



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

**OMEPRAZOL SÓDICO: CARACTERIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES
FÍSICO-QUÍMICAS E DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS
GASTRO-RESISTENTES**

FÁBIO SEIGI MURAKAMI

FLORIANÓPOLIS

2009



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**OMEPRAZOL SÓDICO: CARACTERIZAÇÃO DAS
PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E DESENVOLVIMENTO DE
COMPRIMIDOS GASTRO-RESISTENTES**

*Tese apresentada por Fábio Seigi Murakami ao
Programa de Pós-Graduação em Farmácia como
requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em
Farmácia.*

Orientador: Prof. Dr. Marcos A. Segatto Silva

Florianópolis

2009

Dedico este trabalho aos meus pais, Mafalda e Hideu Murakami, pelo exemplo de vida e por todo o apoio e empenho que tem depositado em mim. Especialmente à minha amada noiva e futura esposa Aureanna, por seu incentivo, amor e principalmente paciência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, saúde, inteligência e força por mais uma grande conquista.

Ao meu grande orientador Prof. Dr. Marcos Antônio Segatto Silva, pela oportunidade, confiança e apoio. Agradeço além de tudo, pela construção da nossa amizade que contribuiu diretamente em minha formação tanto científica quanto humana. Obrigado Zio Zuco.

À Prof^a. Dr^a. Simone Gonçalves Cardoso pelo convívio, ensinamentos, conversas e amizade.

Ao meu irmão Hilton, pela amizade, carinho e admiração. Espero que meus esforços não tenham sido em vão.

Aos grandes amigos Rafael (Ciccio) e Bruno (Animal) pelo convívio, apoio, companheirismo e as geladas.

Aos amigos Paulo, Larissa e Luisa pelo convívio e alegrias.

Aos amigos do Laboratório e colegas do mestrado, Teófilo, Ariane, Talize, Patrik, Hellen, Amarílis, Karen, Silvana, Maria Isabel, Geison, Jadel, Monika, Gabriela, Silvinha, Chari, Gis Andréa e Tati pelas alegrias, apoio técnico e ensinamentos.

Um agradecimento especial a minha insubstituível IC, Cassiana Mendes, cuja colaboração foi de extrema importância para realização deste trabalho.

Aos meus primeiros professores e amigos que me incentivaram desde a graduação Marco Aurélio da Silva Carvalho-Filho, Paulo Roberto Janissek, Silvio Miró Franchi e minha primeira orientadora Cíntia Mara Ribas de Oliveira.

As técnicas de laboratório Ivonete, Solange, Sandra e Nilson.

A farmacêutica Amália Arasawa e aos funcionários da Colorcon do Brasil pelo apoio e infraestrutura.

A Universidade Positivo por fornecer infra-estrutura.

Aos professores e funcionários do programa de pós-graduação em Farmácia.

A todos aqueles que direta ou indiretamente me auxiliaram na realização deste trabalho.

Sonhe alto, sonhe grande que o mundo conquistará.

Gênesis 37:5-10

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	viii
Lista de Figuras	x
Lista de Abreviaturas	xiii
Resumo	xiv
Abstract	xv
INTRODUÇÃO GERAL	1
OBJETIVOS	
Objetivo Geral	5
Objetivos Específicos.....	5
CAPÍTULO 1	
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
1. OMEPRAZOL	7
1.1 Farmacologia	7
1.2 Características Físico-Químicas	10
1.3 Medicamentos Disponíveis no Mercado Nacional	11
2. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS	11
2.2 Comprimidos Obtidos por Compressão Direta	12
2.3 Revestimento de Comprimidos	12
2.3.1 Revestimento Gastro-Resistente	13
2.3.1.1 Polímeros Acrílicos	14
3. ESTUDO DE PRÉ FORMULAÇÃO	16
3.1 Interação entre Fármaco-Excipiente no Estado Sólido.....	17
4. PROPRIEDADES CRISTALINAS NO DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS	18
4.1 Caracterização no Estado Sólido	19

4.1.1 Difração de Raios – X de Pó (XRPD)	19
4.1.2 Técnicas Termogravimétricas	20
4.1.2.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	21
4.1.2.2 Termogravimetria (TG)	21
4.1.3 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	22
4.1.4 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	23
4.1.5 Microscopia	23
5. ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS	24

CAPÍTULO 2

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO OMEPRAZOL SÓDICO NO ESTADO SÓLIDO: ESTUDO TERMOANALÍTICO, ESPETROSCÓPICO E DA CRISTALINIDADE

Introdução	28
<i>Publicação Científica</i> - Physico-chemical Solid-State Characterization of Omeprazole Sodium: Thermal, Spectroscopic and Crystallinity Studies	29

CAPÍTULO 3

ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE OMEPRAZOL SÓDICO E EXCIPIENTES NO ESTADO SÓLIDO: INVESTIGAÇÃO TERMOANALÍTICA, ESPETROSCÓPICA E CROMATOGRÁFICA

Introdução	40
<i>Publicação Científica</i> - Solid-State Compatibility Studies on Omeprazole Sodium with Pharmaceutical Excipients: Thermal, Spectroscopic and HPLC investigations	42

CAPÍTULO 4

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE COMPRIMIDOS GASTRO-RESISTENTES CONTENDO 20 mg DE OMEPRAZOL

Introdução	59
<i>Publicação Científica</i> - Desenvolvimento e Avaliação de Comprimidos Gastro-Resistentes contendo 20 mg de Omeprazol	60

CAPÍTULO 5**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA QUANTIFICAÇÃO DE OMEPRAZOL EM COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO RETARDADA**

Introdução	71
<i>Publicação Científica</i> - Development and Validation of a RP-HPLC Method to Quantify Omeprazole in Delayed Release Tablets.....	72

CAPÍTULO 6**ESTUDO DE ESTABILIDADE DE COMPRIMIDOS GASTRO-RESISTENTES CONTENDO OMEPRAZOL**

Introdução	83
<i>Publicação Científica</i> - Estudo de estabilidade de Comprimidos Gastro-Resistentes contendo 20 mg de Omeprazol	84

DISCUSSÃO GERAL	103
------------------------------	-----

CONCLUSÕES	109
-------------------------	-----

REFERÊNCIAS	112
--------------------------	-----

LISTA DE TABELAS**CAPÍTULO 2**

Tabela 2.1 - TG measurements at different heating rates. Δm (%) corresponds to loss of crystallization water with respective temperature range and DTG	33
Tabela 2.2 - X-ray powder diffraction data for d-distances and relative intensities (I/I ₀) of OM, OMS and DOMS patterns	34
Tabela 2.3 - ¹ H NMR data for omeprazole in DMSO at 400 MHz	37

CAPÍTULO 3

Tabela 3.1 - Peak temperature and enthalpy values of omeprazole sodium and various drug–excipient binary mixtures. HPLC data of omeprazole sodium content in different binary mixtures after 0 h and 72 hours storage	49
---	----

CAPÍTULO 4

Tabela 4.1 - Constituintes da formulação dos núcleos	64
Tabela 4.2 - Resultados obtidos nos ensaios físicos realizados	65
Tabela 4.3 - Resultados da análise dos fatores de diferença (<i>f</i> ₁) e similaridade (<i>f</i> ₂)	67
Tabela 4.4 - Resultados de eficiência de dissolução (<i>ED</i> %)	67
Tabela 4.5 - Linearização dos perfis de dissolução ajustados de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson (<i>r</i>).....	68
Tabela 4.6 - Constantes cinéticas de dissolução a partir do modelo de zero ordem	68

CAPÍTULO 5

Tabela 5.1 - The recovery test performed	77
Tabela 5.2 - The linearity and quantification limit	79
Tabela 5.3 - Results from the precision	79
Tabela 5.4 - Results from the recovery test	80

CAPÍTULO 6

Tabela 6.1 - Formulação desenvolvida para produção dos núcleos	89
Tabela 6.2 - Valores de teor residual de omeprazol (%) obtidos no estudo de estabilidade	92
Tabela 6.3 - Equações cinéticas para cálculo da degradação do fármaco	93
Tabela 6.4 - Valores de k e $t_{90\%}$ obtidos a partir da equação de segunda ordem para as condições em estudo	94
Tabela 6.5 - Resultados da variação de peso das formulações durante o estudo de estabilidade	96

LISTA DE FIGURAS**CAPÍTULO 1**

Figura 1.1 - Representação do mecanismo de ação dos inibidores de bomba de prótons nas células parietais	8
Figura 1.2 - Conversão do fármaco omeprazol em uma sulfenamida nos canalículos ácidos da célula parietal	9
Figura 1.3 - Estrutura molecular do omeprazol sódico	10
Figura 1.4 - Estrutura geral dos polimetacrilatos	15
Figura 1.5 - Estrutura do copolímero Tipo A e Tipo B	16
Figura 1.6 - Estrutura do copolímero Tipo C	16

CAPÍTULO 2

Figura 2.1 - The DSC and TG/DTG curves of omeprazole sodium obtained under synthetic air atmosphere (50 mL min ⁻¹) at a heating rate of 10 °C min ⁻¹	32
Figura 2.2 - The DSC and TG/DTG curves of dehydrated omeprazole sodium obtained under synthetic air atmosphere (50 mL min ⁻¹) with a heating rate of 10 °C min ⁻¹	33
Figura 2.3 - The DSC and TG/DTG curves of omeprazole base obtained under synthetic air atmosphere (50 mL min ⁻¹) at a heating rate of 10 °C min ⁻¹	33
Figura 2.4 - Comparative DRIFT spectra of OMS, DOSM and OM	34
Figura 2.5 - X-ray powder diffraction patterns of omeprazole sodium (OMS), dehydrated omeprazole sodium (DOMS) and omeprazole base (OM)	34
Figura 2.6 - Scanning electron micrographs of OMS (A and B), DOMS (B and C) and OM (E and F). A, C and E were taken at a magnification of 400x and C, D and F at 1000x	35
Figura 2.7 - TG curves of OMS, DOMS and OM obtained at different heating rates under dynamic synthetic air atmosphere. The inserted figure shows the linear tendency and correlation of the Ozawa plots of the five curves	36
Figura 2.8 - A comparative ¹ H NMR spectra of OM and DOMS	36

Figura 2.9 - Molecular scheme showing the hydrogen-bond interactions with one nitrogen of the imidazol ring (C = N----H), sulfoxide group (S = O----H) and hydrogen assigned to C8 (C-H----O).....	37
Figura 2.10 - Molecular packing of omeprazole sodium. The dotted lines represent the hydrogen bonding with the water molecule	37
Figura 2.11 - Molecular packing of Omeprazole base. The dotted line represents the intermolecular hydrogen bonds (Ohishi et al., 1989 and Deng et al., 2000)	37

CAPÍTULO 3

Figura 3.1 - The DSC and TG/DTG curves of OMS obtained under synthetic air atmosphere (50 mL min ⁻¹) at a heating rate of 10 °C min ⁻¹	47
Figura 3.2 - DSC curves of pure OMS (A) and binary mixture of OMS with microcrystalline cellulose (B); croscarmellose sodium (C); colloidal silicon dioxide (D); starch 1500 [®] (E); sodium starch glycolate (F); magnesium stearate (G); sodium carbonate (H); Acryl-Eze [®] (I); stearic acid (J) and citric acid (K)	48
Figura 3.3 - Differential DRIFT procedure for the physical mixture (H). The differential spectrum was obtained by subtraction of the pure component spectrum from that of the binary mixture	51
Figura 3.4 - Differential DRIFT spectrum of each binary mixture	52
Figura 3.5- Chemical structures of pharmaceutical excipients which showed interaction with omeprazole sodium	53
Figura 3.6 - HPLC chromatogram of OMS (A) and OMS-excipient mixtures; microcrystalline cellulose (B); croscarmellose sodium (C); colloidal silicon dioxide (D); starch 1500 [®] (E); sodium starch glycolate(F); magnesium stearate (G); sodium carbonate (H); Acryl-Eze [®] (I); stearic acid (J) and citric acid (K)	54

CAPÍTULO 4

Figura 4.1 - Variação da distribuição de peso dos comprimidos com Limite Superior de Confiança de 193,5 mg e Limite Inferior de Confiança de 166,5 mg	64
---	----

Figura 4.2 - Fotomicrografias da secção transversal das formulações, demonstrando a camada de revestimento	65
Figura 4.3 - Fotomicrografias capturadas em solução de HCl 0,1N (pH = 1,2)	65
Figura 4.4 - Fotomicrografias capturadas em solução tampão fosfato (pH = 7,4)	66
Figura 4.5 - Perfil de dissolução em 100 rpm e 150 rpm	67

CAPÍTULO 5

Figura 5.1 - Structure of omeprazole	74
Figura 5.2 - Typical chromatograms obtained under de experimental conditions. (A) Standard solution of 20 µg/mL. (B) Tablet solution of 20 µg/mL and (C) Placebo solution	78

CAPÍTULO 6

Figura 6.1 - Fotografias capturadas das formulações SR, R1 e R2 no tempo zero	97
Figura 6.2 - Fotografias capturadas das formulações SR, R1, R2 após 30 dias de exposição em condições do ambiente, câmara climática, e sob luz ultravioleta	98
Figura 6.3 - Fotografias capturadas das formulações SR, R1, R2 após 150 dias expostos em condições do ambiente, câmara climática, e sob luz ultravioleta	99

LISTA DE ABREVIATURAS

Δm	Variação de massa
$\Delta H_{\text{fusão}}$	Variação da entalpia de fusão
ANOVA	Análise de variância
d	Distância interplanar
DOM	Omeprazol Sódico Desidratado (<i>Dehydrated Omeprazole Sodium</i>)
DRXP/XRPD	Difração de raios-X de pó (<i>X – ray powder diffraction</i>)
DSC	<i>Diferencial scanning calorimetry</i> (Calorimetria exploratória diferencial)
DTG	<i>Derivative thermogravimetry</i> (Derivada termogravimétrica)
DRIFT	<i>Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy</i> (Infravermelho com Transformada de Fourier de reflexão difusa)
ED	Eficiência de dissolução
f_1	Fator de diferença
f_2	Fator de semelhança
HPLC/CLAE	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Cromatografia líquida de alta eficiência)
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier)
KFT	<i>Karl Fisher Titrimetry</i>
LIC	Limite Inferior de Controle
LSC	Limite Superior de Controle
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
NMR	<i>Nuclear magnetic resonance spectroscopy</i> (Ressonância Nuclear Magnética)
OM	<i>Omeprazole Base</i> (Omeprazol Base)
OMS	<i>Omeprazole Sodium</i> (Omeprazol Sódico)
R1	Comprimidos Revestidos R1
R2	Comprimidos Revestidos R2
rpm	Rotações por minuto
SQR	Substância Química de Referência
SR	Comprimidos Sem Revestimento
TG	<i>Thermogravimetry</i> (Termogravimetria)
$t_{1/2}$	Tempo de meia-vida
$t_{90\%}$	Prazo de validade
T_{onset}	Temperatura <i>onset</i>
UV	<i>Ultraviolet</i> (Ultravioleta)
X_c^{rel}	Cristalinidade relativa

RESUMO

O omeprazol é o fármaco de primeira escolha para o tratamento de desordens ácido-pépticas. A terapia a base de omeprazol é disponibilizada geralmente na forma de cápsulas contendo microgrânulos (pellets) gastro-resistentes e, em casos de crise aguda, na forma de pó extemporâneo para injetáveis. O fármaco é altamente instável em soluções ácidas, portanto, para garantir sua eficácia terapêutica o omeprazol necessariamente deve ser liberado na região proximal do intestino delgado. A partir do omeprazol sódico (matéria-prima) foi proposta uma alternativa farmacotécnica para o desenvolvimento de uma formulação inovadora na forma de comprimidos gastro-resistentes. Primeiramente, foi realizado um estudo de caracterização das propriedades físico-químicas da matéria-prima no estado sólido através de diversas metodologias analíticas. Foi observado que o omeprazol sódico não apresenta ponto de fusão e quando sofre processo de desidratação se transforma em uma forma instável amorfa. Através de ressonância nuclear magnética foi permitido elucidar as interações intermoleculares e as ligações do fármaco com a molécula de água. Um estudo de pré-formulação foi realizado para avaliar a compatibilidade entre o omeprazol sódico e excipientes farmacêuticos. De acordo com os resultados obtidos, foi possível evidenciar incompatibilidade com os seguintes excipientes: ácido cítrico, acryl-eze[®] e ácido esteárico. Assim, foram obtidos núcleos por compressão direta contendo 20 mg de omeprazol, que subsequentemente foram revestidos. As formulações denominadas R1 e R2 foram revestidas com diferentes concentrações de pré-revestimento (Opadry[®] YS) e polímero entérico (Acryl-eze[®]). Os comprimidos gastro-resistentes foram obtidos com sucesso e através dos parâmetros de controle de qualidade observou-se que a forma farmacêutica preservou as características físico-químicas do fármaco. Um método analítico por CLAE foi desenvolvido e validado para o doseamento das formulações. Através do estudo de estabilidade foi possível verificar que a formulação mais adequada, e que preservou melhor as características do fármaco foi a R2, com ganho de peso teórico de pré-revestimento de 8 % (Opadry[®] YS) e revestimento gastro-resistente de 12 % (Acryl-eze[®]).

Palavras Chave: Omeprazol Sódico, Caracterização no Estado Sólido, Comprimidos Gastro-Resistentes, Liberação Modificada.

OMEPRAZOLE SODIUM: PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERIZATION AND DEVELOPEMNT OF A GASTRO-RESISTANT TABLETS**ABSTRACT**

Omeprazole is a first choice drug for treatment of acid peptic disorders. The therapy based on omeprazole is generally available in capsules containing gastro-resistant spherical beads. In cases of acute disease powder for injection is also available. The drug is highly unstable in acid solutions, therefore, to ensure its effectiveness, omeprazole must be released in the proximal bowel. The objective of this work was to develop a gastro-resistant omeprazole tablets. Firstly, a physico-chemical characterization of the drug was carried out using several analytical methodologies. It was observed that omeprazole sodium shows no melting point and when undergoes dehydration process, it shifts into an amorphous and unstable form. Through nuclear magnetic resonance was possible to elucidate the crystalline structure of the drug. A pre-formulation study was developed to evaluate the compatibility between omeprazole sodium with pharmaceutical excipients. The obtained results showed incompatibilities with citric acid, acryl-eze® and stearic acid. Thus, the tablets were obtained by direct compression containing 20 mg of omeprazole, and then submitted to film coating process. The formulations R1 and R2 were coated with different concentrations of pre-coating (Opadry ® YS) and enteric polymer (acryl-eze ®). The gastro-resistant tablets were obtained successfully and through the parameters of quality control were observed that the dosage form assure the physico-chemical characteristics of the drug. An analytical method using HPLC was developed and validated for omeprazole quantification in the gastro-resistant tablets. The stability study was carried out and the coating R2 was found to be the most appropriate to assure the characteristic of the drug. The formulation R2 was produced using 8 % of (Opadry ® YS) and 12 % (acryl-eze ®) gastro-resistant coating.

Keywords: Omeprazole Sodium, Solid-State Characterization, Gastro-Resistant Tablets, Modified Release.

As formas farmacêuticas sólidas são as mais comumente utilizadas em se tratando de administração oral. Em termos mercadológicos, os comprimidos representam a forma farmacêutica mais consumida no mercado de medicamentos e é a mais adequada para produção em escala industrial possibilitando menor custo efetivo (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007).

A obtenção de comprimidos por compressão direta, tem se tornado o processo de primeira escolha nas indústrias farmacêuticas, principalmente pelo fato de que é um método de produção de fácil controle e com menor tempo de processo, levando a uma maior produtividade na linha de produção (ALDERBON, 2002).

O omeprazol é um fármaco protótipo da classe dos inibidores da bomba de prótons. É um pró-fármaco por ser uma base fraca a qual é convertida à sua forma ativa no meio ácido dos canalículos intracelulares da célula parietal, onde inibe a enzima $H^+/K^+ATPase$ dependente. É utilizado no tratamento de desordens ácido-pépticas, aprovado para terapia de úlcera duodenal, refluxo gastroesofágico e condições hipersecretantes como síndrome de Zollinger-Ellison e na erradicação de *Helicobacter pylori* (HOOVER, 2005; HOOGERWERF; PASRICHA, 2006).

O fármaco pode existir na forma de sais sódico ou magnésio. O sal sódico apresenta-se como pó branco, higroscópico, solúvel em água e em álcool. O pH de uma solução a 2 % é em torno de 10,3 a 11,3. É uma base fraca com $pka_1 = 7,07$ e $pka_2 = 14,73$. É um fármaco extremamente ácido-lábil, que decompõe rapidamente em $pH < 5,0$ (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2007; MARTINDALE, 2002; ROCHE, 2006).

O omeprazol sódico contém em sua estrutura molecular um número específico de moléculas de água (hidrato). O comportamento de hidratos farmacêuticos se tornou objeto de atenção crescente durante a última década, principalmente devido ao impacto potencial de hidratos no desenvolvimento de formas de farmacêuticas (BRITTAIN, 2001). A desidratação de hidratos cristalinos é uma das reações mais importantes no estado sólido, devido a potencial conversão para uma forma metaestável ou amorfa, implicando na instabilidade física e redução de substância ativa (YU, 2001). Portanto, para o conhecimento das propriedades de substâncias complexas como hidrato é de interesse a caracterização das propriedades físico-químicas no estado sólido.

A caracterização de propriedades no estado sólido é um pré-requisito no desenvolvimento de formas farmacêuticas para assegurar a eficácia, segurança e qualidade do produto final. Para desenvolvimento racional de medicamentos é essencial a caracterização de formas polimórficas e diferenças no grau de cristalinidade, pois o conhecimento de suas características físicas e físico-químicas é indispensável em estudos de pré-formulação, devido ao impacto de que diferentes formas cristalinas podem exibir distintas propriedades físico-químicas que expressam na terapêutica, mais especificamente alterando a biodisponibilidade (STEPHENSON; FORBES; REUTZEL-EDENS, 2001; GIRON et al., 2002; BYRN et al., 2001).

O omeprazol sódico é um fármaco demasiado complexo por possuir características particulares como apresentar-se na forma de hidrato, possuir instabilidade em soluções ácidas e ser sensível ao calor e umidade (MATHEW; DAS GUPTA; BAILEY, 1995; RIEDEL; LEOPOLD, 2005; ROCHE, 2006). Então, a alternativa adotada no desenvolvimento farmacotécnico é uma forma farmacêutica revestida, que preserve as características do fármaco e garanta sua liberação em meio alcalino, permitindo sua absorção na mucosa intestinal.

Neste contexto, o presente estudo propõe a caracterização das propriedades físico-químicas do omeprazol sódico no estado sólido e o desenvolvimento de comprimidos gastro-resistentes.

OBJETIVO GERAL

O presente trabalho objetiva a caracterização das propriedades físico-químicas do omeprazol sódico, bem como o desenvolvimento de comprimidos gastro-resistentes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Caracterizar as propriedades físico-químicas do omeprazol sódico no estado sólido;
- ✓ Avaliar a influência do processo de desidratação nas propriedades físico-químicas do fármaco;
- ✓ Investigar as interações entre o fármaco e excipientes através de calorimetria exploratória diferencial, espectroscopia na região do infravermelho e cromatografia líquida de alta eficiência;
- ✓ Desenvolver comprimidos gastro-resistentes contendo omeprazol revestidos com copolímero de ácido metacrílico do tipo C (Acryl-Eze[®]);
- ✓ Avaliar a qualidade dos comprimidos gastro-resistentes produzidos;
- ✓ Desenvolver e validar metodologia de doseamento do fármaco por cromatografia líquida de alta eficiência;
- ✓ Avaliar o comportamento de dissolução dos comprimidos de liberação retardada;
- ✓ Estudar a cinética de liberação do omeprazol a partir dos comprimidos revestidos através da aplicação de modelos dependentes e independentes;
- ✓ Realizar o estudo acelerado da estabilidade dos comprimidos gastro-resistentes.

CAPÍTULO 1 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. OMEPRAZOL

1.1 FARMACOLOGIA

Na classe terapêutica dos medicamentos antiulcerosos, o omeprazol foi o primeiro inibidor da bomba de prótons usado na prática clínica, lançado em 1988 com o nome comercial de Losec[®] na Europa. O fármaco introduziu um novo conceito para a efetiva inibição da secreção ácida no tratamento de distúrbios ácido-pépticos, e de maneira rápida mostrou-se clinicamente superior aos agentes anticolinérgicos. Nenhum outro inibidor da bomba de prótons lançado por outras companhias tem se mostrado significativamente superior ao omeprazol na prática clínica (OLBE; CARLSSON; LINDBERG, 2003).

O omeprazol é utilizado no tratamento de distúrbios ácido-pépticos, aprovado na terapia de curto prazo da úlcera duodenal e refluxo gastroesofágico. No tratamento de longo prazo, é indicado em condições hipersecretantes tais como síndrome de Zollinger-Ellison, mastocitose sistêmica e adenomas endócrinos múltiplos. É efetivo na prevenção de injúrias gastroduodenais induzidas pela quimioterapia, úlceras causadas por antiinflamatórios não esteroidais e também indicado na terapia da erradicação de *Helicobacter pylori* (HOOVER, 2005; HOOGERWERF; PASRICHA, 2006).

O fármaco pode ser descrito como um efetivo inibidor da secreção ácido-gástrica, ativada através da inibição específica do sistema enzimático hidrogênio, potássio, adenosina trifosfatase ($H^+/K^+ATPase$). A bomba de prótons está localizada na membrana secretora das células parietais (Figura 1) que estão presentes na mucosa gástrica e constituem a etapa final da secreção ácida. O bloqueio da bomba resulta em uma inibição mais específica da secreção ácida quando comparado com o bloqueio mais amplamente distribuído dos agentes anticolinérgicos. Além disso, o fármaco interage com o último passo da produção ácida, ou seja, a inibição da secreção ácido-gástrica independe de como a secreção foi estimulada (BESANCON et al., 1993; HARVEY; CHAMPE; MYCEK, 1998; OLBE; CARLSSON; LINDBERG, 2003).

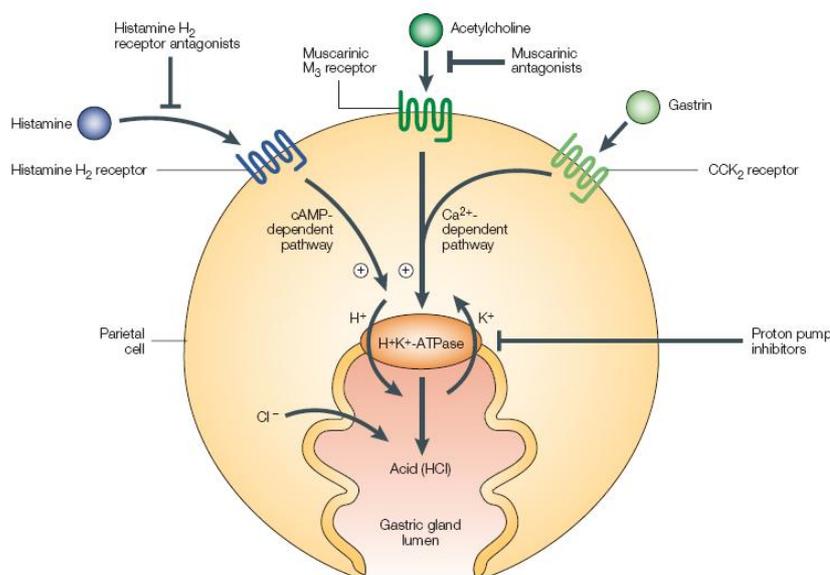


Figura 1 – Representação do mecanismo de ação dos inibidores de bomba de prótons nas células parietais.

(Fonte: OLBE; CARLSSON; LINDBERG, 2003).

Seu mecanismo de ação é específico e seletivo, uma vez que atua exclusivamente sobre a H^+/K^+ ATPase. Para que ocorra a inibição enzimática, a molécula de omeprazol deve ser protonada e transformado em sulfenamida ou ácido sulfênico, conforme a reação da figura 2, que por sua vez, liga-se de forma irreversível originando um complexo covalente inativo com o grupo sulfidril dos radicais da cisteína do domínio extracelular da enzima H^+/K^+ ATPase (HOOGERWERF; PASRICHA, 2006).

O fármaco não possui ação inibitória em pH neutro, conseqüentemente ocorre um acúmulo do princípio ativo nas células parietais e sua difusão até a luz dos canalículos secretores, onde ocorre a protonação da molécula. A forma protonada não consegue atravessar a membrana celular, o que permite alta concentração da forma ativa justamente no local onde se encontra a enzima (RANG et al., 2008).

A inibição total ocorre com duas moléculas do inibidor (sulfenamida) ligadas por molécula da enzima. Este efeito é relacionado à dose e leva à inibição da secreção ácida tanto basal quanto reflexa a um estímulo. A secreção de ácido retorna apenas após a inserção de novas moléculas de H^+/K^+ ATPase na membrana luminal. O fármaco produz apenas

alterações pequenas e inconsistentes no volume de suco gástrico, na secreção de pepsina e fator intrínseco, não afetando a motilidade gástrica (HOOVER, 2005; RANG et al., 2008).

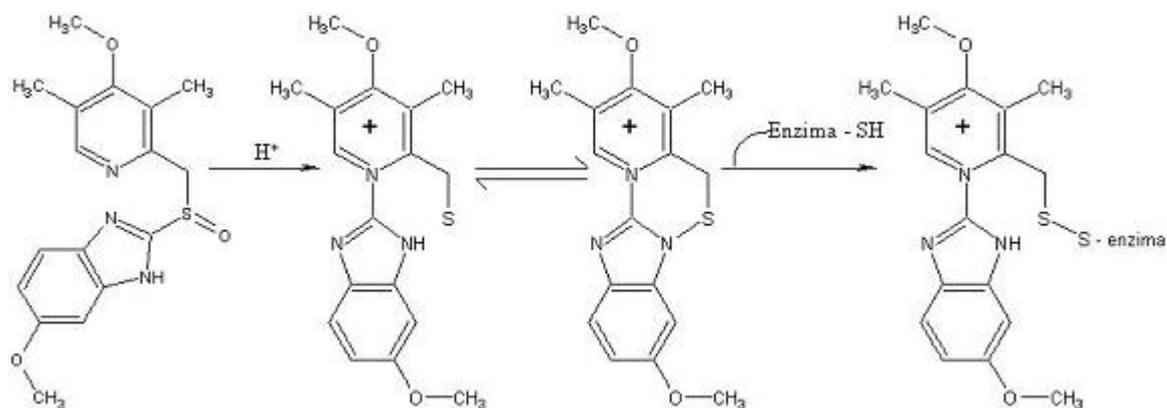


Figura 2 – Conversão do fármaco omeprazol em uma sulfenamida nos canalículos ácidos da célula parietal.

(Fonte: Adaptado de HOOGERWERF; PASRICHA, 2006).

A absorção do fármaco ocorre obrigatoriamente no intestino delgado. O pico de concentração plasmática de uma dose simples é de 0,5 a 3,5 horas e ligam-se às proteínas plasmáticas em torno de 95 %. A biodisponibilidade é dependente da dose e do pH gástrico, onde atinge 35 % na primeira dose, aumentando para aproximadamente 70 % após administração repetida. O tempo de meia-vida é de 0,5 a 1,5 horas e velocidade da eliminação de 500 a 600 mL/min. Após a absorção, o fármaco é quase completamente metabolizado no fígado, principalmente pela CYP2C19 (isoenzima do complexo enzimático do citocromo P450) a hidróxi-omeprazol, e em menor extensão pelas isoenzimas CYP3A e CYP2D6, à omeprazol sulfona e desmetilomeprazol, respectivamente. Estes metabólitos inativos são excretados principalmente na urina e em pequena extensão pela bile. A duração da ação do fármaco é de 4 a 72 horas (CLARKE'S, 2004; HOOVER, 2005; HOOGERWERF; PASRICHA, 2006; RANG et al., 2008).

As doses usuais diárias do fármaco variam de 20 a 80 mg, dependendo da patologia. Em casos como a síndrome de Zollinger-Ellison as doses vão de 60 a 80 mg/dia, enquanto em que casos de úlceras duodenais e gástricas variam de 20 a 40 mg/dia. Os efeitos adversos ocorrem em não mais do que 1% dos pacientes e incluem dor de cabeça, diarreia, dores

abdominais, náuseas, tonturas, vômitos, constipação e dores nas costas (VADE-MÉCUM BRASIL, 2002; HOOVER, 2005; KOROLKOVAS, 2007).

1.2 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Como alternativa para aumentar a solubilidade e biodisponibilidade do omeprazol, o fármaco na forma base pode existir na forma de sais sódico ou magnésio.

O Omeprazol sódico (Figura 3), quimicamente conhecido como 5-Metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil] sulfinil] -1H - benzoimidazol sódico apresenta-se como um pó branco, higroscópico, muito solúvel em água e em álcool. O pH de uma solução a 2 % é em torno de 10,3 a 11,3. Possui peso molecular de 385,4 g/mol, é uma base fraca com $pK_{a1} = 7,07$ e $pK_{a2} = 14,73$. O fármaco é sensível ao calor, umidade, luz, solventes orgânicos, e extremamente ácido-lábil, se decompondo rapidamente em $pH < 5,0$. Em condições alcalinas apresenta maior estabilidade (FARINHA et al., 1999; MARTINDALE, 2002; CLARKE'S, 2004; ROCHE, 2006; BRITISH PHARMACOPOEIA, 2007).

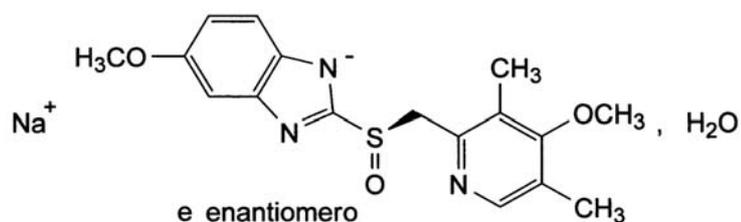


Figura 3 - Estrutura molecular do omeprazol sódico

(Fonte: Adaptado de BRITISH PHARMACOPOEIA, 2007).

O omeprazol sódico apresenta-se como uma mistura racêmica, possuindo um centro quiral no átomo de enxofre tricoordenado. Ambos isômeros ópticos (enantiômeros) (S) - omeprazol sódico e (R) - omeprazol sódico são ativos (YANG et al., 2003; OLBE; CARLSSON; LINDBERG, 2003).

É um fármaco demasiado complexo por possuir características particulares como apresentar-se na forma de hidrato, possuir instabilidade em soluções ácidas, e ser sensível ao

calor, luz e umidade (MATHEW; DAS GUPTA; BAILEY, 1995; RIEDEL; LEOPOLD, 2005; ROCHE, 2006). A alternativa adotada no desenvolvimento farmacotécnico para assegurar a estabilidade do fármaco e preservar suas características físico-químicas, deve ser uma forma farmacêutica revestida, que permita a passagem incólume do princípio ativo pelo estômago e garanta sua liberação e dissolução em meio alcalino, permitindo sua absorção através da mucosa intestinal.

1.3 MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO MERCADO NACIONAL

Na revisão de 2008, apresentada pelo mercado mundial de medicamentos, o omeprazol foi um dos dez medicamentos de maior vendagem mundial em 2008, e os antiulcerosos estão em 2º lugar em vendagem por classe terapêutica (IMS HEALTH, 2008).

No mercado brasileiro, o omeprazol encontra-se comercialmente em 24 especialidades farmacêuticas, sendo a maioria (18) na forma de cápsulas contendo microgrânulos (pellets) gastro-resistentes. Também são encontradas 4 especialidades na forma de injetáveis, 1 na forma de comprimidos contendo microgrânulos esféricos revestidos e apenas 1 na forma de comprimidos revestidos contendo omeprazol magnésio (KOROLKOVAS, 2007).

A ocorrência de apenas uma formulação na forma de comprimidos revestidos gastro-resistentes contendo o fármaco não pelletizado pode ser explicado devido à disponibilidade da matéria-prima, onde a forma de microgrânulos é a mais encontrada. Existem no mercado dois tipos de microgrânulos (pellets) de omeprazol: o primeiro o AntraMups[®] representado por um conjunto de grânulos esféricos revestidos, e o segundo patenteado pela empresa alemã Azupharma, que consiste na utilização de núcleos inertes que formam um suporte ao qual são aplicadas sucessivas camadas de fármaco, seguidas de uma camada de revestimento gastro-resistente (KRATZ, 2002).

2. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS

Os comprimidos constituem a forma de maior densidade, o que traduz na possibilidade de veicular uma maior quantidade de fármaco, reduzindo o número de unidades administradas. São de fácil manipulação, administração e identificação possuindo

susceptibilidade às alterações ambientais. Em termos mercadológicos, os comprimidos representam a forma farmacêutica mais consumida no mercado de medicamentos e é a forma oral mais adequada para produção em escala industrial possibilitando menor custo efetivo (AULTON, 2005; ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007).

2.2 COMPRIMIDOS OBTIDOS POR COMPRESSÃO DIRETA

A compressão direta é um processo que envolve duas operações seqüenciais: mistura de pós e compressão. Quando comparada com o processo de granulação, a compressão direta oferece muitas vantagens, principalmente no que se refere às etapas de produção (ALDERBON, 2002). Não deve ser vista como uma simplificação do processo de granulação para a produção de comprimidos, pois o desenvolvimento de comprimidos por compressão direta necessita de uma avaliação crítica das matérias-primas, das propriedades de fluxo das misturas de pós e dos efeitos das variáveis da formulação na compressibilidade (RUDNIC; SCHWARTZ, 2000; ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007).

Uma das vantagens mais significantes da compressão direta é que com a eliminação da etapa de granulação, aumenta a estabilidade de fármacos que podem degradar em decorrência do umedecimento e/ou da exposição ao calor. Dessa forma, a compressão direta é considerada a técnica de escolha para a produção de comprimidos contendo fármacos termolábeis e sensíveis à umidade (ALDERBON, 2002).

2.3 REVESTIMENTO DE COMPRIMIDOS

O revestimento de comprimidos é um dos processos farmacêuticos mais antigos. A sua utilização em formas farmacêuticas sólidas possui inúmeras finalidades, como a proteção do princípio ativo contra agentes externos, mascaramento do sabor e odor, facilitação da deglutição da forma farmacêutica pelo usuário, melhoria na apresentação do produto final, proteção do fármaco contra fluidos digestivos (revestimento entérico) e para o controle da liberação do fármaco (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; AULTON, 2005; ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007).

Os polímeros formadores de filme, ou *film coating*, surgem atualmente como o processo de escolha para o revestimento de comprimidos. O processo de revestimento por filme provou ser bem sucedido devido às inúmeras vantagens oferecidas, destacando-se o aumento mínimo no peso; redução significativa na duração do processo, custo de materiais e de mão-de-obra; elevação do rendimento e da eficiência do processo; possibilidade de automação; e resistência elevada à quebra do revestimento (BAUER et al., 1998; AULTON, 2005).

A tecnologia do revestimento baseia-se em um método rápido, onde polímeros, previamente escolhidos por suas características de aderência, produzem uma fina película que recobre toda a superfície do núcleo destinado ao revestimento. De forma geral, o *film coating* é a tecnologia mais indicada para obtenção de revestimento entérico (BAUER et al., 1998; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; HOOVER, 2005; AULTON, 2005).

2.3.1 Revestimento Gastro-Resistente

O revestimento entérico ou gastro-resistente é projetado para resistir ao baixo pH dos fluidos gástricos e para dissolver-se quando o comprimido entra em contato com pH mais elevado (próximo a 5), assim assegurando a disponibilidade do fármaco que é primariamente absorvido na região proximal do intestino delgado. Este tipo de liberação modificada, neste caso a retardada, constitui uma forma de proteger o fármaco o qual, de outro modo, seria destruído ou degradado caso fosse liberado nos fluidos gástricos (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; AULTON, 2005).

As películas para revestimento gastro-resistente geralmente são constituídos por polímeros com solubilidade pH dependente, onde a diferença do pH do trânsito gastrointestinal permite a dissolução ou não da camada de revestimento. Os filmes entéricos consistem de uma longa cadeia de polímeros insolúveis em água, contendo grupos carboxílicos ionizáveis. Em valores de pH mais baixos, como nos fluidos gástricos, esses grupos são não ionizáveis e por isso pouco solúveis em água. Quando os comprimidos atravessam o estômago e entram no intestino delgado, as mudanças dos valores de pH fazem com que esses grupos ácidos se ionizem, aumentando a solubilidade (FELTON et al., 1996; BAUER et al., 1998; FELTON; MCGINITY, 2003).

As propriedades ideais para o polímero incluem solubilidade em ampla gama de sistemas solventes, habilidade em produzir revestimentos que possuam propriedades mecânicas adequadas e solubilidade apropriada nos líquidos gastrointestinais, de modo que a biodisponibilidade não seja comprometida. Éteres de celulose são freqüentemente os polímeros preferidos no revestimento por película, sobretudo hidroxipropilmetilcelulose. Alternativas aos éteres de celulose são certos acrílicos, como os co-polímeros metacrilato e metacrilato de metila (STUART, 2004).

O acetofalato de celulose (CAP) foi sintetizado em 1940 por HIATT e foi um dos primeiros polímeros utilizados para revestimento entérico. O acetofalato Polivinila (PVAP) e os derivados acrílicos também são largamente utilizados para estes fins. Em 1960 LEHMANN e DREHER desenvolveram copolímeros derivados de metil metacrilato e etil acrilato como ésteres ácidos metacrílico, com a finalidade de obter polímeros entéricos. Estes polímeros são produzidos por um processo de polimerização por emulsão e estão comercialmente disponíveis em várias formas. Pelo fato de possuírem grupamentos ácido-carboxílicos livres na rede polimérica, apresentam um perfil de solubilidade diferenciado. As propriedades de dissolução são dependentes do conteúdo de grupos de carboxílicos livres presentes nestes polímeros (FELTON; MCGINITY, 2003; AULTON, 2005).

Em especial os derivados acrílicos estão comercialmente disponíveis pela empresa Degussa Röhm América como Eudragit®. O Eudragit L 30 D-55 e o Eudragit L100-55 são copolímeros de ácidos metacrílicos (USP) do tipo C. O Acryl-Eze®, disponível pela Colorcon do Brasil, foi completamente desenvolvido a partir de ácidos metacrílicos do tipo C, contendo plastificantes e pigmentos (FELTON; MCGINITY, 2003).

2.3.1.1 Polímeros Acrílicos

Polimetacrilatos são polímeros sintéticos catiônicos e aniônicos de dimetilaminoetilmetacrilatos, ácido metacrílico e ésteres de ácidos metacrílicos, em diferentes proporções.

Os copolímeros de ácidos metacrílicos são obtidos da polimerização por emulsão de ácidos metacrílicos com um acrilato e/ou éster de metacrilatos. São polímeros sintéticos em que a diferença principal se dá em virtude da diferença de ramificação da cadeia principal,

produzindo filmes com diferentes solubilidade e características (KIBBE, 2006). Na figura 4 pode ser observado a estrutura geral dos polimetacrilatos.

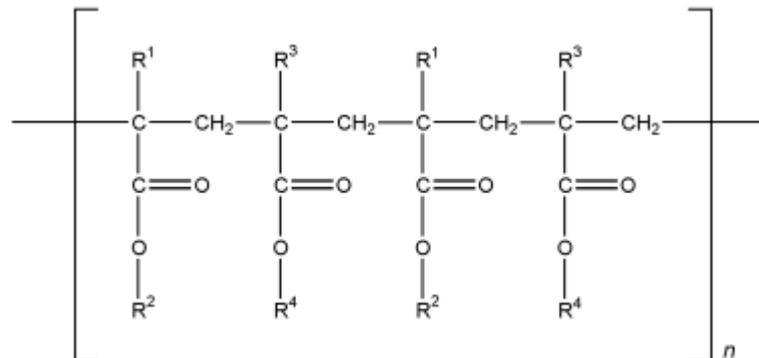


Figura 4 – Estrutura geral dos polimetacrilatos

(Fonte: KIBBE, 2006).

De acordo com a USP/NF podem ser caracterizados em três tipos, A, B e C. O tipo A (Figura 5) corresponde ao copolímero do ácido metacrílico e metacrilato de metila de massa molecular relativa média de 135.000 daltons, onde a relação entre as funções carboxílicas e as funções éster é de 1:1. O tipo B (Figura 5) corresponde ao copolímero do ácido metacrílico e metacrilato de metila de massa molecular cerca de 135.000 daltons, onde a relação é 1:2 e o tipo C (Figura 6) corresponde ao copolímero do ácido metacrílico e do acrilato de etilo de massa molecular cerca de 250.000 daltons, onde a relação entre as funções carboxílicas e éster é de 1:1 (BAUER et al., 1998; KIBBE, 2006; USP, 2007).

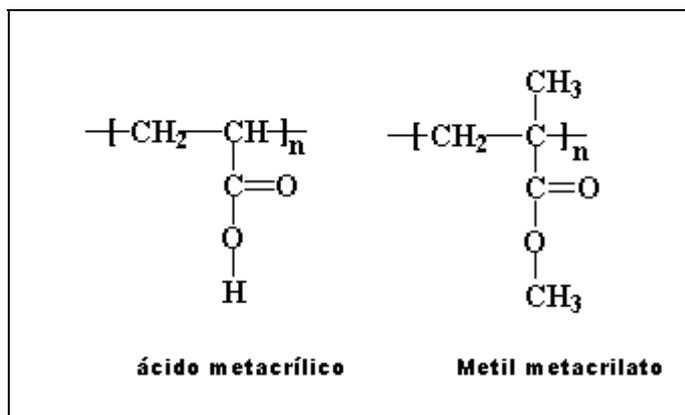


Figura 5 – Estrutura do copolímero Tipo A e Tipo B

(Fonte: Adaptado de KIBBE, 2006).

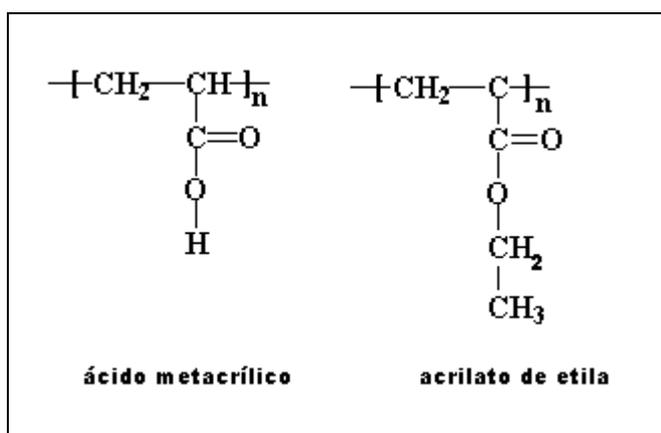


Figura 6 – Estrutura do copolímero Tipo C

(Fonte: Adaptado de KIBBE, 2006).

3. ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO

Para que um medicamento seja racionalmente desenvolvido, o fármaco deve ser avaliado quanto às suas propriedades físico-químicas, polimorfismo e estabilidade, especialmente no que concerne a compatibilidade com excipientes, o processamento durante a produção, as especificações de qualidade, as condições de armazenamento e a estabilidade do

produto acabado (GIRON, 1998). Portanto, os testes de pré-formulação são os primeiros passos para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica.

Durante os estudos de pré-formulação é fundamental o conhecimento das características peculiares ao próprio fármaco (propriedades físico-químicas) e particularidades da formulação (características farmacotécnicas). Ambas estão relacionadas e influenciam as propriedades biofarmacêuticas do medicamento. Estas informações direcionarão os eventos subseqüentes relativos ao desenvolvimento do produto final (OCHOA et al., 2001; WELLS, 2005).

3.1 INTERAÇÃO ENTRE FÁRMACO-EXCIPIENTE NO ESTADO SÓLIDO

Interações em formas farmacêuticas podem originar alterações na natureza química, solubilidade, absorção e resposta terapêutica do fármaco. Portanto, durante a formulação de novos fármacos ou a re-formulação de produtos existentes, o estudo de interação entre fármaco e excipientes no estado sólido é um estágio obrigatório (MURA et al., 1995).

Estudos de compatibilidade entre fármaco-excipiente representam uma importante fase no estágio da pré-formulação para o desenvolvimento de todas as formas farmacêuticas. Na verdade, o potencial físico e químico das interações entre o fármaco e o excipiente pode afetar a natureza química, a estabilidade e a biodisponibilidade e, conseqüentemente, sua eficácia e segurança terapêutica.

Deve-se considerar que as interações entre fármacos e adjuvantes podem ser desejadas ou não, ou seja, embora a presença das interações sólido-sólido ocorram, ela não é necessariamente um indicativo de incompatibilidade farmacêutica, ao contrário, ela pode trazer uma vantagem, por exemplo, quando se deseja elevar a solubilidade do fármaco no sistema (MURA et al., 1995; FLORENCE; ATWOOD, 1998).

A grande variabilidade de excipientes farmacêuticos, bem como a reatividade intrínseca de algumas substâncias utilizadas com esta finalidade, aumenta a importância desse tipo de estudo. Sabe-se que os adjuvantes possuem um papel relevante na segurança, na eficácia e na estabilidade das formas farmacêuticas.

4. PROPRIEDADES CRISTALINAS NO DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

A maioria dos compostos orgânicos e inorgânicos de relevância farmacêutica pode existir em mais de uma forma cristalina, sendo essa propriedade conhecida como polimorfismo (OCHOA et al., 2001; WELLS, 2005). Quando aplicado a sólidos, a denominação polimorfismo implica em cristais constituídos de unidades estruturais localizadas em três dimensões no espaço. Essas unidades, para cada polimorfo, apresentam uma orientação particular, com forma e volume definidos através da configuração espacial de átomos e moléculas necessários à geração do cristal (FLORENCE; ATWOOD, 1998; VIPPAGUNTA et al., 2001).

Polimorfos cristalinos têm a mesma composição química, mas diferentes estruturas cristalinas internas, acarretando em diferentes propriedades físico-químicas. As diferentes estruturas cristalinas em polimorfos surgem quando a substância cristaliza em diferentes arranjos de empacotamento de cristal e/ou conformações. Desta forma, a cristalização representa um papel importante no controle da forma cristalina e distribuição de tamanho destes cristais (VIPPAGUNTA et al., 2001; BYRN et al., 2001).

Desta forma, diferentes formas cristalinas apresentam significantes diferenças em suas propriedades físicas, se comportando como entidades químicas diferentes. Densidade, dureza, compressibilidade, morfologia do cristal, propriedades de fluxo, índice de refração, ponto de fusão, entalpia de fusão, pressão de vapor, solubilidade e velocidade de dissolução são freqüentemente diferentes para cada polimorfo (VIPPAGUNTA et al., 2001; WELLS, 2005). Diferenças nas propriedades físicas de várias formas cristalinas têm importantes efeitos no processamento de fármacos em produtos farmacêuticos, enquanto diferenças na solubilidade podem ter implicações na absorção da forma ativa de um fármaco e interferir na dosagem correta do mesmo, por afetar a velocidade de dissolução (VIPPAGUNTA et al., 2001).

Em resumo, a existência de diferentes formas cristalinas para um mesmo fármaco pode afetar a performance da forma farmacêutica através da alteração de sua biodisponibilidade ou estabilidade. Além disso, este fenômeno pode afetar a reprodutibilidade dos lotes industriais, tanto na produção do fármaco quanto do medicamento.

4.1 CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO

As propriedades físico-químicas no estado sólido de fármacos e adjuvantes farmacêuticos são de grande interesse, pois podem afetar diretamente tanto a estabilidade produto acabado, quanto o seu comportamento biológico (VILA JATO, 2001). Partículas primárias ou pequenos aglomerados podem ordenar-se de forma livre (pós) ou de forma compacta (comprimidos, por exemplo). O comportamento destes estados influencia as interações entre as moléculas e as partículas, propiciando maior ou menor velocidade e/ou intensidade de acontecimentos de fenômenos químicos e/ou físicos.

Como mencionado anteriormente, para desenvolvimento racional de medicamentos é essencial a caracterização de formas polimórficas e diferenças no grau de cristalinidade. O conhecimento de suas características físicas e físico-químicas é indispensável em estudos de pré-formulação, devido ao impacto de que diferentes formas cristalinas em exibirem diferentes propriedades físico-químicas que expressam diretamente na terapêutica, mais especificamente alterando a biodisponibilidade (STEPHENSON; FORBES; REUTZEL-EDENS, 2001; BYRN et al., 2001; GIRON et al., 2002).

Para avaliar e caracterizar essas propriedades, os métodos instrumentais analíticos estão cada vez mais difundidos e aplicados, assim como reflexo tornando-se cada vez mais sofisticados. São diversas as metodologias que podem ser empregadas na caracterização no estado sólido. Os principais métodos utilizados estão descritos a seguir.

4.1.1 Difração de Raios – X de Pó (DRXP)

A difração de raios-X de pó baseia-se na propriedade intrínseca de cada cristal em desviar, em um ângulo específico, a direção dos raios-X emitidos sobre ele. O ângulo de desvio da radiação é único para cada forma do cristal, permitindo assim caracterizá-lo. A denotação matemática deste desvio é descrita pela Lei de Bragg (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

Os difratogramas gerados são característicos e distintos para cada substância, os quais são formados por um conjunto de linhas ou picos, apresentando diferentes intensidades e posições (distâncias interplanares “d”). Para uma dada substância, as posições dos picos são essencialmente fixas e características. As intensidades podem variar um pouco entre

diferentes amostras, dependendo do método de preparação da amostra e condições instrumentais. Com o intuito de identificação de fases cristalinas, deve-se avaliar principalmente as posições dos picos, considerando semi-qualitativamente as intensidades, devido a orientação preferencial (BRITTAIN, 2001).

Essa metodologia é extensivamente utilizada com o intuito de identificação de fases cristalinas, também sendo indicada para análise quantitativa de fases cristalinas presentes em misturas, avaliação do grau de cristalinidade, determinação de estruturas cristalinas (incluindo análise de parâmetros de célula unitária), avaliação de tamanho de partícula e detecção de defeitos em redes cristalinas (STEPHENSON; FORBES; REUTZEL-EDENS, 2001).

O grau de cristalinidade de uma amostra pode ser frequentemente associado usando o seu padrão de difração de raios – X. Obtendo-se difratogramas de amostras 100 % cristalinas pode ser estabelecida a relação com a integração dos picos de intensidade de um analito e utilizá-lo para deduzir a porcentagem de cristalinidade (BRITTAIN, 1999). Caso não sejam dispostos padrões contendo 100 % de material cristalino, a porcentagem de cristalinidade relativa (X_c^{rel}) poderá ser obtida. O método considera a área sobre a curva total do difratograma como 100 % de cristalinidade. Porém, através do ajuste da linha de base, ou seja, evidenciando apenas as raias de reflexão e considerando essa área sobre a curva como o verdadeiro material cristalino por correlação entre as áreas, obtêm-se relativamente o valor de cristalinidade da substância.

4.1.2 Técnicas Termoanalíticas

A análise térmica é um conjunto de técnicas que permitem, medir mudanças de uma propriedade física ou química de uma substância em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura. Destas técnicas, a calorimetria exploratória diferencial (DSC), a análise térmica diferencial (DTA) e a termogravimetria (TG) são as mais difundidas e utilizadas (FORD; TIMMINS, 1989).

4.1.2.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Este método consiste no aquecimento, em paralelo, de uma amostra e de um padrão de referência inerte, ambos são submetidos a uma mesma razão de aquecimento, registra-se a quantidade de calor necessária para manter o aquecimento. Quando ocorrer uma variação na quantidade de calor fornecida ao sistema em teste (ΔH) é indicado uma transformação térmica na amostra testada (FORD; TIMMINS, 1989; BROWN et al., 1999).

DSC pode ser utilizado para análises qualitativas e quantitativas das amostras por integração da área sob a curva no registro. Utilizam-se amostras acima de 1 mg, porém, podendo-se realizar a determinação com amostras menores. É o método termo analítico mais freqüentemente aplicado, devido às informações detalhadas a respeito das propriedades físicas e energéticas das substâncias, o que nenhuma outra técnica consegue fornecer com tanta precisão, facilidade e rapidez (GIRON, 1998; WELLS, 2005).

Utilizando essa técnica é possível acompanhar os efeitos de calor associados com alterações físicas ou químicas da amostra, como transição de fase (fusão, ebulição, sublimação, congelamento, inversão da estrutura cristalina) ou reações de desidratação, dissociação, decomposição entre outras, capazes de causar variações de calor. Qualquer fenômeno físico ou químico que, por ocasião de sua ocorrência, provoque variações de entalpia, pode ser detectado através dessa técnica (CARVALHO FILHO, 2000).

Para materiais polimórficos, a calorimetria exploratória diferencial demonstra grande aplicabilidade quanto a identificação de transformações de fase, caracterização de hidratos e sistemas solvatados, assim como na previsão de estabilidade de compostos (BRITAIN, 1999).

4.1.2.2 Termogravimetria (TG)

A análise termogravimétrica é uma técnica termoanalítica na qual a variação de perda ou ganho de massa da amostra é determinada em função da temperatura e/ou do tempo, enquanto a amostra é submetida a uma variação controlada de temperatura (FORD; TIMMINS, 1989).

O resultado da análise, em geral, é mostrado sob a forma de uma curva termogravimétrica. As curvas termogravimétricas são características de um dado composto, devido ao caráter específico da seqüência de reações físico-químicas ou mudanças de estado que ocorrem ao longo de uma faixa definida de temperatura. As variações de massa resultam da ruptura e/ou formação de diferentes ligações físicas, químicas e mudanças de estado, os quais conduzem à liberação de produtos voláteis ou à formação de produtos de maior massa (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002; FORD; TIMMINS, 1989).

Vários fenômenos físicos e químicos dão origem à perda de massa e podem ser detectados pelas curvas TG: fenômenos físicos – desidratação, vaporização, absorção, sublimação, adsorção, dessorção; fenômenos químicos – quimiossorção, desolvatação, decomposição, degradação oxidativa, degradação redutiva, reações em estado sólido (CARVALHO FILHO, 2000).

4.1.3 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia em infravermelho baseia-se na exposição da amostra a uma radiação eletromagnética de comprimento de onda na região do infravermelho, mensurando a absorção desta radiação pela molécula em análise. Esta absorção resulta de modificações na energia vibracional da molécula em um determinado momento dipolar, o que permite identificar o tipo de ligação presente (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

A transformada de Fourier (FT-IR) utiliza-se do mesmo princípio da espectroscopia em infravermelho, ou seja, diferindo apenas no domínio onde o espectro é mensurado. A transformada de Fourier é uma função matemática que converte o domínio do tempo para o domínio da frequência.

A técnica está relacionada aos movimentos de torção, rotação e vibração dos átomos de uma molécula. Sabe-se que a emissão da radiação infravermelha na molécula, parte dessa radiação é absorvida e movimentos de grupos funcionais são detectados em comprimentos de onda característicos (BUGAY, 2001).

Esta técnica torna-se útil para a caracterização de polimorfos, pois as ligações normais de hidrogênio (afetando as vibrações O-H, N-H ou C=O), frequentemente diferem entre as

formas das estruturas cristalinas e os grupos funcionais afetados (KALINKOVA, 1999; BUGAY, 2001).

4.1.4 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A ressonância magnética nuclear baseia-se na absorção de radiação na região da radio frequência do espectro eletromagnético, que resulta em modificação na orientação do spin do núcleo quando submetido a um campo magnético.

A ressonância magnética nuclear consiste em submeter um núcleo, cujo spin seja diferente de zero, a um campo magnético e detectar o seu momento magnético, ou sua ressonância magnética. Como cada núcleo tem um momento diferente, pode-se definir que tipo de ligação química aquele núcleo está realizando. As duas técnicas mais importantes e mais utilizadas na caracterização são RMN de prótons e RMN de carbono 13 (VIPAGUNTA et al., 2001; SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

No estado sólido a espectroscopia de ressonância magnética nuclear pode ser utilizada para o estudo de formas cristalinas, bem como do aspecto estrutural de cada forma. Este método apresenta relevantes aplicações na dedução das variações polimórficas. Principalmente no polimorfismo conformacional (VIPAGUNTA et al., 2001).

4.1.5 Microscopia

A técnica de microscopia pode ser classificada em óptica e eletrônica. Ambas são extremamente importantes, pois seu emprego fornece informações acerca das formas dos cristais, ou seja, os hábitos das estruturas cristalinas. Possibilita uma avaliação qualitativa e quantitativa de cristais através da observação da homogeneidade e determinação do tamanho e forma das partículas.

A microscopia óptica é mais limitada em sua faixa de magnificação (2000x), enquanto que a microscopia eletrônica pode ser empregada a níveis elevados de magnificação (10.000x). Apesar desta diferença, as duas técnicas se apresentam eficazes na caracterização de materiais polimórficos e solvatos (BRITAIN, 1999).

5. ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS

Todos os fármacos estão sujeitos a alguma forma de decomposição química ou física. Algumas classes químicas são mais vulneráveis e tendem a se decompor mesmo em condições brandas. As condições externas envolvidas na deterioração de fármacos e medicamentos são tidas como fatores extrínsecos ou ambientais; entre os principais fatores temos a luz, temperatura, ar e a umidade. Estes fatores podem afetar a estabilidade física de medicamentos e acelerar processos de decomposição química dos fármacos (GIL, 2007).

A estabilidade de formas farmacêuticas sólidas depende da natureza da base empregada na formulação. A escolha dos excipientes pode influenciar na estabilidade física, química e biodisponibilidade. Desta forma, deve-se respeitar a compatibilidade com os excipientes escolhidos, os quais são componentes importantes contidos nas formulações que podem significar melhorias das características, mas podem também reduzir a eficácia de algumas preparações (CARSTENSEN e RHODES, 2000; ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007).

As reações químicas que prejudicam a estabilidade são reações de hidrólise, oxidação, redução, esterificação, descarboxilação e polimerização, podendo ocorrer em sistemas homogêneos ou heterogêneos. Essas reações químicas podem ser iniciadas ou aceleradas pelos fatores ambientais de temperatura, umidade e luz (GENNARO, 2000). Outros fatores relacionados ao próprio produto, como propriedades físico-químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, entre outros, também devem ser cuidadosamente analisados (BRASIL, 2005).

Classicamente, a avaliação da estabilidade de produtos farmacêuticos é separada em estudos de estabilidade física, química e físico-química. Reconhecer a estabilidade física de uma formulação é importante para o profissional e o usuário. Em primeiro lugar, o produto farmacêutico deve manter boa aparência. Alterações como descoloração ou escurecimento devem ser motivos para desconfiança. A uniformidade de dose do ingrediente ativo deve ser assegurada com o tempo, pois alguns produtos são dispensados em embalagens de dosagem múltipla e o fármaco ativo deve ter eficiência durante o tempo de validade esperado da preparação (VADAS, 2000).

Em alguns casos, a instabilidade química das formulações farmacêuticas pode ser detectada somente por metodologias específicas, como por exemplo, a Cromatografia Líquida

de Alta Eficiência (CLAE), onde pequenas quantidades de substâncias podem ser detectadas, resultando em uma indicação sensivelmente confiável para estimar a estabilidade de produtos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000; GENNARO, 2000).

Os estudos de estabilidade são classificados como estudos acelerados, estudos de acompanhamento ou estudos de longa duração (ICH, 2003; BRASIL, 2005). A resolução RE nº. 1 institui um guia, definindo três tipos de estudos de estabilidade: (1) Estabilidade acelerada: projetada para aceleração da degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte; (2) Estabilidade de acompanhamento: realizado para verificar que o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração; (3) Estabilidade de longa duração: projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento (BRASIL, 2005).

Para cada forma farmacêutica, há diferentes parâmetros a ser avaliados: propriedades organolépticas, velocidade e volume de sedimentação, consistência e viscosidade, polimorfismo, dureza, desintegração e outras. Várias reações químicas podem resultar na degradação de princípios ativos e excipientes. Qualquer alteração na estrutura do princípio ativo pode reduzir a atividade terapêutica e levar a efeitos indesejados, devido à formação de produtos tóxicos (VADAS, 2000).

Além das resoluções disponíveis para realização do estudo de estabilidade, as reações de degradação e os princípios de cinética química devem ser investigados, visto que as reações de degradação nos medicamentos ocorrem em velocidades definidas e são de natureza química (AULTON, 2005). Portanto, é fundamental definir os parâmetros cinéticos de degradação química, incluindo a velocidade (k) e ordem de reação (n). A velocidade da reação é a variação de uma espécie em relação ao tempo, enquanto que a ordem da reação permite definir esta variação da velocidade com a concentração dos reagentes (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Reações de ordem zero, de primeira ordem e de segunda

ordem estão entre as mais importantes nos estudos de degradação de fármacos (CARSTENSEN e RHODES, 2000).

Nas reações de ordem zero, a decomposição ocorre a uma velocidade constante, sendo independente da concentração de quaisquer dos reagentes. Nas reações de primeira ordem, a velocidade de reação é proporcional à concentração de um dos reagentes. As reações de segunda ordem se caracterizam por uma velocidade de reação proporcional a concentração de dois reagentes (NETZ e ORTEGA, 2002; FLORENCE e ATTWOOD, 2003).

A substituição do valor de k na ordem apropriada da reação permite calcular a quantidade de degradação após um determinado intervalo de tempo. Os resultados de um estudo cinético geralmente são expressos em tempo de meia-vida ($t_{1/2}$), que traduz o tempo necessário para que a concentração de fármaco seja metade do valor inicial; e tempo $t_{90\%}$ que indica o tempo necessário para que ocorra uma redução de 10 % da concentração inicial de fármaco. O $t_{90\%}$ é preconizado como o limite de degradação máxima que um fármaco pode sofrer, visando à sua utilização pelo paciente (CARSTENSEN e RHODES, 2000; NETZ e ORTEGA, 2002).

**CAPÍTULO 2 – CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO OMEPRAZOL
SÓDICO NO ESTADO SÓLIDO: ESTUDO TERMOANALÍTICO,
ESPECTROSCÓPICO E DA CRISTALINIDADE**

INTRODUÇÃO

Para o desenvolvimento racional de um novo medicamento, a caracterização no estado sólido é um pré-requisito para assegurar a eficácia, segurança e qualidade do produto final. O fenômeno de polimorfismo e diferenças de cristalinidade de fármacos devem ser investigados, uma vez que, diferentes formas cristalinas podem apresentar diferentes propriedades físicas e físico-químicas que alteram a biodisponibilidade (GIRON et al., 2002; STEPHENSON; FORBES; REUTZEL-EDENS, 2001; BYRN et al., 2001).

Em particular, o omeprazol sódico contém um número específico de moléculas de água em sua estrutura (hidrato). O comportamento de hidratos farmacêuticos se tornou o objeto de atenção crescente durante a última década, principalmente devido diretamente ou indiretamente ao impacto potencial de hidratos no desenvolvimento de formas farmacêuticas (BRITAIN, 2001). A desidratação de hidratos cristalinos é uma das reações mais importantes no estado sólido, devido à potencial conversão para uma forma metaestável ou amorfa, com conseqüência instabilidade física e redução de substância ativa (YU, 2001). Portanto, o conhecimento das propriedades de substâncias complexas como hidrato é de interesse a caracterização das propriedades físico-químicas no estado sólido.

Diante do exposto, este capítulo apresenta a completa caracterização físico-química do omeprazol sódico no estado sólido e a influência do processo de desidratação em sua estrutura cristalina.

PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA – Murakami, F. S.; Lang K. L.; Mendes, C.; Cruz, A. P.; Carvalho Filho, M. A. S. & Silva, M. A. S. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. *In press* (2008), doi:10.1016/j.jpba.2008.10.005.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpba



Physico-chemical solid-state characterization of omeprazole sodium: Thermal, spectroscopic and crystallinity studies

Fabio S. Murakami^{a,*}, Karen L. Lang^a, Cassiana Mendes^a, Ariane P. Cruz^a,
Marco A.S. Carvalho Filho^b, Marcos A.S. Silva^a

^a Universidade Federal de Santa Catarina – Departamento de Ciências Farmacêuticas – Laboratório de Controle de Qualidade, Campus Universitário Trindade, 88.040-900 Florianópolis, Brazil

^b Universidade Positivo – UP - 81.280-330 Curitiba, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 September 2008

Received in revised form 3 October 2008

Accepted 6 October 2008

Available online xxx

Keywords:

Omeprazole sodium

Solid-state characterization

Crystal structure

ABSTRACT

The physical characterization of active pharmaceutical substances is crucial to the successful development of the final drug product. The different solid forms and variations in the degree of crystallinity can lead to significantly different physical and chemical properties, including color, morphology, stability, dissolution and bioavailability. In the case of omeprazole sodium (OMS), its chemical structures contain a specific number of water molecules (hydrate). The behavior of pharmaceutical hydrates has become the object of increasing attention over the past decade, primarily due to the potential impact of hydrates on the development process and dosage form performance. The present study was designed to characterize and evaluate the crystallinity of omeprazole sodium, dehydrated omeprazole sodium (DOMS) and omeprazole free base (OM) using a variety of techniques including thermal analysis (thermogravimetry/derivative thermogravimetry (TG/DTG) and differential scanning calorimetry (DSC)), diffuse reflectance infrared Fourier transform (DRIFT) spectroscopy, scanning electron microscopy (SEM) and X-ray powder diffraction (XRPD). Furthermore, an NMR spectroscopy study was also carried out to clarify the conformation and crystal structure.

© 2008 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Omeprazole, a substituted benzimidazole compound and prototype antisecretory agent, is a potent non-reversible inhibitor of the gastric proton-pump H^+/K^+ -ATPase which is responsible for gastric acid secretion. It is an effective drug used in the treatment of acid peptic disorders and has found worldwide popularity over the past decade [1,2].

Omeprazole was launched into the market in Europe in 1988 as Losec[®] and in the United States in 1990 as Prilosec[®]. The drug introduced a new approach to the effective inhibition of acid secretion and the treatment of acid-related diseases, proven to be clinically superior to the H_2 -receptor antagonists. None of the subsequently developed and produced antisecretory drugs, including those in the proton-pump inhibitor class, have been shown to be significantly superior to omeprazole in clinical practice [3,4].

In relation to improving the solubility and bioavailability of omeprazole, it is important to note that the original drug can exist in the form of salts, known as omeprazole sodium or omepra-

zole magnesium. Omeprazole sodium ($C_{17}H_{18}N_3NaO_3S \cdot H_2O$), 5-methoxy-2-[(RS)-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl) methyl] sulfinyl]-1H-benzimidazole sodium, is a white hygroscopic powder which is freely soluble in water and in alcohol, very slightly soluble in dichloromethane and soluble in propylene glycol [5–7]. The pH of a 2% solution in water is 10.3–11.3. It is a weak base with $pK_{a1} = 7.07$ and $pK_{a2} = 14.73$ [4,8]. Moreover, it is acid labile decomposing rapidly at $pH < 5.0$ and is sensitive to heat, moisture, organic solvents and to some degree, light. The degradation of omeprazole manifests itself in a loss of drug content and increasing amounts of degradation products [4,9–12].

The drug is a racemate and contains a tricoordinated sulfur atom in the pyramidal structure, which gives two optical active isomers (enantiomers), (S)- and (R)-omeprazole [4,8]. The S isomer (esomeprazole) has higher bioavailability resulting in higher plasma concentrations than those achievable with the R isomer. But these two enantiomers have a similar inhibitory effect on acid formation at the parietal-cell level and are equally effective, and they are transformed to the same active inhibitor within the parietal cell. Esomeprazole was launched as Nexium[®] in 2000 by AstraZeneca [3,13].

In the case of omeprazole sodium, its chemical structure contains a specific number of water molecules (omeprazole sodium

* Corresponding author. Tel.: +55 48 3721 5066.

E-mail address: [fsmurakami@gmail.com](mailto: fsmurakami@gmail.com) (F.S. Murakami).

hydrate). The behavior of pharmaceutical hydrates has become the object of increasing attention over the past decade, primarily due (directly or indirectly) to the potential impact of hydrates on the development process and dosage form performance [14,15].

The dehydration of a hydrate is one of the most important reactions in the solid state and is of special concern because of potential conversion to metastable or amorphous phases with greatly reduced stability [16]. The removal of water from the crystal lattice leads to more or less distinct internal structural changes that can result in considerably altered physical and chemical properties [17]. Dehydrated forms fall into two categories: those that exhibit significant phase changes upon desolvation (such as a polymorphic transformation or conversion from a crystalline phase to an amorphous phase) and those that do not show such changes [18].

