20, p. 81-93, 2008.

HLINAK, A. J.; KURIYAN, K.; MORRIS, K. R.; REKLAITIS, G. V.; BASU, P. K. Understanding critical material properties for solid dosage form design. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v. 1, n. 1, p. 12-17, 2006.

HWANG, R.; PECK, G. R. A systematic evaluation of the compression and tablet characteristics of various types of microcrystalline cellulose. **Pharmaceutical Technology**, v. 25, n. 3, p. 112-132, 2001.

ISHIKAWA, Y.; AOKI, N.; OHSHIMA, H. Colloidal stability of aqueous polymeric dispersions: Effect of water insoluble excipients. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 45, p. 35-41, 2005.

IZZO, G.; RAGGI, M. A.; MAICHEL, B.; KENNDLER, E. Separation of olanzapine, carbamazepine and their main metabolites by capillary electrophoresis with pseudo-stationary phases. **Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications**, v. 752, n. 1, p. 47-53, 2001.

JACKSON, K.; YOUNG D.; PANT, S. Drug-exciipient interactions and their affect on absorpition. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 3, n. 10, p. 336-345, 2000.

JIVRAJ, M.; MARTINI, L. G.; THOMSON, C. M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 3, n. 2, p. 58-63, 2000.

KACHRIMANIS, K.; PETRIDES, M.; MALAMATARIS, S. Flow rate of some pharmaceutical diluents through die-orifices relevant to mini-tableting. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 303. p. 72–80, 2005.

KAMEL, S.; ALI, N.; JAHANGIR, K.; SHAH, S. M.; EL-GENDY, A. A. Pharmaceutical significance of cellulose: A review. **eXPRESS Polymer Letters**, v.2, n.11, p. 758–778, 2008.

KELLY, D. L.; CONLEY, R. R.; RICHARDSON, C. M.; TAMMINGA, C. A.; CARPENTER JR, W. T. Adverse effects and laboratory parameters of high-dose olanzapine vs. clozapine in treatment-resistant schizophrenia. **Annals of Clinical Psychiatry**, v. 15, n. 3/4, 2003.

KERNS, E. H.; DI, L. Pharmaceutical profiling in drug discovery. *Drug Discovery Today*, v. 8, n. 7, p. 316-323, 2003.

KERNS, E. H.; DI, L. Physicochemical profiling: overview of the screens. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 1, n. 4, p. 343-348, 2004.

KLASSEN, L. J.; KATZMAN, M. A.; CHOKKA, P. Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, disponível online em 15/08/2009.

KOUNDOURELLIS, J. E.; MALLIOU, E. T.; SULLIVAN, R. A. L.; CHAPMAN, B. X-ray Powder Diffraction Data for 12 Drugs in Current Use. **Journal of Chemical and Engineering Data**; v. 45 (6); p. 1001-1006, 2000.

KRÄMER, G.; BIRABEN, A.; CARRENO, M.; GUEKHT, A.; de HAAN, G. J.; JEDRZEJCZAK, J.; JOSEPHS, D.; van RIJCKEVORSEL, K.; ZACCARA, G. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. **Epilepsy & Behavior**, v. 11, n. 1, p. 46-52, 2007.

LARHRIB, H.; ZENG, X. M.; MARTIN, G. P.; MARRIOTT, C.; PRITCHARD, J. The use of different grades of lactose as a carrier for aerosolised salbutamol sulphate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 191, p. 1-14, 1999.

LECOMTE, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MACRAE, R. J.; BODMEIER, R. Polymer blends used for the coating of multiparticulates: comparison of aqueous and organic coating techniques. **Pharmaceutical Research**, v. 21, n. 5, p. 882-890, 2004.

LEUCHT, S.; CORVES, C.; ARBTER, D.; ENGEL, R. R.; LI, C.; DAVIS, J. M. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. **Lancet**, v. 373, p. 31–41, 2009.

LILLY INDUSTRIES LIMITED. Patent No. GB9009229. Eli Lilly and Co. Inglaterra, 1990.

LIMWONG, V.; SUTANTHAVIBUL, N.; KULVANICH, P. Spherical Composite Particles of Rice Starch and Microcrystalline Cellulose: A New Coprocessed Excipient for Direct Compression. **AAPS PharmSciTech**. v. 5, n. 2, 2004.

LIN, S. Y.; LI, M. J.; LIN, K. H. Hydrophilic excipients modulate the time lag of time-controlled disintegrating press-coated tablets. **AAPS PharmSciTech**, v. 5, n. 4, artigo 54, 2004

LOPEZ-SOLIS, J.; VILLAFUERTE-ROBLES, L. Effect of disintegrants with different hygroscopicity on dissolution of Norfloxacin:Pharmatose DCL 11 tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 216, p. 127–135, 2001.

