

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

KASSIUS DE SOUZA REIS

**DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE NOVAS FORMAS
SÓLIDAS DE DOMPERIDONA VEICULADAS EM UMA FORMULAÇÃO
ORODISPERSÍVEL.**

ALFENAS/MG

2024

KASSIUS DE SOUZA REIS

**DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE NOVAS FORMAS
SÓLIDAS DE DOMPERIDONA VEICULADAS EM UMA FORMULAÇÃO
ORODISPERSÍVEL.**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do título de Mestre em Ciências
Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação
em Ciências

Farmacêuticas da Universidade Federal de Alfenas.

Orientador: Prof. Dr. Rudy Bonfilio.

Coorientador: Prof^a. Dr^a. Mateus Freire Leite.

ALFENAS/MG

2024

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Reis, Kassius de Souza.

Desenvolvimento, caracterização e avaliação de novas formas sólidas de domperidona veiculadas em uma formulação orodispersível. / Kassius de Souza Reis. - Alfenas, MG, 2024.

117 f. : il. -

Orientador(a): Rudy Bonfilio.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2024.

Bibliografia.

1. Domperidona. 2. Caracterização físico-química. 3. Formas sólidas de IFA. 4. Dissolução . 5. Biodisponibilidade. I. Bonfilio, Rudy, orient. II. Título.

Ficha gerada automaticamente com dados fornecidos pelo autor.

KASSIUS DE SOUZA REIS

"DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE NOVAS FORMAS SÓLIDAS DE DOMPERIDONA VEICULADAS EM UMA FORMULAÇÃO ORODISPERSÍVEL"

O Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação da Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas

Aprovado em: 07 de novembro de 2024.

Prof. Dr. Rudy Bonfilio
Presidente da Banca Examinadora
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Jerusa Simone Garcia Trevisan
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Flávia Chiva Carvalho
Instituição: Universidade Federal de Alfenas



Documento assinado eletronicamente por **Rudy Bonfilio, Professor do Magistério Superior**, em 07/11/2024, às 10:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1385904** e o código CRC **AF18B594**.

AGRADECIMENTOS

É com imensa gratidão que encerro mais essa etapa da minha vida acadêmica, reconhecendo que sem o apoio de tantas pessoas, essa conquista não teria sido possível.

Agradeço, primeiramente, ao meu orientador Rudy Bonfilio, por todo o suporte, amizade e dedicação ao longo dessa jornada. Estendo também meus sinceros agradecimentos à Sandra Barbosa Neder Agostini, cuja sabedoria e ajuda foram fundamentais em grande parte da minha trajetória no projeto.

Aos amigos e amigas do Laboratório Núcleo de Controle de Qualidade (NCQ) da UNIFAL-MG, queridos camaradas de trabalho, obrigado por tornarem o ambiente de trabalho acolhedor e colaborativo. O convívio com cada um de vocês enriqueceu minha experiência.

Aos professores, que sempre promoveram discussões instigantes e dinâmicas sobre os temas abordados, despertando minha curiosidade e ampliando meu conhecimento. Deixo um agradecimento especial ao professor Antônio Carlos Doriguetto, por seu apoio essencial na execução do projeto e aulas ministradas.

Não poderia deixar de agradecer profundamente aos meus incríveis pais, que diariamente me ofereceram um apoio emocional incondicional. Sem eles, minha participação neste programa seria impossível.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo fomento financeiro necessário para a execução do projeto. O trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

A domperidona (DOM) é um ingrediente farmacêutico ativo (IFA) antiemético e procinético, utilizado para tratar sintomas como náuseas, refluxo, dor epigástrica e gastroparesia. No entanto, sua eficácia terapêutica é prejudicada pela baixa solubilidade em água e pelo extenso metabolismo de primeira passagem hepático e metabolismo intestinal, resultando em baixa biodisponibilidade. Este trabalho apresenta estratégias para aprimorar suas propriedades biofarmacêuticas através da obtenção de formas sólidas multicomponentes por meio de síntese mecanoquímica assistida por água, seguido da veiculação dos produtos obtidos em comprimidos orodispersíveis (CODs) para melhora na solubilidade e dissolução. Dentre os coformadores testados, foram obtidos: maleato de DOM 2,5 hidratado (sal), mandelato de DOM anidro (sal), sacarinato de DOM monohidratado (sal) e um cocrystal de DOM e hidroquinona. Vale destacar que os dois últimos não possuem estrutura cristalina catalogada no CSD. As formas sólidas foram caracterizadas por difração de raios-X de pó (DRXP), calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise termogravimétrica (TGA) e espectroscopia no infravermelho por transformada de *Fourier*. Posteriormente, foram produzidos CODs contendo mandelato de DOM anidro, sacarinato de DOM monohidratado e DOM monocomponente, onde os comprimidos foram avaliados através de ensaios de perfil de dissolução, utilizando um método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) desenvolvido e validado segundo as diretrizes da RDC 166 de 2017 (ANVISA) para quantificação das amostras. Ambas as formas multicomponentes (mandelato de DOM anidro e sacarinato de DOM monohidratada) apresentaram perfis de dissolução distintos da formulação contendo DOM monocomponente, onde os sais obtidos apresentaram maior velocidade na liberação do IFA em 60 minutos, mostrando que a abordagem utilizada no estudo pode ser efetiva no que tange os problemas de solubilidade e dissolução apresentados pelo IFA.

Palavras-chave: Domperidona; sais; cocrystal; comprimidos orodispersíveis.

ABSTRACT

Domperidone (DOM) is an active pharmaceutical ingredient (API) with antiemetic and prokinetic properties, used to treat symptoms such as nausea, reflux, epigastric pain, and gastroparesis. However, its therapeutic efficacy is hindered by its low water solubility and extensive intestinal metabolism and hepatic first-pass metabolism, resulting in low bioavailability. This work presents strategies to improve its biopharmaceutical properties through the development of multicomponent solid forms via water-assisted mechanochemical synthesis, followed by the incorporation of the obtained products into orodispersible tablets (ODTs) to enhance solubility and dissolution. Among the cofomers tested, the following were obtained: hydrated DOM maleate 2.5 (salt), anhydrous DOM mandelate (salt), monohydrated DOM saccharinate (salt), and a DOM and hydroquinone cocrystal. It is noteworthy that the last two forms do not have cataloged crystal structures in the CSD. The solid forms were characterized by powder X-ray diffraction (PXRD), differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA), and Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR). Subsequently, ODTs containing anhydrous DOM mandelate, monohydrated DOM saccharinate, and single-component DOM were produced, with the tablets being evaluated through dissolution profile assays using a high-performance liquid chromatography (HPLC) method developed and validated according to the guidelines of RDC 166/2017 for sample quantification. Both multicomponent forms (anhydrous DOM mandelate and monohydrated DOM saccharinate) showed superior dissolution profiles compared to the formulation containing single-component DOM, proving the effectiveness of this approach in addressing the solubility and dissolution issues of the API.

Keywords: Domperidone; salts; cocrystals; orodispersible tablets.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Esquema de possibilidades de diferentes formas sólidas multicomponentes	18
Figura 2 –	Estrutura química da DOM	21
Figura 3 –	Estrutura cristalina da DOM monocomponente e representação simples das ligações de hidrogênio ocorrentes no cristal	21
Figura 4 –	Fórmula estrutural do ácido mandélico	48
Figura 5 –	Análises de DRXP de DOM, ácido DL-mandélico, síntese mecanoquímica assistida por água (MQ) entre DOM e ácido DL-mandélico e mistura física (MF) entre os dois componentes	49
Figura 6 –	Análises de FTIR de DOM, ácido DL-mandélico, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico e mistura física (MF) entre os dois componentes	50
Figura 7 –	Zoom no espectro de FTIR de síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico e mistura física (MF) entre os dois componentes e íon carboxilato na estrutura do ácido mandélico	51
Figura 8 –	Análises de DSC de DOM, ácido DL-mandélico, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico e mistura física (MF) entre os dois componentes	52
Figura 9 –	Análise termogravimétrica do produto de síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico na proporção molar 1:1.....	53
Figura 10 –	Análises de DRXP de DOM, ácido DL-mandélico, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico com aquecimento a 175°C por uma hora e mistura física (MF) entre os dois componentes	54
Figura 11 –	Comparativo entre o difratograma do DL-mandelato de DOM, calculado a partir da estrutura depositada no CSD por Nechipadappu E Swain, 2024 e o difratograma de pó experimental do produto de síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico com aquecimento a 175°C por uma hora	56

Figura 12 –	Fórmula estrutural do ácido maleico	57
Figura 13 –	Análises de DRXP de DOM, ácido maleico, síntese mecanoquímica assistida por água (MQ) entre DOM e ácido maleico e mistura física (MF) entre os dois componentes	58
Figura 14 –	Comparativo entre o difratograma de pó experimental do maleato de DOM obtido por síntese mecanoquímica assistida por água e o difratograma calculado a partir da estrutura do maleato de domperidona depositada no CSD por Vyas <i>et al</i>	59
Figura 15 –	Análises de DSC de DOM, ácido maleico, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido maleico e mistura física (MF) entre os dois componentes.....	60
Figura 16 –	Análise termogravimétrica do produto de síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e ácido maleico na proporção molar 1:1	61
Figura 17 –	Análises de FTIR de DOM, ácido maleico, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido maleico e mistura física (MF) entre os dois componentes	62
Figura 18 –	Zoom no espectro de FTIR evidenciando o deslocamento da Banda C=O de ácido carboxílico em 1574 cm ⁻¹ e estrutura do íon carboxilato. Produto de síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido maleico (azul) e mistura física (MF) entre os dois componentes (rosa)	63
Figura 19 –	Fórmula estrutural da hidroquinona	64
Figura 20 –	Análises de DRXP de DOM, hidroquinona, síntese mecanoquímica (MQ) entre DOM e hidroquinona e mistura física (MF) entre os dois componentes	65
Figura 21 –	Análises de DSC de DOM, hidroquinona, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e hidroquinona a e mistura física (MF) entre os dois componentes	66
Figura 22 –	Análise termogravimétrica do produto de síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e hidroquinona na proporção molar 1:1	67
Figura 23 –	Análises de FTIR de DOM, hidroquinona, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e hidroquinona a e mistura física	