The complex physical properties of hydrates can be better understood from knowledge of their solid-state structure. Characterization of solid-state properties at an early stage, using appropriate analytical methodologies, is an essential pre-requisite in the development of solid dosage forms both from scientific and regulatory points of view [15,19]. For rational drug development, it is therefore essential to evaluate the influence of the polymorphic and salt forms on the physico-chemical properties of substances [20]. Variations in the degree of crystallinity in a pharmaceutical substance may be associated with physico-chemical differences which have an impact at the therapeutic, manufacturing, commercial and legal levels [21].

In 1998, Ruiz et al. [22] published a study on the stability of omeprazole in both granules and powder form by means of differential scanning calorimetry (DSC). They observed the greatest changes in the stability of the basic form of omeprazole when subjected to light, elevated temperature and different pH values. Markovic et al. [13] studied the physical and thermal stability of both enantiomers of omeprazole sodium and indicated that the sodium salts are more stable than neutral forms. Attempting to improve the solubility of omeprazole and consequently increase its bioavailability, Figueiras et al. [23] reported the solid-state characterization and dissolution profiles of the inclusion complexes with modified cyclodextrin. At present omeprazole sodium is formulated in solid dosage and extemporaneous forms, however, little is known about its solid-state properties including the effect of the dehydration process on the physical and chemical stability of this pharmaceutical hydrate.

Thus, this paper deals with the solid-state characterization of the racemate omeprazole sodium salt (OMS), dehydrated omeprazole sodium (DOMS) and omeprazole base (OM) using a variety of techniques including thermal analysis (thermogravimetry/derivative thermogravimetry (TG/DTG) and DSC), diffuse reflectance infrared Fourier transform (DRIFT) spectroscopy, scanning electron microscopy (SEM) and X-ray powder diffraction (XRPD). Also, an NMR spectroscopy study was carried out to clarify the conformational and crystal structure.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Bulk omeprazole sodium racemate (100.7%) was kindly donated by Eurofarma SA (São Paulo, Brazil). The omeprazole base reference standard (SQR FB 1030) with stated purity of 100.1% was provided by Brazilian Farmacopeia.

2.2. Dehydration of omeprazole sodium

Dehydrated omeprazole sodium (DOMS) was obtained by subjecting 30 mg of the sample to isothermal thermogravimetric

analysis. The conditions were: platinum crucible in synthetic air atmosphere (50 mL min^{-1}) at a heating rate of $2^\circ \text{C min}^{-1}$ up to a target temperature of 140°C . The holding time was maintained until constant mass.

2.3. Preparation of omeprazole base form

Omeprazole sodium (400 mg) was dissolved in around 40 mL of distilled water, placed in a separatory funnel and then extracted by addition of 40 mL of methylene chloride twice. The organic phase was evaporated in a rotatory evaporator at a bath temperature of 25°C and the crystallized solid was obtained (omeprazole base). The identity of the extracted omeprazole base was confirmed by means of DRIFT, DSC, TG and NMR analysis. The results were identical to those obtained for an omeprazole reference standard (SQR FB 1030).

2.4. Karl Fisher titrimetry (KFT)

The total water content of OMS and DOMS was determined by Karl Fisher titrimetry in a Mettler Toledo Volumetric KF titrator model DL38 (Alphaville Barueri, Brazil). The samples were titrated using spectroscopic grade methanol (Darmstadt, Germany). Aliquots of 100 mg of each sample were added to the titrator vessel following instrument equilibration. Each sample was measured in triplicate.

2.5. Thermal analysis

Omeprazole sodium, dehydrated omeprazole sodium and omeprazole base were investigated by thermoanalysis techniques using thermogravimetry/derivative thermogravimetry and differential scanning calorimetry.

2.5.1. Differential scanning calorimetry analysis

The DSC analysis was carried out using a Shimadzu DSC-60 calorimeter, operating at a temperature range of $25\text{--}500^\circ \text{C}$. Approximately 2 mg of samples were weighed in an aluminum pan and scanned at a heating rate of $10^\circ \text{C min}^{-1}$, under synthetic air atmosphere (50 mL min^{-1}). The DSC equipment was preliminarily calibrated with a standard reference of indium.

2.5.2. Thermogravimetric analysis

The TG/DTG curves were obtained with a Shimadzu TGA-50 thermobalance, using platinum crucibles. Approximately 5 mg of samples were measured from 25 to 800°C at a heating rate of $10^\circ \text{C min}^{-1}$, under synthetic air atmosphere (50 mL min^{-1}). The decomposition was monitored as a function of temperature and weight loss. The equipment was preliminarily calibrated with a standard reference of calcium oxalate, stated purity of 99.99%.

2.5.3. Kinetics analysis

The non-isothermal kinetics study was carried out using thermogravimetric analysis. Approximately 5 mg of samples were placed in platinum pans and heated for 5, 10, 15, 20 and $25^\circ \text{C min}^{-1}$ at the temperature range of $25\text{--}800^\circ \text{C}$ under dynamic synthetic air atmosphere with a flow rate of 50 mL min^{-1} . The kinetics parameters were determined through the Ozawa method using Shimadzu TASY software [24,25].

2.6. Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy

The DRIFT spectra were obtained with a Shimadzu spectrophotometer, model FTIR Prestige, in a scan range of $400\text{--}4000 \text{ cm}^{-1}$ with an average of over 32 scans at a spectral resolution of 4 cm^{-1}

in KBr. A background spectrum was obtained for each experimental condition. Each sample (OMS, DOMS, and OM) was prepared by mixing 2% (w/w) of the drug in potassium bromide (KBr).

2.7. X-ray powder diffraction

The crystallinity of each sample was characterized by X-ray powder diffraction obtained with a Siemens diffractometer D5000 model, with a Cu K α 40 kW tube and current of 40 mA, in the range of 3–65 (2θ) with a pass time of 1 s.

2.8. Scanning electron microscopy

The photomicrographs of OMS, DOMS and OM were taken with a Phillips scanning electron microscope, model XL30. Samples were mounted on metal stubs using double-sided adhesive tape, vacuum-coated with gold (350 Å) in a Polaron E 5000 sputter coating unit and directly analyzed by SEM (400 \times and 1000 \times).

2.9. Nuclear magnetic resonance spectroscopy

The ^1H NMR spectra were obtained at 22 °C using a Varian AS 400 spectrometer operating at 400.03 MHz. The spectra were obtained in DMSO- d_6 solution for OMS and DOMS, and CDCl_3 for OM. The complete ^1H chemical shifts are given as parts per million (ppm).

3. Results and discussion

3.1. Thermal analysis

The thermal behavior of omeprazole sodium can be observed in the TG/DTG and DSC curves given in Fig. 1. The DSC curve shows three well-defined thermal events, an endothermic followed by exo and endothermic peaks. The endo peak corresponds to the dehydration of OMS ($T_{\text{peak}} = 128.92$ °C; $T_{\text{onset}} = 123.85$ °C; $\Delta H = -74.71$ J/g). The additional exothermic ($T_{\text{peak}} = 194.36$ °C) and endothermic events ($T_{\text{peak}} = 202.74$ °C) correspond to the decomposition process. The first mass loss of the TG/DTG curve refers to the release of crystallization water ($\Delta m \sim 6.6\%$) in a defined way between 120 and 165 °C. The additional mass loss events correspond to the decomposition process at 194–800 °C ($\Delta m = 74.00\%$). It is clear that between 500 and 600 °C the ignition process occurs ($\text{DTG}_{\text{peak}} = 572.07$ °C, $\Delta m \sim 50\%$).

In order to investigate whether the drug has a melting point, a comparative study was performed. After a dehydration process using a TG isothermal procedure, a sufficient amount of the DOMS was submitted to TG and DSC analyses. It was observed that the drug degrades without an endothermic event. The curves obtained for DOMS are shown in Fig. 2.

The DSC curve shows two thermal events, an exothermic at $T_{\text{peak}} = 192.02$ °C followed by an endothermic at $T_{\text{peak}} = 200.04$ °C, both corresponding to the decomposition process. In this case, the first endothermic event between 120 and 165 °C was not observed, and there was no mass loss indicated by the TG/DTG curve, confirming that the crystallization water (bound water) was no longer present. The thermal profile of DOMS is quite similar to that of OMS except that it does not show the dehydration event.

The DSC combined with the TG data showed that the drug dehydration process occurs at the same temperature range as the first endothermic event in the DSC curve, suggesting that omeprazole sodium racemate has no melting event. Generally, for drugs, the first endothermic event refers to the fusion process [26], and this was not observed in the analysis of omeprazole sodium.

On the other hand, in the thermal profile of the omeprazole base a single sharp endothermic peak, typical of the fusion of crystalline substances, was observed. The TG/DTG and DSC curves are given in Fig. 3. The DSC curve of OM was typical of a pure substance, showing an endothermic event at $T_{\text{peak}} = 154.04$ °C; $T_{\text{onset}} = 152.17$ °C; $\Delta H = -81.32$ J/g. This event corresponds to the omeprazole melting point reported in literature [27]. Immediately after the endothermic event, the exothermic event occurs, indicating a decomposition process ($T_{\text{peak}} = 166.24$ °C). The TG curves showed that omeprazole is stable up to 159 °C and that the thermal decomposition process occurs in several stages up to 800 °C ($\Delta m = 97.8\%$).

Through the DSC investigations it was observed that omeprazole in salt form has a different behavior to the base form. The difference in the thermal profile of the salt form is mainly related to the melting event, suggesting a potential conversion to a metastable or amorphous state. Similar behavior has recently been reported in the literature [28]. Markovic et al. [13] observed that in R- and S-omeprazole sodium the enantiomers did not show melting events. In 1998, Ruiz et al. [22] reported greatest alterations in the melting point of omeprazole base when subjected to different light, temperature and pH conditions.

Using five thermogravimetric curves (not shown), it was verified that the loss of crystallization water of OMS is dependent on the heating rate. Table 1 gives the different heating rates and the

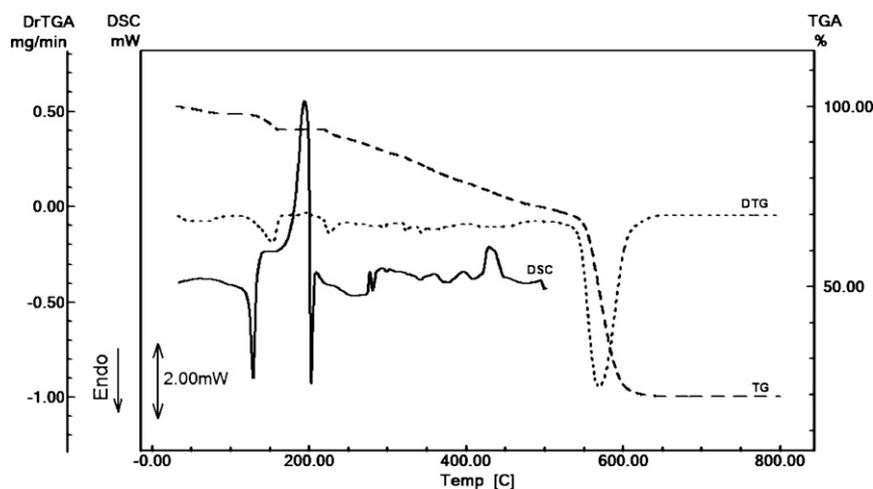


Fig. 1. The DSC and TG/DTG curves of omeprazole sodium obtained under synthetic air atmosphere (50 mL min $^{-1}$) at a heating rate of 10 °C min $^{-1}$.

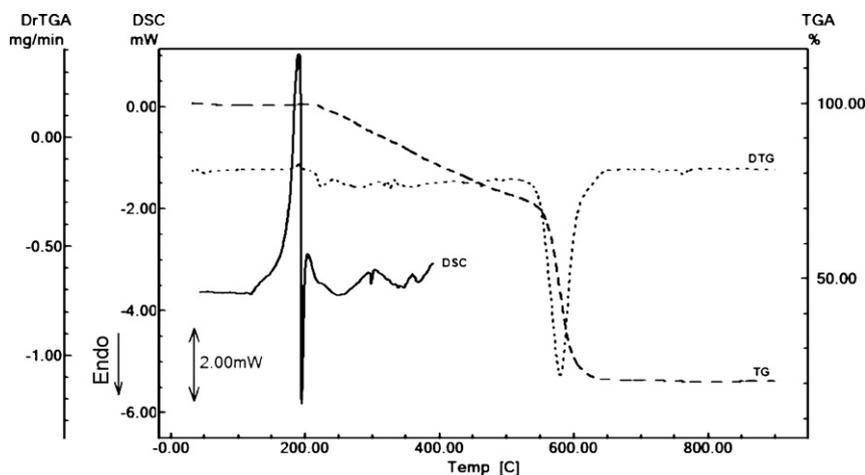


Fig. 2. The DSC and TG/DTG curves of dehydrated omeprazole sodium obtained under synthetic air atmosphere (50 mL min^{-1}) with a heating rate of $10^\circ \text{C min}^{-1}$.

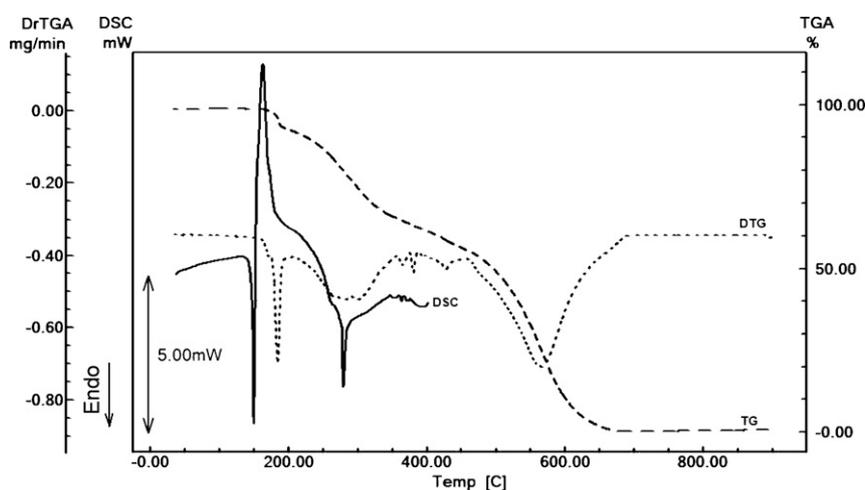


Fig. 3. The DSC and TG/DTG curves of omeprazole base obtained under synthetic air atmosphere (50 mL min^{-1}) at a heating rate of $10^\circ \text{C min}^{-1}$.

temperature range where the loss of crystallization water occurs. It was observed that for the TG performed at $1^\circ \text{C min}^{-1}$ the water content was released at a lower temperature ($90\text{--}125^\circ \text{C}$; DTG_{peak} 117.49°C). Since the intermolecular force (hydrogen bonding) can lead to very strong water–solid interactions, a slower heating rate facilitates the dehydration process [29].

The water content was also considered by Karl Fisher titrimetry method, which is one of the official techniques of British Pharmacopoeia [7]. The total water content determined for OMS was $6.69 \pm 1.97\%$, which is consistent to $1.4 \text{ mol H}_2\text{O/mol}$ of OMS. The results were very similar to those obtained by TG analysis. In the case of DOMS, the KFT analysis confirmed that the bound water was released, and only sorbed water was observed ($0.663 \pm 1.51\%$).

Table 1

TG measurements at different heating rates. Δm (%) corresponds to loss of crystallization water with respective temperature range and DTG_{peak} .

Heating rate	Δm (%)	Temperature range ($^\circ \text{C}$)	DTG_{peak} ($^\circ \text{C}$)
$1^\circ \text{C min}^{-1}$	6.40	90–125	117.49
$2^\circ \text{C min}^{-1}$	6.39	110–140	133.69
$5^\circ \text{C min}^{-1}$	6.69	115–155	143.26
$10^\circ \text{C min}^{-1}$	6.34	120–165	149.30
$20^\circ \text{C min}^{-1}$	6.74	125–175	155.42

3.2. DRIFT analysis

Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy was applied in this study because it is the most suitable technique of the non-destructive spectroscopic methods. DRIFT has become an attractive method in the quantitative analysis of pharmaceutical solids, since the materials are not subject to thermal or mechanical energy during sample preparation, therefore preventing solid-state transformations [30].

The OMS, DMOS and OM were investigated by DRIFT analysis. A comparative spectrum is shown in Fig. 4. The IR spectra of all samples showed characteristic bands of benzimidazole and pyridyl rings below 1700 cm^{-1} . At $1643\text{--}1600 \text{ cm}^{-1}$ stretching vibrations of $\text{C}=\text{N}$ and $\text{S}=\text{C}=\text{N}$, along with benzimidazole $-\text{O}-\text{CH}_3$ stretching between 1214 and 1191 cm^{-1} accompanied by the resonance band at 1076 cm^{-1} and sulfoxide group vibration ($\text{S}=\text{O}$) at 1155 cm^{-1} were observed.

The differences were more pronounced in the region above 3000 cm^{-1} . The OM spectrum showed absorption at $3440\text{--}3310 \text{ cm}^{-1}$ due to amino ($\text{N}-\text{H}$) stretching vibrations characteristic of the drug base form. The OMS spectrum showed a rather intense sharp band at 3441 cm^{-1} as a consequence of $\text{O}-\text{H}$ stretching, characterizing the crystalline water of the salt form. In the other hand, the dehydration caused a broad band between 3675 and 3070 cm^{-1} .

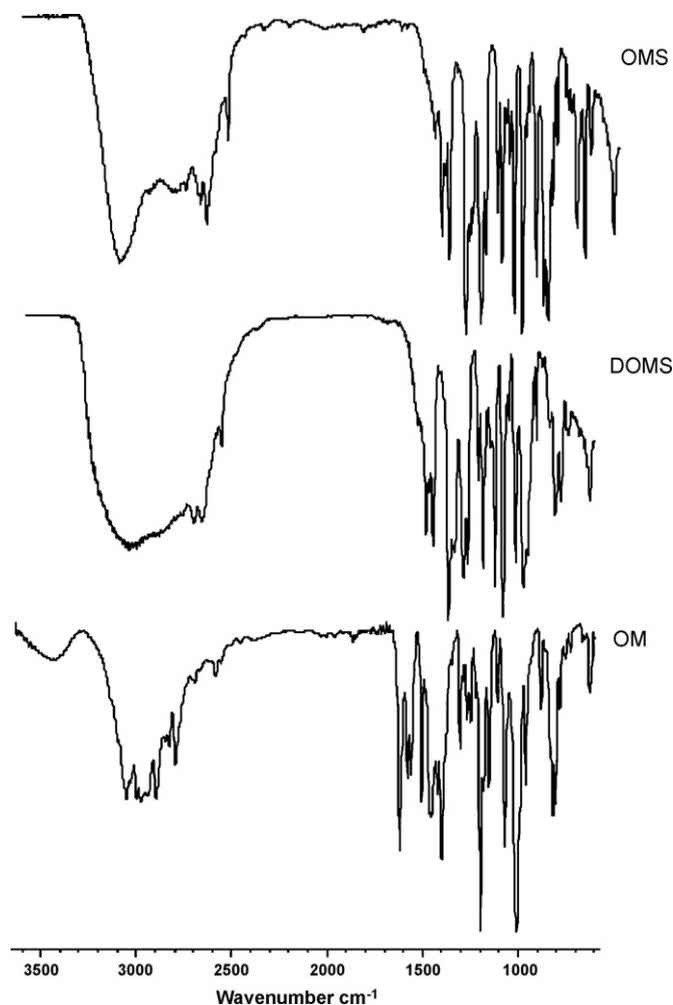


Fig. 4. Comparative DRIFT spectra of OMS, DOSM and OM.

3.3. X-ray powder diffraction analysis

X-ray powder diffraction has been used for qualitative and quantitative identification of crystallinity [30,31]. The XRPD patterns of OMS and OM revealed several diffraction peaks which are indicative of its crystalline character, while a hollow pattern was recorded for DOSM which verifies its amorphous state. The diffractograms of OMS, DOSM and OM are shown in Fig. 5, and Table 2 shows the d -distances and relative intensities (I/I_0) of the observed peaks in these patterns.

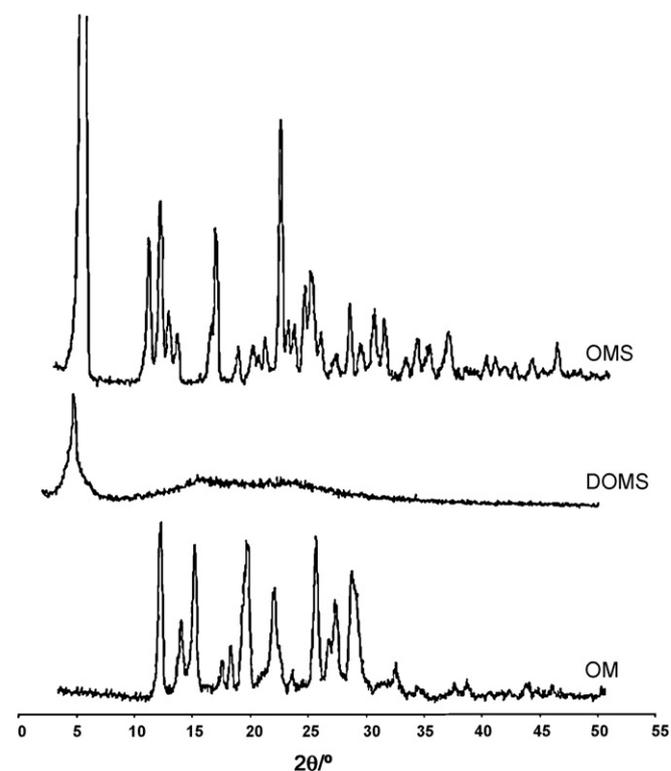


Fig. 5. X-ray powder diffraction patterns of omeprazole sodium (OMS), dehydrated omeprazole sodium (DOSM) and omeprazole base (OM).

The relative crystallinity (X_c^{rel}) of each sample was calculated based on the Ruland method, in which the area of the crystalline diffraction relative to the total area of the diffractogram is taken as a measure of crystallinity [32]. Although, Ruland is an empirical method, it is widely used to compare diffraction patterns, in which the diffractograms are baseline-corrected, by smoothing the signal/noise ratio [33,34]. Thus, the X_c^{rel} indices calculated were 67.03% for OMS, 4.34% for DOSM and 43.55% for OM.

The crystallinity degree is associated with stability and, therefore, omeprazole sodium appears to be more stable than omeprazole base. Furthermore, through X-ray powder diffraction it was verified that when omeprazole sodium undergoes dehydration, it is unstable, with conversion to an amorphous form. This apparent instability was previously observed in the DSC analysis and confirmed through the TG kinetics parameters.

Table 2

X-ray powder diffraction data for d -distances and relative intensities (I/I_0) of OM, OMS and DOSM patterns.

Omeprazole sodium (OMS)			Dehydrated omeprazole sodium (DOSM)			Omeprazole base (OM)		
2θ (degree)	d (Å)	I/I_0 (%)	2θ (degree)	d (Å)	I/I_0 (%)	2θ (degree)	d (Å)	I/I_0 (%)
5.62	15.712	100	5.62	15.574	100	5.62	15.712	1.570
–	–	–	–	–	–	9.18	9.625	100
11.18	7.908	7.794	–	–	–	11.08	7.9788	23.430
12.23	7.231	9.663	–	–	–	12.38	7.144	71.749
16.98	5.217	8.320	–	–	–	14.88	5.949	11.323
22.63	3.926	13.836	–	–	–	15.78	5.611	18.049
25.18	3.534	6.135	–	–	–	17.28	5.127	43.274
						19.78	4.485	29.372
						24.08	3.693	6.278
						24.28	3.562	11.771
						25.63	3.473	19.955
						27.58	3.232	29.484

3.4. Scanning electron microscopy

The SEM photomicrographs of OMS, DOMS and OM are given in Fig. 6. It was observed that OMS and OM are characterized by regular shaped crystals and DOMS is mainly composed of spherical particles with an amorphous character. The shape of the crystals can be visualized by increasing the magnification to 1000 \times (B, D and F). Orthorhombic crystals were observed in OMS and OM, and DOMS showed homogeneous aggregates of spherical particles confirming its amorphous form.

The results obtained from the DSC, XRPD and SEM analyses revealed that the removal of water from the crystal lattice leads to changes in the internal structural, which produced an amorphous state of omeprazole sodium.

3.5. Kinetics analysis

The stability of OMS, DOMS and OM was investigated using non-isothermal kinetics analysis. The effect of temperature was

evaluated in terms of the reaction order and the velocity of the degradation process. One of the main purposes of the kinetics analysis of solid-state decomposition is to determine the reaction mechanisms and activation energy (E_a), which are based on the Arrhenius equation.

The non-isothermal kinetics study was performed by application of the Ozawa method, which is an integral method for determining the activation energies in dynamic heating experiments [24,35]. The kinetics data were calculated by plotting mass loss versus temperature for five TG curves obtained at different heating rates.

Fig. 7 shows the superposition of the thermogravimetric curves which are shifted to higher temperatures when heating rates increase. The inserted figure shows the correlation of the Ozawa plots of the five curves. The activation energy was obtained from a plot of the logarithms of the heating rates as a function of the inverse of the temperature ($1/T$) for a constant $G(x)$, where $G(x)$ is the integrated form of the conversion dependence function, $f(x)$ [25].

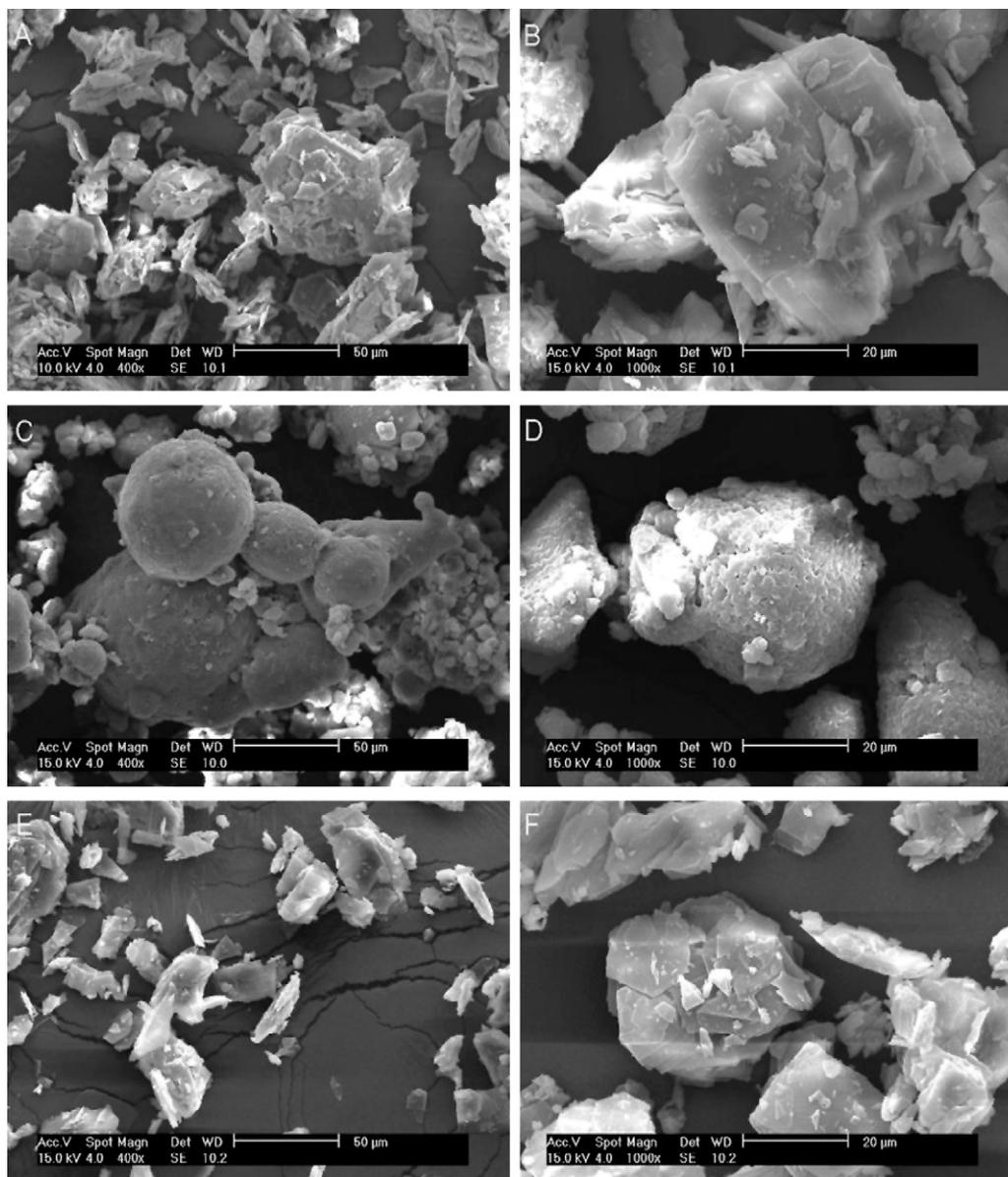


Fig. 6. Scanning electron micrographs of OMS (A and B), DOMS (B and C) and OM (E and F). A, C and E were taken at a magnification of 400 \times and C, D and F at 1000 \times .

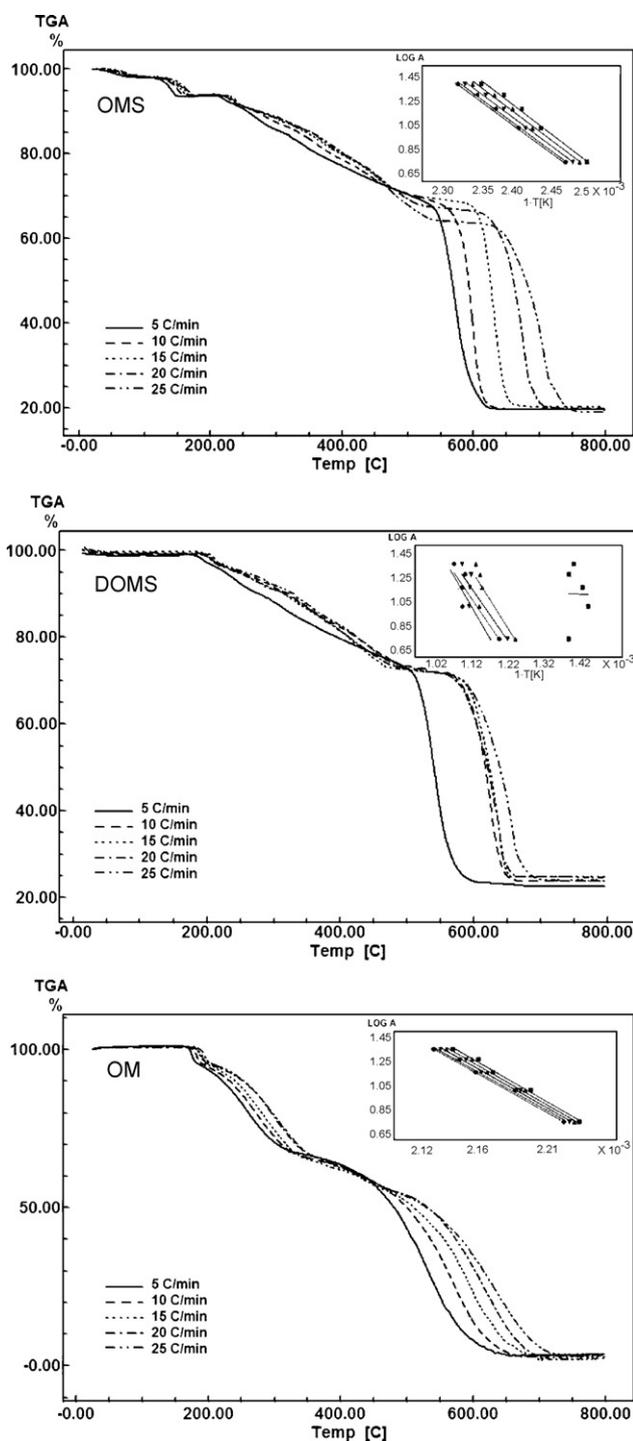


Fig. 7. TG curves of OMS, DOMS and OM obtained at different heating rates under dynamic synthetic air atmosphere. The inserted figure shows the linear tendency and correlation of the Ozawa plots of the five curves.

The kinetics analysis of OMS demonstrated the good linear tendency of the Ozawa plot and the calculated activation energy (E_a) was 250.85 kJ/mol. When omeprazole sodium undergoes dehydration, the molecular structure shifts to the amorphous form and the mechanism of decomposition does not follow a linear correlation. It was not possible to calculate the activation energy for DOMS as a linear tendency of the plot was not achieved. Additionally, the five curves obtained in the kinetics analysis of OM demonstrated a linear tendency and the mechanism of decomposition was shown to

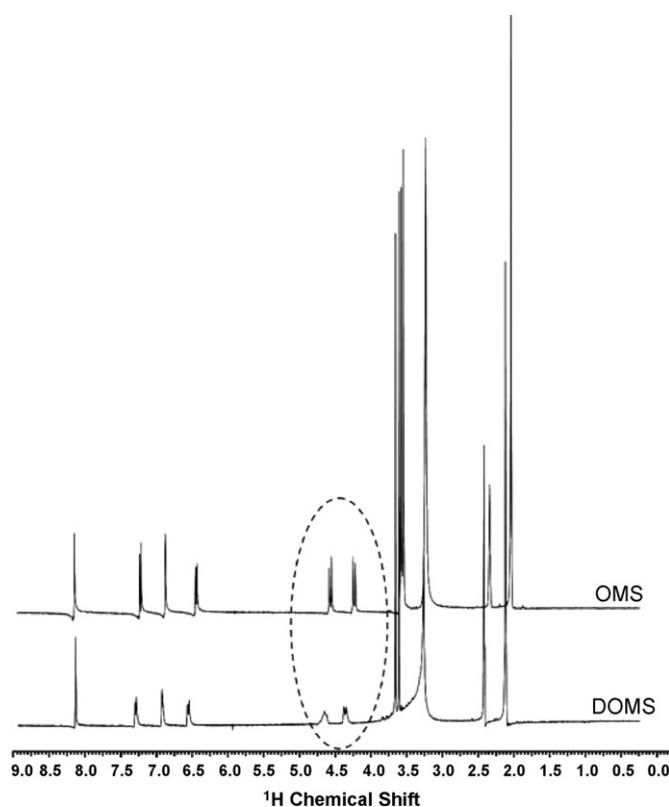


Fig. 8. A comparative ^1H NMR spectra of OM and DOMS.

be independent of the concentration of the reactant. The activation energy obtained was 140.47 kJ/mol.

The experimental decomposition kinetics indicates that omeprazole sodium salt is more stable than omeprazole base, and the results are in agreement with the literature. The dehydration of a hydrate is one of the most important reactions in the solid state. The removal of water from the crystal lattice promoted a structural change, which altered the physical and chemical properties; in this case the instability of DOMS was confirmed by the kinetics analysis.

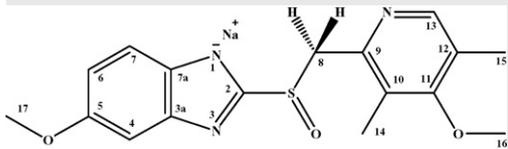
3.6. NMR analysis

Nuclear magnetic resonance spectroscopy has become an essential tool for the solid-state characterization of pharmaceuticals. The technique can not only differentiate between different forms of materials, but also intimately probe the structural aspects. This technique is especially important for pharmaceuticals in solid forms that cannot be crystallized and studied by single-crystal X-ray techniques [36].

Most hydrates dehydrate to anhydrous solids whose crystal structures are different from that of the original hydrate phase. Some become amorphous when dehydrated, while others retain their three-dimensional packing arrangements after dehydration [17]. In the case of omeprazole sodium, it was previously confirmed that its original crystal structure shifted to an amorphous form.

Attempting to understand the changes in molecular structure, solid-state ^{13}C NMR and ^1H NMR spectroscopic analyses were carried out. The data collected from solid-state ^{13}C NMR are not shown because there were no differences in the chemical shifts of the carbon signals of OMS and DOMS, there was only one series of signals.

