

ANÁLISE TÉRMICA APLICADA À CARACTERIZAÇÃO DA SINVASTATINA EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

Marcelo Antonio de Oliveira*

Centro Universitário Norte do Espírito Santo, Universidade Federal do Espírito Santo, Rod. BR 101 Norte, km 60, 29932-540 São Mateus - ES, Brasil

Maria Irene Yoshida, Elionai Cassiana de Lima Gomes e Wagner da Nova Mussel

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, 31270-901 Belo Horizonte - MG, Brasil

Cristina Duarte Vianna-Soares e Gérson Antônio Pianetti

Departamento de Produtos Farmacêuticos, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, 31270-901 Belo Horizonte - MG, Brasil

Recebido em 9/10/09; aceito em 13/5/10; publicado na web em 17/9/10

THERMAL ANALYSIS APPLIED TO SIMVASTATIN CHARACTERIZATION IN PHARMACEUTICAL FORMULATIONS. Thermogravimetry (TG) and differential scanning calorimetry (DSC) are used in pharmaceutical studies for drugs characterization, purity, formulations compatibility, polymorphism identification, stability evaluation, and thermal decomposition of drugs and pharmaceutical formulations. Simvastatin showed fusion at 138.5 °C and thermal stability up to 248 °C. Simvastatin was incompatible with preservative excipient butylhydroxyanisole (BHA) performing a process of crystal amorphization. The drug showed morphological polymorphism, where it has the same unit cell but with different crystal habits according to the recrystallization solvent.

Keywords: simvastatin; thermal analysis; pharmaceutical formulation.

INTRODUÇÃO

Termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) são técnicas utilizadas na área farmacêutica na caracterização térmica de fármacos, na determinação de pureza, em estudos de compatibilidade de formulações farmacêuticas, na identificação de polimorfos, na avaliação de estabilidade e em estudos de decomposição térmica de fármacos e medicamentos.¹⁻⁵

A sinvastatina é um antilipêmico amplamente consumido no Brasil, e está incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais para o tratamento de cardiopatia isquêmica e de hipercolesterolemia.⁶ A sinvastatina apresenta fórmula molecular $C_{25}H_{38}O_5$; é um pó cristalino branco com coeficiente de partição ($\log P_{(\text{octanol}/\text{água})}$) igual a 4,68; funde entre 135 e 138 °C e apresenta absorção na região do ultravioleta em $\lambda = 231, 238$ e 247 nm em acetonitrila. O fármaco é facilmente solúvel em clorofórmio (610 mg/mL), dimetilsulfóxido (540 mg/mL), metanol (200 mg/mL), e etanol (160 mg/mL); muito pouco solúvel em hexano (0,15 mg/mL); insolúvel em água (0,03 mg/mL) e em ácido clorídrico 0,1 M (0,06 mg/mL).^{7,8}

A sinvastatina apresenta baixa solubilidade em meio aquoso e alta permeabilidade. No sistema de classificação biofarmacêutica é uma droga de classe II. Para fármacos da classe II, baixa solubilidade e alta permeabilidade, a dissolução é o passo limitante da velocidade de absorção e uma correlação *in vivo-in vitro* (CIVIV) pode ser esperada.^{9,10} Diante disto, observa-se a importância da avaliação das características deste fármaco quanto à presença de polimorfismo, pseudopolimorfismo, estabilidade e compatibilidade da formulação farmacêutica, visto que quaisquer alterações influenciam diretamente na biodisponibilidade.

O fármaco e as formulações farmacêuticas foram submetidos a análises químicas com o objetivo de se avaliar as características térmicas, a compatibilidade das formulações farmacêuticas e identificar

produtos de degradação e formas polimórficas. Uma variedade de técnicas foi utilizada na avaliação térmica da sinvastatina, tais como TG, DSC, análise termo-óptica (TOA), microscopia óptica, espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), cromatografia, espectrometria de massa e difratometria de raios X (DRX).

PARTE EXPERIMENTAL

Na caracterização térmica da sinvastatina foram realizados ensaios por TG e DSC. As curvas TG foram obtidas na termobalança TGA50H Shimadzu com razão de aquecimento de 10 °C/min, aquecimento até 750 °C, atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL/min, cadinho de alumina e massa de amostra em torno de 5,0 mg. As curvas DSC foram obtidas na célula DSC50 Shimadzu sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL/min, razão de aquecimento de 10 °C/min, com aquecimento até 400 °C, cadinho de alumínio parcialmente fechado e massa de amostra em torno de 0,5 mg. A avaliação de pureza por DSC foi feita através da aplicação da Equação de van't Hoff na faixa de fusão do fármaco, utilizando-se o software *Purity Determination Program version 2.20* da Shimadzu.