LUO, Y.; ZHUB, J.; MA, Y.; ZHANG, H. Dry coating, a novel coating technology for solid pharmaceutical dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 358, p. 16–22, 2008.

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

MARKOWITZ, J. S.; DeVANE, C. L.; MALCOLM, R. J.; GEFROH, H. A.; WANG, J. S.; ZHU, H. J. e col. Pharmacokinetics of olanzapine after single-dose oral administration of standard tablet versus normal and sublingual administration of an orally disintegrating tablet in normal volunteers, **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 46, p. 164–171, 2006.

MARTINELLO, T.; KANEKO, T. M.; VELASCO, M. V. R.; TAQUEDA, M. E. S.; CONSIGLIERI, V. O. Optimization of poorly compactable drug tablets manufactured by direct compression using the mixture experimental design. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 322, p. 87–95, 2006.

MAURI, M. C.; MOLITERNO, D.; ROSSATTINI, M.; COLASANTI, A. Depression in schizophrenia: Comparison of first- and second-generation antipsychotic drugs. **Schizophrenia Research**, v. 99 (1-3), p. 7-12, 2008.

MEDINA, M. L. R.; KUMAR, V. Evaluation of cellulose II powders as a potential multifunctional excipient in tablet formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 322, p. 31–35, 2006.

MEINERS, C. M. M. A. Patentes farmacêuticas e saúde pública: desafios à política brasileira de acesso ao tratamento anti-retroviral. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 7, p. 1467-1478, 2008.

MENSINK, G. J. R.; SLOOFF, C. J. Novel antipsychotics in bipolar and schizoaffective mania. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 109, p. 405-419, 2004.

MIR, V. G.; HEINÄMÄKI, J.; ANTIKAINEN, O.; REVOREDO, O. B.; COLARTE, A. I.; NIETO, O. M.; YLIRUUSI, J. Direct compression properties of chitin and chitosan. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, p. 964–968, 2008.

MIYAZAKI, T.; SIVAPRAKASAM, K.; TANTRY, J.; SURYANARAYANAN, R. Physical characterization of dibasic calcium phosphate dihydrate and anhydrate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, p. 905–916, 2009.

MORISSETTE, S. L.; ALMARSSON, O.; PETERSON, M. L.; REMENAR, J. F.; READ, M. J.; LEMMO, A. V.; ELLIS, S.; CIMA, M. J.; GARDNER, C. R. High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56 (3), p. 275-300, 2004.

MORRIS, T. C.; LANGE, H. J. WO. Patent No. 13027, Eli Lilly and Co. USA, 1998.

MOTOLA, D.; De PONTI, F. Generic versus brand-name medicinal products: Are they really interchangeable? **Digestive and Liver Disease**, v. 38, p. 560–562, 2006.

MURA, P.; MANDERIOLI, A.; BRAMANTI, G.; FURLANETTO, S.; PINZAUTI, S. Utilization of differential scanning calorimetry as a screening technique to determine the compatibility of ketoprofen with excipients. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 119, p. 71-79, 1995.

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**, v. 18, p. 151–163, 1998.

NEWA, M.; BHANDARI, K. H.; LI, D. X.; KIM, J. O.; YOO, D. S.; KIM, J.; YOO, B.; WOO, J.; CHOI, H.; YONG, C. Preparation and evaluation of immediate release ibuprofen solid dispersions using polyethylene glycol 4000. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 31, n. 5, p. 939-945, 2008.

NEWMAN, A. W.; BYRN, S. R. Solid-state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. **Drug Discovery Today**, v. 8, n. 19, p. 898-905, 2003.

NIHART, M. A. Atypical antipsychotics and the pharmacology of olanzapine. **Journal of the American Psychiatric Nurses Association**, v. 3 (1), p. S2-S7, 1997.

O'HARA, T.; DUNNE, A.; BUTLER, J.; DEVANE, J. A review of methods used to compare dissolution profile data. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 1, n. 5, p. 214-223, 1998.

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**, v. 100, p. 277-282, 2010.

OS, J. van; KAPUR, S. Schizophrenia. **Lancet**, v. 374, p. 635-645, 2009.

OTSUKA, M.; SATO, M.; MATSUDA, Y. Comparative evaluation of tableting compression behaviors by methods of internal and external lubricant addition: inhibition of enzymatic activity of trypsin preparation by using external lubricant addition during the tableting compression process. **AAPS PharmSciTech**, v. 3, n. 3, artigo 20, 2001.