Nevertheless, through solution-state ^1H NMR analysis it was possible to observe differences in the spectrum. The ^1H NMR data

Table 3
¹H NMR data for omeprazole in DMSO at 400 MHz.

	¹ H chemical shift, δ (ppm)	
	OMS (multiplicity, J (Hz))	DOMS (multiplicity, J (Hz))
H-13	8.40 (s)	8.40 (s)
H-7	7.30 (d, 8.47)	7.33 (d, 8.58)
H-4	6.95 (d, 2.15)	6.95 (d, 2.17)
H-6	6.55 (dd, 8.47, 2.15)	6.52 (dd, 8.58, 2.17)
H-8a	4.67 (d, 12.9)	4.70
H-8b	4.35 (d, 12.9)	4.35
16-OMe	3.72 (s) or 3.69 (s)	3.72 (s) or 3.69 (s)
17-OMe	3.72 (s) or 3.69 (s)	3.72 (s) or 3.69 (s)
14-Me	2.49 (s) or 2.45 (s)	2.49 (s) or 2.45 (s)
15-Me	2.49 (s) or 2.45 (s)	2.49 (s) or 2.45 (s)

The values in bold demonstrate the greatest changes found in the NMR spectrum, showing the difference in the chemical shift and multiplicity.

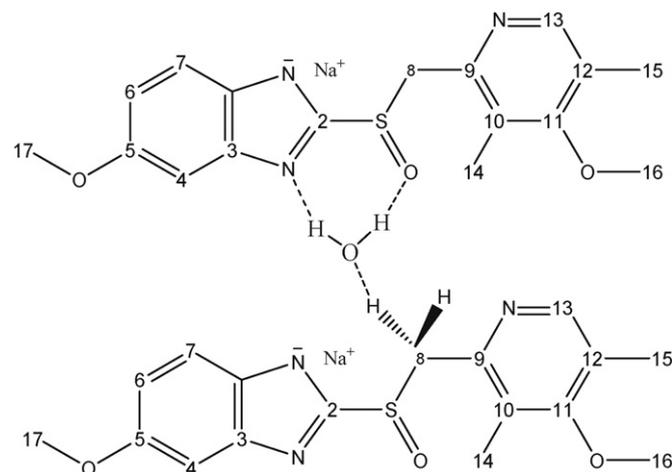
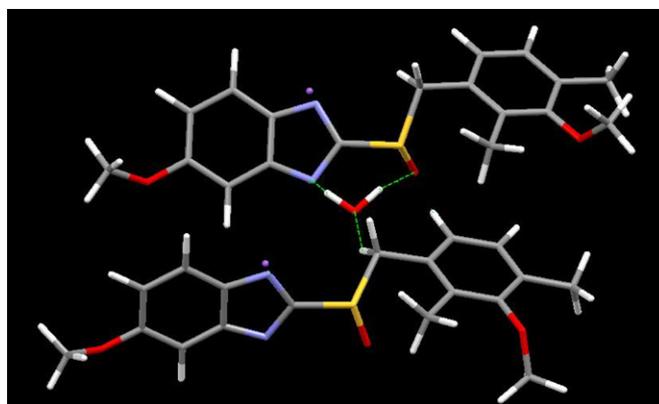
obtained for OMS and DOMS are given in Fig. 8 and the chemical shifts in Table 3.

The chemical shifts in the ¹H NMR spectra of OMS and DOMS were similar. The greatest changes are seen in the DOMS spectrum, more specifically in the shape and intensity at δ 4.7 ppm and δ 4.35, assigned to the hydrogens H-8a and H-8b, respectively. This suggests that the water molecule strongly interacts with these hydrogen atoms.

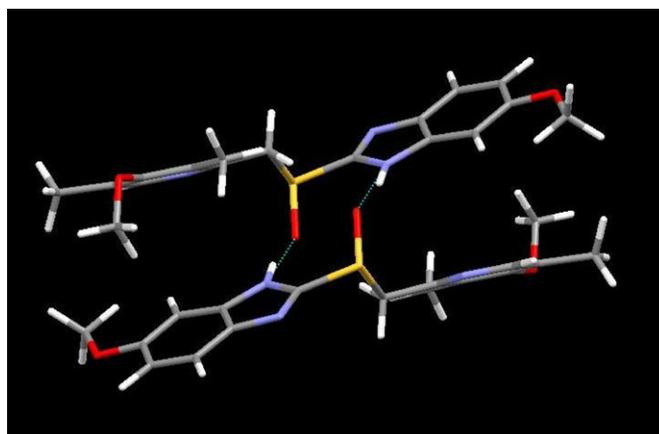
The water produces a very strong intermolecular force which gives a rigid structure to the crystal lattice. In fact, when the water is removed from the original crystal lattice the internal packing arrangement changes.

Thus, it is suggested that water molecules in the omeprazole sodium monohydrate show hydrogen-bond interactions with one nitrogen of the imidazol ring as well as the sulfoxide group (Fig. 9). In the present study, we are reporting a very likely structure of omeprazole sodium salt (Fig. 10) as shown in the crystal structural model published for omeprazole base form (Fig. 11) in the Cambridge Structural Database with the refcodes VAYXOI [37] and VAYXOI02 [38].

The structure of omeprazole sodium crystallizes with a specific intermolecular water interaction (hydrogen bonding) which

**Fig. 9.** Molecular scheme showing the hydrogen-bond interactions with one nitrogen of the imidazol ring (C=N \cdots H), sulfoxide group (S=O \cdots H) and hydrogen assigned to C8 (C-H \cdots O).**Fig. 10.** Molecular packing of omeprazole sodium. The dotted lines represent the hydrogen bonding with the water molecule.

stabilizes the salt form. The OMS has a bond donor (nitrogen of the imidazol ring) and one acceptor oxygen from the sulfoxide group. The omeprazole base comprises a dimer with intermolecular N-H \cdots O=S hydrogen bonding, and the dimers are held together by Van der Waals contacts between the neighboring aromatic rings in the crystal structure.

**Fig. 11.** Molecular packing of omeprazole base. The dotted line represents the intermolecular hydrogen bonds (Ohishi et al. [37] and Deng et al. [38]).

4. Conclusions

Solid-state characterizations of omeprazole sodium, dehydrated omeprazole sodium and omeprazole base were investigated. Using thermal analysis (TG/DTG and DSC) it was observed that omeprazole in salt form has a different behavior to the base form. The difference is observed through the melting event, in which the salt form was characterized by degradation without a fusion process. Omeprazole sodium contains a specific number of water molecules in its crystal structure and the removal of water from the crystal lattice leads to internal structural changes, which produce an amorphous form. This phenomenon was characterized by DSC, TG, XRPD, and SEM. Through TG kinetics investigations it was verified that salt forms of omeprazole are more stable than the base form. Furthermore, using ^1H NMR spectroscopic analysis it was elucidated that the crystalline water produces a very strong intermolecular force which gives a rigid structure to the crystal lattice. Therefore, when the water is removed from the original crystal lattice the internal packing arrangement changes to the amorphous state. The water molecule in the omeprazole sodium monohydrate shows hydrogen bonding interactions with one nitrogen of the imidazol ring as well as the sulfoxide group. During a pre-formulation phase, it is essential to consider the influence of the dehydration process on the physical and chemical stability of omeprazole sodium salt.

References

- [1] J.E. Hoover, Remington the Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 1294–1317.
- [2] W.A. Hoogerwerf, P.J. Pasricha, in: A.G. Goodman (Ed.), The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., Mc Graw Hill, New York, 2006, pp. 967–981.
- [3] L. Olbe, E. Carlsson, P. Lindberg, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2 (2003) 132–139.
- [4] V.F. Roche, *Am. J. Pharm. Educ.* 70 (2006), article 101, 1–11.
- [5] S. Martindale, The Complete Drug Reference, 33rd ed., Pharmaceutical Press, London, Thomson Micromedex, Greenwood Village, 2002.
- [6] M. Dellagrecia, M.R. Iesce, L. Previtiera, M. Rubino, F. Temussi, M. Brigante, *Chemosphere* 63 (2006) 1087–1093.
- [7] British Pharmacopoeia, The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, CD-ROM version 11.0, London, 2007.
- [8] R. Yang, S.G. Schulman, P.J. Zavala, *Anal. Chim. Acta* 481 (2003) 155–164.
- [9] M. Mathew, V. Das Gupta, R.E. Bailey, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21 (1995) 965–971.
- [10] A.G. Davidson, A. McCallum, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 22 (1996) 1173–1185.
- [11] A. Riedel, C.S. Leopold, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 31 (2005) 151–160.
- [12] F.S. Murakami, A.P. Cruz, R.N. Pereira, B.R. Valente, M.A.S. Silva, *J. Liq. Chromatogr. R. T.* 30 (2007) 113–121.
- [13] N. Markovic, S. Agatonovic-Kustrin, B. Glass, C.A. Prestidge, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 42 (2006) 25–31.
- [14] H.G. Brittain, *Pharm. Technol.* 5 (2001) 22–30.
- [15] R. Gandhi, O. Pillai, R. Thilagavathi, B. Gopalakrishnan, C.L. Kaul, R. Panchagnula, *Eur. J. Pharm. Sci.* 16 (2002) 175–184.
- [16] L. Yu, *Ad. Drug Deliv. Rev.* 48 (2001) 27–42.
- [17] R.L. Te, U.J. Griesser, K.R. Morris, S.R. Byrn, J.G. Stowell, *Cryst. Growth Des.* 3 (2003) 997–1004.
- [18] F.G. Vogt, J. Brum, L.M. Katrincic, A. Flach, J.M. Socha, R.M. Goodman, R.C. Hiltiwanger, *Cryst. Growth Des.* 6 (2006) 2333–2354.
- [19] S.R. Byrn, W. Xu, A.W. Newman, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48 (2001) 115–136.
- [20] D. Giron, *Pharmaceut. Sci. Technol.* 1 (1998) 191–199.
- [21] M. Tomassetti, A. Catalani, V. Rossi, S. Vecchio, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 37 (2005) 949–955.
- [22] M.A. Ruiz, I. Reyes, A. Parera, V. Gallardo, *J. Therm. Anal. Calorim.* 51 (1998) 29–35.
- [23] A. Figueiras, R.A. Carvalho, L. Ribeiro, J.J. Torres-Labandeira, F.J.B. Veiga, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 67 (2007) 531–539.
- [24] T. Ozawa, *J. Therm. Anal. Calorim.* 60 (2000) 887–894.
- [25] M.A.S. Silva, R. Kelmann, T. Foppa, A.P. Cruz, C. Bertol, T. Sartori, A. Granada, F. Carmignan, F.S. Murakami, *J. Therm. Anal. Calorim.* 87 (2007) 463–467.
- [26] P. Mura, P. Gratteri, M.T. Faucci, *J. Therm. Anal. Calorim.* 68 (2002) 541–551.
- [27] Clarke's, Analysis of Drug and Poisons, Cd-Rom version, Pharmaceutical Press, London, 2004.
- [28] S. Agatonovic-Kustrin, N. Markovic, M. Ginic-Markovic, M. Mangana, B.D. Glass, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 48 (2008) 356–360.
- [29] D. Giron, Ch. Goldbronn, M. Mutz, S. Pfeffer, Ph. Piechon, Ph. Schwab, *J. Therm. Anal. Calorim.* 68 (2002) 453–465.
- [30] G.A. Stephenson, R.A. Forbes, S.M. Reutzel-Edens, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48 (2001) 67–90.
- [31] N.V. Phadnis, R.K. Cavatur, R. Suryanarayanan, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 15 (1997) 929–943.
- [32] W. Ruland, *Acta Crystallogr.* 14 (1961) 1180–1185.
- [33] J.E. Zimeri, J.L. Kokini, *Carbohydr. Polym.* 48 (2002) 299–304.
- [34] T.M. Cardoso, P.O. Rodrigues, H.K. Stulzer, M.A.S. Silva, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 31 (2005) 631–637.
- [35] T. Ozawa, *Bull. Chem. Soc.* 38 (1965) 1881–1886.
- [36] D.E. Bugay, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48 (2001) 43–65.
- [37] H. Ohishi, Y. In, T. Ishida, M. Inoue, *Acta Crystallogr.* 45 (1989) 1921–1923.
- [38] J. Deng, Y. Chi, F. Fu, X. Cui, K. Yu, J. Zhu, Y. Jiang, *Tetrahedron-Asymmetry* 11 (2000) 1729–1732.

**CAPÍTULO 3 – ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE OMEPRAZOL SÓDICO
E EXCIPIENTES NO ESTADO SÓLIDO: INVESTIGAÇÃO TERMOANALÍTICA,
ESPECTROSCÓPICA E CROMATOGRÁFICA**

INTRODUÇÃO

O estudo de pré-formulação é um estágio essencial no desenvolvimento de formas farmacêuticas, pois nesta etapa são investigados parâmetros que poderão influenciar a uniformidade de conteúdo, disponibilidade e estabilidade do fármaco (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007).

Estudos de compatibilidade entre fármaco-excipiente representam uma importante fase para o desenvolvimento de todas as formas farmacêuticas, pois as interações entre fármaco e excipientes podem afetar a natureza química, a estabilidade e a biodisponibilidade e, conseqüentemente, a eficácia e segurança terapêutica dos medicamentos.

Deve-se considerar que as interações entre fármacos e adjuvantes podem ser desejadas ou não, ou seja, embora a presença das interações sólido-sólido ocorram, ela não é necessariamente um indicativo de incompatibilidade farmacêutica, ao contrário, ela pode trazer uma vantagem, por exemplo, quando se deseja elevar a solubilidade do fármaco no sistema (MURA et al., 1995; FLORENCE; ATWOOD, 1998).

Na seleção dos excipientes é utilizada, como abordagem experimental, a avaliação de misturas binárias entre o fármaco e cada um dos excipientes passíveis de serem empregados na obtenção de uma predeterminada forma farmacêutica, que são submetidas a análises analíticas.

Estudos de pré-formulação, adequadamente realizados, representam uma contribuição significativa para antecipar problemas de formulação e identificar um caminho lógico para o desenvolvimento farmacotécnico.

Dentro do contexto, este capítulo apresenta o estudo de compatibilidade entre o omeprazol sódico e excipientes farmacêuticos, através da calorimetria exploratória diferencial, espectroscopia na região do infravermelho e cromatografia líquida de alta eficiência.

**Solid-State Compatibility Studies on Omeprazole Sodium with Pharmaceutical
Excipients: Thermal, Spectroscopic and HPLC investigations**

Fabio S. Murakami ^{a,*}, Paulo R. de Oliveira ^a, Larissa S. Bernardi ^a, Cassiana Mendes ^a, Paulo
R. Janissek ^b, Marcos A. S. Silva ^a

^aUniversidade Federal de Santa Catarina – Departamento de Ciências Farmacêuticas -
Laboratório de Controle de Qualidade, Campus Universitário Trindade, 88.040-900,
Florianópolis – SC - Brazil

^bUniversidade Positivo – UP - 81.280-330, Curitiba, Brazil

* Corresponding Author:

Fabio S. Murakami

Tel: +55 48 3721-5066

E-mail address: fsmurakami@gmail.com

Abstract

In preliminary pre-formulation studies, the evaluation of solid-state interactions between an active pharmaceutical ingredient and different excipients is essential to guarantee the quality of the final product. In this study, the solid-state interaction between omeprazole sodium and a number of pharmaceutical excipients (microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, starch 1500[®], sodium starch glycolate, magnesium stearate, sodium carbonate, Acryl-Eze[®], stearic acid, and citric acid) was investigated. Differential scanning calorimetry (DSC), differential diffuse reflectance infrared fourier transform (DRIFT) and high performance liquid chromatography (HPLC) methods were used. The properties of the pure drug were compared with those of a binary drug:excipient mixture (1:1; w/w). The pharmaceutical excipients which demonstrated solid-solid incompatibility with omeprazole sodium were Acryl-Eze[®], stearic acid and citric acid.

Keywords: Omeprazole Sodium, Solid-state interactions, Compatibility studies

1. Introduction

Omeprazole sodium (OMS), 5-methoxy-2-[(RS)-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl] sulfinyl]-1H-benzimidazole sodium, is a potent non-reversible inhibitor of the gastric proton pump enzyme H⁺/K⁺-ATPase. It is widely used for the prophylaxis and treatment of gastro-duodenal ulcers and for the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux. OMS is lipophilic and a weak base with a pKa1 of 7.07 and pKa2 of 14.73, and it is degraded when not protected against acid conditions [1,2]. Studies have shown that moisture, temperature, organic solvents, metal ions, and some degree of light decrease the stability of omeprazole and should be avoided in pharmaceutical formulations [3-5].

Characterization of solid-state properties at an early stage, using appropriate analytical methodologies, is a prerequisite in the development of solid dosage forms both from scientific and regulatory points of view. Variations in the physicochemical properties of the active pharmaceutical ingredient (API) may have an impact at the therapeutic, manufacturing, commercial, and legal levels [6, 7]. In the pre-formulation studies of new solid dosage forms, it is essential to have readily available knowledge of the physicochemical properties of the active component and excipients. The excipients are considered inert, but incompatibilities

(solid-state interactions) with the API are commonly possible. The inadequate use of pharmaceutical excipients in solid oral dosage forms can cause serious biopharmaceutical implications, modifying the release mechanism and absorption characteristics as well as the bioavailability [7-11].

Differential scanning calorimetry (DSC) has been increasingly used for quick evaluation of possible incompatibility through comparison of the thermal curves of pure substances with those obtained from a 1:1 (w/w) binary mixture. In addition, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) is a valuable tool in verifying the existence of the solid-solid interactions [12-17]. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) is commonly used to identify chemical interaction (incompatibility) which is evidenced through a loss of drug content and increasing amounts of degradation products [10, 18, 19].

Thus, the aim of this study was to investigate possible solid-solid incompatibilities of OMS with a range of commonly used pharmaceutical excipients by means of DSC, DRIFT and HPLC.

2. Materials and Methods

2.1 Materials

The OMS bulk material with a purity of 100.7 % was kindly donated by Eurofarma S.A. (São Paulo - Brazil). The pharmaceutical excipients tested in the compatibility studies were: microcrystalline cellulose (Microcel[®] 200) and croscarmellose sodium (Solutab[®]) obtained from Blanver (São Paulo – Brazil); stearic acid from Mallin Ckrodt (St. Luis – U.S.A); colloidal silicon dioxide (Aerosil[®]) from Galena (Campinas – Brazil); magnesium stearate from Valdequímica (São Paulo – Brazil); sodium carbonate from Lafan (Várzea Paulista – Brazil); citric acid from Nuclear (Diadema – Brazil); sodium starch glycolate from J. Rettenmaier & Söhne (Holzmühle – Germany); and methacrylic acid copolymer of type C (Acryl-Eze[®]) and starch 1500[®] kindly donated by Colorcon (Cotia – Brazil).

2.1. Preparation of physical mixtures

The compatibility study was performed using a physical mixture of omeprazole sodium and excipients in equal amounts (1:1; w/w). The physical mixtures were prepared by gently mixing the components in an agate mortar with a spatula at room temperature. The binary mixture was kept in amber glass vials and submitted to thermal, spectroscopic and chromatographic analysis.

2.2. Thermogravimetric and Differential Scanning Calorimetry Analysis

The TG/DTG curves of OMS were obtained on a thermobalance TGA-60 (Shimadzu), under synthetic air atmosphere with the flow rate of 50 mL min⁻¹. Approximately 5 mg of sample was placed in platinum crucibles and heated from 30 to 800°C at a heating rate of 10 °C min⁻¹. The equipment was previously calibrated with a calcium oxalate calibration standard.

The DSC measurements of omeprazole sodium, each excipient and all binary mixtures were taken using a Shimadzu DSC-60 cell. Approximately 2 mg of the samples were weighed out and placed in a sealed aluminum pan. The curves were obtained from 30 to 300 °C at a heating rate of 10 °C min⁻¹ under synthetic air atmosphere with the flow rate of 50 mL min⁻¹. The DSC cell was previously calibrated with an indium calibration standard (mp 158.1 °C; $\Delta H_{\text{fusion}} = -28.54 \text{ J/g}$).

2.3. Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy Analysis

The DRIFT spectra were recorded using a Shimadzu spectrometer, model FTIR Prestige, over the wavenumber range of 4000 - 400 cm⁻¹, using a nominal resolution of 4 cm⁻¹ and averaging of 32 scans. The samples were diluted with approximately 2 % spectroscopic grade potassium bromide (KBr) (w/w). A background spectrum was obtained for each experimental condition. The software used for the differential analysis was GRAMS/32 V4.04 (Galactic Industries Corporation, Salem, NH, USA).

2.4. High Performance Liquid Chromatography Analysis

The HPLC analysis was performed on a Shimadzu LC-10A system (Kyoto, Japan) equipped with a LC-10AD pump, SPD-10AV UV detector (set at 280 nm), SCL-10Avp controller unit, CTO-10AS_{VP} column oven, DGU-14A degasser, and the sample injection performed via a Rheodyne 7125 valve with a 20 μL loop. The method was based on the literature and validated in the laboratory [18]. Briefly, the experiments were carried out in a reversed-phase C₁₈A Merck column (150 mm \times 4 mm i.d., 5 μm particle size) with a mobile phase comprised of phosphate buffer (pH 7.4; 50 mM) – acetonitrile (70:30; v/v) eluted isocratically at a flow rate of 1.5 mL min⁻¹. The HPLC system was operated at 40 \pm 1 °C and the injection volume was 20 μL for all standards and samples. Data acquisition was performed using CLASS-VP software by measurement of detected peak areas.

The sample solutions were prepared by weighing around 200 mg of the binary mixture (equivalent to 100 mg of OMS), transferred to individual 250 mL amber volumetric flasks, dissolved with 150 mL of phosphate buffer (pH 11.0; 50 mM), sonicated for 10 minutes, and diluted to volume with the same buffer. A 5 mL aliquot of this solution was diluted with mobile phase in a 100 mL volumetric flask, to obtain a final concentration of 20 $\mu\text{g mL}^{-1}$ of OMS. All solutions were stored protected from light.

3. Results and Discussion

3.1 Thermal Analysis

The TG/DTG and DSC curves of pure omeprazole sodium are given in Figure 1. The DSC curve shows an endothermic peak corresponding to the dehydration process of OMS ($T_{\text{onset}} = 118.16$ °C; $\Delta H = - 116.03$ J/g). The additional exothermic peak ($T_{\text{peak}} = 210.74$ °C) corresponds to the decomposition process. The first mass loss observed in the TG/DTG curve, refers to the release of crystallization water ($\Delta m \sim 6.6$ %) in a distinct way between 120-165 °C. The additional mass loss events are related to the decomposition from 194 °C to 800 °C. Ignition ($\Delta m \sim 50$ %) occurs between 500 and 600 °C with $\text{DTG}_{\text{peak}} = 569.60$ °C. Murakami *et al.* [2] demonstrated that racemic omeprazole sodium does not exhibit a melting event typical of the fusion of crystalline substances, although the X-ray powder diffraction (XRPD) confirmed its crystallinity.

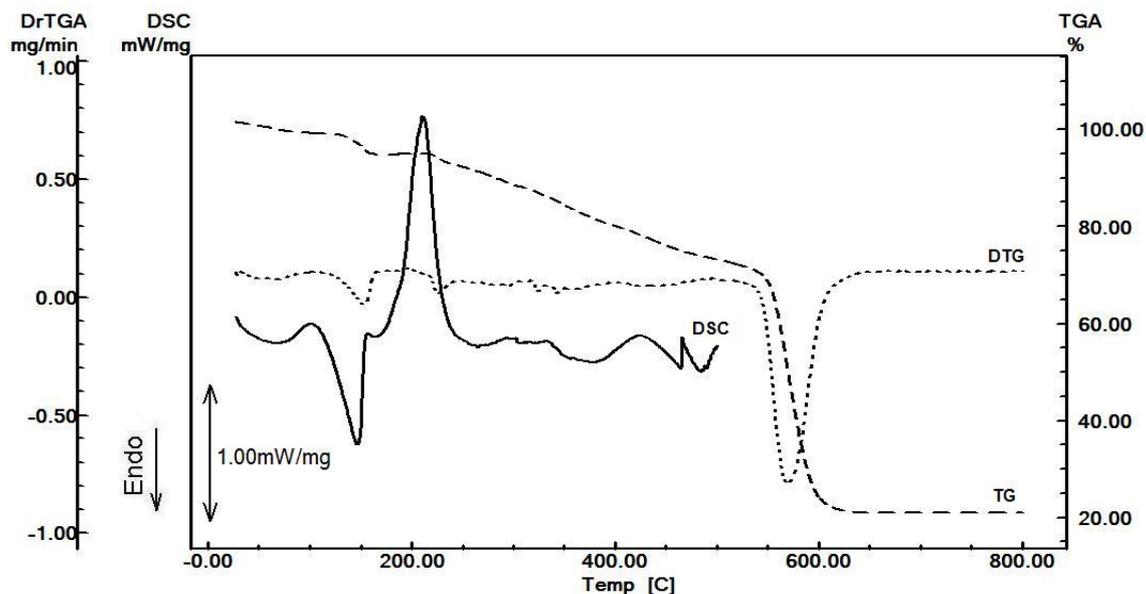


Figure 1 – The DSC and TG/DTG curves of OMS obtained under synthetic air atmosphere (50 mL min^{-1}) at a heating rate of $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.

The selection of adequate pharmaceutical excipients in the pre-formulation studies was based on the drug physicochemical characteristics and the compatibility with other components. Nowadays, a large number of excipients are available on the market and it is known that the same active substance when produced with different excipients can cause serious biopharmaceutical implications, such as modifying the dissolution mechanism, absorption characteristics and bioavailability [9,10]. Differential scanning calorimetry has been exhaustively used in pharmaceutical applications, particularly in relation to the evaluation of drug–excipient interactions through the appearance, shift, or disappearance of endo- or exothermal effects and/or variations in the relevant enthalpy values [7, 14, 16, 20].

The DSC curves of OMS and all binary mixtures (1:1; w/w) are demonstrated in Figure 2. The thermoanalytical curves of the mixtures can be considered as a superposition of the curves of the drug and each excipient. The data obtained are given in Table 1.

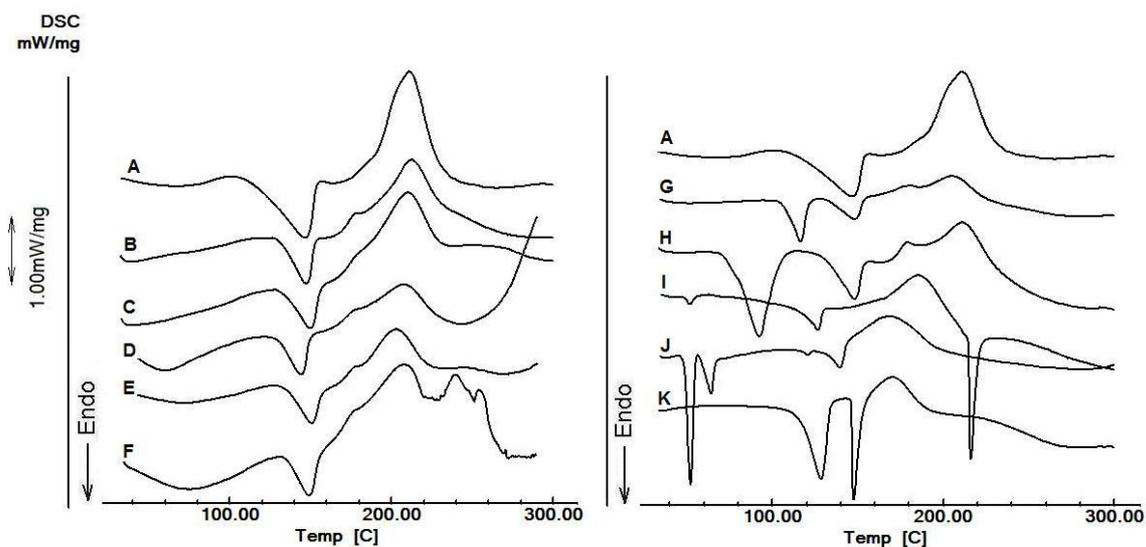


Figure 2 – DSC curves of pure OMS (A) and binary mixture of OMS with microcrystalline cellulose (B); croscarmellose sodium (C); colloidal silicon dioxide (D); starch 1500[®] (E); sodium starch glycolate (F); magnesium stearate (G); sodium carbonate (H); Acryl-Eze[®] (I); stearic acid (J) and citric acid (K).

Several studies have reported DSC compatibility investigations through changes in the melting event of the active pharmaceutical ingredient [12-17]. In this case, since omeprazole sodium has no melting event [2], the possible solid-solid interactions were evaluated using the T_{onset} and T_{peak} of the degradation event.

The DSC curves labeled B, C, D, E, F, G, and H correspond to the mixtures of OMS and microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, starch 1500[®], sodium starch glycolate, magnesium stearate, and sodium carbonate, respectively. In these mixtures, it was observed that the thermal profile of the drug did not undergo significant changes. Some broadening of the peaks leading to changes in the onset and peak temperatures occurs simply due to the physical mixing of the components and does not indicate interactions with these excipients.

Moreover, the DSC curves I, J and K correspond to the binary mixtures with Acryl-Eze[®], stearic acid and citric acid, respectively. The DSC curves showed differences in the thermal behavior of OMS, more specifically, in the exothermic event characteristic of the decomposition process. The degradation temperatures of the drug in these binary mixtures

were shifted to a lower range, showing a probable solid–solid interaction. In the OMS:stearic acid mixture (Figure 2J) it was observed that the exothermic event (decomposition) shifted from 210.74 to 168.30 °C, indicative of interaction. In fact, incompatibility was also observed for binary mixtures of Acryl-Eze[®] and citric acid (Table 1).

Table 1 – Peak temperature and enthalpy values of omeprazole sodium and various drug–excipient binary mixtures. HPLC data of omeprazole sodium content in different binary mixtures after 0 h and 72 hours storage.

Samples	Endothermic Event		Exothermic Event		OMS Content (HPLC*)	
	T _{peak} (°C)	Enthalpy ΔH (J/g)	T _{peak} (°C)	Enthalpy ΔH (J/g)	0 h (% ± RSD)	72 hrs (% ± RSD)
PURE DRUG						
(A) – OMS	146.69	- 115.33	210.74	246.08	100.9 ± 0.15	100.3 ± 0.12
DRUG:EXCIPIENT						
(B) - Microcrystalline cellulose	147.47	- 53.07	212.55	140.34	99.5 ± 0.05	99.3 ± 0.44
(C) - Croscarmellose sodium	150.03	- 56.85	210.44	143.63	100.9 ± 0.17	99.6 ± 0.27
(D) - Colloidal silicon dioxide	144.34	- 45.63	208.10	124.12	100.7 ± 0.08	100.3 ± 0.17
(E) - Starch 1500 [®]	150.80	- 51.17	208.18	124.12	100.2 ± 1.4	99.8 ± 0.19
(F) - Sodium starch glycolate	149.38	- 61.23	208.42	114.82	100.8 ± 0.58	100.9 ± 0.18
(G) - Magnesium stearate	148.23	- 31,83	205.20	69.02	100.1 ± 0.32	99.7 ± 0.15
(H) – Sodium carbonate	148.29	- 64.25	211.17	168.84	99.9 ± 0.23	99.6 ± 0.27
(I) - Acryl-Eze [®]	126.92	- 24.18	185.60	145.42	100.4 ± 0.58	91.0 ± 0.52
(J) - Stearic acid	139.81	- 39.51	168.30	90.90	100.8 ± 0.95	81.9 ± 0.25
(K) - Citric Acid	147.87	- 46.39	170.27	77.16	100.3 ± 0.20	72.0 ± 0.55

*Mean of three replicates

3.2. DRIFT Analysis

Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform spectroscopy (DRIFT) was used as a supplementary technique to investigate the drug–excipient interaction and to confirm the results obtained from the thermal analysis. DRIFT was applied in this study because it is the

most suitable technique of the non-destructive spectroscopic methods and has become an attractive method in the analysis of pharmaceutical solids, since the materials are not subject to thermal or mechanical energy during sample preparation, therefore preventing solid-state transformations [21].

The spectra of the drug and all excipients used in this study were collected for pure compounds as well for binary mixtures (1:1; w/w). An additional the so-called differential method was carried out using the scaled subtraction function of the GRAMS software. In differential treatment, the spectra of the pure substances (drug or excipient) were subtracted from that of the corresponding binary mixture, and the resulting spectrum was analyzed to verify the existence of a residual band, that would be assigned as evidence of an interaction. Differential analysis offers a greater potential in this experiment since in the absence of interaction all bands are suppressed in the resultant spectrum [17, 22].

The DRIFT spectra of OMS, individual excipients and all binary mixtures were obtained. Evidence of interactions was investigated using the most important functional groups of OMS. Characteristic bands (Figure 3) of benzimidazole and pyridyl rings at 1643 - 1600 cm^{-1} , corresponding to the stretching vibrations of $\text{C} = \text{C} - \text{N}$ and $\text{S} - \text{C} = \text{N}$, along with benzimidazole - $\text{O} - \text{CH}_3$ stretching between 1214 - 1191 cm^{-1} and sulfoxide group vibration ($\text{S} = \text{O}$) at 1155 cm^{-1} .

A differential DRIFT procedure is demonstrated at Figure 3 for OMS with sodium carbonate. No significant residual band was found in the differential spectrum obtained by scaled subtraction of the pure OMS spectrum from that obtained for the physical mixture.

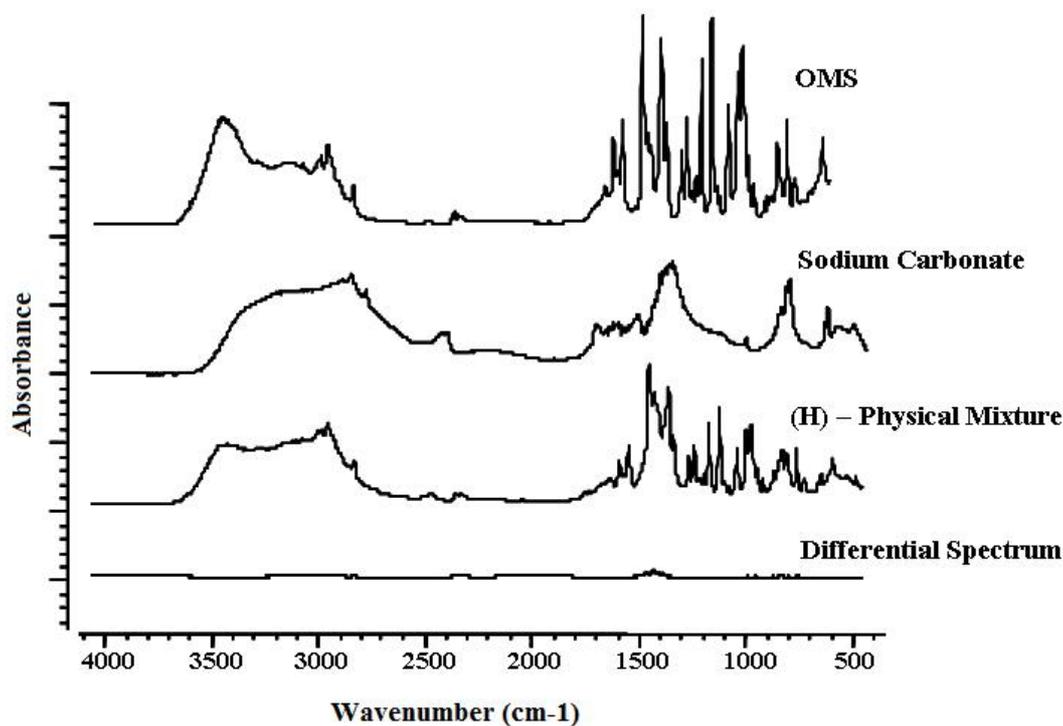


Figure 3 – Differential DRIFT procedure for the physical mixture (H). The differential spectrum was obtained by subtraction of the pure component spectrum from that of the binary mixture.

All of the differential spectra obtained for the binary mixtures are shown in Figure 4. It can be observed that the spectra B, C, D, E, F, and G represent the results obtained for the mixtures which had no drug-excipient interaction. There is no evidence of residual bands; smooth differential spectra were obtained.