Experimentos de infravermelho (FTIR) foram realizados utilizando espectrômetro Perkin Elmer. O espectro foi obtido com discos de KBr.

Os estudos de compatibilidade de formulações farmacêuticas foram realizados utilizando a técnica de DSC, considerando duas formulações do mercado brasileiro (A e B), a formulação do medicamento referência (C) e os excipientes da formulação apresentada no *Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: compressed solid products*, relatada por Niazi, que é uma fonte bibliográfica utilizada pelos formuladores de produtos no Brasil.¹¹ Os excipientes apresentados nas formulações farmacêuticas consideradas são:

Formulação A - obtida comercialmente, comprimido revestido cuja composição declarada continha 10 mg de sinvastatina e os excipientes

*e-mail: oliveirama.ufes@gmail.com

acetona, ácido ascórbico, ácido cítrico, água, álcool etílico, amido pré-gelatinizado, BHA, celulose microcristalina 102, corante óxido ferro vermelho nº 30, dióxido de titânio, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, glicolato amido sódico, lactose super tab, opadry ys-1-7006®, polietilenoglicol 6000.

Formulação B - obtida comercialmente, comprimido revestido cuja composição declarada continha 20 mg de sinvastatina e os excipientes ácido cítrico, álcool etílico, BHA, celulose microcristalina 102, corante óxido ferro amarelo, corante óxido ferro vermelho nº 30, croscarmelose sódica, dióxido de titânio, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, etilcelulose 10 cps (Ethocel®), lauril sulfato de sódio e opadry ys-1-7006®.

Formulação C - medicamento referência, Zocor®, fabricado por Merck Sharp & Dohme, comprimido revestido cuja composição declarada continha 10 mg de sinvastatina e os excipientes ácido ascórbico, ácido cítrico, amido, BHA, celulose microcristalina, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, lactose, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho e talco.

Formulação D - descrita por Niazi, comprimido revestido cuja composição declarada continha 10 ou 20 mg de sinvastatina e os excipientes ácido ascórbico, ácido cítrico, água, amido pré-gelatinizado, BHA, celulose microcristalina 102, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, etanol e lactose mono-hidratada.¹¹

Os excipientes listados nas formulações dos comprimidos, o fármaco, as misturas binárias 1:1 do fármaco com cada excipiente, as formulações do mercado que são consideradas misturas multicomponentes e o placebo foram submetidos a ensaios por DSC para avaliar a compatibilidade das formulações. O placebo foi preparado conforme excipientes e porcentagens relatadas na literatura.¹¹ A pesquisa de interações fármaco-excipiente foi feita inicialmente com misturas binárias utilizando-se 5 mg de fármaco em uma mistura de 50% com o excipiente, para maximizar a probabilidade de se observar uma interação. Em seguida, foi avaliada a mistura multicomponente, que são as formulações do mercado.¹²⁻¹⁴

A pesquisa de ocorrência de polimorfos foi iniciada recristalizando-se o fármaco nos solventes: diclorometano, metanol, etanol, água, acetona e hexano, em duas temperaturas: 30 °C e resfriado a -10 °C e diferentes graus de saturação: saturado e diluído.¹⁴ As análises foram realizadas através de DSC, TOA (Mettler Toledo FP90 e FP820A), microscópio acoplado à câmera fotográfica e DRX. Nos experimentos de DRX foi utilizado o difratômetro Rigaku Geigerflex, com tubo de cobalto (Co K α), 32,5 kV e 25,0 mA. O difratômetro Siemens D5000, CuK α , 40 kV e 30 mA, munido de monocromador de grafite com amostra sob *spinning*, 60 rpm, com passo de 0,01 graus/2 θ , com constante de tempo de 20 s por incremento, foi utilizado para os experimentos submetidos a ajuste do difratograma de pó pelo método de Rietveld.¹⁶⁻¹⁸