	(MF) entre os dois componentes	69
Figura 24 –	Fórmula estrutural da sacarina	70
Figura 25 –	Análises de DRXP de DOM, sacarina, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e sacarina 1:1 e mistura física (MF) entre os dois componentes	71
Figura 26 –	Análises de DSC de DOM, sacarina, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e sacarina e mistura física (MF) entre os dois componentes	72
Figura 27 –	Análise termogravimétrica do produto de síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e sacarina na proporção molar 1:1 ..	73
Figura 28 –	Análises de FTIR de DOM, sacarina, síntese mecanoquímica (MQ) entre DOM e sacarina e mistura física (MF) entre os dois componentes	74
Figura 29 –	Zoom nos espectros de FTIR de síntese mecanoquímica (MQ) entre DOM e sacarina e mistura física (MF) entre os dois componentes evidenciando a ressonância do grupamento amida e esquema de ressonância em amidas	75
Figura 30 –	Análises de DRXP de DOM, L-glutaciona, síntese mecanoquímica (MQ) entre DOM e L-glutaciona e mistura física (MF) entre os dois componentes	76
Figura 31 –	Análises de DSC de DOM, L-glutaciona, síntese mecanoquímica (MQ) entre DOM e L-glutaciona e mistura física (MF) entre os dois componentes	77
Figura 32 –	Análises de DRXP de DOM, L-glutaciona, síntese mecanoquímica (MQ) entre DOM e L-glutaciona, síntese mecanoquímica (MQ) entre DOM e L-glutaciona seguida de aquecimento e mistura física (MF) entre os dois componentes	78
Figura 33 –	Análises por DSC de DOM, lauril sulfato de sódio e mistura binária entre os dois componentes	79
Figura 34 –	Análises por DSC de DOM, manitol e mistura binária entre os dois componentes	80
Figura 35 –	Resultados do estudo de linearidade	85
Figura 36 –	Gráfico de dispersão dos resíduos	86
Figura 37 –	COD obtido via compressão direta	89

Figura 38 – Perfil de dissolução das formulações A, B e C 92

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Estruturas relacionadas a DOM catalogadas no CCDC.....	22
Quadro 2 –	Exemplos de métodos empregados na produção de CODs.....	27
Quadro 3 –	Exemplos de IFAs candidatos a serem veiculados em CODs.....	28
Quadro 4 –	Variáveis estudadas no estudo de robustez	41
Quadro 5 –	Resultados obtidos da avaliação de tendência de interação de DOM e coformadores, através da aplicação de ferramenta do programa Mercury (CCDC)	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	DOM e coformadores na proporção molar 1:1 utilizados na síntese mecanoquímica com adição de água.....	36
Tabela 2 –	Quantidade em mg e porcentagem das substâncias e suas combinações utilizadas no ensaio de seletividade.....	38
Tabela 3 –	Quantidade utilizada de cada excipiente que compõe o placebo.....	39
Tabela 4 –	Áreas dos cromatogramas obtidas de DOM isolada, mistura binária de DOM e manitol e mistura binária de DOM e lauril sulfato de sódio.....	83
Tabela 5 –	Áreas e valores de resolução dos cromatogramas obtidos a partir de associação de DOM, coformadores e placebo.....	85
Tabela 6 –	Áreas e valores de resíduos calculados a partir dos dados do estudo de linearidade.....	88
Tabela 7 –	Dados obtidos do ensaio de precisão.....	89
Tabela 8 –	Dados obtidos do ensaio de exatidão.....	81
Tabela 9 –	Recuperação (%) em cada faixa de concentração.....	83
Tabela 10 –	Avaliação dos parâmetros determinados no estudo de robustez.....	86
Tabela 11 –	Resultado do ensaio de friabilidade.....	92
Tabela 12 –	Valores (kGf) de dureza dos CODs.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DTA	Análise térmica diferencial
TGA	Análise termogravimétrica
SCB	Sistema de classificação biofarmacêutico
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
COD	Comprimido orodispersível
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
DRXP	Difração de raios-X de pó
DOM	Domperidona
FDA	Food and Drug Administration
FTIR	Espectroscopia no infravermelho por transformada de <i>Fourier</i>
IFA	Ingrediente farmacêutico ativo
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
ATR	Reflectância total atenuada
RMN	Ressonância magnética nuclear

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	FORMAS SÓLIDAS DE IFAS	20
2.2	DOMPERIDONA	23
2.3	COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS	28
2.4	MÉTODOS PARA CONTROLE DE QUALIDADE EM COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS	32
2.5	VALIDAÇÃO ANALÍTICA	34
3	OBJETIVOS	37
3.1	OBJETIVO GERAL	37
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
4	MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS FORMAS SÓLIDAS	38
4.1.1	Obtenção De Diferentes Formas Sólidas	38
4.1.2	Difração De Raios-X Por Pó (DRXP)	39
4.1.3	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) E Termogravimetria (TG)	40
4.1.4	Espectroscopia De Infravermelho (FTIR)	40
4.2	VALIDAÇÃO ANALÍTICA	40
4.2.1	Seletividade	41
4.2.2	Linearidade	43
4.2.3	Precisão e Exatidão.....	43
4.2.4	Robustez	44
4.2.5	Limites De Quantificação E Detecção	45

4.3	ESTUDO DE COMPATIBILIDADE	45
4.4	MANUFATURA DOS CODS	46
4.5	CONTROLE DE QUALIDADE DOS CODS	47
4.6	ESTUDOS DE DISSOLUÇÃO	48
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	59
5.1	RESULTADOS DA FERRAMENTA DO CSD DE PREDIÇÃO DE COMPATIBILIDADE ENTRE IFA E COFORMADORES.....	49
5.2	OBTENÇÃO DE NOVAS FORMAS SÓLIDAS DE DOMPERIDONA	51
5.2.1	Ácido mandélico.....	51
5.2.2	Ácido maleico	61
5.2.3	Hidroquinona	68
5.2.4	Sacarina	74
5.3	EXPERIMENTOS COM OUTROS COFORMADORES	80
5.4	COMPATIBILIDADE ENTRE OS EXCIPIENTES DA FORMULAÇÃO	83
5.5	VALIDAÇÃO ANALÍTICA	87
5.5.1	Desenvolvimento de Método	87
5.5.2	Seletividade	88
5.5.3	Linearidade	89
5.5.4	Precisão e exatidão	92
5.5.5	Robustez	93
5.5.6	Limites de quantificação e detecção	94
5.6	CODS	94
5.6.1	Manufatura dos cods	94
5.6.2	Métodos para controle de qualidade dos cods	94
5.7	ENSAIO DE DISSOLUÇÃO	96

6	CONCLUSÃO	99
	REFERÊNCIAS	101
	ANEXO.....	106

1 INTRODUÇÃO

Com grandes inovações relacionadas aos sistemas de *drug delivery*, a via oral permanece como a rota de administração mais utilizada na administração de agentes terapêuticos, devido ao baixo custo, por ser uma via não invasiva, precisão na dosagem e possibilidade de automedicação (Garg; Gupta, 2011).

Disfagia é um problema relevante quando tratamos de formas sólidas de medicamentos, onde a dificuldade na administração do medicamento pode resultar no abandono do tratamento pelo paciente, devido a fatores como sabor desagradável e tamanho da forma farmacêutica (Patra, *et al.* 2010; Lemos, 2010). Devido alguns grupos de pacientes apresentarem dificuldades na deglutição de comprimidos e cápsulas, como idosos, crianças, pacientes que necessitam de cuidados psiquiátricos e indivíduos que apresentam disfagia, os comprimidos orodispersíveis (CODs) são formulações desenvolvidas frente aos problemas apresentados por formas sólidas tradicionais (Hirani *et al.*, 2009), uma vez que os CODs apresentam diversas vantagens quando comparados aos comprimidos convencionais, tais como: desintegração na saliva em questão de segundos, não necessitam de água para administração, facilidade de administração em grupos que apresentam problemas de deglutição, maior biodisponibilidade, dentre outras vantagens (Abay; Ugurlu, 2015; Divate *et al.*, 2011).

A domperidona (DOM), é um ingrediente farmacêutico ativo (IFA) com ação antiemética para tratamento dos sintomas de náusea, vômito, refluxo, dor epigástrica e gastroparesia, onde seu mecanismo de ação ocorre através da inibição de receptores dopaminérgicos (Enteshari; Varshosaz, 2018). Devido ao IFA apresentar baixa solubilidade em água, somado ao extenso metabolismo de primeira passagem gástrico e hepático, o mesmo apresenta severos problemas de dissolução e biodisponibilidade. Sendo assim, após administrado via oral, apenas 13-17% do pico de concentração plasmática é obtido quando comparado com a via intravenosa, que apresenta concentração plasmática de 90%. Além disso, a biodisponibilidade oral da DOM é aumentada quando administrada 90 minutos após uma refeição, porém pode ser diminuída caso sejam administrados previamente cimetidina ou bicarbonato de sódio (Brogden *et al.*, 1982 ; Patra *et al.*, 2010).

No Brasil, o medicamento referência contendo DOM é comercializado com o nome de Motilium[®], fabricado pela Janssen-Cilag[®], se apresentando nas formas de comprimidos e suspensão oral. Cada comprimido contém 10 mg de DOM (12,72 mg de maleato de DOM equivalentes a 10 mg de DOM), e a posologia usual para o tratamento de síndromes dispépticas, náuseas e vômitos em adultos é de 30 mg/dia, podendo ser aumentadas, se necessário, até 80 mg/dia no máximo. A bula fornecida pela Janssen-Cilag[®] (2023) recomenda o uso da medicação antes das refeições, pois sua absorção pode ser prejudicada caso seja tomado após a ingestão de alimentos. Embora geralmente comercializada na forma de maleato de DOM, algumas formulações são comercializadas com o IFA em sua base livre, como o medicamento Peridona (Brasil) (Uni-farma, 2015).

No cenário farmacêutico atual, existem diversas estratégias utilizadas para a obtenção de melhores propriedades físico-químicas de IFAs, tais como maior solubilidade e taxa de dissolução, onde a formação de sais se mostra uma alternativa amplamente utilizada e efetiva, pois são capazes de corrigir os problemas apresentados pela forma sólida monocomponente (Bruni *et al.*, 2013). Baseando-se na teoria de síntons supramoleculares, coformadores podem ser escolhidos como alvos para obtenção de novas formas sólidas como sais ou cocrystalis, sendo possível realizar estudos de triagem por síntese mecanoquímica assistida por água do IFA com os coformadores escolhidos, para que novas formas sólidas com melhor potencial farmacêutico possam ser obtidas (Wood *et al.*, 2014).

No caso específico da DOM, o desenvolvimento de CODs possui vantagens adicionais, uma vez que este IFA é amplamente utilizado no tratamento de sintomas de náusea, vômito, refluxo, dor epigástrica e gastroparesia (Enteshari; Varshosaz, 2018). Sendo assim, a sua rápida absorção na cavidade oral irá aliviar rapidamente os sintomas, evitando uma possível inefetividade do tratamento causada por vômitos, além de contornar os efeitos de metabolismo gástrico de primeira passagem descritos para este IFA (Patra *et al.*, 2010). Além disso, a DOM é um IFA que apresenta baixa solubilidade em água e biodisponibilidade variável, sendo um medicamento classe 2 no Sistema de classificação biofarmacêutico (SCB) (Enteshari; Varshosaz, 2018).