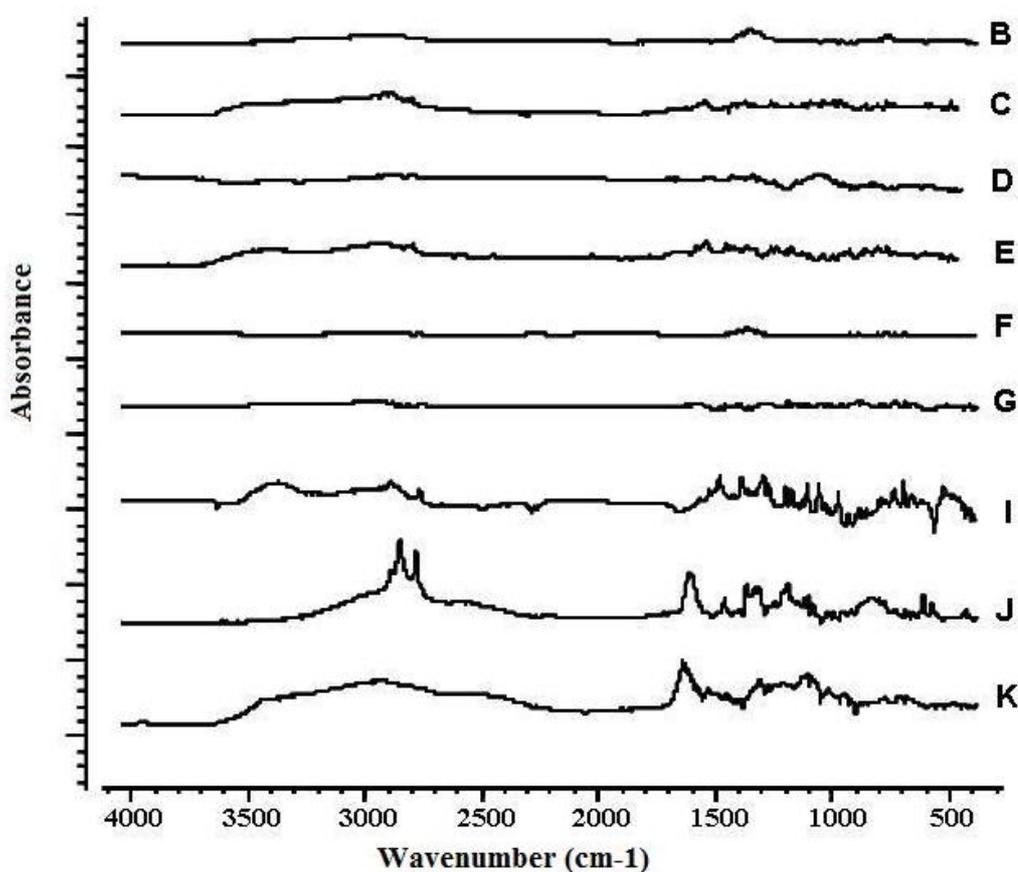


Figure 4 - Differential DRIFT spectrum of each binary mixture.

On the other hand, an incompatibility was found for the systems with Acryl-Eze[®] (I); stearic acid (J) and citric acid (K) (Figure 4). There are clear residual bands found on the spectra between 3400 and 3100 cm^{-1} (OH acid group) and the more intense ones in the region 1700 – 1200 cm^{-1} relate to the involvement of the acid groups present in these excipients.

The vibrational bands are in agreement with the compound structures given in Figure 5, evidencing the acid characteristic of these excipients. The infrared region 1750 – 1650 cm^{-1} arises from stretching of the C=O bond of the carboxylic acids. The residual peaks in the differential spectra (J) between 2700 – 2500 cm^{-1} are related to the stronger absorption of the aliphatic chain C–H in the stearic acid.

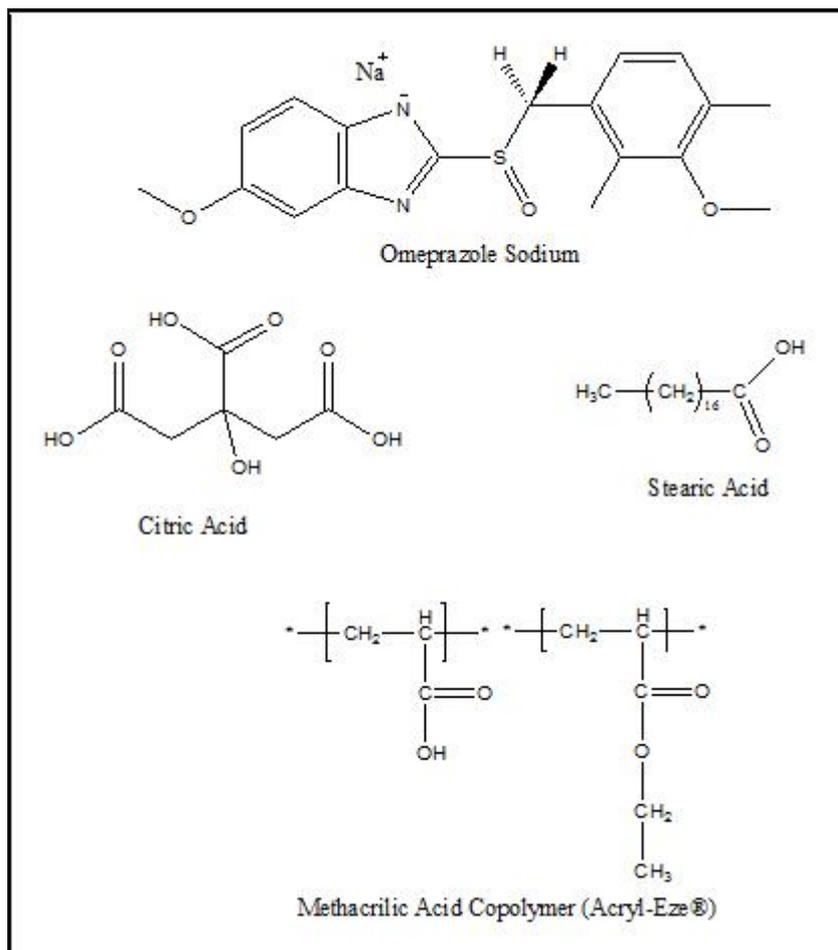


Figure 5 - Chemical structures of pharmaceutical excipients which showed interaction with omeprazole sodium

The results obtained from the DSC were confirmed by infrared spectroscopy evidencing interaction with the acid excipients. Neither method appears to have sufficient sensitivity to detect the impurities. Thus, HPLC investigations were carried out.

3.3. HPLC Analysis

Proton pump inhibitors are unstable at low pH. OMS degradation is acid catalyzed, and the degradation rate decreases as the pH is increased [19]. In aqueous media, the degradation rate proceeds with a half-life of less than 10 min at pH < 4.3. At pH 6.5, omeprazole has a half-life of approximately 18 h and at a pH = 11 it is around 300 days [23]. Therefore, the physicochemical properties must be considered when carrying out the chromatographic

analysis. To assure the stability of OMS during the analysis, the mobile phase was composed of phosphate buffer at pH 7.4 and the flow rate was 1.5 mL/min. OMS was considered compatible with the evaluated excipient if no additional peak was detected and no significant decrease in the OMS content was calculated. The binary mixtures (1:1; w/w) were analyzed immediately after preparation (0 h) and after 72 hr of storage. The chromatograms obtained and assay results are shown in Figure 6 and Table 1, respectively.

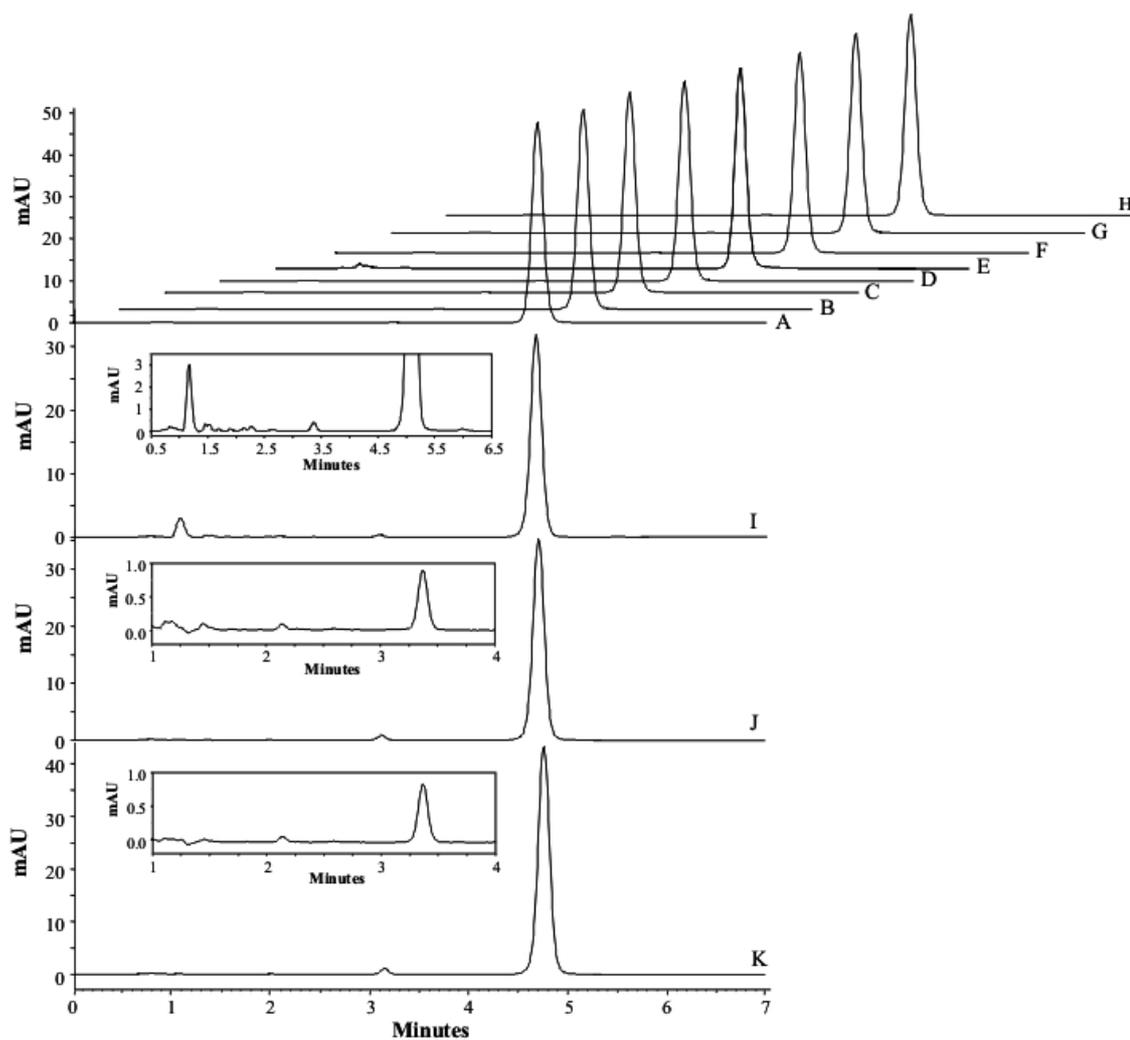


Figure 6 - HPLC chromatogram of OMS (A) and OMS-excipient mixtures; microcrystalline cellulose (B); croscarmellose sodium (C); colloidal silicon dioxide (D); starch 1500[®] (E); sodium starch glycolate (F); magnesium stearate (G); sodium carbonate (H); Acryl-Eze[®] (I); stearic acid (J) and citric acid (K).

Omeprazole sodium was found to be compatible with microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, starch 1500[®], sodium starch glycolate, magnesium stearate, and sodium carbonate, since no significant difference in its assay and no additional peaks were observed. The assay of OMS showed values of around 72, 82 and 91 % for the binary mixtures with citric acid, stearic acid and Acryl-Eze[®], respectively. Moreover, it was observed in these mixtures that the OMS powder has an off-white discoloration subsequently turning yellow, purple, brown, and then very dark. The results are in agreement with those obtained using DSC and DRIFT techniques. However, these methods appeared not to have sufficient sensitivity to evaluate quantitatively the degree of incompatibility or the amount of decomposition products generated. With HPLC a sufficient quantification of the OMS content was possible. Citric acid caused the highest degree of OMS degradation (around 28 %), followed by stearic acid (18 %) and Acryl-Eze[®] (9 %).

It can be assumed that this degradation (incompatibility) originated from the acidic characteristic of the excipients and that the rate of OMS degradation was related to the amount of free acidic H⁺ groups present in the molecule (Figure 5). Citric acid and stearic acid have three and one free acidic H⁺, respectively, from the OH group in the carboxylic acid of the molecule. For Acryl-Eze[®], since it is a copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate, the amount of H⁺ depends on the degree of substitution in the molecule radicals. This result seems to be in agreement with Stroyer *et al.* [19], who reported solid-state interactions of omeprazole with acid enteric coating polymers.

4. Conclusions

Solid-state interactions of omeprazole sodium and various pharmaceutical excipients were investigated. The DSC and differential DRIFT technique proved to be valuable screening tools for the selection of appropriate excipients in the early stages of pre-formulation design. Only HPLC allowed a quantification of the instability of omeprazole in the binary mixtures, since additional peaks were observed in the chromatograms and decreasing drug content. It was observed that OMS degradation is pronounced in excipients with an acid character and that the stability is dependent on the amount of free acidic groups present in the excipients used. Among all pharmaceutical excipients used, Acryl-Eze[®], stearic acid and citric acid presented solid-solid incompatibility with omeprazole sodium.

Studies on drug-excipient compatibility represent an important step in the formulation stage for the development of all dosage forms. The success of the formulation depends not only on the physical and chemical properties of the active substance but also on the excipients, which are typically the major component of any solid-state formulation.

This study will contribute to the selection of appropriate excipients to achieve the development of a high quality solid dosage form containing omeprazole sodium.

References

- [1] M.E. Bosch, A.J. R. Sánchez, F. S. Rojas, C. B. Ojeda, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 44 (2007) 831-844.
- [2] F.S. Murakami, K.L. Lang, C. Mendes, A.P. Cruz, M.A.S. Carvalho Filho, M.A S. Silva, *J. Pharm. Biomed. Anal.* (2008), doi:10.1016/j.jpba.2008.10.005.
- [3] A.A. Riedel, C.S. Leopold, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 31 (2005) 151–160.
- [4] M. Mathew, V. Das Gupta, R.E. Bailey, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21 (1995) 965–971.
- [5] M. Dellagrecia, M.R. Iesce, L. Previtera, M. Rubino, F. Temussi, M. Brigante, *Chemosphere* 63 (2006) 1087–1093.
- [6] R. Gandhi, O. Pillai, R. Thilagavathi, B. Gopalakrishnan, C.L. Kaul, R. Panchagnula, *Eur. J. Pharm. Sci.* 16 (2002) 175–184.
- [7] M. Tomassetti, A. Catalani, V. Rossi, S. Vecchio, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 37 (2005) 949–955.
- [8] P. Mura, P. Gratteri, M.T. Faucci, *J. Therm. Anal. Calorim.* 68 (2002) 541–551.
- [9] L.P. Mercuri, J.R. Matos, J.J.R.G. Pinho, S. Storpirtis, *Rev. Port. Farm.* LI 1 (2001) 33-41.
- [10] J. Kovaleski, B. Kraut, A. Mattiuz, M. Giangiulio, G. Brobst, W. Cagno, P. Kulkarni, T. Rauch, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59 (2007) 56–63.

- [11] S. Ahuja, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59 (2007) 3–11.
- [12] R.K. Verma, S. Garg, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 38 (2005) 633–644
- [13] L.C.S. Cides, A.A.S. Araújo, M. Santos-Filho, J.R. Matos, *J. Therm. Anal. Cal.* 84 (2006) 441-445.
- [14] M.A.S. Silva, R. Kelmann, T. Foppa, A.P. Cruz, C. Bertol, T. Sartori, A. Granada, F. Carmignan, F.S. Murakami, *J. Therm. Anal. Calorim.* 87 (2007) 463–467
- [15] M. S.S. Cunha-Filho, R. Martínez-Pacheco, M. Landín, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 45 (2007) 590–598
- [16] A.F.O. Santos, I. D. Basílio Jr, F. S. Souza, A.F.D. Medeiros, M. F. Pinto, D. P. Santana, R.O. Macedo, *J. Therm. Anal. Cal.* 93 (2008) 361–364.
- [17] M. Zaroni, D.T. Ramos, F. S. Murakami, M.A.S. Carvalho-Filho, P.R. Janissek, I.F. Andreazza, M. E.O. Sato, *Lat. Am. J. Pharm.* 27 (2008) 191-196.
- [18] F.S. Murakami, A.P. Cruz, R.N. Pereira, B.R. Valente, M.A.S. Silva, *J. Liq. Chromatogr. R. T.* 30 (2007) 113–121.
- [19] A. Stroyer, J.W. McGinity, C.S. Leopold, *J. Pharm. Sci.* 95 (2006) 1342–1353.
- [20] M. Laszcz, B. Kosmacinska, K. Korczak, B. Smigielska, M. Glice, W. Maruszak, A. Groman, H. Beczkowicz, L. Zelazko, *J. Therm. Anal. Cal.* 88 (2007) 305–310.
- [21] G.A. Stephenson, R.A. Forbes, S. M. Reutzel-Edens, *Adv. Drug Deliver. Rev.* 48 (2001) 67–90.
- [22] R. Iwamoto, H. Murase, *J. Polym. Sci. Pol. Phy.* 41 (2003) 1722–1729.
- [23] A. Pilbrant, *Scand. J. Gastroenterol.* 20 (1985) 113–119.

**CAPÍTULO 4 – DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE COMPRIMIDOS
GASTRO-RESISTENTES CONTENDO 20 mg DE OMEPRAZOL**

INTRODUÇÃO

A tecnologia de liberação modificada é destinada para modificar a velocidade ou extensão da liberação dos princípios ativos. A liberação retardada é obtida através de um desenho de formulação ou método de fabricação. As preparações entéricas ou gastro-resistentes são consideradas formas de liberação retardada, pois são destinadas a resistir ao fluido gástrico e liberar o princípio ativo no fluido intestinal.

O desenvolvimento tecnológico de comprimidos com revestimento gastro-resistentes exige pesquisa na busca de se conseguir uma forma farmacêutica mais estável, contemplando todos os parâmetros necessários de controle de qualidade e eficácia do produto (ALDERBON, 2002).

A produção de comprimidos gastro-resistentes envolve basicamente dois processos. A primeira etapa é a compressão direta e a subsequente o processo de revestimento. O interesse na produção de formas farmacêuticas sólidas, através da compressão direta, tem aumentado devido ao fato de que é um método de produção de fácil controle e com menor tempo de processo, levando a uma maior produtividade da linha de produção. O revestimento por filme ou *film coating*, baseia-se em um método rápido, onde polímeros previamente escolhidos por suas características de aderência produzem uma fina película que recobre toda a superfície do núcleo destinado ao revestimento (BAUER et al., 1998; ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007; RUDNIC; SCHWARTZ, 2000).

Assim, devido às particularidades do omeprazol, que é instável em soluções ácidas, tem-se a como alternativa farmacotécnica o desenvolvimento de uma forma farmacêutica revestida que assegure a estabilidade do fármaco, permitindo a sua liberação somente na região proximal do intestino.

Diante do exposto, este capítulo apresenta o desenvolvimento e a avaliação de comprimidos gastro-resistentes contendo 20 mg de omeprazol.

PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA – Murakami, F. S.; Mendes, C.; Bernardi, L. S.; Pereira, R. N.; Valente, B. R.; Cruz, A. P.; Franchi, S. M. & Silva, M. A. S. **Latin American Journal of Pharmacy**. v. 27, n. 4, p. 519 – 527, 2008.



Desenvolvimento e Avaliação de Comprimidos Gastro-Resistentes contendo 20 mg de Omeprazol

Fabio S. MURAKAMI ¹, Cassiana MENDES ¹, Larissa S. BERNARDI ¹, Rafael N. PEREIRA ¹,
Bruno R. VALENTE ¹, Ariane P. CRUZ ¹, Silvio M. FRANCHI ² & Marcos A. S. SILVA ¹

¹ Laboratório de Controle de Qualidade, Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário Trindade,
Florianópolis, SC 88040-900, Brasil

² Universidade Positivo - UP, Curitiba, PR 81280-33, Brasil

RESUMO. O objetivo deste trabalho foi desenvolver comprimidos de omeprazol revestidos com copolímero de ácido metacrílico tipo C. Os núcleos foram obtidos por compressão direta com 22,08 mg de omeprazol sódico para um peso médio de 180 mg. As formulações R1 e R2 foram revestidas em drageadeira Rama Cota RD utilizando pré-revestimento com Opadry® YS e polímero entérico Acryl-eze®. Os comprimidos gastro-resistentes foram avaliados segundo os critérios de variação de peso, dimensão e espessura, dureza, friabilidade, desintegração, teor de substância ativa, uniformidade de conteúdo, resistência ácida por captação de imagem e avaliação do perfil e cinética de liberação. Os resultados obtidos indicaram que a forma farmacêutica preservou as características físico-químicas do fármaco e os estudos de captação de imagem permitiram observar que o revestimento entérico foi atingido com sucesso. O perfil e a cinética de dissolução evidenciaram que a camada de revestimento foi um fator limitante na liberação do fármaco.

SUMMARY. "Development and Evaluation of 20 mg Omeprazole Gastro-Resistant Tablets". The purpose of this work was to develop omeprazole tablets coated with methacrylic acid copolymer type C. The tablets were obtained from direct compression using 22,08 mg of omeprazole sodium to a final weight of 180 mg. The produced tablets were coated in a Rama Cota RD perforated pan with sub-coat using Opadry® YS and enteric polymer Acryl-eze®. The obtained gastro-resistant tables were examined for variation of weight, dimension and thickness, hardness, friability, disintegration, assay, uniformity of dosage units, acid resistance by image studies, dissolution and drug release. The obtained results showed that the developed dosage form ensured the omeprazole's physico-chemical characteristics. Through image studies, the enteric coating was successfully achieved. Dissolution and drug release studies showed that coating was the major factor responsible for the drug delayed release.

INTRODUÇÃO

As formas farmacêuticas sólidas são as mais comumente utilizadas em se tratando de administração oral. Em termos mercadológicos, os comprimidos representam a forma farmacêutica mais consumida e é a forma oral mais adequada para produção em escala industrial possibilitando menor custo efetivo ^{1,2}.

O omeprazol é o fármaco protótipo da classe dos fármacos inibidores da bomba de prótons. É um pró-fármaco por ser uma base fraca concentrada na qual é convertida à sua forma ativa no meio ácido dos canálculos intracelulares da célula parietal, onde inibe a enzima ATPase H⁺/K⁺ dependente ³⁻⁵. Uma das vantagens da utilização

do omeprazol sódico (sal alcalino) é possuir maior estabilidade, além de apresentar isômeros na forma cristalina, o que confere vantagens para estudos clínicos ⁶. É utilizado no tratamento de distúrbios ácido-pépticos, aprovado para terapia de úlcera duodenal, refluxo gastroesofágico e condições hipersecretantes como síndrome de Zollinger-Ellison e na erradicação de *Helicobacter pylori* ^{7,8}.

O omeprazol é ácido-lábil e sensível ao calor, umidade, solventes orgânicos e luz. Então, a alternativa adotada no desenvolvimento farmacotécnico que assegure a estabilidade do fármaco e preserve suas características físico-químicas, deve ser uma forma farmacêutica revestida

PALAVRAS-CHAVE: Comprimidos Gastro-Resistentes, Omeprazol, Liberação modificada.

KEY WORDS: Gastro-Resistant tablets, Omeprazole, Modified Release.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada: E-mail address: fsmurakami@gmail.com

que permita a passagem incólume do princípio ativo pelo estômago e garanta sua liberação e dissolução em meio alcalino, permitindo sua absorção através da mucosa intestinal.

Os polímeros de revestimento mais comumente empregados são derivados de celulose, vinílicos e/ou acrílicos, pois possuem a particularidade de resistirem a fluidos gástricos. Podem ser classificados em diferentes grupos de acordo com as características de dissolução, permeabilidade e desintegração ^{1,9}. O copolímero de ácido metacrílico tipo C (Acryl-Eze®), comercializado pela empresa Colorcon, é um sistema em pó dispersível em água de fácil aplicação e ideal para revestimento de comprimidos de liberação entérica. Combina os benefícios de uma formulação que contém um sistema de revestimento globalmente aceito como um polímero entérico de ácido metacrílico tipo C prontamente dispersível em água ¹⁰.

Na revisão de 2008, apresentada pelo mercado mundial de medicamentos, o omeprazol foi um dos dez medicamentos de maior vendagem mundial em 2008, e sua classe de antiulcerosos está em 2º lugar em maior vendagem por classe terapêutica ¹¹.

De acordo com o recente levantamento bibliográfico, não foi encontrada nenhuma literatura sobre avaliação de comprimidos de omeprazol sódico revestidos com ácido metacrílico tipo C obtidos por compressão direta, apenas sobre cápsulas e comprimidos contendo pellets gastro-resistentes. Neste contexto, o propósito deste estudo foi definir as condições ideais para produção de comprimidos gastro-resistentes contendo omeprazol sódico de acordo com os parâmetros de controle de qualidade, procurando atender às especificações fundamentais no desenvolvimento de revestimento de formas sólidas. Em função das características físico-químicas do fármaco, o desenvolvimento de comprimidos gastro-resistentes apresenta-se como uma alternativa em termos tecnológicos e farmacoeconômicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

Omeprazol sódico (matéria prima) foi fornecida pela indústria farmacêutica Eurofarma S.A (São Paulo-Brasil), conforme descrição de produto lote: OS0061106. Os excipientes farmacêuticos utilizados no preparo das formulações foram: estearato de magnésio obtido da empresa Valdequímica (São Paulo-Brasil), glicolato amido de sódio da J. Rettenmaier & Söhne (Holzmüh-

le-Alemanha), dióxido de silício coloidal da Galena (Campinas-Brasil), celulose microcristalina (Microcel® 200) da Blanver (São Paulo-Brasil) e carbonato de sódio da Lafan (Várzea Paulista-Brasil). Para o pré-revestimento foi utilizado polímero Opadry® YS HP 85F18422 e revestimento entérico com copolímero do ácido metacrílico tipo C (Acryl-Eze™) - 93092052 branco WP573729, ambos gentilmente fornecidos pela empresa Colorcon do Brasil® (Cotia-SP).

Preparação dos Núcleos

Foi proposta e desenvolvida formulação contendo 22,08 mg de omeprazol sódico para obtenção de núcleos com peso médio de 180 mg. Estes foram produzidos em escala laboratorial, com auxílio de máquina compressora rotativa USIROM modelo URM-10, utilizando punção bicôncavo de 8 mm. Foi produzido um lote de núcleos sem revestimento (SR) e durante a produção realizou-se testes de controle de lote, através de parâmetros como peso médio e a dureza.

Revestimento dos Núcleos

A partir dos núcleos, foram preparadas duas formulações com diferentes porcentagens de revestimentos, denominados R1 e R2. A formulação R1 com pré-revestimento (Opadry®) com ganho de peso teórico de 2,5% e posterior revestimento gastro-resistente (Acryl-eze®) com ganho de peso teórico de 10%. A formulação R2 com ganho de peso teórico de 8% de pré-revestimento e 12% com revestimento gastro-resistente. O revestimento dos núcleos foi realizado nos laboratórios da Colorcon do Brasil (Cotia-SP), utilizando uma drageadeira Rama Cota RD com tacho perfurado (capacidade de 4 kg) acoplado a uma bomba peristáltica Watson Marlow com saída e pistola Binks 460 para aspersão do líquido de revestimento.

Avaliação das Características Físicas dos Comprimidos Gastro-Resistentes

Os ensaios de controle de qualidade foram realizados tanto para os núcleos (SR), quanto para as formulações R1 e R2. Os parâmetros avaliados foram: variação de peso, espessura, diâmetro, resistência ao esmagamento, desintegração e friabilidade. Todos os testes aplicados foram baseados de acordo com especificações da Farmacopéia Brasileira ¹² e Americana ¹³.

Determinação do Teor de Princípio Ativo

O teor de princípio ativo foi determinado

através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) de acordo com metodologia proposta por Murakami *et al.*¹⁴. A análise foi realizada em cromatógrafo da marca Shimadzu constituído de fracionador FRC-10A, de bomba LC-10AD, detector UV-VIS modelo SPD-10AVP gerenciado pelo controlador SCL-10AVP. Utilizou-se coluna RP Luna 5 μ C18 Phenomenex (150 x 4,60 mm e 5 μ m) mantida a 40 °C e detecção UV-VIS em 280 nm. A fase móvel empregada foi constituída de tampão fosfato (pH = 7,4) e acetonitrila (70:30 v/v), eluída com fluxo de 1,5 mL/min e injeção de volume de amostra de 20 μ L.

Para o doseamento das formulações foram triturados 10 comprimidos a pó fino. A massa equivalente ao peso médio dos comprimidos foi transferida quantitativamente para balão volumétrico de 100 mL e adicionado 50 mL de solução tampão fosfato pH = 11, levando ao banho ultra-som por 10 min, após o volume foi completado com mesmo tampão. Da solução obtida, foi retirada uma alíquota de 5 mL transferindo-a para balão volumétrico de 50 mL, completando o volume com fase móvel. O procedimento de preparo das amostras para o doseamento foi executado em triplicata, sendo a concentração teórica final de 20 μ g/mL.

Uniformidade de conteúdo

A uniformidade de doses unitárias foi realizada utilizando 10 comprimidos, examinados individualmente. Para tanto, a massa de um comprimido foi preparada e analisada de acordo com o procedimento para determinação de teor de substância ativa, descrito no item anterior.

Avaliação da Resistência Ácida dos Comprimidos Gastro-Resistentes

Estudo de captação de imagem

A eficiência do revestimento gastro-resistente foi avaliada através de resistência ácida. Realizou-se um estudo de captação de imagem demonstrando a resistência dos comprimidos frente à solução ácida e desintegração em solução alcalina. Seis comprimidos de cada formulação R1 e R2 foram colocados em placa de Petri e imersos em 200 mL de HCl 0,1N (pH = 1,2) por um período de 120 min. Em seguida, os comprimidos foram secos e imersos em 200 mL de tampão fosfato (pH = 7,4) por mais 120 min. Ao decorrer dos intervalos de 30, 60 e 120 min, as imagens foram capturadas com auxílio de uma lupa modelo OLYMPUS - SZX9 acoplada à câmara, e digitalizadas através do software IMAGE-PROPLUS.

Teste de permeabilidade ácida

Os comprimidos gastro-resistentes R1 e R2 foram submetidos ao teste de permeabilidade ácida, utilizando metodologia proposta por Cunningham & Fegely¹⁵. O método consiste em uma adaptação do teste de desintegração, onde 6 comprimidos foram individualmente pesados e colocados na cesta do aparelho de desintegração, com imersão em cuba contendo 600 mL de HCl 0,1 N por um período de 120 min. Posteriormente, os comprimidos foram inspecionados visualmente, secos com papel toalha e novamente pesados. A porcentagem relacionada com o aumento de peso é dito como permeabilidade ácida. O percentual de permeabilidade ácida (P_{pa}) foi calculado de acordo com a equação [1]:

$$P_{pa} = \left(\frac{P_f - P_i}{P_i} \right) \times 100 \quad [1]$$

onde: P_f = peso final do comprimido (mg) e P_i = peso inicial do comprimido (mg).

Avaliação do Perfil de Dissolução

O estudo do perfil de dissolução foi realizado de acordo com metodologia adaptada da Farmacopéia Americana¹³ para cápsulas de omeprazol de liberação retardada. Seis ($n = 6$) comprimidos de cada formulação (R1 e R2) foram submetidos ao primeiro estágio de resistência ácida e seguidos pelo segundo estágio de dissolução em meio alcalino. Utilizou-se equipamento Varian modelo Vankel 7000, com as condições experimentais descritas abaixo.

Primeiro estágio: aparato 1 (cesto) em duas velocidades 100 e 150 rpm, meio de dissolução HCl 0,1 N (900 mL) na temperatura de 37 °C \pm 0,5 °C com tempo de análise de 120 min. Após o término do teste, os comprimidos foram retirados da cuba de dissolução e submetidos ao doseamento a fim de obter a quantidade de substância ativa remanescente. *Segundo estágio:* aparato 1 (cesto) em duas velocidades 100 e 150 rpm, meio de dissolução tampão fosfato pH = 7,4 (900 mL) na temperatura de 37 °C \pm 0,5 °C. Alíquotas de 10 mL foram coletadas nos intervalos de tempo em 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120 e 150 min, com auxílio de seringa acoplada a um filtro de 0,22 μ m (Millipore, U.S.A). Após a retirada de cada alíquota efetuou-se a reposição do meio. A porcentagem de liberação do fármaco foi determinada através de CLAE com a construção de uma curva de calibração garantindo linearidade no intervalo de 5 μ g/mL - 30 μ g/mL ($r^2 = 0,9999$).

Os resultados dos perfis de dissolução foram analisados através da análise exploratória dos dados com comparação estatística (*t* de student), eficiência de dissolução¹⁶ e aplicação dos fatores de diferença f_1 e similaridade f_2 ¹⁷. Também foram aplicados modelos dependentes para interpretação da cinética de liberação, visando à determinação da ordem do processo: ordem zero, primeira ordem e modelo de Higuchi^{18,19}.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Desenvolvimento de Comprimidos Gastro-Resistentes

Preparação dos Núcleos

As características físicas do núcleo são fundamentais para uma boa uniformidade do filme de revestimento, portanto a necessidade de uma superfície lisa, sem arestas, baixa friabilidade e dureza adequada para resistir ao processo de revestimento em drageadeira, fazem do planejamento dos núcleos uma das etapas principais no desenvolvimento e produção de revestimentos²⁰.

Os núcleos obtidos por compressão direta foram estabelecidos com uma quantidade fixa de omeprazol sódico de 22,08 mg que corresponde a 20 mg de omeprazol base. Realizou-se um estudo de pré-formulação para evidenciar possíveis incompatibilidades com o fármaco e os excipientes selecionados. Pela fácil compressibilidade, como diluente, foi selecionada a celulose microcristalina e como agente alcalinizante, foi necessária a utilização do carbonato de cálcio, para assegurar a estabilidade do omeprazol. Os componentes foram pesados individualmente e misturados em ordem programada. A formulação proposta para obtenção dos núcleos está sumarizada na Tabela 1.

O controle durante o processo de produção foi realizado através do parâmetro de variação de peso, a fim de verificar a homogeneidade e a qualidade dos núcleos obtidos representativos do lote. Na figura 1 pode ser observado um grá-

Matéria - Prima	mg/comprimido	(%)
Omeprazol sódico	22,08	12,27
Estearato de magnésio	2,7	1,5
Glicolato de amido de sódio	5,4	3
Dióxido de silício coloidal	1,8	1
Carbonato de sódio	45	25
Celulose microcristalina	103,02	57,23
Total	180	100

Tabela 1. Constituintes da formulação dos núcleos.

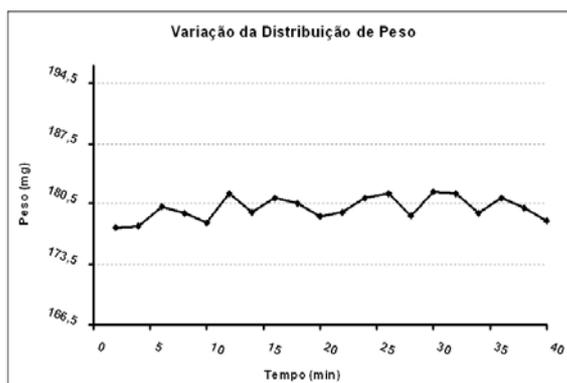


Figura 1. Variação da distribuição de peso dos comprimidos com Limite Superior de Confiança de 193,5 mg e Limite Inferior de Confiança de 166,5 mg.

fico de dispersão, onde correlaciona a variação da distribuição de peso ($n = 20$) em relação ao tempo de produção. Foram obtidas 2 mil unidades de núcleos em 40 min, ou seja, 50 núcleos por minuto.

Baseado na Farmacopéia Brasileira, núcleos para revestimento com peso entre 80 mg e 250 mg podem apresentar uma variação de $\pm 7,5\%$ em peso¹². Os resultados confirmam que durante o processo de obtenção dos núcleos, o lote respeitou o limite superior de confiança (193,5 mg) e inferior (166,5 mg). Assim apresentando homogeneidade e uniformidade de peso.