Os estudos cromatográficos utilizando CLAE/UV-DAD (HP 1200, Agilent), e CLAE/MS-MS (Quattro LC, Micromass, duplo quadropolo) com ionização do tipo *electrospray* (ESI) em modo positivo foram realizados com o objetivo de identificar possíveis produtos de degradação. Os ensaios foram realizados após submissão do fármaco a condições de estresse e nas amostras do fármaco associado ao excipiente incompatível. As condições de estresse (estabilidade intrínseca) a que a sinvastatina foi investigada, após 4 h de exposição foram: exposição ao calor à 105 °C; refluxo em banho-maria em água; em NaOH 1 M; em HCl 1 M; em H₂O₂ 3% e, exposição à luz UV (254 nm).^{19,20}

O método cromatográfico foi desenvolvido, otimizado e validado de acordo com a monografia de lovastatina descrita na Farmacopeia Ameri-

cana.²¹ As condições cromatográficas utilizadas foram: coluna C8 (OS, 250 x 4 mm, 5 μ m, Merck); fase móvel: acetonitrila/ácido fosfórico 0,1% V/V (65:35); 1,5 mL/min; injeção 10 μ L; detecção UV com $\lambda = 238$ nm; 30 °C; amostras preparadas na concentração 40 μ g/mL em acetonitrila.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na caracterização do fármaco por TG e DSC, a sinvastatina apresentou temperatura de fusão em 138,5 °C e calor de fusão (ΔH) de 67,6 J/g (Figuras 1, inferior, e 2). Após a fusão, iniciou-se o processo de degradação em 248 °C que foi confirmado pelas duas etapas de perdas de massa na curva TG (Figura 2). O espectro de infravermelho não apresentou nenhuma alteração em relação ao espectro padrão da Farmacopeia Britânica e apresentou picos principais em 1718, 1459, 1389 e 1267 cm^{-1} .^{7,22}

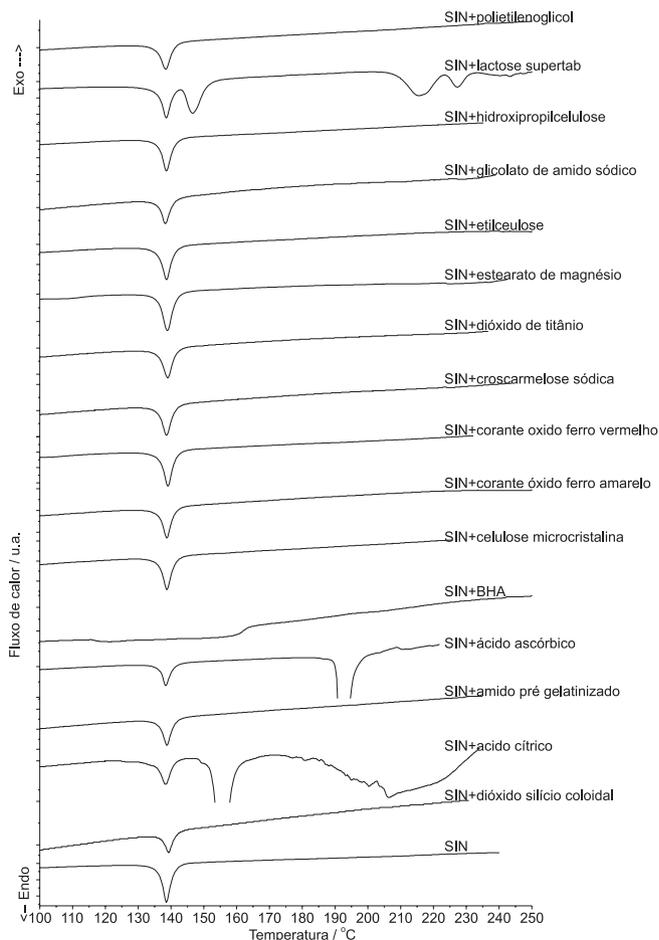


Figura 1. Curvas DSC de misturas binárias (1:1) de sinvastatina com cada excipiente, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹

Nos estudos de compatibilidade, as técnicas termoanalíticas possibilitam a prévia escolha de formulações farmacêuticas mais estáveis com extrema rapidez, por meio da avaliação de interações que possam existir em suas misturas binárias em primeira instância e, posteriormente, em misturas multicomponentes. A qualidade da informação fornecida juntamente com a rapidez de análise é desejável para a indústria farmacêutica, embora não substituam os estudos convencionais de estabilidade preconizados pela legislação.²³ As curvas DSC aplicadas aos estudos de compatibilidade podem mostrar alterações na faixa de fusão do fármaco, na forma e na área do pico após mistura de dois componentes, indicando interações ou reações indesejáveis, que devem ser confirmadas por outras técnicas analíticas.