PATEL, S.; KAUSHAL, A. M.; BANSAL, A. K. Lubrication potential of magnesium stearate studied on instrumented rotary tablet press. **AAPS PharmSciTech**, v. 8, n. 4, p. E1-E8, 2007.

PECK, G. E.; BALEY, G. J.; McCURDY, V. E.; BANKER, G. S. Tablet formulation and design. In: LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. **Pharmaceutical dosage forms – tablets**. Nova Iorque: Marcel Dekker, Inc., v. 1, cap. 2, 1989.

POLLA, G. I.; VEGA, D. R.; LANZA, H.; TOMBARI, D. G.; BAGGIO, R.; AYALA, A. P.; MENDES FILHO, J.; FERNÁNDEZ, D.; LEYVA, G.; DARTAYET, G. Thermal behaviour and stability in Olanzapine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 301 (1-2), p. 33-40, 2005.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and functionality of excipients. **II Farmaco**, v. 54, n. 1-2, p. 1-14, 1999.

PRESCOTT, J. K.; BARNUM, R. A. On powder flowability. **Pharmaceutical Technology**, v. 24, n. 10, p. 60-84, 2000.

PONGJANYAKUL, T.; PUTTIPIPATKHACHORN, S. Alginate-magnesium aluminum silicate films: Effect of plasticizers on film properties, drug permeation and drug release from coated tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 333, p. 34-44, 2007.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. Formas farmacêuticas obtidas por divisão mecânica. In: _____. **Tecnologia farmacêutica**, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 5. ed., v. 1, cap. 6, 1996.

RAPOPORT, S. I.; BASSELIN, M.; KIM, H. W.; RAO, J. S. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. **Brain Research Reviews**, v. 61, p. 185-209, 2009.

RASENACK, N.; MÜLLER, B. W. Crystal habit and tableting behavior. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 244, n. 1-2, p. 45-57, 2002.

REN, J.; JIANG, Xue-Hua; LI, K.; ZHANG, C; LI, C.; WANG, L. Bioequivalence of two formulations of a single oral dose of 500-mg azithromycin granules: a randomized, open-label, two-period crossover study in healthy han chinese volunteers. **Current Therapeutic Research**, v. 68, n. 5, p.369-377, 2007.

REUTZEL-EDENS, S. M.; BUSH, J. K.; MAGEE, P. A.; STEPHENSON, G. A.; BYRN, S. R. Anhydrates and hydrates of olanzapine: crystallization, solid-state characterization, and structural relationships. **Crystal Growth & Design**, v. 3, n. 6, p. 897 -907, 2003.

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**, v. 93, n. 3, p. 881-886, 2008.

ROY, S.; RIGA, A. T.; ALEXANDER, K. S. Experimental design aids the development of a differential scanning calorimetry standard test procedure for pharmaceuticals. **Thermochimica Acta**, v. 392-393, p. 399-404, 2002.

SATHIRAKUL, K.; CHAN, C.; TENG, L.; BERGSTROM, R. F.; YEO, K. P.; WISE, S. D. Olanzapine pharmacokinetics are similar in Chinese and Caucasian subjects, **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56, p. 184–187, 2003.

SCHENKER, S.; YANG, Y.; MATTIUZ, E.; TATUM, D.; LEE, M. Olanzapine transfer by human placenta. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 26, p. 691–697, 1999.

SEITZ, J. A.; MEHTA, S. P.; YEAGER, J. L. Revestimento de comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v. II, cap. 12.

SHAH, C. R.; SUHAGIA, B. N.; SHAH, N. J.; PATEL, D. R.; PATEL, N. M. Stability-indicating simultaneous HPTLC method for olanzapine and fluoxetine in combined tablet dosage form. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 70, n. 2, p. 251-255, 2008.

SHANGRAW, R. F. Compressed tablets by direct compression. In: LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. **Pharmaceutical dosage forms – tablets**. Nova Iorque: Marcel Dekker, Inc., v. 1, cap. 4, 1989.

SIEPMANN, F.; MUSCHERT, S.; LECLERCQ, B.; CARLIN B.; SIEPMANN, J. How to improve the storage stability of aqueous polymeric film coatings. **Journal of Controlled Release**, v. 126, p. 26–33, 2008.

SILVA, P. **Farmacologia**, 7. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 319, 325, 2006.

SOUZA, R. M. L.; SOARES SOBRINHO, J. L.; SANTANA, A. K. M.; LA ROCA, M. F.; GRANGEIRO JUNIOR, S.; NUNES, L. C. C.; ROLIM NETO, P. J. R. Desenvolvimento de comprimidos de mebendazol e avaliação comparativa com dois genéricos disponíveis no mercado. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 27, n.2, p.139-144, 2006.