Revestimento

Em particular para formulações contendo omeprazol, que é altamente instável em condições ácidas, é necessário o pré-revestimento para promover a integridade do fármaco, uma vez que os polímeros entéricos possuem grupos funcionais ácidos livres¹⁰. Assim, utilizou-se pré-revestimento com hidroxipropilmetilcelulose, derivado do éter de celulose que possui caráter neutro²¹. Quando se trata de revestimento gastro-resistente é necessário que o material de revestimento resista ao suco gástrico assim promovendo uma liberação modificada. Portanto, foram propostas duas formulações R1 e R2, para assim avaliar qual promoveria uma ideal liberação retardada assegurando as características físico-químicas do fármaco. Para o revestimento R1 foi realizada uma dispersão de pré-revestimento com 2,5% do polímero Opadry® YS e a dispersão de 10% do polímero entérico Acryl-eze®, ambos em soluções aquosas. Já para o revestimento R2, diferindo na dispersão de 8% para pré-revestimento e 12% para dispersão do polímero entérico.

	Doseamento (%) [*]	Variação de Peso (mg) [*]	Dimensões		Dureza (Kgf) [*]	Friabilidade (%)
			Diâmetro (mm) [*]	Espessura (mm) [*]		
SR	97,06 ± 0,91	179,52 ± 1,77	8,05 ± 0,2	3,12 ± 1,66	11,10 ± 0,81	0,058
R1	97,89 ± 0,36	194,14 ± 2,23	8,21 ± 0,22	3,26 ± 1,46	14,20 ± 0,54	0,037
R2	96,85 ± 0,63	205,02 ± 2,10	8,27 ± 0,46	3,36 ± 1,30	14,45 ± 0,16	0,064

Tabela 2. Resultados obtidos nos ensaios físicos realizados. ^{*}Média ± Coeficiente de Variância (CV).

Avaliação das Características Físicas dos Comprimidos Gastro-Resistentes

A avaliação das características físicas dos comprimidos sem revestimento (SR) e revestidos (R1 e R2), apresentam-se na Tabela 2. Os resultados obtidos estão em concordância com preconizado pela Farmacopéia Brasileira ¹² e Americana ¹³. As formulações R1 e R2 obtiveram um acréscimo no peso de 14 mg (8,144%) e 25,5 mg (14,204%) respectivamente, e aumento do diâmetro e espessura em aproximadamente de 20 mm em relação ao SR.

No teste de resistência ao esmagamento e ruptura ($n = 10$) foi evidenciado que o revestimento promoveu em média um aumento de aproximadamente 3 Kgf para as formulações R1 e R2. Os resultados encontrados para o teste de doseamento das formulações SR, R1 e R2 estão em concordância, considerando uma faixa 95% - 105%. Um comparativo entre as formulações pode ser visualizado na Figura 2, representando um corte transversal dos comprimidos para demonstrar a camada externa de revestimento. As fotomicrografias foram obtidas com auxílio de uma lupa Olympus SZX9 acoplada à câmera e digitalizadas através do software imageproplus®. De acordo com as fotomicrografias pode ser evidenciado que na formulação R2

possui maior espessura de revestimento, tanto a pré-capa quanto o revestimento entérico.

Avaliação da uniformidade de conteúdo

O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. Os resultados obtidos para o ensaio de uniformidade de conteúdo foram: 97,55% ± 1,54%; 97,60% ± 1,35% e 97,76% ± 1,61% para as formulações SR, R1 e R2 respectivamente. Assim, considerando valores entre 95%–105%, todas as formulações garantiram a homogeneidade e uniformidade de distribuição nas doses individuais.

Avaliação da Resistência Ácida dos Comprimidos Gastro-Resistentes

Estudo de captação de imagem

A eficiência do revestimento gastro-resistente das formulações R1 e R2 foram avaliados através de um estudo de resistência ácida. O estudo demonstrou a integridade dos comprimidos frente à solução ácida HCl 0,1 N (pH = 1,2) e subsequente desintegração em solução alcalina (tampão fosfato pH = 7,4).

Observando a Figura 3 é evidenciada a resistência em meio ácido, os comprimidos fica-

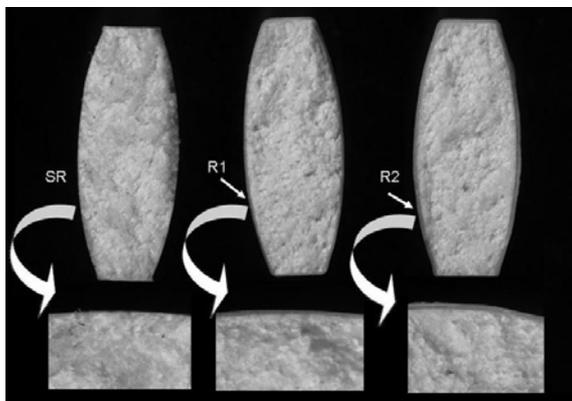


Figura 2. Fotomicrografias da seção transversal das formulações, demonstrando a camada de revestimento.

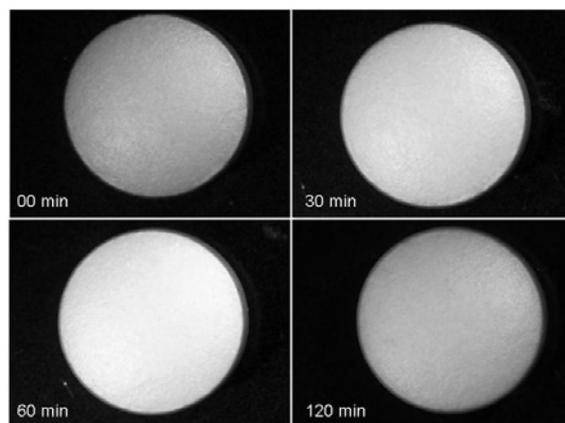


Figura 3. Fotomicrografias capturadas em solução de HCl 0,1N (pH = 1,2).

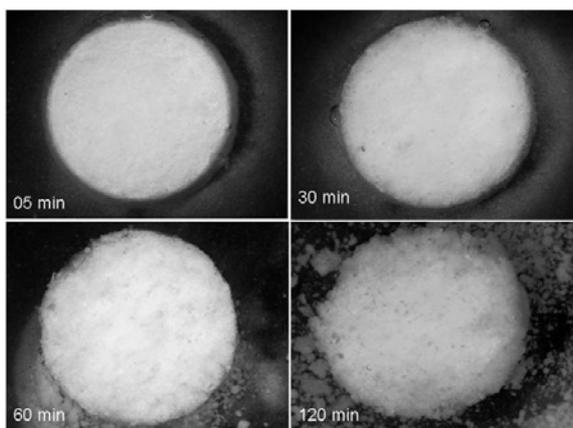


Figura 4. Fotomicrografias capturadas em solução tampão fosfato (pH = 7,4).

ram intactos e sem deformações nas paredes do revestimento. Já na Figura 4, pode ser observado que nos cinco primeiros min ocorre o processo de dissolução da camada de revestimento, com posterior desintegração da forma farmacêutica. Cabe ressaltar que o presente estudo apenas denota a resistência e dissolução da camada de revestimento, portanto a total desintegração dos comprimidos não ocorreu devido à falta de agitação mecânica não realizado em um ensaio oficial de desintegração.

Embora o estudo tenha sido realizado para ambas as formulações (R1 e R2), as fotomicrografias capturas são referentes somente à formulação R1, que possui camada de revestimento em menor porcentagem. Através deste estudo não foi permitido distinguir e verificar a influência do grau de revestimento entre formulações, e assim apenas verificar a eficiência gastro-resistente para ambos os revestimentos.

Teste da permeabilidade ácida

O teste de permeabilidade ácida foi realizado para contribuir na avaliação do revestimento gastro-resistente. De acordo com procedimento descrito, ao término dos 120 min em solução ácida (pH = 1,2) os comprimidos foram retirados do meio de desintegração para uma inspeção visual. Foi observado que não houve qualquer modificação na camada de revestimento, nem como intumescimento. Ambas as formulações estavam intactas. Então, cuidadosamente foi retirado o excesso de solução envolto dos comprimidos utilizando papel toalha. Os comprimidos finalmente secos foram pesados. Os resultados obtidos de porcentagem de permeabilidade ácida foram $2,59 \pm 0,30$ e $1,70 \pm 0,23$ para as formulações R1 e R2 respectivamente.

Utilizando critério de 10% (USP 30) de permeabilidade ácida, ambos os filmes de revestimento foram aprovados no teste. Os resultados foram satisfatórios, e ainda pode-se observar que o revestimento R2 (revestimento gastro-resistente com ganho teórico de 12%) obteve uma menor permeabilidade.

Avaliação do perfil de dissolução

As características biofarmacotécnicas de formas farmacêuticas sólidas são principalmente delineadas pelo ensaio de dissolução *in vitro*, uma vez que este processo é geralmente etapa limitante para a absorção de fármacos. Assim, uma abordagem precisa em relação ao perfil e cinética do processo de dissolução permite a obtenção de dados mais conclusivos em relação às formulações em estudo ¹⁹.

O comportamento dos comprimidos gastro-resistentes contendo omeprazol quando submetidos ao ensaio de dissolução podem ser visualizados na Figura 5. As formulações R1 e R2 obtiveram êxito quanto à resistência gástrica em ambas as velocidades de agitação (100 e 150 rpm), os valores obtidos de substância ativa remanescente foi de aproximadamente $99,29\% \pm 0,7\%$, ou seja, praticamente menos de 1% de omeprazol foi dissolvido em meio ácido (pH = 1,2). Observando o gráfico é evidente que nos primeiros 120 min de dissolução não ocorreu liberação do fármaco.

No segundo estágio de dissolução, etapa entérica pode ser observada um diferencial na porcentagem de liberação de fármaco no mesmo período de tempo, visto que foram utilizadas duas velocidades de dissolução (100 e 150 rpm).

Apesar da relativa distinção entre os perfis observada no gráfico de dissolução, faz-se necessária a aplicação de modelos de comparação específicos, como os fatores de diferença (f_1) e similaridade (f_2) propostos por Moore & Flanner ¹⁷. Neste modelo, os perfis são considerados diferentes quando f_1 for superior a 15% e semelhantes quando f_2 for maior ou igual a 50%. Desta maneira, os valores calculados de f_1 e f_2 estão expressos na Tabela 3.

Através dos resultados foi observado que todos os valores calculados para f_1 foram superiores a 15% e para f_2 maiores que 50%. Portanto, para cada velocidade de agitação, os perfis de dissolução apresentaram-se semelhantes, porém as porcentagens de fármaco liberado não são equivalentes.

Outro método de comparação de perfis de

Comparação	100 rpm		150 rpm	
	f_1	f_2	f_1	f_2
R1 x R2	23,57	63,18	18,14	61,71
R2 x R1	28,65	63,18	21,45	61,71

Tabela 3. Resultados da análise dos fatores de diferença (f_1) e similaridade (f_2).

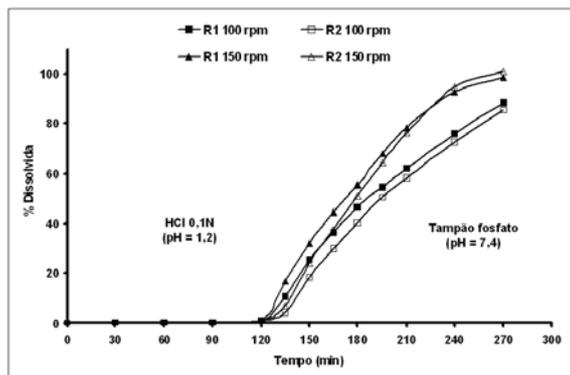


Figura 5. Perfil de dissolução em 100 rpm e 150 rpm.

dissolução baseia-se no cálculo de eficiência de dissolução ($ED\%$), estabelecida por Khan & Rhodes¹⁶ que permite a comparação fidedigna entre dois produtos. Os resultados do percentual de eficiência de dissolução ($ED\%$) estão apresentados na Tabela 4.

Para uma avaliação mais criteriosa, o estudo de $ED\%$ foi acompanhado de tratamento estatístico para inferir acerca da semelhança entre os perfis de dissolução estudados. Foi realizada uma comparação estatística entre as médias, utilizando teste t de student. Para R1 e R2 sob 100 rpm ($t_{calculado} = 6,469 > t_{crítico} = 2,228$ para $p = 0,05$) e para R1 e R2 sob 150 rpm ($t_{calculado} = 2,370 > t_{crítico} = 2,228$ para $p = 0,05$). Portanto, através do teste t de student foi observado que existe diferença significativa entre as formulações R1 e R2 em ambas as velocidades de agitação.

A avaliação da cinética permite conclusões a respeito do processo de dissolução de determinada formulação, uma vez que possibilita conhecer a velocidade do processo, a quantidade máxima dissolvida e os pontos nos quais podem ocorrer mudanças significativas da dissolução^{19,22}.

Neste estudo, foram aplicados três modelos matemáticos para interpretação da cinética de dissolução: zero ordem; primeira ordem e modelo de Higuchi. Os modelos cinéticos foram avaliados por meio da linearização dos dados

Formulação	$ED\% \pm DP$	
	100 rpm	150 rpm
R1	$51,27 \pm 1,04$	$62,76 \pm 3,74$
R2	$46,49 \pm 1,41$	$58,63 \pm 1,22$

Tabela 4. Resultados de eficiência de dissolução ($ED\%$).

de dissolução de acordo com o tempo e porcentagem de fármaco liberado. Para a escolha do modelo mais adequado foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (r), que se aproxima da perfeita linearidade. Os resultados da linearização dos perfis de dissolução estão apresentados na Tabela 5.

Foi observado que o modelo que melhor descreve a cinética de dissolução dos comprimidos gastro-resistentes contendo omeprazol foi o de zero ordem. A cinética de ordem zero é característica da liberação de formas farmacêuticas que não se desagregam e liberam o fármaco lentamente, isto é, liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo desde que sua área não se modifique e que não sejam atingidas condições de equilíbrio¹⁹. Esta relação pode ser encontrada em diversas formas farmacêuticas de liberação lenta, dentre elas, destacam-se os comprimidos revestidos^{23,24}.

A partir do modelo cinético estabelecido (zero ordem), foram definidas as constantes cinéticas da dissolução: constante de liberação (k_0), tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) e quantidade dissolvida de omeprazol após 180 e 210 min do início do ensaio (Q_{180} e Q_{210}). Os parâmetros calculados estão descritos na Tabela 6.

Através dos parâmetros cinéticos, foi possível determinar as discrepâncias entre as formulações R1 e R2 em ambas as velocidades de agitação. As diferenças acentuaram-se em relação às constantes de liberação, onde se observa que a formulação R2 obteve maiores valores de k_0 tanto a 100 rpm quanto 150 rpm. Neste caso, considerando que a velocidade de liberação é inversamente proporcional a constante k_0 , quanto maior a constante menor será a porcentagem de liberação. Correlacionando com tempo de meia vida ($t_{1/2}$) pode-se observar que a formulação R1 liberou 50% de omeprazol em tempo menor (191,45 e 176,16 min) que R2 (198,75 e 181,03 min) tanto em 100 quanto a 150 rpm, respectivamente. Os parâmetros estão em concordância, onde os valores de Q_{180} e Q_{210} foram menores para R1 e maiores para R2.

Através da análise exploratória dos perfis de

Perfil	Zero Ordem	Primeira Ordem	Higuchi
R1 (100 rpm)	0,9905	0,9840	0,9755
R2 (100 rpm)	0,9942	0,9918	0,9520
R1 (150 rpm)	0,9908	0,9693	0,9795
R2 (150 rpm)	0,9962	0,9399	0,9519

Tabela 5. Linearização dos perfis de dissolução ajustados de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson (r).

	k_0 (mg min ⁻¹)	$t_{1/2}$ (min)	Q_{180min} (%)	Q_{210min} (%)
R1 (100 rpm)	0,6430	191,45	42,58	61,87
R2 (100 rpm)	0,6445	198,75	37,90	57,24
R1 (150 rpm)	0,7784	176,16	52,98	76,34
R2 (150 rpm)	0,8344	181,03	49,15	74,18

Tabela 6. Constantes cinéticas de dissolução a partir do modelo de zero ordem.

dissolução, utilizando f_1 , f_2 e ED %, pode-se inferir que as formulações R1 e R2 apresentaram comportamentos dessemelhantes. A partir de modelos cinéticos de liberação, foi determinado que os comprimidos gastro-resistentes contendo omeprazol seguiram o modelo de zero ordem.

Utilizando distintas velocidades de agitação 100 e 150 rpm foi permitido avaliar que a camada de revestimento dos comprimidos gastro-resistente é fator limitante na porcentagem de liberação de fármaco, fato este observado nos parâmetros cinéticos de liberação k_0 , $t_{1/2}$, Q_{180} e Q_{210} . Portanto, quanto maior a camada externa de revestimento menor a quantidade de fármaco liberada. Assim, os resultados indicam que a formulação R2 foi a mais adequada para assegurar a estabilidade físico-química do fármaco, permitindo a resistência em meio gástrico e subsequente liberação em meio alcalino.

CONCLUSÃO

Neste estudo foi proposto o desenvolvimento de comprimidos gastro-resistentes contendo omeprazol. A formulação R2 promoveu um melhor sistema de liberação retardada com qualidade e eficácia, garantidas a partir dos parâmetros de revestimento, com ganho de peso teórico de pré-revestimento de 8% (Opadry® YS) e revestimento gastro-resistente de 12% (Acryl-eze®). Os parâmetros de controle de qualidade indicaram que a forma farmacêutica preservou as características físico-químicas do fármaco. Através dos resultados obtidos do perfil e cinética de dissolução foi evidenciado que a camada de revestimento foi um fator limitante na libe-

ração do fármaco. Todos os resultados foram satisfatórios para avaliar o comportamento dos comprimidos revestidos em diferentes meios de simulação dos fluidos gastrointestinais. Comprimidos contendo omeprazol sódico revestidos com copolímero do ácido metacrílico do tipo C, não foram descritos na literatura científica, portanto o presente estudo poderá contribuir à introdução de um novo produto sob forma farmacêutica sólida de uso oral.

Agradecimentos. À indústria farmacêutica Eurofarma S.A. pela doação da matéria-prima, a Universidade Positivo e Colorcon do Brasil por fornecer a infra-estrutura e condições para produção e revestimento dos núcleos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allen Jr., L.V., N.G. Popovich & H.C. Ansel (2005) "Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems". 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins: New York, págs. 249-80.
- Rudnic, E. M. & J. D. Schwartz (2000) "Oral solid dosage forms", en "Remington the Science and Practice of Pharmacy" (Gennaro, A.R.), 20th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Rang, H.P., M.M. Dale, J.M. Ritter & R.J. Flower (2008) "Farmacologia", Ed. Elsevier, 6^a ed., São Paulo, págs. 386-9.
- Clarke's (2004) "Analysis of Drug and Poisons", Pharmaceutical Press, London, Cd-Rom version.
- Farinha, A., A. Bica, J.P. Pais, M.C. Toscano & P. Tavares (1999) *Eur. J. Pharm. Sci.* 7: 311-5.

6. Agatonovic-Kustrin, S., N. Markovic, M. Ginic-Markovic, M. Mangan & B.D. Glass (2007) *J. Pharm. Biom. Anal. In press*. DOI: 10.1016/j.jpba.2008.02.009.
7. Tolman, K.G. (2000) "Gastrointestinal and liver Drugs", In: "*Remington the Science and Practice of Pharmacy*" (Gennaro, A.R.), 20th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
8. Harvey, R.A., P.C. Champe & M.J. Mycek (1998) "*Farmacologia ilustrada*", 2^a ed., Porto Alegre, Artmed.
9. Bauer, K.H.; K. Lehmann, H.P. Osterwald & G. Rothgang (1998) Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, pág. 280.
10. Felton, L.A., N.H. Shah, G. Zhang, M.H. Infeld, A.W. Malick & J.W. McGinity (1996) *Int. J. Pharm.* **127**: 203-11.
11. IMS. *IMS Retail Drug Monitor from IMS Health*. Disponível em: <www.imshealth.com/topline-data>. [Acesso em: 15 de abril de 2008].
12. Farmacopéia Brasileira (1998) 4^a ed. São Paulo, Atheneu.
13. USP 30/ NF 25. United States Pharmacopeia & National Formulary (2007) 30 ed. Rockville, United States Pharmacopeial Convention.
14. Murakami, F.S., A.P. Cruz, R.N. Pereira, B.R. Valente & M.A.S. Silva (2007) *J. Liq. Chrom. Rel. Tech.* **30**: 113-21.
15. Cunningham, C. R. & K. A. Fegely (2001) *Pharm. Tech. November*: 36-44.
16. Khan, K.A. & C.T. Rhodes (1975) *J. Pharm. Pharmacol.* **27**: 48- 9.
17. Moore, J.W. & H.H. Flanner (1996) *Pharm. Tech.* **20**: 64-74.
18. Costa, P. & J.M.S. Lobo (2001) *Eur. J. Pharm. Sci.* **13**: 123-33.
19. Manadas, R., M.E. Pina & F. Veiga (2002) *Rev. Bras. Cienc. Farm.* **38**: 375-99.
20. Bhagwant, R.D., J. Gawel & J.H. Kou (2002) *Int. J. Pharm.* **237**: 87-94.
21. Kibbe, A.H. (2000) "*Handbook of Pharmaceutical Excipients*". 3 ed., Pharmaceutical Press, London, United Kingdom.
22. Serra, C.H.R. & S. Storpirtis (2007) *Braz. J. Pharm. Sci.* **43** (1): 79-88.
23. Charalambos, G., C.G.Varelas, D.G. Dixon & C.A. Steiner (1995) *J. Control. Release.* **34**: 185-92.
24. Ferraz, H.G., J.J.R.G. Pinho, R.R. Pereira, R.M.S. Russo, V.B. Leister & Z.V.L. Sousa (2000) *Rev. Ciênc. Farmac. Araraquara* **21**: 191-9.

**CAPÍTULO 5 – DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA
ANALÍTICA PARA QUANTIFICAÇÃO DE OMEPRAZOL EM COMPRIMIDOS DE
LIBERAÇÃO RETARDADA**

INTRODUÇÃO

A análise do fármaco é necessária nas diversas fases do desenvolvimento farmacêutico, como estudos de formulação e controle de qualidade da forma farmacêutica. Os métodos de ensaios usados nestas etapas devem atingir padrões adequados de especificidade, linearidade, intervalo, precisão e exatidão, os quais são obtidos através da validação (BRASIL, 2003).

Dessa forma, a validação de uma metodologia é definida como o ato documentado que atesta que um determinado procedimento analítico forneça resultados reprodutíveis e confiáveis, que sejam adequados aos fins para os quais tenha sido planejado (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 200).

Uma revisão sobre metodologias analíticas para determinação de omeprazol foi publicada por BOSCH e colaboradores em 2007. Diversos métodos são descritos utilizando cromatografia líquida de alta eficiência em estudos de estabilidade (MATHEW; DAS GUPTA; BAILEY, 1995; STORPIRTIS; RODRIGUES, 1998; CASTRO et al., 1999; RIEDEL; LEOPOLD, 2005b), em fluídos biológicos, matéria-prima e em formulações farmacêuticas (SASTRY et al., 1997; WAHBI et al., 2002; SCHUBERT, 2003). Porém, não há relato sobre nenhum método analítico para o doseamento de omeprazol em comprimidos de liberação retardada.

Dado o exposto, o presente capítulo tem como objetivo descrever o desenvolvimento e a validação de uma metodologia analítica para o doseamento de omeprazol em comprimidos de liberação retardada.

PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA – Murakami, F. S.; Cruz, A. P.; Pereira, R. N.; Valente, B. R. & Silva, M.A.S. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 30, p. 113 – 121, 2007.

Development and Validation of a RP-HPLC Method to Quantify Omeprazole in Delayed Release Tablets

Fábio S. Murakami, Ariane P. Cruz, Rafael N. Pereira,
Bruno R. Valente, and Marcos A. S. Silva

Laboratório de Controle de Qualidade, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário Trindade, Florianópolis, SC, Brazil

Abstract: An analytical method using a sensitive high performance liquid chromatographic technique was developed to quantify omeprazole in delayed release tablets. The analysis was carried out using a RP-C₁₈ column with UV-Vis detection at 280 nm. The mobile phase was diluted with phosphate buffer (pH 7.4) and acetonitrile (70:30 v/v) at a flow-rate of 1.5 mL·min⁻¹. The parameters used in the validation process were: linearity, range, quantification limit, accuracy, specificity, and precision. The retention time of omeprazole was about 5 min with symmetrical peaks. The linearity in the range of 10.0–30.0 µg/mL presented a correlation coefficient of 0.9995. The excipients in the formulation did not interfere with the analysis and the recovery was quantitative. Results were satisfactory and the method proved to be adequate for quality control of omeprazole delayed release tablets.

Keywords: Omeprazole, Delayed release tablets, HPLC, Validation

INTRODUCTION

Omeprazole (Figure 1), chemically known as 5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridinyl] methyl]sulfinyl] -1H-benzimidazole, is the most significant of the substituted benzimidazole sulfoxides and belongs to the proton

Address correspondence to Fábio S. Murakami, Laboratório de Controle de Qualidade, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário Trindade, bloco K, 3^o andar, Florianópolis, SC 88040-900, Brazil. E-mail: fmurakami@ccs.ufsc.br

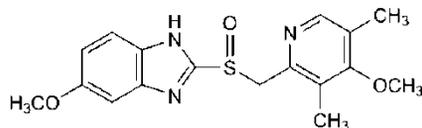


Figure 1. Structure of omeprazole.

pump inhibitors class. Its mechanism of action is selective by an irreversible inhibition of the hydrogen-potassium adenosine triphosphatase enzyme (ATPase H⁺/K⁺) of the parietal cells, leading to a reduction of the gastric acid secretion.^[1–3]

Omeprazole may be considered a prodrug because it must be converted into an active form (sulfonamide), and only then is it able to react with the ATPase H⁺/K⁺ enzyme in the parietal cells of stomach. It is used in the treatment of acid peptic disorders such as reflux esophagitis, duodenal ulcer, and the Zollinger-Ellison syndrome.^[4–6]

Pharmaceutical dosage forms containing omeprazole presents a great challenge, due to the drug's rapid decomposition at acid pHs, heat, moisture, organic solvents, and to some degree of light.^[7–9]

Today, omeprazole is commercially available in capsules and powder for injection. Various analytical methods have been found in the literature, such as high performance liquid chromatography (HPLC) with UV or coulometric^[7,10–14] derivative or UV-Vis spectroscopy^[15–19] and polarography,^[20] for the determination of omeprazole and its metabolites in bulk material, as well as pharmaceuticals formulations.

The official HPLC assay is described in the United States Pharmacopoeia USP 26, European Pharmacopoeia 4th edition and British Pharmacopoeia 1999, for the determination of omeprazole and its quantification within bulk material, but does not include individual monographs of pharmaceutical dosage forms. Furthermore, HPLC assays for determination of omeprazole in direct compressed tablets have not been reported in the scientific literature.

In fact, the liquid chromatographic method is the most suitable technique that can be used to quantify omeprazole in tablets, because there is no interference between the drug and its degradation products. For quality control, the development of a simple, rapid, and safe method is highly desirable.

Since our research involves the development and evaluation of a delayed release tablet containing omeprazole, the objective of the present paper was to develop and validate a simple, accurate, and stability indicating HPLC method of analysis.

EXPERIMENTAL

Chemical and Reagents

The omeprazole reference standard (SQR FB 1030) with state purity of 100.1%, was obtained from the Brazilian Pharmacopoeia. The omeprazole

(sodium salt) raw material was provided by Eurofarma SA (São Paulo, Brazil). Ultrapure water was provided by a Milli-Q[®] purification system (Millipore, USA). Methanol, an acetonitrile of HPLC grade was purchased from Vetec[®]. Potassium phosphate and sodium hydroxide were purchased from Nuclear[®]. Other solvents and reagents used were analytical grade.

Production of Omeprazole Delayed Release Tablets

The tablets were obtained from direct compression, using a rotary tableting machine, model URM-10 (USIROM, Brazil), fitted with 8 mm diameter standard concave tooling. The formulation was comprised of 20 mg of drug (Omeprazole sodium) and 160 mg of excipient, to a target weight of 180 mg.

The produced tablets were coated in a Rama Cota RD perforated pan, equipped with a Binks 460 spraying system gun and a Watson Marlon peristaltic pump. The tablets were coated with a sub-coating at a 6–8% level of Opadry[®] II (Colorcon) and coated with a Acryl-EZE[®] (Colorcon) enteric polymer system, to a range of 10–12% weight gain.

Instrumentation and Chromatography

The HPLC analysis was performed on a Shimadzu LC-10A system (Kyoto, Japan) equipped with a LC-10AD pump, SPD-10AV UV detector (set at 280 nm), SCL-10Avp controller unit, and the sample injection performed via a Rheodyne 7125 valve with a 20 μL loop. A RP C18A Merck column (150 mm \times 4 mm i.d., 5 μm particle size) was employed with a mobile phase constituted by 0.05M phosphate buffer (pH 7.4) and acetonitrile (70:30 v/v) in an isocratic system, at a flow rate of 1.5 mL \cdot min⁻¹. The HPLC system was operated at 40 \pm 1°C. The injection volume was 20 μL for all standards and samples. Data acquisition was performed using CLASS-VP software by the measurement of detected peak areas.

Standard and Sample Preparation

Standard Preparation

A stock standard solution of 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ were prepared by dissolving a 20 mg of omeprazole reference standard (SQRFB 1030) in 5 mL of methanol and 50 mL of phosphate buffer (pH 11), transferred to 100 mL volumetric flask, and stirred in a ultrasonic bath for 10 minutes. The volume was completed with the same buffer.

Sample Preparation

Ten delayed release omeprazole tablets (20 mg/tablet) were finely powdered. An accurately weighed portion equivalent to the content of one tablet was quantitatively transferred to a 100 mL volumetric flask with 50 mL of phosphate buffer (pH 11), and stirred in an ultrasonic bath for 10 minutes. The volume was completed with the same buffer (200 µg/mL). A 5 mL volume of this solution was diluted with mobile phase in a 50 mL volumetric flask (20 µg/mL).

Sample Preparation for Content Uniformity

Ten delayed release omeprazole tablets were separately powdered, transferred to a 100 mL volumetric flask with 50 mL of phosphate buffer (pH 7.4), and stirred in an ultrasonic bath for 20 minutes. The volume was completed with the same buffer. The solution was filtered in a 0.45 µm nylon membrane, and 5 mL of the filtered solution was diluted with mobile phase in a 50 mL volumetric flask.

Method Validation

The method validation was based on the International Conference on Harmonization guidelines Q2(R1),^[21] for validation of analytical procedures. The parameters used were required for the assay of a dosage form: linearity, range, quantification limit, accuracy, specificity, and precision.

Linearity and Range

The linearity response was assessed in the range of 10–30 µg/mL. Appropriate amounts of the stock solution were diluted with mobile phase, yielding concentrations of 10, 15, 20, 25, and 30 µg/mL. Triplicate injections of each were carried out. Peak area ratios of standard compounds were plotted against theoretical concentrations of standards. The linearity was expressed as a correlation coefficient by linear regression analysis.

Quantification Limit

The quantification limit (QL) was based on the standard deviation of the response and the slope of the constructed calibration curve. The QL may be expressed as:

$$QL = \left(\frac{10\sigma}{S} \right)$$

where σ is the standard deviation of the response and S is the slope of calibration curve.

Specificity

The specificity was evaluated by analyzing a placebo tablet and a delayed release tablet without omeprazole. Triplicate injections of each were made.

Precision

The repeatability of the analytical method was evaluated by assaying six samples solutions of omeprazole 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, during the same day, under the same experimental conditions. Intermediate precision was evaluated by assaying solutions on 3 different days. Peak areas were determined and compared. Precision was expressed as percentage relative standard deviation (R.S.D).

Accuracy

The accuracy of the developed method was evaluated by a recovering test. An omeprazole sample solution 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ was fortified with 3 known concentrations of reference standards, at 3 different levels lower, medium, and upper concentration (Table 1). The recovery of the added standard was determined in triplicate analysis and calculated by the formula:

$$R\% = \left(\frac{Fs - St}{Ss} \right) \times 100$$

in which R is the recovery, Fs is the fortified solution, Ss is the sample solution, and St is the standard solution.

RESULTS AND DISCUSSION

The reverse phase HPLC method was developed to provide an efficient and safe quality control determination of omeprazole in delayed release tablets. The chromatographic conditions were chosen as a function of the drug physical chemical parameters, such as the mobile phase, using a phosphate

Table 1. The recovery test performed

Fortified solution	Sample solution	Standard solution
15 $\mu\text{g}/\text{mL}$	10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	5 $\mu\text{g}/\text{mL}$
20 $\mu\text{g}/\text{mL}$	10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	10 $\mu\text{g}/\text{mL}$
25 $\mu\text{g}/\text{mL}$	10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	15 $\mu\text{g}/\text{mL}$

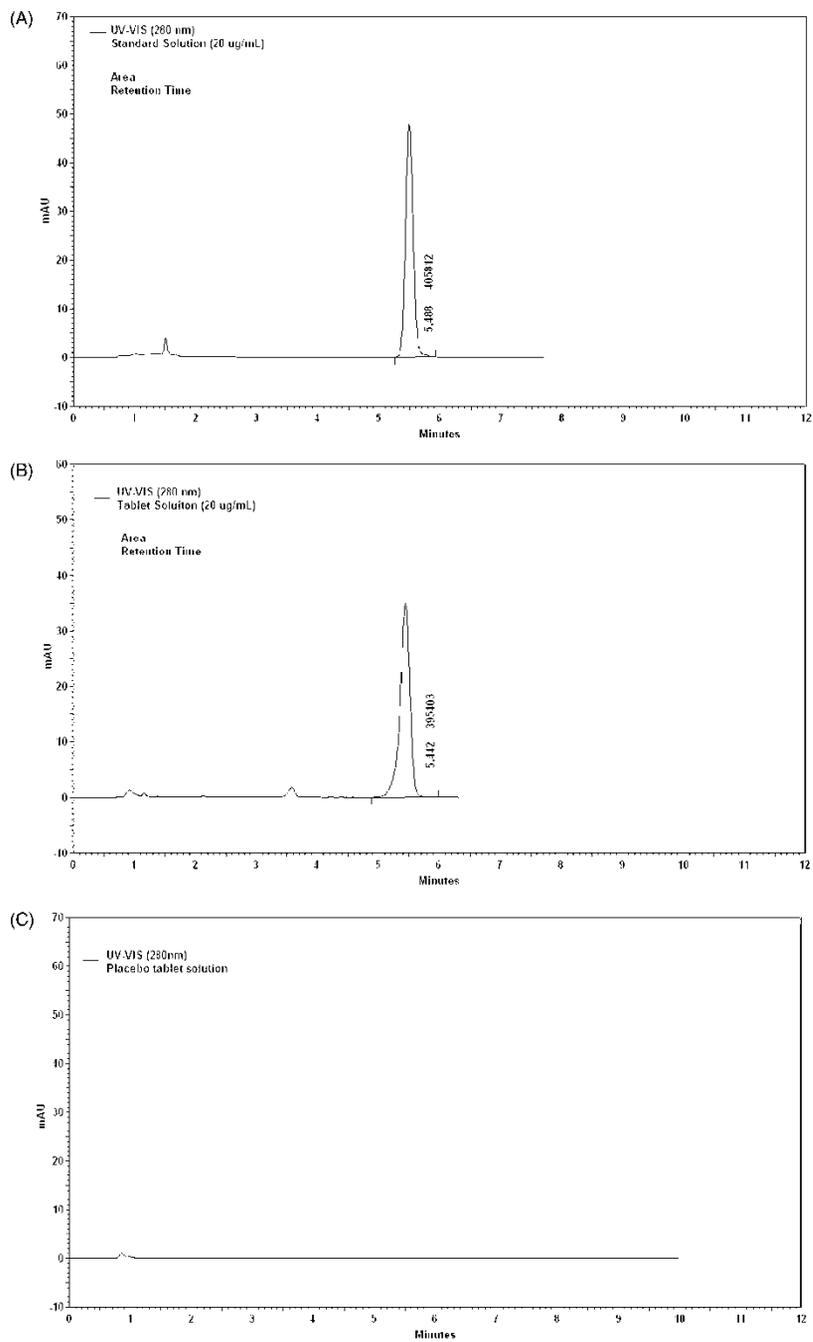


Figure 2. Typical chromatograms obtained under the experimental conditions. (A) Standard solution of 20 $\mu\text{g/mL}$, (B) Tablet solution of 20 $\mu\text{g/mL}$, and (C) Placebo solution.