Nas curvas DSC das misturas binárias de sinvastatina com cada um dos excipientes sólidos, Figura 1, apenas na presença do butil-hidroxianisol (BHA) houve alteração no evento de fusão do fármaco, com o desaparecimento deste, o que caracteriza a princípio uma interação ou reação química com o fármaco. Para as outras misturas binárias, houve apenas pequenas alterações em relação à faixa de fusão do fármaco, o que não caracteriza incompatibilidade. Quanto ao ΔH (J/g) dessas misturas, houve redução de cerca de 50% de seu valor em relação à sinvastatina, visto que se trata de misturas físicas na proporção 1:1. Na avaliação por DSC das formulações do mercado, o evento de fusão da sinvastatina desaparece, como também foi observado para a mistura sinvastatina/BHA.

Com o objetivo de avaliar melhor uma possível incompatibilidade do fármaco com o BHA, curvas TG foram obtidas para a mistura binária (Figura 2). No entanto, a curva referente à mistura binária apresenta-se como o somatório das curvas TG individuais da sinvastatina e do BHA, sugerindo não haver uma reação química.

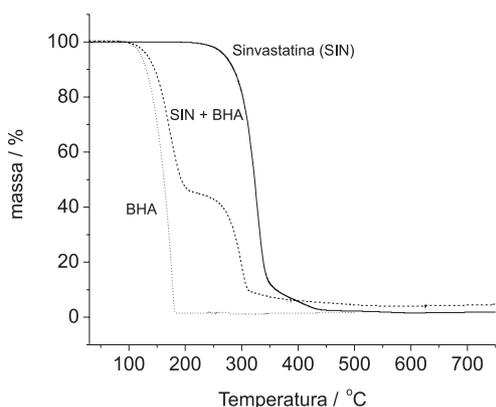


Figura 2. Curvas TG de sinvastatina (—), BHA (.....) e da mistura sinvastatina com BHA (- - -) em atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$

Avaliando-se a mistura binária sinvastatina/BHA por DRX, Figura 3, foi possível observar que houve uma amorfização da sinvastatina após contato por um curto período de tempo de 10 dias, na proporção 1:1. Por meio dos resultados apresentados conclui-se que o BHA provoca uma amorfização da sinvastatina e não existe reação química. No entanto, como a concentração de BHA (0,2%) é muito pequena em uma formulação farmacêutica, pode ser que no produto farmacêutico não exista amorfização em maior proporção, o que não comprometeria a qualidade do medicamento. Sundaram *et al.*²⁴ relatam o fenômeno de amorfização da sinvastatina na presença de povidona, caracterizando este evento por DRX, conforme patente publicada.

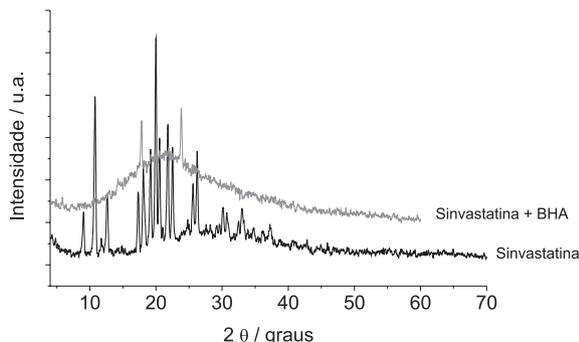


Figura 3. Perfil de cristalinidade, obtidos em DRX, para a sinvastatina e mistura sinvastatina/BHA

A pesquisa de cristais na sinvastatina teve início com análise por DSC em razões de aquecimento diferentes, 2 e $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, sob atmosfera de nitrogênio, rampa de aquecimento da temperatura ambiente até $180\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nenhum evento de transição cristalina apareceu e não houve duplicidade de ponto de fusão, descartando a princípio a presença de polimorfos na sinvastatina. Após recristalização em condições diferentes, como solvente, temperatura e saturação, observou-se por microscopia óptica que existe diferença de morfologias cristalinas. Os cristais obtidos a partir do uso de água e hexano apresentaram-se na forma tabular, enquanto os cristais obtidos sob metanol e etanol apresentaram-se na forma acicular ou agulha (Figura 5, fotos dos cristais em destaque).