Combinar novas formas sólidas de DOM (cocrystalis ou sais) veiculadas em CODs se mostra uma abordagem inovadora frente aos problemas de solubilidade, dissolução e metabolismo gástrico apresentados pela forma base da DOM

administrada em comprimidos convencionais, a fim de propiciar uma adequada biodisponibilidade do medicamento. Na literatura, o trabalho de Bruni e colaboradores (2013) sintetizou novas formas sólidas de DOM, que foram caracterizadas e avaliadas, como o sal succinato de DOM, que apresentou maior solubilidade e taxa de dissolução em água quando comparado ao maleato de DOM (Bruni *et al.*, 2013). Por outro lado, o trabalho de Patil *et al* (2015) empregou formulações orodispersíveis de DOM que apresentaram bons resultados em parâmetros farmacotécnicos, como dureza, friabilidade e desintegração, além de fácil manufatura.

Assim, realizar a implementação de um cocrystal ou forma salina da DOM em um COD mostra-se uma abordagem distinta dos trabalhos evidenciados, pois não foram encontradas descrições na literatura do uso de sais ou cocrystalis de DOM em formulações orodispersíveis. Essa estratégia se baseia na premissa de que os CODs são definidos como formas farmacêuticas que se desintegram em poucos segundos na região bucal (Lemos, 2010). Entretanto, a etapa posterior de dissolução é limitante para a absorção de IFAs de classe 2 (Patra *et al.*, 2010), caso da DOM. Portanto, essa associação apresenta potencial para contornar os problemas de metabolismo gástrico da DOM e de baixa efetividade no tratamento causada por vômitos ou dificuldade de deglutição de comprimidos convencionais, através da desintegração rápida na região bucal promovida pela administração do IFA na forma de um COD, seguida por dissolução mais efetiva, através da utilização de uma forma sólida multicomponente mais solúvel, promovendo assim maior biodisponibilidade.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FORMAS SÓLIDAS DE IFAS

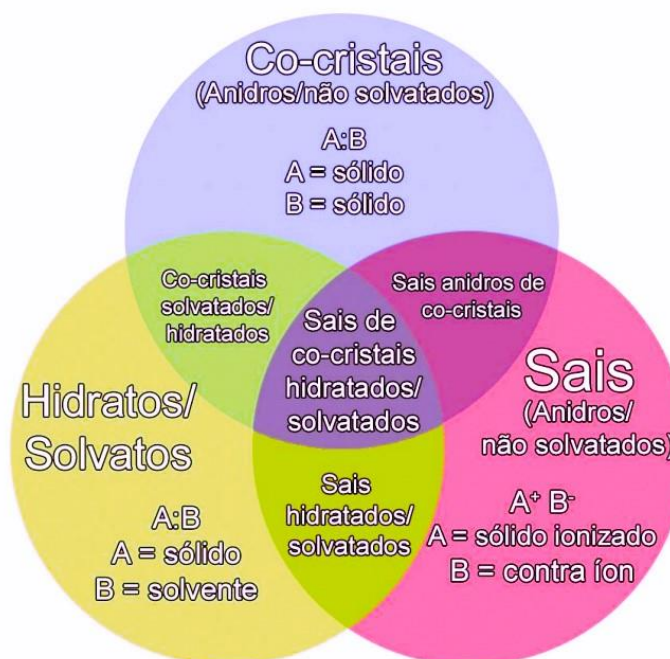
Em se tratando de IFAs, sólidos cristalinos caracterizam-se pela formação de padrões moleculares repetitivos, onde os padrões obtidos são classificados através do uso da técnica de difração de raios-X (Eckert, 2012). Caso não ocorra a formação do padrão molecular repetitivo, classifica-se esse sólido como amorfo. Por não apresentar uma estrutura cristalina ordenada, um IFA amorfo não apresenta padrões de difração tão nítidos quanto sólidos cristalinos, mas sim um padrão difuso, devido a desordem interna de sua estrutura molecular (Eckert, 2012; Hirata, 2021).

Dependendo das condições em que o sólido foi cristalizado, algumas substâncias podem apresentar estrutura cristalina variada, classificando-se em monocomponentes e multicomponentes. Os sólidos monocomponentes apresentam em sua estrutura cristalina apenas um tipo de substância, já os multicomponentes apresentam mais de uma substância em sua composição, tais como: solvatos, hidratos, sais, cocristais, sais solvatados ou hidratados, cocristais solvatados ou hidratados, sais de cocristais e sais de cocristais solvatados ou hidratados (Berry; Steed, 2017). Cada classificação pode apresentar mais de uma estrutura cristalina (polimorfismo), sendo que cada estrutura tende a apresentar diferentes solubilidades, estabilidade, características termodinâmicas, etc. (Brittain *et al.*, 2016).

Sólidos multicomponentes cristalizados dentro da mesma rede cristalina em suas formas não ionizadas são classificados como cocristais. Os sais apresentam os sólidos multicomponentes cristalizados em sua forma ionizada. Caso moléculas de solvente sejam cristalizadas junto ao sólido cristalino, tal forma sólida classifica-se como solvato, e se o solvente utilizado for a água, denomina-se hidrato (Berry; Steed, 2017).

A Figura 1 abaixo demonstra as possibilidades de formas sólidas multicomponentes que podem existir para um mesmo IFA.

Figura 1 – Esquema de possibilidades de diferentes formas sólidas multicomponentes



Fonte: Adaptado de Aitipamula *et al.* (2012).

No âmbito farmacêutico, o polimorfismo é um tema bastante evidente devido a possibilidade de as matérias-primas utilizadas para a manufatura de medicamentos apresentarem diferentes estruturas cristalinas, pois o mesmo IFA pode apresentar diferentes polimorfos com características físico-químicas distintas (Allesø *et al.*, 2008).

Propriedades como solubilidade, estabilidade, características farmacotécnicas e velocidade de dissolução são afetadas devido às diferentes interações intra e intermoleculares que ocorrem com formas polimórficas do mesmo IFA, onde tais interações são capazes de estabilizar conformações moleculares e influenciar nas propriedades descritas. Se tratando da mesma substância, hidratos ou solvatos podem apresentar diferenças significativas em suas propriedades físico-químicas, e são detectados facilmente através de análise térmica devido a cristalização dos solventes, que apresentam geralmente eventos de fusão diferentes em relação às formas não solvatadas ou com diferentes graus de solvatação (Berry; Steed, 2017; Brittain, 2011).

Assim, diferenças entre formas sólidas podem impactar desde o processamento até a biodisponibilidade do sólido farmacêutico, tornando-se um tema de evidência para a indústria farmacêutica e órgãos regulatórios (Cunha, 2016). A escolha da forma sólida mais adequada para um medicamento é de extrema

importância para superar problemas relacionados a solubilidade, biodisponibilidade, eficácia terapêutica do IFA e também problemas relacionados a sua estabilidade e tempo de prateleira (Censi; Martino, 2015). Por outro lado, transformações polimórficas podem gerar impactos negativos indesejáveis, como demonstrado no estudo de Newman e Wenslow de 2016, onde a forma III (mais estável) de um polimorfo do sulfato de Indinavir (Crixivan®) se transformou em forma I durante o processo de fabricação, sem que afetasse seu desempenho biológico, porém o monitoramento e identificação de transições polimórficas podem levar a atrasos na manufatura e aumento nos custos de produção, devido aos testes adicionais requeridos, gerando impacto negativo para a produção industrial.

Considerando fatores anteriormente descritos, a identificação e caracterização de formas sólidas se torna indispensável para avaliação criteriosa pela indústria farmacêutica e pelos pesquisadores, sendo mais utilizadas as seguintes técnicas de identificação/caracterização: difração de raio-X por pó (DRXP); microscopia eletrônica de varredura (MEV); análises térmicas por calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise térmica diferencial (DTA) e análise termogravimétrica (TGA); e técnicas espectrofotométricas como espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), espectroscopia Raman (Raman) e ressonância magnética nuclear (RMN) no estado sólido (Brittain *et al.*, 2016).

Consegue-se caracterizar a partir da técnica de difração de raios-X o grau de cristalinidade da amostra, distinguir fases cristalinas com diferentes estruturas cristalinas, parâmetros de cela, grupo espacial e forma molecular. É uma técnica capaz de analisar amostras em pó (policristais pulverizados) ou monocristais (Datta; Grant, 2004; Stephenson, 2000; Svergun, 1992).

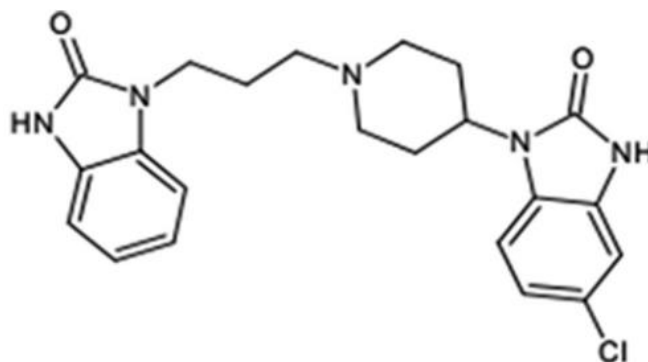
Através das análises térmicas são determinadas propriedades físico-químicas de uma substância em função da temperatura, sendo as técnicas mais utilizadas: DSC, onde é avaliada a energia liberada ou absorvida pela amostra em função de um material de referência conforme o aquecimento; e a termogravimetria (TG), que avalia a variação percentual de massa conforme a amostra é aquecida (Prado; Rocha, 2015).

FTIR e espectroscopia Raman são técnicas capazes de emitir espectros baseados nas vibrações moleculares, podendo oferecer informações sobre a estrutura e conformação molecular do sólido cristalino (Brittain *et al.*, 2016).

2.2 DOMPERIDONA

A domperidona (DOM), definida quimicamente como 1,3-diidro-5-cloro-1-(1-(3-(2,3-diidro-2-oxo-1*H*-benzimidazol-1-il)propil)-4-piperidinil)-2*H*-benzimidazol-2-ona é um IFA amplamente utilizado como antiemético para tratamento de náusea, vômitos e gastroparesia (Chaturvedi *et al.*, 2017). Sua estrutura química está demonstrada na Figura 2.