SPIEGELEER, B. de; SEGHERS, D.; WIEME, R.; SCHAUBROECK, J.; VERPOORT, F.; SLEGERS, G.; VAN VOOREN, L. Determination of the relative amounts of three crystal forms of a benzimidazole drug in complex finished formulations by FT-Raman spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 39 (1-2), p. 275-280, 2005.

STANIFORTH, J. Fluxo de pós. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**, 2. ed. Porto Alegre: Artmed Editora S. A., p. 208-221, 2005.

STEPHENSON, G. A.; FORBES, R. A.; REUTZEL-EDENS, S. M. Characterization of the solid state: quantitative issues. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48(1), p. 67-90, 2001.

STIP, E.; CHOUINARD, S.; BOULAY, L. J. On the trail of a cognitive enhancer for the treatment of schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 29, n. 2, p. 219-232, 2005.

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**, v. 91, p. 323-328, 2008.

STULZER, H. K.; TAGLIARI, M. P.; CRUZ, A. P.; SILVA, M. A. S.; LARANJEIRA, M. C. M. Compatibility studies between piroxicam and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 42, n. 4, p. 215-219, 2008b.

SUMMERFIELD, S. G.; READ, K.; BEGLEY, D. J.; OBRADOVIC, T.; HIDALGO, I. J.; COGGON, S.; LEWIS, A. V.; PORTER, R. A.; JEFFREY, P. Central nervous system drug disposition: the relationship between in situ brain permeability and brain free fraction. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 322, n. 1, p. 205-213, 2007.

SUN, C.; GRANT, D. J. W. Influence of Crystal Structure on the Tableting Properties of Sulfamerazine Polymorphs. **Pharmaceutical Research**, v. 18 (3), p. 274-280, 2001.

TANDON, R.; JIBSON, M. D. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. **Psychoneuroendocrinology**, v. 28 (1), p. 9-26, 2003.

TIWARI, M.; CHAWLA, G.; BANSAL, A. K. Quantification of olanzapine polymorphs using powder X-ray diffraction technique. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 43, p. 865-872, 2007.

TOBYN, M. J.; McCARTHY, G. P.; STANIFORTH, J. N.; EDGE, S. Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 169, p. 183-194, 1998.

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**, v. 37, p. 949-955, 2005.

TSINMAN, K.; AVDEEF, A.; TSINMAN, O.; VOLOBOY, D. Powder dissolution method for estimating rotating disk intrinsic dissolution rates of low solubility drugs. **Pharmaceutical Research**, v. 9, p. 2093-2100, 2009.

USP 30/NF 25. United States Pharmacopeia & National Formulary. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2007.

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

VIPPAGUNTA, S. R.; BRITAIN, H. G.; GRANT, D. J. W. Crystalline solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 3–26, 2001.

WADKE, D. A.; SERAJUDDIN, A. T. M.; JACOBSON, H. Preformulation testing. In: LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. **Pharmaceutical dosage forms – tablets**. Nova Iorque: Marcel Dekker, Inc., v. 1, cap. 1, 1989.

WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**, 2. ed. Porto Alegre: Artmed Editora S. A., cap. 8, 2005.

WHITE, L.; FRIEDMAN, J. I.; BOWIE, C. R.; EVERS, M.; HARVEY, P. D.; PARRELLA, M.; MIHAILA, E.; DAVIS, K. L. Long-term outcomes in chronically hospitalized geriatric patients with schizophrenia: Retrospective comparison of first generation and second generation antipsychotics. **Schizophrenia Research**, v. 88 (1-3), p. 127-134, 2006.

WAWRZYCKA-GORCZYCA, I.; BOROWSKI, P.; OSYPIUK-TOMASIK, J.; MAZUR, L.; KOZIOL, A. E. Crystal structure of olanzapine and its solvates. Part 3. Two and three-component solvates with water, ethanol, butan-2-ol and dichloromethane. **Journal of Molecular Structure**, v. 830, p. 188–197, 2007.

WU, T. H.; CHIU, C. C.; SHEN, W. W.; LIN, F. W.; WANG, L. H.; CHEN, H. Y.; LU, M. L. Pharmacokinetics of olanzapine in Chinese male schizophrenic patients with various smoking behaviors. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 32, p. 1889–1893, 2008.

ZHANG, Y.; LAW, Y.; CHAKRABARTI, S. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. **AAPS PharmSciTech**, v. 4, n. 4, artigo 62, 2003.

ZHANG, G. G. Z.; LAW, D.; SCHMITT, E. A.; QIU, Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, p. 371–390, 2004.