Com o objetivo de identificar as formas polimórficas, curvas DSC foram obtidas (Figura 4) para as formas acicular e tabular, e não houve duplicidade de pontos de fusão e nem aparecimento de eventos de transição cristalina, indicando não haver polimorfismo. Observou-se que os cristais aciculares e tabulares apresentam a mesma temperatura de fusão e pureza superior a 98%. A pureza foi avaliada utilizando a Equação de van't Hoff na faixa de fusão do fármaco.^{4,21,22,25}

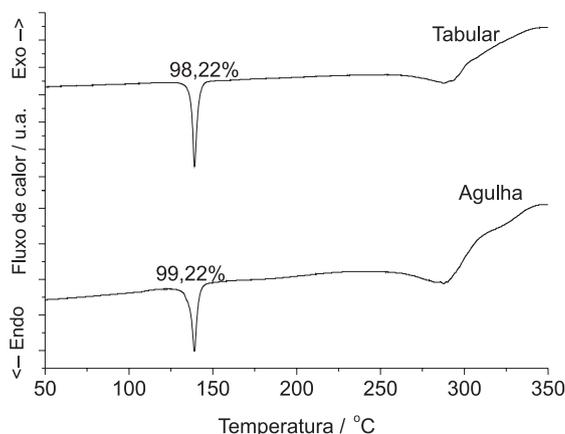


Figura 4. Curvas DSC de sinvastatina na forma de agulha e na forma tabular, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$

Na análise por DRX de pó dos cristais da sinvastatina, foi possível observar que não existem diferenças cristalográficas entre o material proveniente dos cristais do tipo acicular e tabular (Figura 5). Observam-se diferenças quanto à intensidade, em planos específicos de reflexão, o que sugere cristais de mesma cela unitária com orientação preferencial para o desenvolvimento macroscópico dos cristais de formas diferentes.

Os difratogramas experimentais foram submetidos ao ajuste pelo método de Rietveld, e a estrutura prevista para ambos os difratogramas é a de um cristal de forma tabular para a sinvastatina (Figura 6). Diante disto, a sinvastatina não apresenta o polimorfismo clássico, mas apresenta um polimorfismo do tipo morfológico, onde o fármaco tem a mesma cela unitária, mas com hábitos cristalinos diferentes devido a interações soluto-solventes preferenciais no processo de crescimento dos cristais. Este polimorfismo morfológico não altera as propriedades físico-químicas e, desta forma, ambas as formas cristalinas, acicular ou tabular, apresentam a mesma estabilidade, solubilidade e reatividade.

O método de análise cromatográfica por CLAE/UV-DAD foi validado segundo a Resolução 899 da Anvisa e apresentou k' (fator de retenção) de 12,54, simetria do pico de 1,05, número de pratos teóricos/columa de 5276, precisão em termos de repetibilidade e intermediária com DPR menores que 2%, exatidão intradia e entre dias com porcentagem de recuperação de 100,01 e 100,89%, respectivamente, linearidade com coeficiente de correlação linear (r) maior que 0,99 na faixa de 1 a $60\text{ }\mu\text{g/mL}$, limite de detecção de $0,15\text{ }\mu\text{g}$

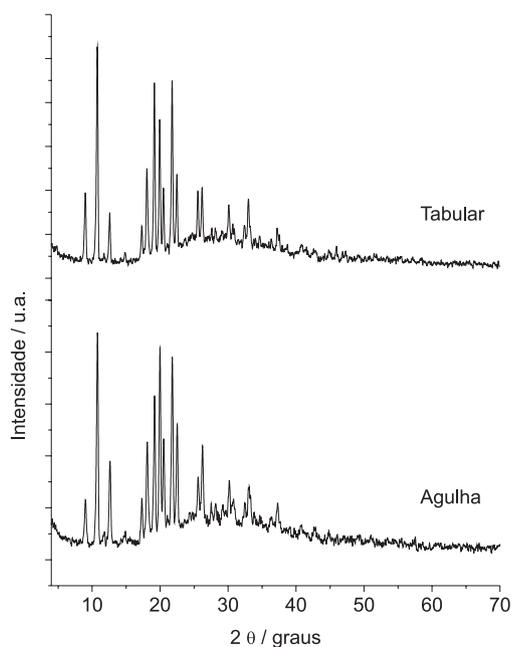


Figura 5. Perfis de cristalinidade obtidos em DRX para a simvastatina na forma de agulha e na forma tabular, e imagens obtidas por microscopia óptica com aumento de 100 vezes