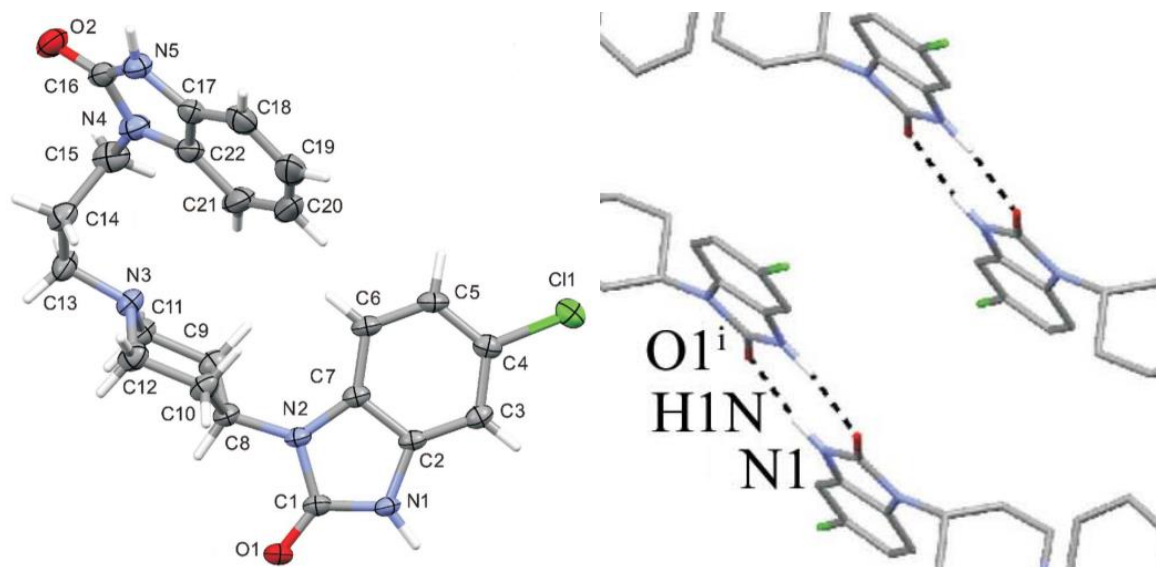
Figura 2 – Estrutura química da DOM



Fonte: Chaturvedi *et al.* (2017).

A estrutura cristalina da DOM na forma de base livre (monocomponente) foi elucidada através da técnica de difração de raios-X por monocristal (Bruni *et al.*, 2013). Seus parâmetros cristalográficos estão catalogados na *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC) com o ID 903316 (Bruni *et al.*, 2013) e sua estrutura cristalina está demonstrada na figura 3.

Figura 3 – Estrutura cristalina da DOM monocomponente e representação simples das ligações de hidrogênio ocorrentes no cristal. Representação dos átomos: vermelho = oxigênio (O); verde = cloro (Cl); cinza = carbono (C); cinza claro = hidrogênio (H); lilás = nitrogênio (N).



Fonte: Bruni *et al.*, 2013.

Além da DOM base livre, a literatura também apresenta outras estruturas cristalinas elucidadas e disponíveis na base CCDC, como o maleato de domperidona hidratado, forma essa que também se encontra disponível no mercado farmacêutico atual (Vyas *et al.*, 1999). O quadro 1 apresenta todas as estruturas catalogadas no CCDC até o presente momento.

Quadro 1 - Estruturas relacionadas a DOM catalogadas no CCDC.

Código CCDC	Nome	Autor(es)
ZOLCUC	Domperidone nicotinate hydrate	S.K.Nechipadappu, D.Swain
ZOLDAJ	Domperidone nicotinate hydrate	S.K.Nechipadappu, D.Swain
ZOLDEN	Domperidone mandelate hydrate	S.K.Nechipadappu, D.Swain
ZOLDIR	Domperidone mandelate dihydrate	S.K.Nechipadappu, D.Swain
ZOLDOX	Domperidone mandelate	S.K.Nechipadappu, D.Swain
ZOLDUD	Domperidone salicylate hydrate	S.K.Nechipadappu, D.Swain
ZOLFAL	Domperidone orotate	S.K.Nechipadappu, D.Swain
ZOLFEP	Domperidone aspirin	S.K.Nechipadappu, D.Swain
AGACOE	domperidone acetate dihydrate	S.K.Nechipadappu, A.V.S.D.Surampudi, S.Ramakrishna
AGAKOM	bis(domperidone) oxalate unknown solvate pentahydrate	S.K.Nechipadappu, A.V.S.D.Surampudi, S.Ramakrishna
BEQJUC	Domperidone maleate hydrate	K.Vyas, J.Moses Babu, G.Om Reddy
ELEXOL	domperidone nitrate hydrate	B.Sridhar

Quadro 1 - Estruturas relacionadas a DOM catalogadas no CCDC.

(conclusão)

Código CCDC	Nome	Autor(es)
ELEXUR	domperidone chloride monohydrate methanol solvate	B.Sridhar
ELEYAY	domperidone methyl sulfate hemihydrate	B.Sridhar
ELEYEC	domperidone nitrate nitric acid hemihydrate	B.Sridhar
OFILEW	Domperidone	G.Bruni, M.Maietta, F.Scotti, L.Maggi, M.Bini, S.Ferrari, D.Capsoni, M.Boiocchi, V.Berbenni, C.Milanese, A.Girella, A.Marini

Fonte: Banco de dados CCDC.

O IFA monocomponente possui um peso molecular de 425,9 g mol⁻¹, pKa 7,9, logP 3,9, ponto de fusão em 242,5 °C e caracteriza-se como derivado do benzimidazol, atuando como antagonista de receptores de dopamina (D2) no cérebro e no sistema gastrointestinal, sendo uma base fraca com baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade, classificada como classe 2 no SCB (Enteshari; Varshosaz, 2018; Wandenberk *et al.*, 1975; NCBI, 2024).

A solubilidade da DOM em água é dependente do pH, onde a 37 °C sua solubilidade é de 0,0045 mg/mL⁻¹ por 100 mL em pH 7,0, enquanto em pH 1,0 apresenta 56,68 mg/mL⁻¹, sendo assim um fármaco erratically absorvido pelo estômago, acarretando problemas de dissolução e biodisponibilidade após seu uso via oral (Bruni *et al.*, 2013). Seu pico de concentração plasmática é obtido de 10 a 30 minutos após administração oral ou intramuscular, sendo que apresenta biodisponibilidade de aproximadamente 90% quando administrada pela via intramuscular. Já pela via oral, apresenta biodisponibilidade de aproximadamente 13 a 17%, provavelmente devido a sua classificação biofarmacêutica (classe 2), metabolismo de primeira passagem no fígado e metabolismo intestinal (Brogden *et al.*, 1982).

Sua biodisponibilidade oral pode ser ainda menor, caso o fármaco seja administrado em jejum, como comumente prescrito ou quando coadministrado com medicamentos antiácidos que aumentam o pH estomacal (Bruni *et al.*, 2013).

Para que ocorra o aumento da biodisponibilidade e taxa de dissolução do IFA, foram utilizadas diversas técnicas como a granulação por *Hot Melt*, nanopartículas lipídicas, complexos com ciclodextrinas, dispersão sólida, comprimidos orodispersíveis (Enteshari; Varshosaz, 2018) e obtenção de sais de DOM (Vyas *et al.*, 1999).

Formas salinas de sólidos farmacêuticos são comumente utilizadas em medicamentos comercializados, pois apresentam vantagens como melhor absorção, solubilidade e estabilidade quando comparada a base livre, onde a DOM apresenta um pKa de 7,9 e, segundo a regra do delta pKa (duas moléculas com diferença de pKa maior do que 3,0 tendem a formar sais), ácidos carboxílicos comuns com pKa inferior a 4,9 devem formar sais com o IFA, como no caso do ácido maleico, que forma o maleato de DOM hidratado (Bruni *et al.*, 2013).

Portanto, a obtenção de sais de DOM é uma alternativa inteligente frente aos problemas apresentados na administração deste IFA. Das formas salinas da DOM, o maleato de DOM hidratado, forma que apresenta maior solubilidade e biodisponibilidade que o IFA em sua base livre, onde embora difundida no âmbito farmacêutico a utilização de formas salinas de IFAs com ácido maleico, a administração repetida do ácido pode apresentar riscos à saúde do indivíduo que realiza seu uso crônico do ácido maleico (Al-Bander *et al.*, 1982; Bruni *et al.*, 2013).

O succinato de DOM, um sal do IFA com o ácido succínico na proporção de 1:1 mol/mol, apresentou melhoras na solubilidade e dissolução em água comparado ao IFA em base livre e ao maleato de DOM hidratado, o que pode resultar na melhora da biodisponibilidade *in vivo* independente do pH. Além disso, possui uma menor toxicidade, prevenindo contra os efeitos do uso crônico e repetido do ácido maleico (Bruni *et al.*, 2013). Até o momento, não há estrutura catalogada para o succinato de DOM na base CCDC.

Atualmente, a DOM se encontra disponível no Brasil para uso oral com dosagem de 10 mg nas formas de comprimidos convencionais. Além disso, formulações orodispersíveis de 10mg estão disponíveis em alguns países da Europa. DOM também se encontra disponível na dosagem de 1mg/mL na forma de suspensão,

e em alguns países como o Japão, se encontra disponível pela via retal, na forma de supositórios de 10 mg (Reddymasu; Soyka; Mccallum, 2007; Medicines Agency, 2014).

Existem métodos descritos na literatura para a determinação e doseamento da DOM, como a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com coluna de fase reversa, cromatografia em camada delgada (CCD), voltametria de pulso diferencial (VPD) e também por método espectrofotométrico na região do UV/visível (Afzal, Et Al, 2021; Wahdan; El-Ghany, 2005).

2.3 COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

As formas farmacêuticas sólidas mais amplamente utilizadas e aceitas pelo público são as cápsulas e comprimidos. Porém, tais formas apresentam algumas desvantagens frente aos pacientes que possuem dificuldades de deglutição, como os geriátricos, pediátricos e pacientes com disfagia, entre outros. Assim, os CODs vêm se mostrando uma forma farmacêutica promissora e de interesse da indústria (Pawar, 2014).

Os CODs, também conhecidos como comprimidos de desintegração oral ou comprimidos de rápida desintegração, são formas farmacêuticas capazes de se desintegrar em poucos segundos quando entram em contato com superfície da língua, sem a necessidade da administração de água (Lemos, 2010).

A seguir são descritas vantagens e aplicações apresentadas pelos CODs:

- Terapia de rápida intervenção (Naik, 2012);
- Maior biodisponibilidade, pois os CODs podem promover absorção bucal, no esôfago e na faringe, através da saliva em direção ao estômago (Naik, 2012);
- Fácil administração em pacientes com a deglutição prejudicada, como idosos, vítimas de derrame, pacientes acamados, pacientes afetados por falência renal, além de pacientes que se recusam a engolir, como pediátricos e indivíduos com retardo mental (Hirani; Rathod; Vadalía, 2009);
- Sabor amargo pode ser mascarado com a adição de flavorizantes e adoçantes, resultando em um sabor agradável principalmente para pacientes pediátricos (Sahoo *et al*, 2010);

- A absorção pré-gástrica pode resultar em uma melhora na biodisponibilidade, resultando em uma redução na dosagem e melhora na performance clínica reduzindo efeitos adversos. (Naik, 2012);
- Possui resistência suficiente para suportar a produção e manuseio pós-fabricação (Hirani; Rathod; Vadalia, 2009);
- Não requer água para administração oral, pois se desintegra rapidamente na cavidade bucal (Abay; Ugurlu, 2015);
- Maior precisão na dose quando comparado a formulações líquidas (Hirani; Rathod; Vadalia, 2009)

Entretanto, alguns critérios devem ser atendidos para a produção de CODs (Naik, 2012; Garg; Gupta, 2013; Sahoo *et al*, 2010):

- O COD deve apresentar o mínimo ou nenhum resíduo na região bucal após sua administração (Naik, 2012);
 - No caso de CODs produzidos via compressão direta o IFA deve apresentar boas propriedades de compressibilidade (Garg; Gupta, 2013).
 - Tecnologias para melhora do sabor devem ser adotadas para fármacos que possuem sabor amargo (Naik, 2012);
 - Sua desintegração na região bucal deve ocorrer em questão de segundos (Naik, 2012);
 - As propriedades do IFA e dos excipientes não devem afetar o COD, devendo ser compatíveis quimicamente e não apresentar interações funcionais entre si, para que não seja comprometida a segurança, eficácia e estabilidade do COD (Naik, 2012);
 - Controle do tamanho de partícula (Garg; Gupta, 2013);
 - Apresentar apropriada quantidade de desintegrantes na composição da formulação, ou excipientes altamente solúveis em água (Sahoo *et al*, 2010);
 - Deve demonstrar baixa sensibilidade a fatores como umidade e temperatura (Naik, 2012);
- Ter força mecânica suficiente e apresentar um bom design de embalagem (Naik, 2012).