Table 2. The linearity and quantification limit

Range of linearity ($\mu\text{g/mL}$)	Peak area (mean and R.S.D) ^a
10	212746.67 \pm 0.296
15	318672.67 \pm 1.441
20	432250.00 \pm 1.172
25	554348.00 \pm 0.431
30	660928.33 \pm 0.026
Equation	$y = 22641x + 17026$
r^2	0.9995
QL	0.56 $\mu\text{g/mL}$

^aMean \pm R.S.D (n = 3).

buffer of pH 7.4, ensuring the omeprazole stability. The column, flow rate and the portion of mobile phase were adjusted to obtain a rapid assay method with a reasonable retention time and a sharp peak.

Under the experimental conditions, a typical chromatogram of a standard and sample solution of omeprazole (Figure 2A and B) showed a single peak of the drug in around 5 min.

The peak area ratios of the standard analysis were plotted against its theoretical concentrations in the range of 10–30 $\mu\text{g/mL}$. The linearity was evaluated by construction of a calibration curve by least square linear regression. The method was linear, showing a correlation coefficient of 0.9995. All the results are shown in Table 2. The representative linear equation for was: $y = 22641x + 17026$. The quantification limit calculated was 0.56 $\mu\text{g/mL}$.

The specificity of the method was evaluated by analyzing a sample of a delayed release tablet without omeprazole (placebo). The chromatograms showed that the method is specific, and there is no interference or overlaps of the excipients with the omeprazole response at 280 nm detection wavelength. Any detection near to the retention time of the drug (Figure 2C) was not observed.

The repeatability and intermediate precision of the method was determined. The mean peak area and the relative standard deviation are reported in Table 3. The obtained values indicate good precision.

Table 3. Results from the precision

Sample solution (20 $\mu\text{g/mL}$)	Mean peak area \pm RSD ^a
Day 1	413235.50 \pm 0.56
Day 2	402887.67 \pm 0.67
Day 3	401120.33 \pm 0.28
Inter-day	405923.29 \pm 1.44

^aMean \pm R.S.D (n = 6).

Table 4. Results from the recovery test

Fortified solution	Mean recovery \pm RSD ^a
15 $\mu\text{g}/\text{mL}$	101.3 \pm 1.78
20 $\mu\text{g}/\text{mL}$	100.4 \pm 2.30
25 $\mu\text{g}/\text{mL}$	101.0 \pm 1.16

^aMean \pm R.S.D (n = 3).

The accuracy was determined using the recovery test, by fortifying the samples with the omeprazole standard at 3 levels and assaying by the developed method. Percentage recovery was calculated from the differences between the peak areas obtained for fortified and sample solutions (Table 4).

The validation results indicate that the developed method can be used to quantify omeprazole from the produced delayed release tablet. The mean value obtained for the quantitative assay was $97.9 \pm 0.35\%$ and the mean value found for uniformity of content was $98.8 \pm 3.56\%$.

CONCLUSIONS

A simple, rapid, and safe RP-HPLC method was developed and validated. The analytical procedure proved to be more adequate compared to some other LC methods that ensures the stability of the drug. Furthermore, the excipients did not interfere in the analysis, and the proposed method proved to be a suitable technique for quality control of omeprazole delayed release tablets, such as quantitative assay and content uniformity.

REFERENCES

1. Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Moore, P.K. *Farmacologia*; Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2001.
2. Clarke's. *Analysis of Drug and Poisons*; Pharmaceutical Press: London, Cd-Rom version, 2004.
3. Farinha, A.; Bica, A.; Pais, J.P.; Toscano, M.C.; Tavares, P. Bioequivalence evaluation of two omeprazole enteric-coated formulations in humans. *Eur. J. Pharm. Sci.* **1999**, 7(4), 311–315.
4. Hoogerwerf, W.A.; Pasricha, P.J. Agents used for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*; Goodman, A. G., Ed.; Mc Graw Hill: New York, 2001; Ch. 37.
5. Tolman, K.G. Gastrointestinal and liver Drugs. In *Remington the Science and Practice of Pharmacy*, 20th ed.; Gennaro, A.R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2000.
6. Harvey, R.A.; Champe, P.C.; Mycek, M.J. *Farmacologia ilustrada*; Artmed: Porto Alegre, 1998.

7. Mathew, M.; Das Gupta, V.; Bailey, R.E. Stability of omeprazole solutions at various pH values as determined by high performance liquid chromatography. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1995**, *21*, 965–971.
8. Lövgren, K.L.; Pilbrant, A.G.; Yasumura, M.; Morigaki, S.; Oda, M.; Ohishi, N. EP Patent 0 2479 83 B 1, Apr. 16, 1987.
9. Davidson, A.G.; McCallum, A. A survey of stability of omeprazole products from 13 countries. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1996**, *22*, 1173–1185.
10. Storpirtis, S.; Rodrigues, D. In vitro evaluation of dissolution properties and degradation products of omeprazole in entericcoated pellets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1998**, *24*, 1101–1107.
11. Castro, D.; Moreno, M.A.; Torrado, S.; Lastres, J.L. Comparison of derivative spectrophotometric and liquid chromatographic methods for the determination of omeprazole in aqueous solutions during stability studies. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1999**, *21*, 291–298.
12. Sluggett, G.W.; Stong, J.D.; Adams, J.H.; Zhao, Z. Omeprazole determination using HPLC with coulometric detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2001**, *25*, 357–361.
13. Torkglu, M.; Varol, H.; Çelikok, M. Tableting and stability evaluation of enteric-coated omeprazole pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2004**, *57* (2), 279–286.
14. Riedel, A.; Leopold, C.S. Degradation of omeprazole induced by enteric polymer solutions and aqueous dispersions: HPLC investigations. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2005**, *31*, 151–160.
15. Ozaltin, N.; Koçer, A. Determination of omeprazole in pharmaceuticals by derivative spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1997**, *16*, 337–342.
16. Sastry, C.S.P.; Naidu, P.Y.; Murty, S.S.N. Spectrophotometric methods for the determination of omeprazole in bulk form and pharmaceutical formulations. *Talanta* **1997**, *44*, 1211–1217.
17. Wahbi, A.M.; Abdel-Razak, O.; Gazy, A.A.; Mahgoub, H.; Moneeb, M.S. Spectrophotometric determination of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in pharmaceutical formulations. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2002**, *30*, 1133–1142.
18. Riedel, A.; Leopold, C.S. Quantification of omeprazole degradation by enteric coating polymers: an UV-VIS spectroscopy study. *Pharmazie* **2005**, *60* (2), 126–130.
19. Ray, S.; Kumar, P. HPTLC and TLC method for rapid quantification and identification of omeprazole. *Indian Drugs* **1994**, *31*, 543.
20. Ozaltin, N.; Temizer, A. Differential pulse polarographic determination of omeprazole in pharmaceutical preparations. *Electroanalysis* **1994**, *6*, 799–803.
21. ICH International Conference on Harmonization. Validation of Analytical Procedures: Methodology, 1996.

Received August 9, 2006

Accepted September 15, 2006

Manuscript 6924

**CAPÍTULO 6 – ESTUDO DE ESTABILIDADE DE COMPRIMIDOS GASTRO-
RESISTENTES CONTENDO OMEPRAZOL**

INTRODUÇÃO

O estudo de estabilidade é necessário para que se possa garantir a pureza, a inocuidade, a potência e a eficácia do produto, estabelecendo por quanto tempo, desde o momento de sua produção, estas características podem ser mantidas (CARSTENSEN e RHODES, 2000).

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas do fármaco e do processo de fabricação.

O estudo de estabilidade acelerado é projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico, utilizando condições forçadas de armazenamento. Os estudos de longa duração são projetados para verificação das características de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento (BRASIL, 2005).

Deste modo, o presente capítulo tem como objetivo avaliar a estabilidade química e física de comprimidos gastro-resistentes contendo omeprazol.

PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA – Murakami, F. S.; Mendes, C.; Pereira, R. N.;
Valente, B. R.; Franchi, S. M. & Silva, M.A.S. **Latin American Journal of Pharmacy.**
Submetido – LAJP - 0113B59Z0XXWU4

Estudo de estabilidade de Comprimidos Gastro-Resistentes contendo 20 mg de Omeprazol

Stability Study of 20 mg Omeprazole Gastro-Resistant Tablets

Fabio S. MURAKAMI^{1*}, Cassiana MENDES¹, Rafael N. PEREIRA¹, Bruno R.
VALENTE¹ Silvio M. FRANCHI² & Marcos A. S. SILVA¹

¹*Laboratório de Controle de Qualidade, Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário Trindade,
Florianópolis, SC 88040-900.*

²*Universidade Positivo – UP, Curitiba, PR 81280-33*

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a estabilidade física e química de comprimidos gastro-resistentes contendo 20 mg de omeprazol. Os comprimidos sem revestimento (SR) e revestidos (R1 e R2) foram expostos nas seguintes condições: temperatura e umidade relativa do ambiente; temperatura de 40 °C com umidade relativa de 75 % e luz ultravioleta, ao longo de 180 dias. A estabilidade química foi monitorada através do teor de substância ativa e a estabilidade física através da aparência e da variação de peso. Observou-se que as mudanças nas propriedades organolépticas da forma farmacêutica e a degradação química do omeprazol foram acentuadas frente à exposição

* Corresponding Author: Fabio Seigi Murakami

Tel .: +55 48 3721-5066 - E-mail address: fsmurakami@gmail.com

de umidade. É possível inferir que a estabilidade do fármaco é assegurada quanto maior a camada externa de revestimento. Assim, os resultados demonstram que a formulação R2 foi a mais adequada para assegurar a estabilidade físico-química do fármaco em comprimidos gastro-resistentes.

Palavras-Chave: Omeprazol sódico, Estudo de estabilidade, Comprimidos Gastro-Resistentes.

SUMMARY

The purpose of this work was to evaluate the physical and chemical stability of 20 mg omeprazole gastro-resistant tablets. The uncoated tablets (SR) and coated (R1 and R2) were placed in conditions of environment temperature and relative humidity, temperature of 40 °C and 75 % of relative humidity, and ultraviolet light, throughout 180 days. The chemical stability was investigated using the drug content percentage and the physical stability was examined by images and variation of weight. The humidity promoted changes in the organoleptic properties of the dosage form as well as the chemical degradation of omeprazole. It was possible to evidence that the drug stability was ensured as larger the thickness of the enteric coating. Thus, the obtained results demonstrated that formulation R2 was the most appropriate to assure the physical-chemical stability of omeprazole in gastro-resistant tablets.

Key words: Omeprazole sodium; Stability studies; Gastro-Resistant tablets.

INTRODUÇÃO

O omeprazol, fármaco pertencente à classe dos inibidores da bomba de prótons, amplamente utilizado nas desordens ácido-pépticas, é ácido-lábil, sensível ao calor, umidade, solventes orgânicos e luz^{1,2}. Portanto, para assegurar a estabilidade química e

física deste fármaco, a forma farmacêutica deve ser revestida a fim de permitir a passagem do princípio ativo pelo estômago garantindo a sua liberação e absorção na mucosa intestinal ^{3,4}.

Considerando que os produtos de degradação podem resultar em atividade reduzida ou tóxica e que as notificações classificadas como possíveis desvios da qualidade com envolvimento de pacientes poderiam estar relacionados aos problemas de estabilidade dos medicamentos, verifica-se a relevância dos estudos de estabilidade ^{5,6}. Entende-se por estabilidade a capacidade de uma formulação em manter as especificações físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas ⁷. Todas as substâncias estão sujeitas a alguma forma de decomposição química ou física. Os principais processos de degradação química são: hidrólise, oxidação, reações fotoquímicas, isomerização e polimerização. A maior ou menor vulnerabilidade de uma espécie sofrer uma reação química é definida como fator intrínseco de estabilidade, tais como ponto de fusão e coeficiente de solubilidade. Já as condições externas envolvidas na deterioração de fármacos, fatores extrínsecos como a luz, temperatura, ar e umidade, podem afetar a estabilidade física de medicamentos e acelerar processos de decomposição química do fármaco ^{8,9}. A decomposição física das formulações farmacêuticas pode ser detectada através das propriedades organolépticas incluindo mudanças na aparência física, na cor, odor e no sabor, pois qualquer alteração físico-química na substância ativa pode ocasionar diminuição da atividade terapêutica e aumentar os efeitos indesejados, devido à formação de produtos tóxicos ^{7,10}.

A estabilidade de formas farmacêuticas sólidas depende da natureza da base empregada na formulação. A escolha dos excipientes pode influenciar na estabilidade física, química e na biodisponibilidade; desta forma deve-se respeitar a compatibilidade com os excipientes escolhidos que podem significar melhorias das características das

formulações, mas também reduzir a eficácia de algumas preparações^{11, 12}. O estudo de estabilidade, portanto, é necessário para que se possa garantir a pureza, a inocuidade, a potência e a eficácia do produto, e estabelecer por quanto tempo, desde o momento de sua produção, estas características podem ser mantidas^{13, 14}. Diante do exposto, o objetivo deste estudo é avaliar o comportamento e a estabilidade física e química de comprimidos gastro-resistentes contendo omeprazol submetidos a diferentes condições.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

A matéria-prima utilizada, omeprazol sódico (OMS, lote: OS0061106), foi obtida da indústria farmacêutica Eurofarma S.A - Brasil. Para a produção dos comprimidos foram necessários excipientes farmacêuticos como: celulose microcristalina (Microcel[®] 200 – Blanver - Brasil), carbonato de sódio da Lafan (Várzea Paulista - Brasil), estearato de magnésio da Valdequímica -Brasil, dióxido de silício coloidal da Galena -Brasil e glicolato amido de sódio da J. Rettenmaier & Söhne (Holzmühle-Alemanha). Para o pré-revestimento dos núcleos foi utilizado polímero Opadry[®] YS HP 85F18422 e posteriormente o copolímero do ácido metacrílico tipo C (Acryl-Eze[™]) - 93092052 branco WP573729 para o revestimento entérico, ambos fornecidos pela Colorcon do Brasil[®].

Produção dos Comprimidos Gastro-Resistentes

Foram produzidos núcleos contendo 22,08 mg de omeprazol sódico (equivalente a 20 mg de omeprazol) com auxílio de máquina compressora rotativa USIROM modelo URM-10, utilizando punção bicôncavo de 8 mm. A partir dos núcleos obtidos, foram preparadas duas formulações com diferentes porcentagens de revestimentos,

denominados R1 e R2. A formulação R1 com pré-revestimento (Opadry®) com ganho de peso teórico de 2,5 % e posterior revestimento gastro-resistente (Acryl-eze®) com ganho de peso teórico de 10 %. A formulação R2 com 8 % de pré-revestimento e 12 % de revestimento gastro-resistente. O revestimento foi realizado no laboratório da Colorcon do Brasil (Cotia-SP), utilizando uma drageadeira Rama Cota RD com tacho perfurado (capacidade de 4 kg) acoplado a uma bomba peristáltica Watson Marlow com saída e pistola Binks 460 para aspersão do líquido de revestimento. Na tabela 1 está descrita a formulação desenvolvida.

Tabela 1 – Formulação desenvolvida para produção dos núcleos

Matéria – Prima	mg/comprimido	(%)
Omeprazol sódico	22,08	12,27
Estearato de magnésio	2,7	1,5
Glicolato de amido de sódio	5,4	3
Dióxido de silício coloidal	1,8	1
Carbonato de sódio	45	25
Celulose microcristalina	103,02	57,23
Total	180	100

Estudo de estabilidade

A avaliação da estabilidade foi realizada frente à temperatura, umidade e luz ultravioleta⁹. As amostras dos comprimidos sem revestimento (SR) e comprimidos revestidos (R1 e R2) foram submetidos nas seguintes condições:

- 1) Condições normais de temperatura e umidade relativa do ambiente;
- 2) Câmara climática na temperatura de 40 °C com umidade relativa de 75 % (420 CLD, Nova Ética);
- 3) Câmara espelhada equipada com lâmpada Philips TUV (254 nm) de 30 W e 96 V.

O comportamento das amostras foi avaliado nos tempos pré-estabelecidos de 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, e 180 dias. A estabilidade física foi determinada através da aparência e da variação de peso ¹⁵.

A estabilidade química foi monitorada através do teor de substância ativa empregando metodologia validada por cromatografia líquida de alta eficiência ¹⁶. Para tanto, foi utilizado cromatógrafo Shimadzu LC-10A (Kyoto, Japan) constituído de fracionador FRC-10A, com bomba LC-10AD, detector UV-VIS modelo SPD-10AVP gerenciado por controlador SCL-10AVP. Utilizou-se uma coluna RP C₁₈ Luna Phenomenex (150 x 4,60mm e 5 µm) mantida a 40 ± 1 °C e detecção UV-VIS em 280 nm. A fase móvel empregada constituída de tampão fosfato (pH = 7,4) e acetonitrila (70:30 v/v), eluída com fluxo de 1,5 mL/min e injeção de volume de amostra de 20 µL. Os resultados obtidos foram analisados em software CLASS-VP por meio da determinação da área dos picos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estabilidade Química

Avaliar a estabilidade do medicamento durante a etapa de desenvolvimento é fundamental para a garantia de qualidade do produto final. Estabilidade química é definida como a capacidade de uma determinada substância ou um ingrediente em manter a integridade química e a potência dentro dos limites especificados. É importante para selecionar as condições ideais de armazenagem (temperatura, luz, umidade) e para prover as interações ao misturar fármacos e excipientes ¹.

Os resultados obtidos para a análise de teor de omeprazol nas formulações SR, R1 e R2 submetidos nas diferentes condições de temperatura, umidade e luz ultravioleta, estão sumarizados na tabela 2, e são expressos como porcentagem residual (%) de fármaco.

De acordo com os resultados obtidos, a condição que exerceu uma maior degradação do fármaco sobre todas as formulações foi a 40 °C com umidade relativa de 75 %, na qual foi responsável por uma redução do teor em torno de 30 % para a formulação SR, 18 % para R1 e 16% para R2 ao longo dos 180 dias.

Quando as formulações foram submetidas nas condições normais do ambiente, observou-se uma menor influência quando comparada com as outras condições, assim confirmando a instabilidade do fármaco frente ao aumento de temperatura e umidade¹⁷⁻¹⁹.

A luz pode prover a energia de ativação necessária para a ocorrência de uma reação de degradação. As reações fotoquímicas se desenvolvem pela absorção de radiações na região do visível e do ultravioleta, promovendo a ruptura de ligações, isomerização, polimerização, rearranjos e racemização^{2,20}. Desta forma, as formulações quando expostas à luz ultravioleta apresentaram redução do teor, porém com menor intensidade quando comparadas à condição frente à umidade. Assim observa-se que a umidade é o fator extrínseco que mais acelera o processo de degradação do fármaco, podendo inferir que as reações de hidrólise são mais notáveis que as reações fotoquímicas.

A formulação SR apresentou uma acentuada queda do teor de omeprazol, enquanto que as formulações revestidas (R1 e R2) apresentaram menor nível de degradação. Os resultados confirmam a necessidade de um revestimento adequado, uma vez que diminuiu a superfície de contato do princípio ativo com o ar, umidade e luz.

Tabela 2 - Valores de teor residual de omeprazol (%) obtidos no estudo de estabilidade.

Formulações	Tempo (dias)	Teor de OMS ^a (%) ± DP ^b (%)		
		°C e UR Ambiente	40 °C e 75 % UR	Luz UV
SR	0	100,1 ± 0,47	100,1 ± 0,47	100,1 ± 0,47
	15	98,7 ± 0,29	93,4 ± 0,75	98,0 ± 0,72
	30	97,6 ± 0,41	92,7 ± 0,57	96,6 ± 0,37
	45	96,8 ± 0,22	86,9 ± 0,91	95,7 ± 0,32
	60	91,7 ± 0,80	84,8 ± 0,64	93,7 ± 0,75
	90	91,6 ± 0,39	83,4 ± 0,21	91,7 ± 0,72
	120	90,6 ± 0,41	82,2 ± 0,37	90,5 ± 0,84
	150	88,1 ± 0,33	79,7 ± 0,12	89,7 ± 0,12
	180	84,6 ± 0,44	70,1 ± 0,09	88,4 ± 0,81
R1	0	100,4 ± 0,79	100,4 ± 0,79	100,4 ± 0,79
	15	99,0 ± 0,15	94,1 ± 0,42	98,3 ± 0,94
	30	97,5 ± 0,95	93,3 ± 0,69	97,8 ± 0,75
	45	96,5 ± 1,11	89,0 ± 0,14	96,9 ± 0,25
	60	95,1 ± 0,33	88,2 ± 0,95	96,2 ± 0,95
	90	91,4 ± 0,69	87,9 ± 0,89	95,1 ± 0,02
	120	90,1 ± 0,59	86,9 ± 0,96	93,4 ± 0,58
	150	87,2 ± 1,36	86,6 ± 0,12	92,5 ± 0,09
	180	86,2 ± 0,81	82,0 ± 1,11	90,9 ± 0,65
R2	0	99,99 ± 0,92	99,99 ± 0,92	99,99 ± 0,92
	15	99,1 ± 0,73	93,3 ± 1,70	99,4 ± 0,75
	30	98,6 ± 1,20	93,2 ± 0,56	98,6 ± 0,53
	45	97,1 ± 0,18	90,7 ± 0,41	98,3 ± 1,04
	60	96,7 ± 0,66	89,8 ± 0,47	97,6 ± 0,70
	90	96,1 ± 0,41	88,8 ± 0,37	95,5 ± 0,54
	120	96,4 ± 0,38	86,6 ± 0,60	92,9 ± 0,30
	150	93,8 ± 0,40	86,9 ± 1,20	92,5 ± 0,40
	180	90,8 ± 0,93	84,2 ± 0,26	91,9 ± 0,54

^a média de três determinações^b desvio padrão

A avaliação da cinética química e da ordem das reações determina o conhecimento do perfil de degradação ou perfil de concentração-tempo de um fármaco ou medicamento¹³.

A partir dos resultados obtidos de teor residual de omeprazol (C) nas formulações submetidas nas diferentes condições, os dados foram linearizados para obtenção de gráficos a fim de definir a ordem das reações. Neste estudo foram aplicados modelos de zero ordem (C x t), primeira ordem (log C x t) e segunda ordem (1/C x t). A partir da

linearização, a escolha do modelo mais adequado foi realizada utilizando o coeficiente de correlação de Pearson (r).

Para o cálculo da constante de velocidade (k), do tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) e do tempo necessário para que o teor do fármaco reduza-se a 90 % ($t_{90\%}$) foram utilizadas as equações descritas na tabela 3 de acordo com a ordem de reação encontrada.

Tabela 3 - Equações cinéticas para cálculo da degradação do fármaco.

<i>Ordem de reação</i>	<i>k</i> (dias ⁻¹)	<i>t</i> _{1/2} (dias)	<i>t</i> _{90%} (dias)
Zero ordem	$C_0^a - C^b / t$	$C_0 / 2k$	$0,1 \cdot C_0 / k$
Primeira ordem	$2,303 / t \times \log C_0 / C$	$0,693 / k$	$0,106 / k$
Segunda ordem	$1 / t \times (1 / C - 1 / C_0)$	$1 / kC_0$	$1 / 9k \times C_0$

^a Concentração do fármaco no tempo zero

^b Concentração do fármaco após degradação no tempo t

Após a linearização dos dados (r), foi observado que modelo que melhor descreve a cinética de degradação dos comprimidos foi o de segunda ordem, ou seja, o fármaco se decompõe em um ou mais produtos de degradação e a velocidade de reação é diretamente proporcional à concentração dos reagentes^{21,22}.

Portanto, a constante de velocidade (k) e o tempo necessário para que o teor do fármaco reduza a 90 % ($t_{90\%}$) foram calculados a partir das equações para segunda ordem. Os resultados obtidos estão descritos na tabela 4.

Tabela 4 - Valores de k e $t_{90\%}$ obtidos a partir da equação de segunda ordem para as condições em estudo.

<i>Condições</i>	<i>Formulação</i>	<i>k (dias⁻¹)</i>	<i>t_{90%} (dias)</i>	<i>t_{1/2} (dias)</i>
°C e UR Ambiente	SR	1,016 x 10 ⁻⁵	109	982
	R1	9,115 x 10 ⁻⁶	121	1.092
	R2	5,623 x 10 ⁻⁶	198	1.778
45 °C e 75 % UR	SR	2,376 x 10 ⁻⁵	34	408
	R1	1,241 x 10 ⁻⁵	49	766
	R2	1,042 x 10 ⁻⁵	61	950
Luz UV	SR	7,345 x 10 ⁻⁶	151	1.360
	R1	5,783 x 10 ⁻⁶	191	1.722
	R2	4,891 x 10 ⁻⁶	227	2.044

A partir dos parâmetros cinéticos encontrados é possível observar que os maiores valores de k apresentam os menores valores de $t_{90\%}$, uma vez que quanto maior a constante de velocidade mais rápida será a reação de degradação do fármaco, como o encontrado para a formulação SR. Ainda destaca-se, que os menores valores de k foram encontrados para a formulação R2, representando um maior prazo de validade e tempo de meia vida.

Através do estudo de estabilidade química foi permitido avaliar que o fator que mais influencia na degradação do fármaco é notavelmente a umidade. Através dos resultados obtidos foi evidenciada que a formulação R2 apresentou-se com maior estabilidade. Considerando o processo farmacotécnico, a formulação R2 que possui uma camada de pré-revestimento mais espessa (8 %) e também de revestimento entérico (12 %), garantiu e preservou melhor a estabilidade química do fármaco.

Estabilidade física

A instabilidade física diz respeito, por exemplo, às deformações de formas farmacêuticas sólidas causadas pela umidade, luz e temperatura provocando interferência na dose terapêutica e conseqüentemente no efeito terapêutico. A integridade física original deve ser mantida incluindo as propriedades organolépticas, aparência, uniformidade e dissolução ^{1,23}.

A avaliação da integridade física dos comprimidos sem revestimento SR, gastro-resistentes R1 e R2 foi realizada através da determinação da variação de peso e por mudanças na aparência física, na cor e no odor.

As amostras submetidas nas a diferentes condições de estocagem foram monitoradas quanto à variação de peso ao longo dos 180 dias. A determinação do peso médio foi realizada de acordo com metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira IV (1988) ¹⁵.

Para tanto, foram pesados individualmente 10 comprimidos de cada amostra no tempo zero e nos subseqüentes intervalos de tempos. Os resultados podem ser visualizados na tabela 5.

Tabela 5 – Resultados da variação de peso das formulações durante o estudo de estabilidade.

Formulações	Tempo (dias)	Variação de Peso ^a (mg) ± DPR ^b		
		°C e UR Ambiente	45 °C e 75 % UR	Luz UV
SR	0	181,8 ± 0,96	181,8 ± 0,91	181,3 ± 0,31
	15	188,0 ± 1,94	203,7 ± 2,10	183,4 ± 2,80
	30	198,8 ± 2,70	201,8 ± 2,38	183,5 ± 1,60
	45	199,6 ± 1,30	208,7 ± 2,24	184,6 ± 2,90
	60	191,5 ± 1,90	209,9 ± 2,42	182,4 ± 1,80
	90	194,6 ± 1,76	208,5 ± 2,72	184,8 ± 2,83
	120	195,6 ± 2,08	211,2 ± 1,67	183,5 ± 2,53
	150	195,7 ± 1,85	205,0 ± 2,65	187,7 ± 1,50
	180	193,1 ± 2,51	203,8 ± 1,87	185,3 ± 2,35
R1	0	195,7 ± 1,00	195,8 ± 0,94	195,4 ± 1,41
	15	201,9 ± 2,30	207,8 ± 2,80	197,3 ± 1,53
	30	202,6 ± 1,89	210,1 ± 1,31	196,7 ± 2,90
	45	207,3 ± 1,32	214,1 ± 1,96	200,7 ± 2,14
	60	205,7 ± 2,11	215,7 ± 2,50	199,4 ± 0,94
	90	205,5 ± 1,39	201,9 ± 2,12	197,2 ± 2,08
	120	203,5 ± 2,90	222,1 ± 2,48	197,6 ± 2,51
	150	209,1 ± 2,10	218,4 ± 2,27	198,1 ± 2,24
	180	209,1 ± 2,19	220,1 ± 2,66	199,1 ± 1,07
R2	0	204,3 ± 1,22	204,2 ± 1,28	204,3 ± 1,23
	15	212,8 ± 2,80	218,6 ± 2,01	207,1 ± 2,22
	30	214,8 ± 1,40	221,7 ± 2,34	205,7 ± 1,45
	45	214,3 ± 2,67	221,6 ± 1,51	208,1 ± 2,00
	60	214,6 ± 2,08	225,7 ± 2,40	208,8 ± 2,00
	90	215,1 ± 1,97	232,7 ± 2,88	204,8 ± 1,51
	120	217,4 ± 1,80	228,3 ± 3,01	207,4 ± 2,63
	150	218,6 ± 2,67	228,2 ± 2,56	206,9 ± 2,02
	180	216,3 ± 2,41	229,4 ± 1,64	204,5 ± 2,00

^a n = 10 comprimidos^b desvio padrão relativo

Considerando o peso inicial no tempo zero e o maior valor obtido ao longo do estudo, pode ser observado que todas as formulações obtiveram um ganho de peso de aproximadamente 14 mg, 28 mg e 6 mg quando submetidas às condições de ambiente, câmara climática e luz UV respectivamente. Através dos resultados para variação de

peso, é evidenciado um aumento significativo de peso nas formulações quando estocadas em câmara climática, devido à exposição elevada na umidade relativa (75 %). Os resultados corroboram com os valores obtidos para teor residual de degradação do fármaco descritos anteriormente, pois a presença de excipientes com elevado teor de umidade acelera a degradação do fármaco causando uma variabilidade das propriedades físicas.

A avaliação das propriedades organolépticas das formulações SR, R1 e R2 foram realizadas através da captura de imagens ao longo do período de estudo. Para tanto, em cada intervalo de tempo pré-determinado foram retiradas fotografias das formulações utilizando câmera digital SONY modelo P-100.

As imagens obtidas podem ser visualizadas nas figuras 1, 2 e 3, onde os comprimidos foram analisados fisicamente e puderam ser comparados.

Na figura 1 é demonstrada a fotografia das diferentes formulações no tempo zero, observa-se a integridade e a coloração característica de cada uma delas.

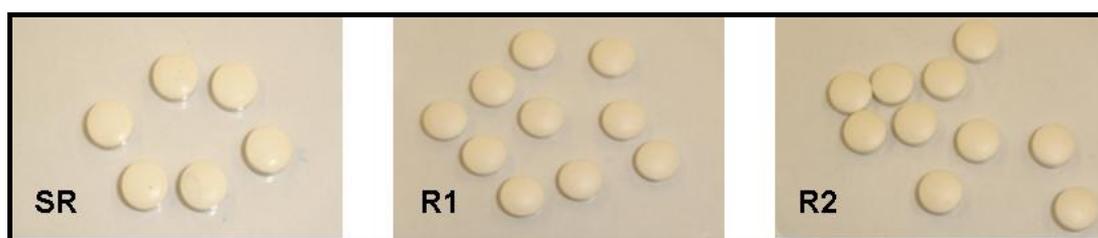


Figura 1 – Fotografias capturadas das formulações SR, R1 e R2 no tempo zero.

As figuras 2 e 3 representam as fotografias retiradas no estudo após 30 dias e 150 dias de estocagem, respectivamente. Através das fotografias podem ser visualizadas as mudanças na coloração das formulações.

Os comprimidos submetidos nas condições normais do ambiente e luz ultravioleta desenvolveram uma cor amarelada. A maior instabilidade física mais uma vez pode ser observada nas condições forçadas de temperatura e umidade. É notória a mudança de coloração nos comprimidos quando submetidos na câmara climática, os comprimidos revestidos desenvolveram uma cor escurecida.

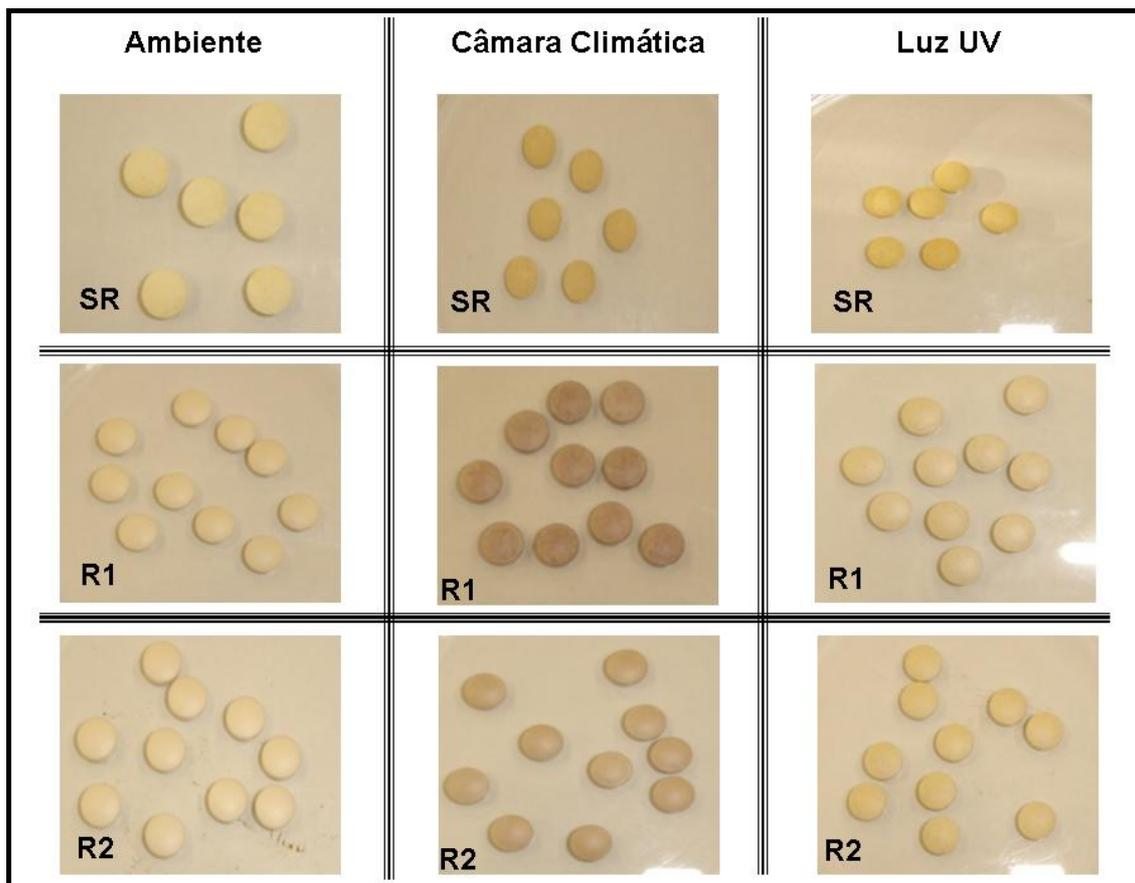


Figura 2 – Fotografias capturadas das formulações SR, R1, R2 após 30 dias de exposição em condições do ambiente, câmara climática, e sob luz ultravioleta.