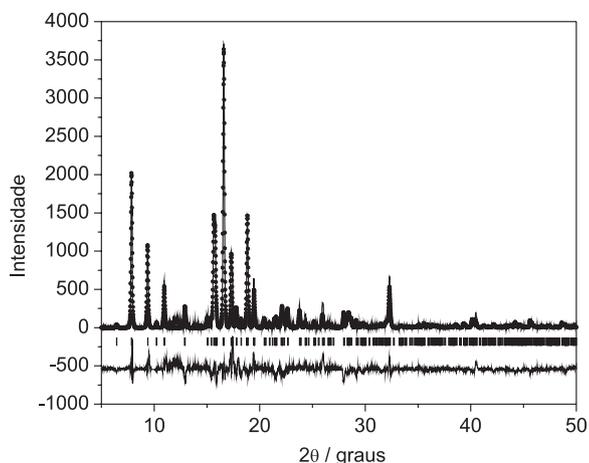


Figura 6. Difratoograma de pó, da forma de agulha da simvastatina, ajustado pelo método de Rietveld, e forma morfológica obtida a partir do ajuste do difratoograma de pó, sendo a forma tabular mais estável e esperada

mL, limite de quantificação de 0,45 µg/mL, especificidade realizada com estudos de estresse da amostra e robustez adequadas.²⁶

O estudo de estabilidade intrínseca da simvastatina sob diferentes condições de estresse foi realizado visando identificar produtos de degradação e correlacioná-los com possíveis produtos provenientes da incompatibilidade simvastatina/BHA encontrada por DSC. Os cromatogramas da simvastatina obtidos antes e após a exposição a cada condição de estresse podem ser visualizados na Figura 7.

Partiu-se do pressuposto de que a simvastatina, devido a sua semelhança estrutural com a lovastatina, poderia apresentar um comportamento reacional semelhante, com degradação sob condições de hidrólise ácida e básica.²⁷ As amostras que apresentaram degradação parcial foram as submetidas à hidrólise neutra e ácida, e degradação total após hidrólise básica, conforme observado na Figura 7. O pico referente ao t_R (tempo de retenção) de 1,351 da amostra submetida à oxidação trata-se do pico do peróxido de hidrogênio.

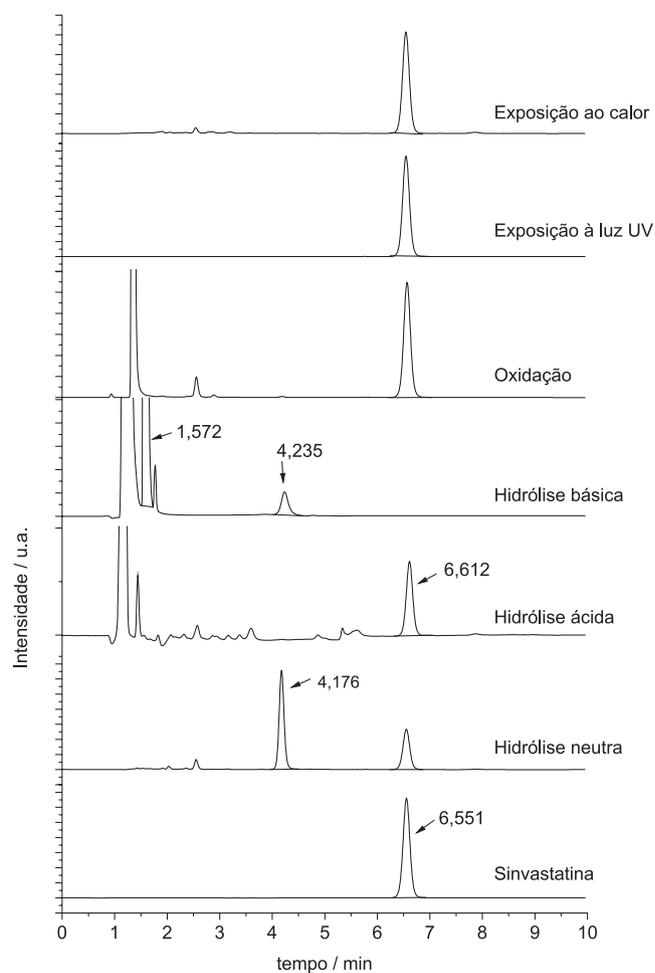


Figura 7. Cromatograma da simvastatina antes e após condições de estresse: hidrólise neutra, hidrólise ácida, hidrólise básica, oxidação, exposição à luz UV e exposição à temperatura (calor seco)