Os CODs apresentam propriedades de desintegração rápida, fator esse que se dá através de alguns mecanismos de ação. A água deve chegar rapidamente na matriz do comprimido para que ocorra a rápida desintegração e dissolução

instantânea do COD. Para isso, deve-se incorporar apropriadamente na formulação do comprimido um agente desintegrante ou excipientes altamente solúveis em água (Sahoo, 2010).

Existem alguns mecanismos sob os quais o comprimido é quebrado em partículas menores, subsequentemente resultando em uma solução ou suspensão do fármaco. Os mecanismos ocorrem por reação química, ação da capilaridade e alto grau de intumescimento dos desintegrantes (Sahoo, 2010).

Devido aos CODs apresentarem diferentes propriedades e características entre si, existem vários métodos para a produção de CODs, os quais influenciam a resistência mecânica dos comprimidos, conferindo-lhes diferentes propriedades quanto à facilidade de deglutição, biodisponibilidade, desintegração, estabilidade e grau de palatabilidade. (Thakur; Kashi, 2011). O quadro 2 abaixo apresenta os principais métodos empregados para a produção de CODs:

Quadro 2 - Exemplos de métodos empregados na produção de CODs.

Princípio	Método (processo)
Compressão	Convencional <i>Cotton candy</i> <i>Spray drying</i>
Liofilização	liofilização
Moldagem	Compressão Aquecimento Evaporação a vácuo
Extrusão	Extrusão

Fonte: Adaptado de Lemos, 2010.

Existem diversas classes terapêuticas viáveis para a implementação do COD como veículo, pois muitas delas necessitam que o IFA chegue rapidamente no seu pico de concentração plasmática para uma resposta farmacológica rápida, como no caso de pacientes neurolépticos (Siddiqui *et al.*, 2010; Panigrahi, Behera, 2010).

O quadro 3 apresenta fármacos candidatos a serem veiculados em CODs.

Quadro 3 - Exemplos de IFAs candidatos a serem veiculados em CODs.

Classe terapêutica	Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs)
Analgésicos e AINEs	Rofecoxib, ibuprofeno, paracetamol, piroxicam, nimesulida, diflunisal, etodolac, flurbiprofeno, indometacina, ácido mefenâmico, naproxeno, sulindac, fenilbutazona, tramadol, codeína, morfina, dextropropoxifeno
Anti-histamínicos	Loratadina, cetirizina HCl, difenidramina, cinarizina, ciproheptadina HCl, dimenidrato, flunarizina HCl
Antieméticos	Metoclopramida, ondansetrona, domperidona.
Antiepilépticos/ Anticonvulsivantes	Lamotrigina, carbamazepina, clonazepam, oxcarbazepina, fenitoína, primidona, ácido valpróico
Antifúngicos	Anfotericina, clotrimazol, fluconazol, griseofulvina, clotrimazol, fluconazol, cetoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina HCl.
Antiparkinsonianos	Selegilina, mesilato de bromocriptina
Agentes anti-hipertensivos	Atenolol, amlodipina, carvedilol, diltiazem HCl, felodipina, minoxidil, nifedipina, nimodipina, prazosina HCl.
Antipsicóticos	Olanzapina, risperidona, clonazepam, clozapina
Ansiolíticos	Alprazolam, bromazepam, clobazam, diazepam, flurazepam, clordiazepóxido.
Hipnóticos	Zolpidem, lorazepam, clonazepam
Hormônios sexuais	Testosterona, estradiol, progesterona, citrato de clomifeno, danazol, etinilestradiol, acetato de medroxiprogesterona, metiltestosterona, noretisterona, norgestrel, estanozolol, tibolona, estrógenos conjugados.
Agentes nutricionais	Vitamina A, Vitamina B2, Vitamina D, vitamina E, Vitamina K, alguns nutracêuticos

Fonte: (Adaptado de Siddiqui, *et al.*(2010); Panigrahi; Behera (2010).

A DOM quando administrada via oral, passa por um extensivo metabolismo (gástrico e hepático) de primeira passagem, resultando em uma baixa biodisponibilidade (15%), podendo não alcançar seu efeito terapêutico (Tripathi, 2008).

O estudo de Patra e colaboradores (2010) visou desenvolver uma formulação de COD contendo DOM na forma de base livre através do método de compressão direta, onde os comprimidos foram caracterizados em vários parâmetros como peso, dureza, friabilidade, uniformidade de conteúdo, dissolução e desintegração *in vitro* e também molhabilidade. Dentre as diversas formulações propostas, a formulação que apresentou melhores resultados frente aos parâmetros analisados continha 6% de crospovidona, comprovando a efetividade de super desintegrantes em comprimidos orodispersíveis. A ordem de efetividade dos desintegrantes estudados foi crospovidona > croscarmelose de sódio > amido glicolato de sódio (Patra *et al.*, 2010).

A patente de invenção de Didier Berthoumieu e Jean-Francois (2007) também desenvolveu CODs de DOM base livre contendo a seguinte composição em peso: um máximo de 15% de uma substância terapeuticamente ativa, de dose baixa; de 55% a 70% de manitol com tamanho de partícula entre 30 e 300 µm; pelo menos 2% de maltodextrina; de 3,5 a 8% de croscarmelose sódica; de 10% a 20% de celulose microcristalina; de 0,5% a 1,5% de estearato de magnésio; de 1% a 5% de aromatizante(s) e adoçante(s).

2.3.1 MÉTODOS PARA CONTROLE DE QUALIDADE EM COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

Diversos ensaios para garantir o controle de qualidade em CODs podem ser aplicados para assegurar a integridade geral e segurança do comprimido, sendo descritos: mostra a aplicação dos seguintes ensaios de controle de qualidade para avaliação de CODs:

- Aparência geral: aspecto geral do comprimido, onde sua identidade visual e estética são essenciais para a aceitação do consumidor, além do tamanho do comprimido, forma, cor, presença ou ausência de odor, gosto, textura da superfície, consistência e rotulagem (Divate *et al.*, 2011).

- Tamanho e forma: o tamanho e forma do comprimido pode ser dimensionalmente descrito, monitorado e controlado (Divate *et al*, 2011).
- Espessura do comprimido: a espessura é uma característica importante na questão da reprodutibilidade da aparência, onde alguns equipamentos utilizam a espessura uniforme de comprimidos como mecanismo de contagem (Divate *et al*, 2011).
- Variação de peso: utilizam-se 20 comprimidos aleatoriamente selecionados e individualmente pesados para estudo da variação de peso, seguindo os parâmetros farmacopeicos para comprimidos convencionais (Nawale, Mohite, 2013).
- Dureza: a dureza é definida conforme a força aplicada através do diâmetro do comprimido em função de quebrá-lo. A resistência do comprimido em relação a fenômenos como abrasão e lascamento dependem da dureza, importante também para integridade no transporte e armazenamento do COD (Pawar *et al*). Não há um valor específico em relação a dureza de CODs, porém os comprimidos devem se desintegrar rapidamente na boca e serem resistentes à manipulação;
- Friabilidade: o ensaio consiste na exposição dos comprimidos a situações de estresse físico com o propósito de avaliar sua resistência perante atritos e colisões, sendo este ensaio recomendável somente para CODs obtidos por compressão ou moldagem. A friabilidade de CODs deve ser inferior a 1%, afim de garantir a integridade mecânica adequada (Aljimaee, 2015);
- Tempo de molhagem: se relaciona com o ângulo de contato, onde o tempo de molhagem deve ser medido para auxiliar nas propriedades de desintegração dos comprimidos. Para isso, posiciona-se um pedaço de papel absorvente dobrado duas vezes e colocado em uma placa de Petri (6,5cm de diâmetro) com 6mL de água, medindo o tempo da molhagem completa (Hirani, Rathod, Vadalía, 2009).
- Proporção de absorção de água: dobra-se um pedaço de papel absorvente em duas vezes e o posiciona em uma pequena placa de Petri contendo 6mL de água. Após, coloca-se um comprimido sobre a superfície do papel e determina-se o tempo até a completa molhagem (Pawar *et al*). A proporção de água absorvida é definida pela equação:

$$R = \frac{100 \times (P_a - P_b)}{P_b}$$

P_a = peso do comprimido após a absorção de água.

P_b = peso do comprimido antes da absorção de água

- Tempo de dispersão: coloca-se um comprimido orodispersível em um béquer contendo 50 mL de tampão Soreson de pH 6,8, agitando até a completa desintegração. Considera-se uma dispersão ideal caso ocorra de a dispersão completa passar através de um tamis com abertura nominal de malha 710 um sem deixar resíduo na malha (Divate *et al*, 2011).
- Teste de desintegração: Essencial para garantir a segurança e eficácia de comprimidos, especialmente os CODs, pois o ensaio monitora o tempo em que o comprimido se desintegra em partículas menores, simulando as condições do trato gastrointestinal, em um meio aquoso a $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ (Nawale, Mohite, 2013). Utiliza-se um desintegrador que submerge o comprimido repetidamente para verificar sua desintegração completa dentro de um tempo especificado; (Divate *et al*, 2011).
- Teste de dissolução: O desenvolvimento de métodos de dissolução para CODs é comparável a abordagem usada para comprimidos convencionais, praticamente idêntico. Sugere-se para a realização do teste o uso de pás e rotação de 50 rpm (Hirani; Rathod; Vadalia, 2009).

2.4 VALIDAÇÃO ANALÍTICA

A validação analítica é um processo laboratorial e documental de extrema importância para garantir que os resultados obtidos através dos experimentos sejam confiáveis e que atendam a finalidade proposta. Órgãos regulamentadores disponibilizam guias para validação de métodos analíticos, como o Food and Drug Administration (FDA) e International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). No Brasil, a

ANVISA e o INMETRO disponibilizam a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017 e documentos normativos como o DOQ-CGCRE-008, que dispõe instruções sobre a validação de métodos analíticos (Brasil, 2017; INMETRO 2020). Os documentos citados estão alinhados com as diretrizes internacionais do International Council for Harmonisation (ICH) e da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, apresentando os parâmetros necessários para que a validação do método analítico seja atingida, sendo eles: seletividade, linearidade, precisão, exatidão, limite de detecção, limite de quantificação e robustez (Brasil, 2017; INMETRO, 2020; ICH, 2023; FDA, 2024).