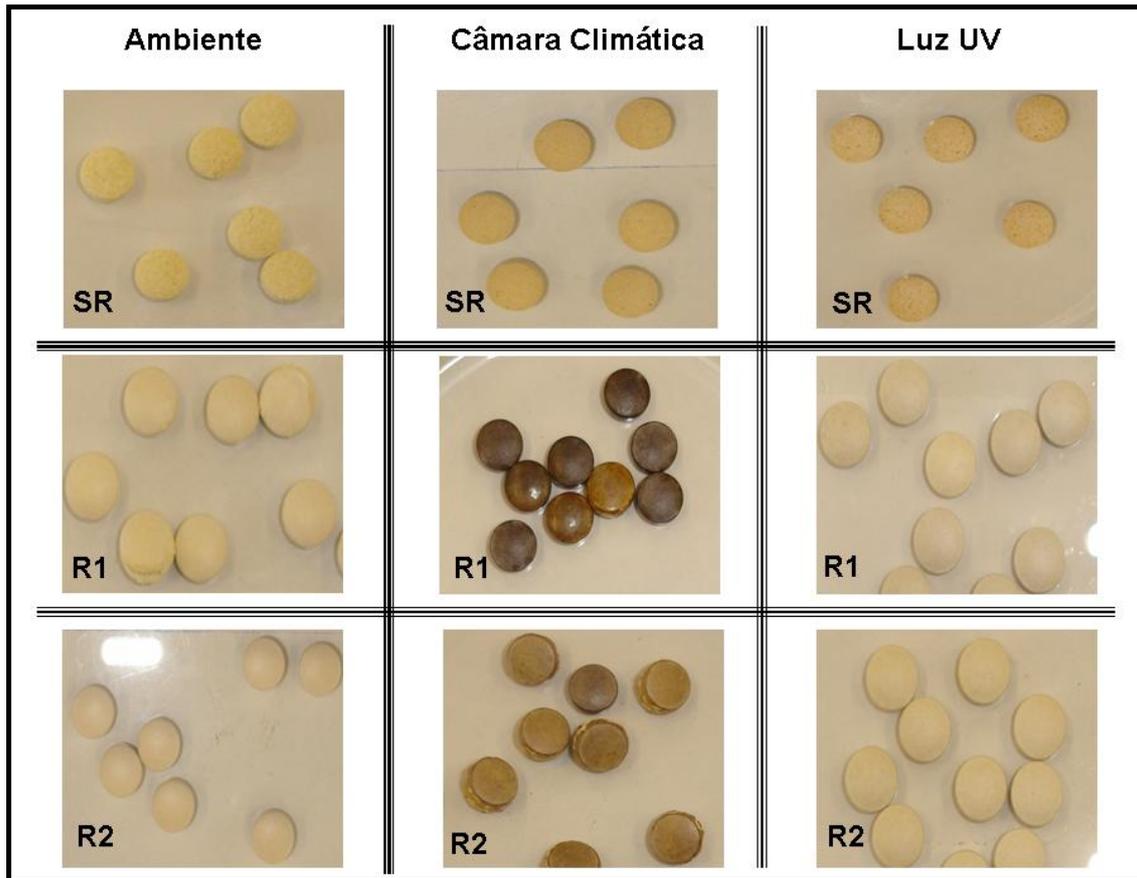


Figura 3 - Fotografias capturadas das formulações SR, R1, R2 após 150 dias expostos em condições do ambiente, câmara climática, e sob luz ultravioleta.

Através do estudo de estabilidade química e física foi possível verificar a influência das condições extrínsecas sobre os comprimidos contendo omeprazol sódico. Foi observada a necessidade de revestimento adequado para formulações. É possível inferir que a estabilidade do fármaco é assegurada quanto maior a camada externa de revestimento. Assim, os resultados indicam que a formulação R2 foi a mais adequada para assegurar a estabilidade físico-química do fármaco em comprimidos gastro-resistentes.

CONCLUSÃO

A avaliação da estabilidade de produtos farmacêuticos pode ser separada em estudos de estabilidade física, química e físico-química. Reconhecer a estabilidade física de uma formulação é importante para o profissional e o usuário. Em primeiro lugar, o produto farmacêutico deve manter boa aparência. Alterações como descoloração ou escurecimento devem ser motivos para desconfiança. A uniformidade de dose do ingrediente ativo deve ser assegurada com o tempo, pois alguns produtos são dispensados em embalagens de dosagem múltipla e o fármaco ativo deve ter eficiência durante o tempo de validade esperado da preparação.

Através deste estudo, foi possível verificar a estabilidade do omeprazol sódico frente às condições de temperatura, umidade e luz ultravioleta. Para assegurar a integridade e a estabilidade do fármaco, a forma farmacêutica necessariamente deve ser gastro-resistente.

Os resultados obtidos indicam que a formulação desenvolvida mais adequada, e que preservou melhor as características do fármaco, foi a R2 com ganho de peso teórico de pré-revestimento de 8 % (Opadry[®] YS) e revestimento gastro-resistente de 12 % (Acryl-eze[®]).

AGRADECIMENTOS

À indústria farmacêutica Eurofarma S.A. pela doação da matéria-prima, a Universidade Positivo e Colorcon do Brasil por fornecer infra-estrutura e condições para produção e revestimento dos núcleos.

REFERÊNCIAS

1. Allen Jr., L.V., N.G. Popovich & H.C. Ansel (2005). “*Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*” 8th ed., Lippincott Williams & Wilkins: New York, págs. 249-280.
2. Rudnic, E. M. & J. D. Schwartz (2000) “*Oral solid dosage forms*”, en “*Remington the Science and Practice of Pharmacy*” (Gennaro, A.R.), 20th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
3. Rang, H.P., M.M. Dale, J. M. Ritter & R. J. Flower (2008) “*Farmacologia*”, Ed. Elsevier, 6^a ed., São Paulo, págs. 386-9.
4. Murakami, F.S., C. Mendes, L.S. Bernardi, R.N. Pereira, B.R. Valente, A.P. Cruz, S.N. Franchi & M.A.S. Silva (2008) *Lat. Am. J. Pharm.* **27** (4): 519-27.
5. Gennaro, A. R (2000) “*Remington. The science and practice of pharmacy*”, 20^a ed., Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2077 p.
6. Carstensen, J. T.; Rhodes, C. T. (2000). “*Drug Stability: Principles and practices*”, 3^a ed., Marcel Dekker, New York, p. 140-192.
7. Vadas, E.B.(2000) “*Stability of Pharmaceutical Products*”. In: “*REMINGTON: The Science and Practice of Pharmacy*”, 20^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.986–94.
8. GIL, E.S. (2007) “*Controle de Qualidade Físico-Químico de Medicamentos*” Vila Buarque, São Paulo, Pharmabooks, p. 485.
9. BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVS- “*Resolução N° 1, de 29 de julho de 2005*”. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/>> [Acesso em 05 de novembro de 2008].
10. Lachman, L., H.A. Lieberman & J.L. Kaning (2001) “*Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*”. (Fundação Calouste), Lisboa, Vol.1 e 2.
11. Kalinkova, G. N. (1999) *Inter. J. Pharm.* **187**: 1-15.
12. Grimm, W (1998) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **24**: 313-25.
13. Carstensen, J.T. & C.T. Rhodes (2000) “*Drug Stability: Principles and practices*”, 3rd ed., New York, Marcel Dekker.

14. USP 30/ NF 25. United States Pharmacopeia & National Formulary (2007) 30 ed. Rockville, United States Pharmacopeial Convention.
15. Farmacopéia Brasileira (1998) 4ª ed. São Paulo, Atheneu.
16. Murakami, F.S., A.P. Cruz, R.N. Pereira, B.R. Valente & M.A.S. Silva (2007) *J. Liq. Chrom. Rel. Tech.* **30**: 113–121.
17. Farinha, A., A. Bica, J.P. Pais, M.C. Toscano & P. Tavares (1999) *Eur. J. Pharm. Sci.* **7**: 311-5.
18. Riedel, A. & C.S. Leopold (2005) *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **31**: 151–160.
19. Roche, V.F. (2006) *Am. J. Pharm. Educ.* **70** (5):101.
20. Feltre, R. (1882) “Química”. Editora Moderna, São Paulo v. 2, págs. 58-60.
21. Han, J. & R. Suryanarayanan (1999) *Thermochim. Acta* **329**: 163-70.
22. Nudelman, N.E.S. (1986) “*Estabilidad de Medicamentos*” El Ateneo, Buenos Aires.
23. Lachman, L.; H.A. Lieberman & J. L. Kanig (2001) “*Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*”. Fundação Calouste Gulbekian, Lisboa, v. 2.

O omeprazol é o fármaco de primeira escolha para o tratamento de desordens ácido-pépticas. Estima-se que aproximadamente 10 % da população mundial desenvolve alguma patologia gástrica em algum momento de suas vidas. Na terapia a base de omeprazol geralmente é disponibilizada cápsulas contendo microgrânulos (pellets) gastro-resistentes, e em casos de crise aguda na forma de pó extemporâneo para injetáveis. O fármaco é altamente instável em soluções ácidas, portanto, para garantir sua eficácia terapêutica, o omeprazol necessariamente deve ser liberado na região proximal do intestino delgado.

Inicialmente neste estudo, foi realizada a completa caracterização da matéria prima através de diversas metodologias analíticas, conforme apresentado na publicação científica no **capítulo 2**. O omeprazol sódico, omeprazol sódico desidratado e omeprazol base foram caracterizados por termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Observou-se que a forma sódica apresenta um comportamento diferenciado em relação à forma base, e esta diferença é pronunciada pelo evento de fusão, onde o sal não apresentou mudança de estado físico (sólido – líquido). Geralmente um sólido cristalino se funde bruscamente a uma temperatura determinada. Neste caso, o fármaco mesmo sendo um material altamente cristalino, caracterizado por difrações de raios-X de pó (DRXP), não apresentou processo de fusão.

O omeprazol sódico contém um número específico de moléculas de água (água de cristalização) ligadas em sua estrutura cristalina. A remoção da água de seu hábito cristalino conduz a uma mudança estrutural interna produzindo uma substância amorfa, fenômeno este que foi caracterizado por DSC, TG, DRXP e MEV. A investigação cinética através de termogravimetria indicou uma maior estabilidade da forma sódica, sendo condizente com aqueles descritos na literatura (MARKOVIC et al., 2006; AGATONOVIC-KUSTRIN et al., 2008). Assim, quanto maior a cristalinidade possivelmente maior a estabilidade.

Utilizando a técnica de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN H^1), foi definido que a água de cristalização produz uma forte interação intermolecular com a molécula de omeprazol, e esta lhe confere a rigidez estrutural. Portanto, quando a água é retirada do hábito cristalino, o arranjo interno sofre uma mudança que conduz a uma característica amorfa. As mudanças dos deslocamentos químicos e das constantes de

acoplamento determinaram onde a molécula de água realiza a interação (ponte de hidrogênio).

A água faz ligação com um hidrogênio (H-8a ou H-8b) da molécula de omeprazol, com o nitrogênio do anel imidazol e com o oxigênio do grupamento sulfóxido. Assim, foi possível determinar a estrutura do hábito cristalino do omeprazol sódico monohidratado e demonstrar o impacto do processo de desidratação na sua integridade e estabilidade físico-química.

Para que um medicamento seja racionalmente desenvolvido, como pré-requisito, deve ser realizado estudos de pré-formulação, pois através da investigação da compatibilidade entre fármaco-excipiente é permitido selecionar excipientes adequados para proceder com o desenvolvimento do produto final.

O estudo de compatibilidade entre omeprazol sódico e excipientes foi apresentado como forma de publicação científica no **capítulo 3**. Para este estudo selecionaram-se excipientes farmacêuticos mais comumente utilizados na produção de comprimidos, e as misturas físicas fármaco-excipiente na proporção 1:1 (p/p) foram analisadas através de DSC, DRIFT e HPLC.

Geralmente, os estudos de compatibilidade entre fármaco-excipiente utilizando DSC são monitorados através do deslocamento ou desaparecimento do ponto de fusão da substância ativa. Porém, como demonstrado no capítulo 2, o omeprazol sódico não apresenta ponto de fusão. Com isso, a investigação das interações foi realizada através do evento exotérmico de decomposição do fármaco. Utilizando a análise diferencial por DRIFT (espectroscopia na região do infravermelho de reflexão difusa) como ferramenta complementar, verificou-se as possíveis interações sólido-sólido nas distintas misturas binárias. Os resultados obtidos por DSC e DRIFT demonstraram interações do fármaco com ácido esteárico, acryl-eze® e ácido cítrico.

Utilizando a CLAE, as incompatibilidades foram detectadas através da formação de produtos de degradação da substância ativa, considerando o conteúdo de omeprazol (%) nas misturas binárias no tempo zero e após 72 horas de contato físico. Os cromatogramas obtidos demonstraram o aparecimento de novos picos referentes à degradação do fármaco, nas misturas binárias com ácido cítrico, acryl-eze® e ácido

esteárico, e nestes sistemas o conteúdo de omeprazol decresceu para 72 %, 82 % e 91 %, respectivamente.

Os resultados obtidos por DSC, DRIFT e HPLC confirmaram a incompatibilidade do omeprazol sódico com ácido cítrico, acryl-eze® e ácido esteárico. Assim, conclui-se que as formulações contendo omeprazol não deverão conter excipientes de natureza ácida.

O desenvolvimento de uma formulação com tecnologia de liberação retardada contendo omeprazol foi apresentado como publicação científica no **capítulo 4**. As propriedades de fluxo, escoamento e lubrificação, que permitem a obtenção de comprimidos por compressão dependem quase que exclusivamente dos adjuvantes que compõem a formulação. A partir do estudo de pré-formulação, para não comprometer a estabilidade da forma farmacêutica, foram selecionados como excipientes ideais a celulose microcristalina (PH-200) como diluente e carbonato de sódio como agente tamponante/alcalinizante.

Foram produzidos comprimidos contendo 22,08 mg de omeprazol sódico (equivalente a 20 mg de omeprazol base) para um peso médio de 180 mg. Uma vez demonstrada a incompatibilidade do fármaco com o acryl-eze® no capítulo 3, uma pré-capa com polímero inerte (Opadry®) isolou o contato direto do núcleo com o filme polimérico gastro-resistente. Duas formulações R1 e R2 foram obtidas com diferentes concentrações de pré-revestimento (Opadry® YS) e polímero entérico copolímero de ácido metacrílico tipo C (Acryl-eze®).

A avaliação da qualidade dos comprimidos gastro-resistentes foi determinada segundo os critérios de variação de peso, dimensão e espessura, dureza, friabilidade, desintegração, teor de substância ativa, uniformidade de conteúdo, resistência ácida por captação de imagem e avaliação do perfil e cinética de liberação. Os resultados demonstraram-se satisfatórios para avaliar o comportamento dos comprimidos revestidos em diferentes meios de simulação dos fluidos gastrointestinais.

A formulação R2 promoveu um melhor sistema de liberação retardada, com qualidade e eficácia, garantidas a partir dos parâmetros de revestimento, com ganho de peso teórico de pré-revestimento de 8 % (Opadry® YS) e revestimento gastro-resistente de 12 % (Acryl-eze®). Os parâmetros de controle de qualidade indicaram que a forma

farmacêutica preservou as características físico-químicas do fármaco e através do perfil e cinética de dissolução comprovou-se que a camada de revestimento foi um fator limitante na liberação do fármaco. O modelo de zero ordem descreveu a cinética de dissolução, e esta é uma característica de liberação de formas farmacêuticas revestidas que não se desagregam e liberam o fármaco lentamente.

A partir da nova forma farmacêutica desenvolvida, tornou-se necessário o desenvolvimento e validação de um método analítico para doseamento de omeprazol. Os resultados foram demonstrados conforme a publicação científica no **capítulo 5**.

A cromatografia líquida possibilita a separação e a quantificação de diferentes componentes de uma formulação farmacêutica, através da escolha adequada dos parâmetros do sistema como coluna, fase móvel e método de detecção. A análise consistiu na utilização de uma coluna fase reversa C₁₈ com detecção no UV a 280 nm, fase móvel constituída por tampão fosfato 0,05 M (pH = 7,4) e acetonitrila na proporção 70:30 v/v, e com fluxo de eluição de 1,5 mL/min.

O método mostrou-se, específico, isto é, não há interferência dos excipientes na determinação do omeprazol, linear ($r^2 = 0,9995$) na faixa de 10 – 30 µg /mL, preciso (DPR = 1,44 %) e exato com recuperação média de 100,9 %. Através dos resultados obtidos, o método proposto cumpriu os requisitos preconizados pela literatura, podendo ser empregado para determinação quantitativa e adequado para o controle de qualidade de formas farmacêuticas de liberação retardada contendo omeprazol.

Em diferentes condições de armazenamento verificou-se o comportamento da estabilidade química e física dos comprimidos gastro-resistentes. Os resultados do estudo foram demonstrados na forma de publicação científica no **capítulo 6**.

Dez comprimidos de cada formulação foram previamente separados e colocados em placas de petri sob diferentes condições, e a estabilidade química e física monitoras ao longo de 180 dias. Para a condição de temperatura e umidade relativa do ambiente, uma área reservada do laboratório foi utilizada. A temperatura de 40 °C com umidade relativa de 75 % foram obtidas em câmara climática e a fotodegradação sob luz ultravioleta.

O teor de substância ativa auxiliou na avaliação da estabilidade química, e a aparência e variação de peso na estabilidade física. As mudanças drásticas nas propriedades organolépticas (cor e ganho de peso) da forma farmacêutica e degradação química do omeprazol foram acentuadas frente exposição à umidade. Segundo os resultados, o modelo de segunda ordem, melhor descreveu a cinética de degradação dos comprimidos. Ou seja, o fármaco se decompõe em um ou mais produtos de degradação, sendo a velocidade de reação diretamente proporcional à concentração dos reagentes.

É possível inferir que a estabilidade do fármaco é assegurada quanto maior a camada externa de revestimento. Assim, os resultados obtidos indicam que a formulação desenvolvida e que preservou melhor as características do fármaco, foi a R2 com ganho de peso teórico de pré-revestimento de 8 % (Opadry[®] YS) e revestimento gastro-resistente de 12 % (Acryl-eze[®]).

- Através de técnicas termoanalíticas e espectroscópicas a completa caracterização do omeprazol sódico no estado sólido, evidenciou diferenças nas características físico-químicas do fármaco na forma de sal sódico em relação ao fármaco na forma base;
- O omeprazol sódico, embora seja um fármaco com propriedades cristalinas, não possui transição física de fusão. Apresenta-se na forma de hidrato, e quando sofre processo de desidratação, mudanças na estrutura e no hábito cristalino são observadas, mais especificamente uma transformação para uma forma amorfa.
- O estudo permitiu propor uma estrutura do arranjo cristalino do omeprazol sódico sugerindo as interações de hidrogênio com a água de cristalização;
- Estudos de pré-formulação foram realizados através da compatibilidade entre fármaco-excipiente utilizando DSC, DRIFT e HPLC, e demonstraram interação/incompatibilidade do omeprazol sódico com ácido cítrico, acryl-eze[®] e ácido esteárico;
- Parâmetros de controle de qualidade indicaram que os comprimidos gastro-resistentes desenvolvidos, preservou as características físico-químicas do fármaco;
- A cinética de dissolução dos comprimidos gastro-resistentes foi descrita pelo modelo de ordem zero e a formulação R2 promoveu um melhor sistema de liberação retardada, utilizando pré-revestimento de 8 % (Opadry[®] YS) e revestimento gastro-resistente de 12 % (Acryl-eze[®]);

- Desenvolveu-se e validou-se um método específico, preciso, exato e sensível, por cromatografia líquida em fase reversa para análise quantitativa de omeprazol em comprimidos de liberação retardada, sugerindo sua aplicação para a área de controle da qualidade;
- O estudo de estabilidade físico e químico dos comprimidos gastro-resistentes demonstrou que a umidade é o fator extrínseco que mais comprometeu as formulações e a cinética de degradação do fármaco seguiu o modelo de segunda ordem;
- O estudo de estabilidade acelerada sugeriu que a formulação R2 foi a mais adequada para preservar as características do fármaco e apresentou um prazo de validade ($t_{90\%}$) de 198 dias em condições de temperatura e umidade relativa do ambiente.

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

ALDERBON, G. **Comprimidos e compressão**. In AULTON, M. E. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap. 27, p.402 – 443.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR., L.V.. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, p. 776.

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap.28, p.444 – 452.

BAUER, K. H.; LEHMANN, K.; OSTERWALD, H. P.; ROTHGANG, G. **Coated pharmaceutical dosage forms**. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1998. 280 p.

BESANCON, M. ; SHIN J.M.; MERCIER, F.; MUNSON, K.; MILLER, M.; HERSEY, S.; SACHS G. Membrane topology and omeprazole labeling of the gastric H⁺K⁺-adenosine triphosphatase. **Biochemistry**, v. 32, p. 2345-2355, 1993.

BHAGWANT, R.D.; GAWEL, J.; KOU, J. H. Identification of critical process variables for coating actives onto tablets via statistically designed experiments. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 237, p. 87-94, 2002.

BOSCH, M. E.; SANCHEZ, A. J. R.; ROJAS, F. S.; OJEDA, C. B. Analytical methodologies for the determination of omeprazole: An overview. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 44, p. 831–844, 2007

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA-**Resolução N° 1, de 29 de julho de 2005**. Disponível em < <http://www.anvisa.gov.br/>> Acesso em 05 de novembro de 2008.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA-**Resolução 899, de 29 de maio de 2003**. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Disponível em < <http://www.anvisa.gov.br/>> Acesso em 05 de novembro de 2008.

BRITISH PHARMACOPOEIA. The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. CD-ROM version 11.0, London, 2007.

BRITTAIN, H.G. Difração de Raios-X: Aplicações Farmacêuticas da Difração de Raios-x em Pós. **Pharmaceutical Technology**, v.5, n.3, p. 22-30, 2001.

BRITTIAIN, H.G. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. New York: Marcel Dekker, 1999.

BROWN, M. E, ANTUNES, E. M., GLASS B.D., LEBETE, M., WALKER, R.B. DSC screening of potential prochlorperazine-exciipient interactons in the preformulation studies. **Journal of Thermal Analyses and Calorimetry**. Budapest, v.56, p. 1317-1322, 1999.

BUGAY, D.E. Characterization of the solid-state: spectroscopic techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 43–65, 2001.

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.

CARDOSO, T.M.; RODRIGUES, P.O.; STULZER, H.K.; SILVA, M.A.S. Physical-Chemical Characterization and Polymorphism Determination of Two Nimodipine Samples Deriving from Distinct Laboratories. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 31, p. 631–637, 2005.

CARSTENSEN, J. T.; RHODES, C. T. **Drug Stability: Principles and practices**. 3. ed. New York: Marcel Dekker, 2000.

CASTRO, D.; MORENO, M.A.; TORRADO, S.; LASTRES, J.L. Comparison of derivative spectrophotometric and liquid chromatographic methods for the determination of omeprazole in aqueous solutions during stability studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 21, p. 291–298, 1999.

CARVALHO FILHO, M. A. da S. **Preparação e estudo termoanalítico dos cinamatos de terras raras, exceto (Escandio), no estado sólido**. Araraquara, 2000. 145f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista.

CLARKE'S. **Analysis of Drug and Poisons**. London: Pharmaceutical Press, Cd-Rom version, 2004.

COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. 123-133, 2001.

CUNNINGHAM, C. R.; FEGELY, K. A. One-Step Aqueous Enteric Coating Systems: Scale-Up Evaluation. **Pharmaceutical Technology**, p. 36-44, 2001.

DAVIDSON, A.G.; MCCALLUM, A. A survey of stability of omeprazole products from 13 countries. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 22, p. 1173–1185, 1996.

DELLAGRECA, M.; IESCE, M.R.; PREVITERA, L.; RUBINO, M.; TEMUSSI, F.; BRIGANTE, M. Degradation of lansoprazole and omeprazole in the aquatic environment. **Chemosphere**, v. 63, p. 1087 – 1093, 2006.

DENG, J.; CHI, Y.; FU, F.; CUI, X.; YU, K.; ZHU, J.; JIANG, Y. Resolution of omeprazole by inclusion complexation with a chiral host BINOL. **Tetrahedron-Asymmetry**, v. 11, p. 1729 – 1732, 2000.

GIL, E.S. **Controle de Qualidade Físico-Químico de Medicamentos**. Vila Buarque, São Paulo: Pharmabooks, 2007, p. 485.

FARINHA, A.; BICA, A.; PAIS, J.P.; TOSCANO, M.C.; TAVARES, P. Bioequivalence evaluation of two omeprazole enteric-coated formulations in humans. **European Journal of Pharmaceutical Science**, v. 7, n. 4, p. 311–315, 1999.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4 ed. São Paulo:Atheneu, 1988.

FELTON, L.A.; SHAH, N.H.; ZHANG, G.; INFELD, M.H.; MALICK, A.W.; MCGINITY, J.W. Physical-mechanical properties of film-coated soft gelatin capsules. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 127, p.203-211, 1996.

FELTON, L. A.; MCGINITY, J.W. Enteric Film Coating of Soft Gelatin Capsules. **Drug Delivery Technology**, v. 3, n.6, September 2003.

FERRAZ, H. G.; PINHO, J. J. R. G.; PEREIRA, R. R.; RUSSO, R. M. S.; LEISTER, V. B.; SOUSA, Z. V. L. Avaliação do perfil de dissolução de especialidades farmacêuticas contendo diclofenaco sódico sob a forma de comprimidos de liberação entérica. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, v. 21, n. 2, p. 191-199, 2000.

FIGUEIRAS, A.; CARVALHO, R.A.; RIBEIRO, L.; TORRES-LABANDEIRA, J.J.; VEIGA, F.J.B. Solid-state characterization and dissolution profiles of the inclusion complexes of omeprazole with native and chemically modified β -cyclodextrin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67, p. 531–539, 2007.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia**. 3 ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003, 732p.

FORD, J. L., TIMMINS, P. **Pharmaceutical thermal analysis: technique and application**. New York: Willey interscience, 1989. 313p.

GANDHI, R.; PILLAI, O.; THILAGAVATHI, R.; GOPALAKRISHNAN, B.; KAUL, C. L.; PANCHAGNULA, R. Characterization of Azithromycin hydrates. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 16, p. 175-184, 2002.

GENNARO, A. R. Remington. **The science and practice of pharmacy**. 20 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 2077 p.

GIRON, D. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals. **Pharmaceutical Sciences and Technology**, v. 1, p. 191-199, 1998.

GIRON, D.; GOLDBRONN, C.; MUTZ, M.; PFEFFER, S.; PIECHON, P.; SCHWAB, P. Solid state characterizations of pharmaceutical hydrates. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 453 – 465, 2002.

HARVEY, R.A.; CHAMPE P.C.; MYCEK, M.J. **Farmacologia ilustrada**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 1998.

HOOGERWERF, W.A.; PASRICHA, P.J. **Pharmacotherapy of Gastric Acidity, Peptic Ulcers and Gastroesophageal Reflux Disease**. In: GOODMAN, A. G. The pharmacological basis of therapeutics. 11 ed. Nova York: Mc Graw Hill, p. 967-981, 2006.

HOOVER, J. E. **Gastrointestinal and liver Drugs**. In: Williams; Wilkins. Remington the Science and Practice of Pharmacy. 21 ed. Philadelphia: Lippincott, p. 1294-1317, 2005.

ICH. International Conference on Harmonization. Validation of Analytical Procedures: methodology, 1996.

ICH - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use: **Q1A(R2) Stability testing of new drug substances and products**, 2003.

IMS. IMS Retail Drug Monitor from IMS Health. Disponível em: www.imshealth.com/toplinedata. Acesso em: 15 abr 2008.

KALINKOVA, G. N. **Infrared spectroscopy in pharmacy**. Vibrational spectroscopy, v.19, p.307-320, 1999.

KRATZ, C.P. **Obtenção de comprimidos contendo grânulos deformantes e grânulos revestidos gastro - resistentes**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 2002, p. 200.

KHAN, K. A.; RHODES, C. T. The concept of dissolution efficiency. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.. 27, p. 48- 49, 1975.

KIBBE, A.H **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3 ed. London: Pharmaceutical Press, United Kingdom, 2000, 665p.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara**. Ed. 2007/2008 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANING, J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste, 2001. p.1517.

LÖVGREN, K. L.; PILBRANT, A. G.; YASUMURA M.; MORIGAKI S.; ODA, M.; OHISHI, N. EP Patent 0 2479 83 B 1, 16 abr., 1987

MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MARKOVIC, N.; AGOTONOVIC-KUSTRIN, S.; GLASS, B.; PRESTIDGE, C.A. Physical and thermal characterisation of chiral omeprazole sodium salts. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 42, p. 25–31, 2006.

MARTINDALE, S. **The Complete Drug Reference**. 33 ed. London: Pharmaceutical Press; Greenwood Village: Thomson Micromedex, 2002 , p. 1239.

MATHEW, M.; DAS GUPTA, V.; BAILEY, R.E. Stability of omeprazole solutions at various pH values as determined by high performance liquid chromatography. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 21, p. 965– 971, 1995.

MOORE, J. W.; FLANNER, H. H. Mathematical comparison of dissolution. profiles. **Pharmaceutical Technology**, v.20, n.6, p.64-74, 1996.

MORETTO, L.D. **Estabilidade de Fármacos e Medicamentos, Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica (FEBRAFARMA)**, São Paulo, 2004.

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

MURAKAMI, F.S.; CRUZ, A.P.; PEREIRA, R.N.; VALENTE, B.R.; SILVA, M.A.S. Development and validation of a RP-HPLC method to quantify omeprazole in delayed release tablets. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 30, p.113-121, 2007.

NETZ, P. A.; ORTEGA, G. G. **Fundamentos de Físico-Química**. Porto Alegre: Artmed, 2002, 299 p.

OCHOA, D. V.; ALEGRE, E. G.; DURÁN, J. T. **Preformulación**. In: VILA JATO, J. L. **Tecnología Farmacêutica: Aspectos Fundamentales de los Sistemas Farmacéuticos y Operaciones Básicas**, v. 1, 1. ed., Madrid: Síntesis, 2001, p. 69 –142.

OHISHI, H.; IN, Y.; ISHIDA, T.; INOUE, M. Structure of 5-Methoxy-2-{14-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazole (Omeprazole). **Acta of Crystallography**, v. 45, p. 1921-1923, 1989.

OLBE, L.; CARLSSON, E.; LINDBERG, P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, p. 132-139, 2003.

OZALTIN, N.; TEMIZER, A. Differential pulse polarographic determination of omeprazole in pharmaceutical preparations. **Electroanalysis**, v. 6, p. 799–803, 1994.

OZALTIN, N.; KOÇER, A. Determination of omeprazole in pharmaceuticals by derivative spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 16, p. 337–342, 1997.

OZAWA, T. A new method of analyzing thermogravimetric data. **Bulletin of the Chemical Society**, v. 38, p. 1881-1886, 1965.

OZAWA, T. Non-isothermal kinetics of consecutive reactions. **Journal of Thermal Analysis of Calorimetry**, v. 60, p. 887 – 894, 2000.

PHADNIS, N.V.; CAVATUR, R.K.; SURYANARAYANAN, R. Identification of drugs in pharmaceutical dosage forms by X-ray powder diffractometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 15, p. 929– 943, 1997.

RANG, H. P.; DALE, M.M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia**. 6 ed. São Paulo: Elsevier, 2008, p. 386-389.

RAY, S.; KUMAR, P. HPTLC and TLC method for rapid quantification and identification of omeprazole. **Indian Drugs**, v. 31, p. 543, 1994.

RIEDEL, A.; LEOPOLD, C.S. Quantification of omeprazole degradation by enteric coating polymers: an UV-VIS spectroscopy study. **Pharmazie**, v. 60, n. 2, p. 126–130, 2005a.

RIEDEL, A.; LEOPOLD, C.S. Degradation of omeprazole induced by enteric polymer solutions and aqueous dispersions: HPLC investigations. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 31, p. 151–160, 2005b.

ROCHE, V.F. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 70, n. 5, p. 101, 2006.

RUDNIC, E. M.; SCHWARTZ, J. D. **Oral solid dosage forms**. In: GENNARO, A.R. (Ed.) Remington the Science and Practice of Pharmacy. 20 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

RUIZ, M. A.; REYES, I.; PARERA, A.; GALLARDO, V. Determination of the stability of omeprazole by means of differential scanning calorimetry. **Journal of Thermal Analysis of Calorimetry**, v. 51, p. 29 -35, 1998.

SASTRY, C.S.P.; NAIDU, P.Y.; MURTY S.S.N. Spectrophotometric methods for the determination of omeprazole in bulk form and pharmaceutical formulations. **Talanta**, v.44, p. 1211–1217, 1997.

SCHUBERT, A.; WERLE, A.L.; SCHMIDT, C.A.; CODEVILLA, C.; BAJERSKI, L.; CHIAPPA, R.; CARDOSO, S.G. Determination of omeprazole in bulk and injectable preparations by liquid chromatography. **Journal of AOAC International**, v. 86, p. 501–504, 2003.

SERRA, C.H.R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 79-88, 2007.

SILVA, M.A.S.; KELMANN, R.; FOPPA, T.; CRUZ, A.P.; BERTOL, C.; SARTORI, T.; GRANADA, A.; CARMIGNAN, F.; MURAKAMI, F.S. Thermoanalytical study of fluoxetine hydrochloride. **Journal of Thermal Analysis of Calorimetry**, v. 87, n. 2, p. 463-467, 2007.

SKOOG, A. D.; HOLLER F. J. e. NIEMAN, T.A. **Princípios de Análise Instrumental**. 5ªed., Porto alegre: Bookman, 2002.

SLUGGETT, G. W.; STONG, J.D.; ADAMS, J. H.; ZHAO, Z. Omeprazole determination using HPLC with coulometric detection. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 25, p. 357-361, 2001.

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

STORPIRTIS, S.; RODRIGUES, D. In vitro evaluation of dissolution properties and degradation products of omeprazole in enteric coated pellets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 24, p. 1101– 1107, 1998.

STUART, P. C. **Revestimento de formulações farmacêuticas**. In: GENNARO, A. R. Remington: a ciência e a prática farmacêutica. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 46, p.923-932.

TE, R.L. ; GRIESSER, U.J. ; MORRIS, K.R. ; BYRN, S.R. ; STOWELL, J.G. X-ray Diffraction and Solid-State NMR Investigation of the Single-Crystal to Single-Crystal Dehydration of Thiamine Hydrochloride Monohydrate. **Crystal Growth & Design**, v. 3, n. 6, p. 997-1004, 2003.

THOMPSON, K. C. Pharmaceutical applications of calorimetric measurements in the new millenium. **Thermocimica Acta**, Belfast. V.355, p. 83-87, 2000.

TOLMAN, K.G. **Gastrointestinal and liver Drugs** In: GENNARO, A.R. (Ed.) Remington the Science and Practice of Pharmacy. 20 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

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. **Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 37, p. 949–955, 2005.

TORKGLU, M.; VAROL, H.; ÇELIKOK, M. Tableting and stability evaluation of enteric-coated omeprazole pellets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.57, n. 2, p. 279-286, 2004.

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

VADAS, E.B. **Stability of Pharmaceutical Products**. In: REMINGTON: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 20.ed., p.986–94, 2000

VADE-MÉCUM BRASIL. P.R **Vade-mécum® 2001-2002**. Versão Cd-Rom, 2002.

VARELAS, C.G.; DIXON, D.G.; STEINER, C.A. Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. *Journal of Controlled Release*, v. 34, n. 3, p.185-192, 1995.

VILA JATO, J.L **Tecnologia Farmacêutica**, Ed.Sintesis, Madrid, Espanha.1997.

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

VOGT, F. G. ; BRUM, J. ; KATRINCIC, L. M. ; FLACH, A. ; SOCHA, J. M. ; GOODMAN, R. M. ; HALTIWANGER, R.C. Physical, Crystallographic, and Spectroscopic Characterization of a Crystalline Pharmaceutical Hydrate: Understanding the Role of Water. **Crystal Growth & Design**, v. 6, n. 10, p. 2333-2354, 2006.

WAHBI, A.M.; ABDEL-RAZAK, O.; GAZY, A.A.; MAHGOUB, H.; MONEEB, M.S. Spectrophotometric determination of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in pharmaceutical formulations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.30, p. 1133-1142, 2002.

WELLS, J. **Pré-formulação Farmacêutica**. In: AULTON, M. E. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p. 125 – 148.

YANG, R.; SCHULMAN, S.G.; ZAVALA, P. J. Acid–base chemistry of omeprazole in aqueous solutions. **Analytica Chimica Acta**, v. 481, p. 155–164, 2003.

YU, L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 27–42, 2001.

ZIMERI, J.E.; KOKINI, J.L. The effect of moisture content on the crystallinity and glass transition temperature of inulin. **Carbohydrate Polymers**, v. 48, p. 299–304, 2002.