Os espectros UV dos picos dos possíveis produtos de degradação foram comparados ao espectro da simvastatina por similaridade (IS). Autores relatam que duas substâncias que apresentam o mesmo tempo de retenção e um alto índice de similaridade ($IS > 0,99$) entre os espectros são consideradas idênticas.²⁸

Na amostra submetida à hidrólise neutra, o produto de degradação ocorrido em 4,176 min ($k' = 9,44$) apresenta espectro idêntico ao da simvastatina (6,551 min), com IS de 0,9999, indicando que o produto de degradação apresenta a mesma estrutura do cromóforo da simvastatina. A amostra submetida à hidrólise ácida degradou com perda de área, no entanto não foram encontrados produtos de degradação com espectros próximos ao da simvastatina nesta condição de estresse. Já na amostra submetida à hidrólise básica, houve degradação completa e os picos referentes aos tempos de retenção de 1,572 min ($k' = 2,93$) e 4,235 min ($k' = 9,58$) são produtos de degradação. As similaridades (IS) encontradas entre os picos de t_R 1,572 e t_R 4,235 com a simvastatina foram de 0,9779 e 0,9992, respectivamente.

Após os ensaios de estabilidade intrínseca e as observações quanto às degradações em meio hidrolítico da simvastatina, o fármaco foi submetido ao contato com o excipiente indicado como incompatível, BHA, com o objetivo de avaliar e comparar um possível produto de degradação por CLAE. A mistura do fármaco com o excipiente, na proporção de 1:1, em solução de acetonitrila, foi submetida a um leve aquecimento (60 °C) por 4 h, com o objetivo de aumentar a degradação. Utilizando o recurso do equipamento acoplado ao detector UV-DAD, não foi possível identificar nenhum pico formado e nem

redução da área do fármaco, descartando uma possível reação química entre sinvastatina e BHA.

Foi realizado ensaio em CLAE/MS-MS nas mesmas condições de análise da metodologia CLAE/UV-DAD, no entanto na fase móvel o ácido fosfórico foi substituído pelo ácido fórmico, visto que ácido fosfórico não é volátil. O produto de degradação formado na condição de hidrólise neutra apresentou massa molar de 436,6 g mol⁻¹, sendo este produto o mesmo formado na condição de hidrólise básica. Este produto de degradação é formado por meio da hidrólise, com abertura do anel lactônico e formação do hidroxiácido da sinvastatina (C₂₅H₄₀O₆). A maior polaridade do hidroxiácido de sinvastatina justifica seu menor tempo de retenção, na análise cromatográfica, utilizando-se uma coluna de fase reversa. A semelhança do espectro de ultravioleta do hidroxiácido com a sinvastatina também é justificada pela presença da mesma estrutura de cromóforo nas duas moléculas. Além da identificação do produto de degradação, foi observada nos espectros de massa referentes ao hidroxiácido da sinvastatina (C₂₅H₄₀O₆) a massa molar da sinvastatina (418,57 g mol⁻¹), sugerindo que o hidroxiácido fica em equilíbrio com a sinvastatina após reação de ciclização.

CONCLUSÕES

A análise térmica mostrou-se uma ferramenta poderosa nos estudos de compatibilidade e no auxílio para a caracterização das formas polimórficas. A sinvastatina é incompatível com o excipiente BHA, onde existe um processo de amorfização do fármaco; apresenta ainda duas formas polimórficas, com a mesma cela unitária e hábitos cristalinos diferentes. A sinvastatina degrada sob hidrólise neutra, ácida e básica, e o produto de degradação sob hidrólise neutra e básica é o hidroxiácido da sinvastatina.

AGRADECIMENTOS

À FAPES e FAPEMIG pelo apoio financeiro e ao Laboratório Teuto Brasileiro pela disponibilização das matérias-primas.