A seletividade de um método analítico é demonstrada pela sua habilidade em identificar ou quantificar o analito alvo com precisão, mesmo quando outros componentes, como impurezas, diluentes ou elementos da matriz, estão presentes na amostra (Brasil, 2017; ICH, 2023). A especificidade e a seletividade estão diretamente ligadas ao evento de detecção: um método que gera resposta apenas para um analito é considerado específico, enquanto um método que responde a vários analitos, mas é capaz de distinguir a resposta de cada um, é chamado seletivo (Rodrigues, 2011).

A linearidade, por sua vez, avalia se há uma relação proporcional entre a concentração do analito e a resposta gerada pelo método. Para a construção da faixa de trabalho, deve-se utilizar no mínimo cinco soluções de concentrações distintas do analito. Cada ponto dentro dessa faixa precisa ser testado, ao menos, três vezes. Assim, a linearidade é determinada por meio da análise dos dados de cada ponto avaliado na curva (Brasil, 2017) A faixa de um método analítico é o intervalo entre os níveis superior e inferior que foram demonstrados como determináveis com precisão, exatidão e linearidade, utilizando o método (Bhardwaj; Dwivedi; Agarwal, 2015).

A precisão de um método reflete a consistência dos resultados obtidos em amostras analisadas de acordo com o procedimento estabelecido. Ela pode ser dividida em repetibilidade, precisão intermediária e reprodutibilidade (Brasil, 2017). A repetibilidade indica a variação das medições quando o método é repetido sob as mesmas condições (mesmo equipamento, operador e dia). Já a precisão intermediária considera variações em diferentes dias, operadores ou equipamentos. Por fim, a reprodutibilidade examina a consistência dos resultados entre laboratórios diferentes (ICH, 2023).

A exatidão de um método analítico é definida pela proximidade dos resultados obtidos em relação a um valor verdadeiro ou aceito. Para validá-la, recomenda-se realizar ao menos nove determinações em concentrações representativas, cobrindo três níveis diferentes: baixo, médio e alto. Cada nível deve ser analisado com três réplicas (Brasil, 2017). Vários procedimentos podem ser utilizados para demonstrar a exatidão de um método analítico. A escolha pode depender do tipo de amostra, da técnica analítica, da disponibilidade de materiais de referência ou de métodos de referência (Marson *et al*, 2020).

O limite de detecção (LD) se refere à menor quantidade de analito que pode ser detectada, ainda que não necessariamente quantificada, sob as condições de análise aplicadas. Ele pode ser determinado de forma visual, pela razão sinal-ruído, pela avaliação do branco ou utilizando parâmetros da curva de calibração, sempre considerando as particularidades do método empregado (Brasil, 2017).

O limite de quantificação (LQ) representa a menor concentração de analito que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis, de acordo com as condições estabelecidas, devendo ser compatível com os limites estipulados para impurezas (Brasil, 2017).

Por fim, a robustez indica a capacidade do método analítico de permanecer confiável mesmo com pequenas variações nas condições experimentais, em cromatografia podem ser pH, composição da fase móvel, temperatura e configurações instrumentais, etc (Bhardwaj, Dwivedi, Agarwal, 2015). Se houver sensibilidade a essas mudanças, medidas preventivas devem ser detalhadas no método analítico para garantir a confiabilidade dos resultados (Brasil, 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e caracterizar novas formas sólidas de DOM e avaliar sua performance quando veiculadas em CODs.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Obter pelo menos uma forma sólida da DOM diferente da base livre comercializada (obter um sal ou cocrystal);

b) Realizar estudos de caracterização em formas sólidas de DOM utilizando técnicas de DRXP, DSC, TGA e FTIR;

c) Validar metodologia analítica para aplicação em ensaio de dissolução do IFA nos CODs;

d) Desenvolver uma formulação orodispersível contendo a(s) nova(s) forma(s) sólida(s) da DOM;

e) Realizar ensaios de dissolução nos CODs produzidos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS FORMAS SÓLIDAS

4.1.1 Obtenção de diferentes formas sólidas

Os coformadores utilizados foram disponibilizados pelo laboratório Núcleo de Controle de Qualidade da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alfenas-MG (NCQ/FCF-UNIFAL-MG). O IFA DOM foi generosamente doado pela Cimed Indústria de Medicamentos LTDA.

Para seleção dos coformadores utilizados, considerou-se inicialmente o pKa da DOM (7,9) e a regra do delta pKa. Assim, foram realizadas tentativas de obtenção de sais e cocrystalis de DOM baseando-se inicialmente em dados de pKa do IFA e de coformadores propostos para a realização do *screening* (Asim, 2013; Cerreia; Vioglio *et al.*, 2017; Domingos *et al.*, 2015). Além disso, utilizou-se o banco de dados da *Cambridge Structural Database* (CSD) e sua ferramenta de predição de compatibilidade entre IFAs e coformadores (Cambridge Crystallographic Data Centre), baseada em possibilidades de formação de sítions supramoleculares, onde obteve-se um quadro com os resultados de compatibilidade de diversos coformadores perante o IFA. Após a obtenção dos dados, foram amostrados todos os coformadores que apresentaram propensão para a formação de uma nova forma sólida com o IFA dentre os disponíveis no laboratório. Os coformadores utilizados estão descritos a seguir:

Ácido maleico Sigma-Aldrich® (São Paulo, SP), ácido DL-mandélico Êxodo Científica® (Sumaré, SP), biotina ACS Científica® (Sumaré, SP), fenilalanina Vetec Química Fina® (Rio de Janeiro, RJ), hidroquinona Sigma-Aldrich® (São Paulo, SP), L-arginina Isofar® (Duque de Caxias, RJ), L-glutamina Sigma -Aldrich® (São Paulo, SP), L-tirosina Synth® (Diadema, SP), L-triptofano ACS Científica® (Sumaré, SP), propilparabeno Êxodo Científica® (Sumaré, SP), riboflavina Êxodo Científica® (Sumaré, SP) e sacarina Fluka/Sigma-Aldrich® (São Paulo, SP).

Na sequência, foi realizada a triagem para tentativas de obtenção de sais e cocrystalis farmacêuticos de DOM com os coformadores amostrados, empregando o método de síntese mecanoquímica (ou moagem) assistida por água. Para tal, 1 mmol

do IFA foi misturado com 1 mmol dos coformadores amostrados, com adição de 0,5 mL de água para cada 1 mmol de IFA e coformador. A mistura foi triturada por 60 minutos em gral e pistilo de ágata. Na tabela 1 abaixo, estão os dados do IFA e dos coformadores amostrados.

Tabela 1 - DOM e coformadores na proporção molar 1:1 utilizados na síntese mecanoquímica com adição de água.

IFA e coformador	Peso Molecular	pKa(s)
DOM	425,91 g/mol	7,9
Ácido Maleico	116,1 g/mol	pKa1 = 1,94, pKa 2 = 6,22
Ácido DL-mandélico	152,14 g/mol	3,41
Biotina	244,31 g/mol	4,5
Fenilalanina	165,19 g/mol	pKa 1 = 1,83, pKa 2 = 9,13
Hidroquinona	110,11 g/mol	9,96
L-Arginina	174,2 g/mol	2,24
L-Glutationa	307,32 g/mol	pKa 1 = 1,94, pKa2 = 9,22
L-Tirosina	204,23 g/mol	pKa 1 = 2,06, pKa2 = 9,145
L-Triptofano	204,23 g/mol	2,38
Propilparabeno	180,2 g/mol	8,5
Riboflavina	376,36 g/mol	10,2
Sacarina	183,18 g/mol	1,31

Fonte: do autor.

Após realizada a síntese mecanoquímica assistida por água para cada uma das misturas, os produtos foram analisados por DRXP, DSC, TG e FTIR para uma caracterização completa.

4.1.3 Difração de raios-X por pó (DRXP)

As amostras foram colocadas individualmente sobre lâmina de vidro e inseridas no suporte de amostra do difratômetro. As análises foram realizadas em difratômetro de pó da marca Rigaku®, modelo Ultima IV, fabricado pela Rigaku Corporation®,

empresa sediada no Japão. O difratômetro de pó utilizado apresenta geometria θ - 2θ , com detector de cintilação e radiação monocromatizada por grafite proveniente de um tubo selado de Cu ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54187 \text{ \AA}$). As varreduras foram realizadas entre o intervalo de 3 a $35^\circ 2\theta$, de modo contínuo, à temperatura ambiente, corrente de 30 mA , tensão de 40 kV e velocidade de varredura de $1^\circ 2\theta/\text{min}$.

4.1.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) E Termogravimetria (TG)

Nas análises por DSC, pequenas quantidades das amostras ($2,0$ a $5,0 \text{ mg}$) foram pesadas e analisadas em cadinhos de alumínio abertos sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL min^{-1}) com razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ na faixa de aquecimento de 40 a $300 \text{ }^\circ\text{C}$. As análises por DSC foram realizadas em Calorímetro DSC NETZSCH®, modelo Sirius 3500, fabricado pela NETZSCH-Gerätebau GmbH, empresa com sede na Alemanha.

As análises por TG foram executadas em Calorímetro TA Instruments®, modelo Q20 e Termobalança TA Instruments®, modelo Q600, ambos equipamentos fabricados pela TA Instruments, subsidiária da Waters Corporation, sediada nos Estados Unidos, onde as amostras (aproximadamente $10,0 \text{ mg}$) foram pesadas em cadinhos de alumina e colocadas sob atmosfera dinâmica de ar sintético ($100 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) com razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até $1000 \text{ }^\circ\text{C}$.

4.1.4 Espectroscopia De Infravermelho (FTIR)

As análises foram realizadas utilizando um espectrofotômetro de infravermelho por transformada de Fourier da marca Shimadzu®, modelo Affinity-1, fabricado pela Shimadzu Corporation, com sede no Japão. Os dados foram coletados por reflectância total atenuada (ATR), a temperatura ambiente, na região do infravermelho entre 3500 - 500-cm^{-1} , no modo transmitância, com resolução de $4,0 \text{ cm}^{-1}$ e 32 scans.

4.2 VALIDAÇÃO ANALÍTICA

Inicialmente, o método analítico descrito por AFZAL e colaboradores (2021) foi testado e posteriormente adaptado. Após diversos testes, o método analítico citado

não apresentou parâmetros cromatográficos (pratos teóricos, fator de capacidade, tempo de retenção e resolução). Dessa forma, foi desenvolvido um método que atendesse os parâmetros cromatográficos adequados a partir das condições descritas por AFZAL e colaboradores (2021). Os parâmetros definidos para o método foram: coluna C18 (250mm x 4,6mm, 5µm), temperatura de 30°C, fluxo de 1ml/min e sistema isocrático usando uma fase móvel composta por ácido o-fosfórico 0,1% (v/v) pH 3,0 e acetonitrila, na proporção 70:30 v/v e comprimento de onda 210 nm.

A metodologia analítica por HPLC a ser empregada nos estudos de dissolução foi então validada de acordo com a resolução RDC nº166, de 24 de julho de 2017 (BRASIL, 2017) e o documento do ICH (ICH, 2005).

4.2.1 Seletividade

A seletividade do presente método analítico foi avaliada com base nos excipientes que irão compor a formulação orodispersível (placebo) e os coformadores utilizados na obtenção das novas formas sólidas de DOM, onde a lista completa das substâncias e/ou associações com o IFA se encontram na tabela 2.

Tabela 2 - Quantidade em mg e porcentagem das substâncias e suas combinações utilizadas no ensaio de seletividade.

(continua)

Associação	Quantidade (mg) de DOM	Quantidade (mg) de placebo	Quantidade (mg) coformador (massa contendo quantidade equimolar em relação a 10 mg de DOM)
DOM	10 mg	-	-
Placebo	-	300 mg	-
DOM + Placebo	10 mg	290 mg	-

Tabela 2 - Quantidade em mg e porcentagem das substâncias e suas combinações utilizadas no ensaio de seletividade.

(conclusão)

Associação	Quantidade (mg) de DOM	Quantidade (mg) de placebo	Quantidade (mg) coformador (massa contendo quantidade equimolar em relação a 10 mg de DOM)
DOM + Placebo + Ácido Maleico	10 mg	286,5 mg	3,5 mg
DOM + Placebo + Ácido Mandélico	10 mg	287,3 mg	2,7 mg
DOM + Placebo + Hidroquinona	10 mg	287,5 mg	2,5 mg
DOM + Placebo + Sacarina	10 mg	285,8 mg	4,2 mg

Fonte: do autor.

Embora a formulação ainda não tenha sido definida durante os estudos de validação, todos os possíveis excipientes que irão compor o placebo foram testados, e a quantidade (mg) de cada substância foi determinada através da porcentagem aproximada de cada excipiente que irá compor a formulação. A tabela 3 mostra a quantidade em mg e porcentagem de cada excipiente que compõe o placebo, baseado em uma unidade de comprimido (300 mg).

Tabela 3 - Quantidade utilizada de cada excipiente que compõe o placebo.

Formas sólidas de DOM	Quantidade (mg)	Quantidade (%)
Amido glicolato de sódio	15 mg	5%
Croscarmelos sódica	7,5 mg	2,50%
Lauril sulfato de sódio	4,5 mg	1,50%
Talco	15 mg	5%
Celulose microcristalina	45mg	15%
Estearato de Magnésio	3mg	1%
Manitol	200 mg	qsp.

Fonte: do autor.

Para cada uma das soluções preparadas, primeiramente os sólidos pesados foram transferidos para um balão de 100mL, completados com fase móvel, colocados no banho ultrassônico por 5 minutos e posteriormente filtrados com papel de filtro qualitativo. Alíquotas de 2,5 mL da solução filtrada foram transferidas para um balão de 25 mL, tendo uma concentração final de DOM de 10 ug/mL. Esse preparo foi realizado para cada uma das combinações e substâncias isoladas testadas. As corridas para cada uma das associações de IFA, coformador e placebo foram realizadas em triplicata utilizando as condições cromatográficas definidas no presente método. Para a pesagem dos coformadores, foi considerada a proporção molar de 1:1 com o IFA, sendo a mesma proporção utilizada na obtenção de cada uma das formas sólidas.

4.2.2 Linearidade

O ensaio de linearidade foi conduzido através da preparação das amostras em triplicatas nas concentrações de 1µg/mL, 2 µg/mL, 3 µg/mL, 4 µg/mL, 5 µg/mL, 6µg/mL, 7 µg/mL e 8 µg/mL, faixa linear ampla determinada para aplicação nos ensaios de dissolução. Para avaliação dos resultados foi utilizado o coeficiente de correlação (r^2), teste de Cochran e método dos mínimos quadrados, utilizando análise de confiabilidade da reta através através teste F, análise de variância e análise de resíduos para verificação da homoscedasticidade.

4.2.3 Precisão e Exatidão

Para verificar a precisão do método no nível de repetibilidade, foi calculado o desvio padrão relativo em cada concentração testada (1µg/mL, 5 µg/mL e 8µg/mL). Para a análise da precisão intermediária, o experimento foi repetido em dias distintos por diferentes analistas, empregando o mesmo equipamento. Além disso, testes estatísticos foram realizados para confirmar a precisão intermediária do método analítico, incluindo o teste F para avaliação da variância entre os níveis de concentração e o teste T para comparar a semelhança estatística dos resultados obtidos.

O parâmetro exatidão foi determinado através da adição de DOM no placebo e avaliação de sua recuperação em três diferentes concentrações, através da calibração com o padrão de DOM na concentração média. Assim, a faixa de recuperação em cada nível de concentração pode ser obtido através da equação:

$$\text{Recuperação (\%)} = \frac{[\text{Concentração experimental}]}{[\text{Concentração teórica}]} \times 100$$

4.2.4 Robustez

Parâmetro obtido através da aplicação o método de Youden (1975), o qual avalia sete variáveis potencialmente capazes de afetar os resultados da análise. A metodologia envolve a realização de oito experimentos distintos, conforme demonstrado no Quadro 1:

Quadro 4 - Variáveis estudadas no estudo de robustez.

Variável	Condições nominais (Letras maiúsculas)	Condições alternativas (Letras minúsculas)	Condição experimental							
			1	2	3	4	5	6	7	8
Fluxo da fase móvel	1,0ml/min (A)	0,8ml/min (a)	A	A	A	A	a	a	a	a
Proporção de solvente na fase móvel	30:70 (ác. fosfórico:actonitrila) (B)	40:60 (ác. fosfórico:acetonitrila) (b)	B	B	b	b	B	B	b	b
Marca da coluna	Agilent (C)	Phenomenex (c)	C	c	C	c	C	c	C	c
Temperatura pH da fase móvel	30°C (D)	25°C (d)	D	D	d	d	d	d	D	D
Comprimento de onda	2,2(E)	3,0 (e)	E	e	E	e	e	E	e	E
Filtro de	210 (F)	212 (f)	F	f	f	F	F	f	f	F
Filtro de	Hidrofílico PTFE	Nylon 0,45µm (g)	G	g	g	G	g	G	G	g

seringa	0,45µm (G)
---------	------------

Fonte: do autor.

O efeito de cada variável estudada pode ser calculado através do cálculo da exatidão de cada experimento realizado, onde caso a diferença for maior do que o critério desvio padrão multiplicado por raiz quadrada de dois, a variável tem efeito significativo (INMETRO, 2016). A equação demonstra o cálculo da exatidão (%)

$$\text{exatidão (\%)} = \frac{[\text{Concentração experimental}]}{[\text{Concentração teórica}]} \times 100\%$$

4.2.5 Limites de quantificação e detecção

O limite de quantificação foi determinado com base no desvio padrão residual da linha de regressão, utilizando a seguinte fórmula:

$$LQ = \frac{(10 \cdot \sigma)}{IC}$$

Onde:

- IC: representa a inclinação da curva de calibração, e
- σ é o desvio padrão dos resíduos da linha de regressão.

Da mesma forma, o limite de detecção foi calculado com a fórmula:

$$LD = \frac{(3,3 \cdot \sigma)}{IC}$$

Onde os mesmos parâmetros IC e σ foram utilizados, correspondendo à inclinação da curva de calibração e ao desvio padrão residual, respectivamente.

4.3 ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE

Os estudos de compatibilidade entre DOM e excipientes que compõem a formulação foram realizados através de análises por DSC e por HPLC. Foram realizadas misturas binárias (5mg de cada substância) contendo o IFA e excipientes, submetidas a aquecimento no DSC para avaliação do comportamento térmico e observar possíveis incompatibilidades. A técnica de HPLC foi aplicada em investigações mais a fundo, para avaliar possíveis incompatibilidades entre o IFA e

manitol e entre o IFA e lauril sulfato de sódio, utilizando a abordagem de Veras *et al* (2019), onde foi conduzido o estudo de compatibilidade utilizando misturas binárias (IFA + manitol e IFA + lauril sulfato de sódio) com 10% de água em cada amostra, as quais foram armazenadas por 3 semanas na temperatura de 50 °C, e posteriormente quantificadas por HPLC, utilizando o método analítico desenvolvido e validado.

4.4 MANUFATURA DOS CODS

A seleção dos excipientes escolhidos para as formulações orodispersíveis deve cumprir requisitos importantes, como serem solúveis em água, gosto agradável, dulçor e rápida dispersabilidade, onde a formulação deve conter um ou mais superdesintegrantes (facilitar a desintegração), diluente, agente emulsificante (auxilia na desintegração e no aumento da biodisponibilidade de substâncias imiscíveis), adoçante (mascara sabores amargos e promove maior aceitação do comprimido) e flavorizante (aumento da aceitabilidade pelo paciente) (Ghourichay *et al.*, 2021).

Os excipientes foram escolhidos com base nas suas propriedades funcionais capazes de garantir eficácia, segurança e aceitabilidade da formulação orodispersível, onde a combinação desses excipientes deve garantir uma rápida absorção na mucosa bucal, requisito indispensável no desenvolvimento de CODs (Ganesh, Deshpande, 2011).

Sendo assim, os excipientes selecionados estão descritos a seguir: amido glicolato de sódio Grupo Cimed LTDA (Pouso Alegre, MG), celulose microcristalina All Chemistry do Brasil LTDA (São Paulo, SP), croscarmelose sódica Blanver (Taboão da Serra, SP), estearato de magnésio Phramacopéia/Attivos Magisttrais (Barueri, SP), lauril sulfato de sódio All Chemistry do Brasil (São Paulo, SP), manitol Inlab (Diadema, SP) e talco farmacêutico Proquimios (Rio de Janeiro, RJ). Os excipientes foram selecionados com base na literatura consultada referente à manufatura e avaliação de CODs. (Ghourichay *et al*, 2021; Rowe, Sheskey, Quinn, 2009; Jivraj, Martini, Thomson, 2000).

Na produção dos comprimidos orodispersíveis, as quantidades de excipientes foram as mesmas utilizadas nos ensaios de seletividade e compatibilidade, descritas na Tabela 3. Os comprimidos possuem peso de 300 mg, sendo que a formulação A contém 10 mg de DOM monocomponente e 290 mg da mistura de excipientes, a

formulação B apresenta 13,57 mg de mandelato de DOM (equivalente a 10 mg de DOM) e 286,43 mg da mistura de excipientes e, por fim, a formulação C contém 14,72 mg de sacarinato de DOM monoidratado (equivalente a 10 mg de DOM) e 285,28 mg da mistura de excipientes. Os ativos das formulações B e C foram obtidos novamente através do processo de síntese mecanoquímica assistida por água, tendo a identidade química dos produtos comprovadas através da técnica de DRXP.