REFERÊNCIAS

- Caira, M. R.; Foppoli, A.; Sangalli, M. E.; Zema, L.; Giordano, F.; *J. Therm. Anal. Calorim.* **2004**, *77*, 653.
- Laszcz, M.; Kosmacinska, B.; Korczak, K.; Smigielska, B.; Glice, M.; Maruszak, W.; Groman, A.; Beezkowicz, H.; Zelazko, L.; *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007**, *88*, 305.
- Rustichelli, C.; Gamberini, G.; Ferioli, V.; Gamberini, M. C.; Ficarra R.; Tommasini, S.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2000**, *23*, 41.
- Rodrigues, P. O.; Cardoso, T. F. M.; Silva, M. A. S.; Matos, J. R.; *Acta Farm. Bonaer.* **2005**, *24*, 383.
- Nunes, R. S.; Semaan, F. S.; Riga, A. T.; Cavalheiro, E. T. G.; *J. Therm. Anal. Calorim.* **2009**, *97*, 349.
- Brasil, Ministério da Saúde; Portaria Nº 2.475 de 13 de outubro de 2006, *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 18/10/2006, Seção 1, p. 26-41, Brasília, DF.
- Moffat, A. C.; Osselton, M. D.; Widdop B.; *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*, 3rd ed., Pharmaceutical Press: London, 2004, vol. 2.
- The Merck Index, Version 12:3* [Cd-Rom], Chapman & Hall: New York, 2000.
- Amidon, G. L.; Kasim, N. A.; Whitehouse, M.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Lennernas, H.; Hussain, A. S.; Junginger, H. E.; Stavchansky, S. A.; Mídhá, K. K.; Shah, V.; *Mol. Pharmaceutics* **2004**, *1*, 85.
- Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Resolução RE nº 310, de 01 de setembro de 2004, *Diário Oficial da União*, 03/09/2004. Seção 1, p. 93, Brasília, DF.
- Niazí, K. S.; *Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: compressed solid products*, CRC press: New York, 2004, vol. 1.
- Balestrieri, F.; Magri, A. D.; Magri, A. L.; Marini, D.; Sacchini, A.; *Thermochim. Acta* **1996**, *285*, 337.
- Bazzo, G. C.; Segatto Silva, G. C.; *Braz. J. Pharm. Sci.* **2005**, *41*, 315.
- Macedo, R. O.; Nascimento, T. G.; Veras, J. W. E.; *J. Therm. Anal. Calorim.* **2002**, *67*, 483.
- Leitão, M. L. P.; Canotilho, J.; Cruz, M. S. C.; Pereira, J. C.; Souza, A. T.; Redinha, J. S.; *J. Therm. Anal. Calorim.* **2002**, *68*, 397.
- Carini, J. P.; Pavel, C.; Silva, A. P. C.; Machado, G.; Mexias, A. S.; Pereira, V. P.; Fialho, S. L.; Mayorga, P.; *Int. J. Pharm.* **2009**, *372*, 17.
- Sperandeo, N. R.; Karlsson, A.; Cuffini, S.; Pagola, S.; Stephens, P. W.; *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **2005**, *6*, 4, E655.
- Tedesco, E.; Giron, D.; Pfeffer, S.; *Cryst. Eng. Comm.* **2002**, *4*, 393.
- Silva, K. E. R.; Alves, L. D. S.; Soares, M. F. R.; Passos, R. C. S.; Faria, A. R.; Rolim Neto, P. J.; *J. Basic Appl. Pharm. Sci.* **2009**, *30*, 1.
- Singh, S.; Bakshi, M.; *Pharm. Technol. On-Line* **2000**, *april*, 1.
- United States Pharmacopoeia*; 31 ed., Rockville: United States Pharmacopoeial Convention: Rockville, 2008.
- British Pharmacopoeia*; 2007, Version 11.0 [Cd-Rom], The Stationery Office: London, 2007.
- Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Resolução RE nº 1, 29 de julho de 2005. *Diário Oficial da União*, 01/08/2005, Brasília, DF.
- Sundaram, V.; Kharkar, M. R.; Yarraguntla, S. R.; Gudipati, S.; Mandava, V. N. B. R.; *US pat 2006/0223882 A1*, **2006**.
- European Pharmacopoeia*; 6th ed., Strasbourg: European Department for Quality of Medicines: Strasbourg, 2007.
- Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Resolução RE nº 899, 29 de maio de 2003, *Diário Oficial da União*, 02/06/2003, Brasília, DF.
- Lueje, A. A.; Pastine, J.; Squella, J. A.; Nunez-Vergara, L. J.; *J. Chil. Chem. Soc.* **2005**, *50*, 639.
- Em ref. 7, vol. 1.