Foram pesadas as quantidades necessárias de placebo e IFAs para cada uma das formulações, sendo os IFAs de cada formulação previamente tamisados nos tamises de 106 μm (150 mesh) e 150 μm (125 mesh), garantindo tamanho de partícula homogêneo. Após essa etapa, os IFAs tamisados foram incorporados ao placebo através de uma técnica de mistura gradual. Em seis etapas, pequenas porções do IFA foram adicionadas e homogêneas por agitação, garantindo uma distribuição uniforme. Depois, o pó foi adicionado manualmente na compressora e os CODs foram produzidos por compressão direta

Após o preparo das três misturas (formulações A, B e C), Foi realizada compressão direta dos três lotes de CODs utilizando compressora Lemaq modelo LM08B Mini Express, onde foram produzidos comprimidos suficientes de cada uma formulação para a realização dos ensaios de controle de qualidade farmacotécnica e de dissolução (cerca de 50 comprimidos de cada lote).

4.5 CONTROLE DE QUALIDADE DOS CODS

Os ensaios de controle de qualidade dos CODs produzidos consistiram nos testes de desintegração em água ($37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$), realizado no desintegrador da marca LLEIDA., modelo BK-BJ3; no ensaio de dureza, realizado no durômetro da marca Nova Ética, modelo -298-ATTS; no ensaio de friabilidade; utilizando o friabilômetro da marca Nova Ética, modelo 300-1 e inspeção visual.

4.6 ESTUDOS DE DISSOLUÇÃO

Primeiramente foram realizados ensaios de determinação de condições *sink* para o meio HCL 0,1M, água, e um meio de saliva simulada pH 6.8, composto de (g/L), 8,0 de cloreto de sódio, 0,19 de fosfato monobásico de potássio e 2,38 de fosfato dibásico de sódio. O estudo foi conduzido adicionando 10 mg de DOM (determinado

pela dose de IFA no comprimido) em 300 mL de meio, misturando até a tentativa de solubilização, onde apenas o meio composto por HCL 0,1M apresentou solubilização, os outros meios não foram capazes de solubilizar o IFA a olho nu, e quando analisados através da varredura espectral do espectrofotômetro de UV-Visível observou-se que a linha de base estava elevada, indicando que podem haver partículas suspensa e não solubilizadas no meio, que podem dispersar ou absorver luz de forma difusa, resultando em um desvio da linha de base. Também foram preparados os mesmos meios contendo 0,5% de lauril sulfato de sódio para tentativa de melhora na solubilização, porém foi inefetivo. Assim, o meio definido para os ensaios de dissolução foi o HCL 0,1M, pois foi o único capaz de apresentar solubilidade desejada para obtenção das condições *sink* (900 mL de volume) para o estudo de dissolução.

Os estudos de dissolução foram conduzidos de forma semelhante ao procedimento utilizado para comprimidos convencionais. Os ensaios foram realizados em um dissolutor Electrolab TDT-08 L de banho múltiplo, com meio composto de 900 mL de HCl 0,1M, meio esse já empregado em outros estudos de dissolução de CODs (Elsegaie *et al.*, 2023; AWAD *et al.*, 2024). A temperatura foi mantida em 37°C, utilizando-se pás e rotação de 50 rpm.

Para a construção dos perfis de dissolução, os tempos de amostragem foram estabelecidos em 2, 4, 6, 8, 10, 15, 30 e 60 minutos, com o uso de seis cubas do dissolutor. Após a coleta das alíquotas (sextuplicatas) nos tempos pré-determinados, estas foram filtradas em papel de filtro, diluídas em fase móvel (50%), filtradas por PTFE 0,45 µm e injetadas no cromatógrafo para quantificação. O perfil foi construído a partir das áreas quantificadas através do método analítico desenvolvido e validado, permitindo a determinação da porcentagem de liberação de DOM a partir de cada formulação (A, B e C) em cada tempo de coleta.

Os perfis também foram avaliados através do fator de semelhança F2, afim de assegurar a equivalência entre os perfis de dissolução, onde a RDC 31/2010 (ANVISA, 2010) preconiza que F2 deve situar-se entre 50 e 100 para que as formulações possam ser consideradas bioequivalentes em termos de perfil de dissolução. A fórmula é definida por:

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Onde Rt é dado pelo percentual de dissolução do medicamento de

referência no tempo t , Tt equivale ao percentual de dissolução do medicamento teste no e em n o número de pontos de coleta.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 RESULTADOS DA FERRAMENTA DO CSD DE PREDIÇÃO DE COMPATIBILIDADE ENTRE O IFA E COFORMADORES

Os resultados da ferramenta do CSD de “predição de compatibilidade com coformadores” estão demonstrados no quadro 5, onde coformadores que apresentaram propensão a formar uma nova forma sólida foram sinalizados com o resultado “*PASS*” e aqueles que não apresentaram tendência de interação com a DOM foram sinalizados com “*FAIL*”.

Quadro 5 - Resultados obtidos da avaliação de tendência de interação de DOM e coformadores, através da aplicação de ferramenta do programa Mercury (CCDC).

Coformadores	Resultado	Coformadores	Resultado
(+)-ácido_cânfora	<i>PASS</i>	ácido_lactobiônico	<i>FAIL</i>
ácido_etilparabeno	<i>PASS</i>	L-ácido_aspártico_z	<i>FAIL</i>
(-)-ácido_cânforo-sulfônico	<i>PASS</i>	lactose	<i>PASS</i>
ácido_fólico	<i>PASS</i>	L-ácido_glutâmico	<i>PASS</i>
ácido_1-hidroietilideno-1,1-difosfônico	<i>FAIL</i>	ácido_malêico	<i>FAIL</i>
ácido_fumárico	<i>FAIL</i>	L-ácido_glutâmico_z	<i>FAIL</i>
ácido_2-amino-5-metilbenzoico	<i>PASS</i>	ácido_málico	<i>FAIL</i>
ácido_gentísico	<i>FAIL</i>	L-glutamina	<i>PASS</i>
3-metilpiridina	<i>PASS</i>	L-glutationa	<i>PASS</i>
ácido_glutárico	<i>PASS</i>	maltitol	<i>FAIL</i>
ácido_4-acetamidobenzóico	<i>PASS</i>	L-ácido_lático	<i>FAIL</i>
glicina	<i>FAIL</i>	manitol	<i>PASS</i>
ácido_4-aminobenzóico	<i>FAIL</i>	L-leucina	<i>PASS</i>

Quadro 5 - Resultados obtidos da avaliação de tendência de interação de DOM e coformadores, através da aplicação de ferramenta do programa Mercury (CCDC).

(Conclusão)

Coformadores	Resultado	Coformadores	Resultado
ácido_glicólico	<i>FAIL</i>	ácido_metanossulfônico	<i>FAIL</i>
ácido_4-hidroxibenzoico	<i>FAIL</i>	L-ácido_mandélico	<i>PASS</i>
D-alanina	<i>FAIL</i>	metilparabeno	<i>PASS</i>
ácido_hipúrico	<i>PASS</i>	L-metionina	<i>PASS</i>
D-ácido_glucurônico	<i>FAIL</i>	monobutirina	<i>PASS</i>
D-pantotenol	<i>PASS</i>	L-fenilalanina	<i>PASS</i>
imidazol	<i>FAIL</i>	L-prolina	<i>PASS</i>
EDTA	<i>PASS</i>	ácido_oxálico	<i>FAIL</i>
isonicotinamida	<i>FAIL</i>	L-serina	<i>FAIL</i>
L-arginina	<i>PASS</i>	ácido_pamoico	<i>PASS</i>
ácido_cetoglutárico	<i>PASS</i>	L-ácido_tartárico	<i>FAIL</i>
L-ácido_aspártico	<i>FAIL</i>	ftalamida	<i>PASS</i>
alitame	<i>PASS</i>	L-triptofano	<i>PASS</i>
ácido_succínico	<i>PASS</i>	L-tirosina	<i>PASS</i>
apigenina	<i>FAIL</i>	piperazina	<i>PASS</i>
t-butilamina	<i>FAIL</i>	N-etilacetamida	<i>PASS</i>
t-butil-hidroxi-anisol	<i>PASS</i>	ácido_propilparabeno	<i>PASS</i>
ácido_benzóico	<i>FAIL</i>	acesulfame	<i>PASS</i>
teofilina	<i>PASS</i>	ácido_acético	<i>PASS</i>
biotina	<i>PASS</i>	oxima_de_acetofenona	<i>PASS</i>
timidina	<i>PASS</i>	ácido_acetilenedicarboxílico	<i>FAIL</i>
ácido_tri-fenilacético	<i>PASS</i>	ácido_subérico	<i>FAIL</i>
capsaicina	<i>PASS</i>	lactose	<i>PASS</i>
ureia	<i>FAIL</i>	ácido_cítrico	<i>FAIL</i>
ácido_cólico	<i>PASS</i>	xantina	<i>FAIL</i>

Fonte: do autor.

A partir dos resultados demonstrados no quadro 5, foram amostrados os coformadores compatíveis e disponíveis no laboratório NCQ, a saber: ácido DL-mandélico, ácido maleico, hidroquinona, sacarina, L-glutamina, biotina, fenilalanina, L-arginina, L-tirosina, propilparabeno, riboflavina e triptofano. Convém ressaltar que os dados demonstrados acima evidenciam o potencial de utilização dos resultados do quadro 5 para trabalhos futuros, em tentativas de obtenção de novas formas sólidas de DOM com outros coformadores não disponíveis atualmente, mas que apresentaram tendência de interação com a DOM. Na sequência, foi realizada a triagem para tentativas de obtenção de sais e cocristais farmacêuticos de DOM com os coformadores amostrados, empregando o método de síntese mecanoquímica (ou moagem) assistida por solvente (água). Este método foi selecionado a partir de um projeto de iniciação científica, onde a síntese mecanoquímica assistida por água se mostrou efetiva para obtenção de um sal hidratado entre DOM e ácido maleico. Dessa forma, o mesmo procedimento foi utilizado neste trabalho, mas empregando outros coformadores (além do ácido maleico) que apresentaram tendência de interação com a DOM a partir da ferramenta do CSD de “predição de compatibilidade com coformadores.

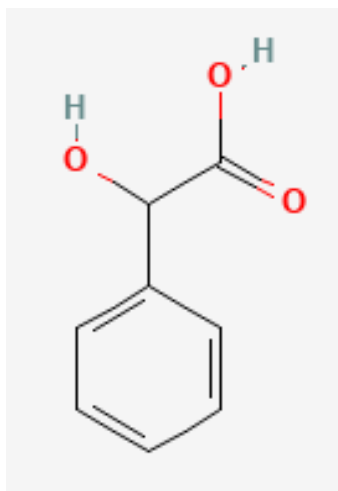
5.2 OBTENÇÃO DE NOVAS FORMAS SÓLIDAS DE DOMPERIDONA

5.2.1 Ácido Mandélico

O ácido mandélico é um composto químico de fórmula $C_8H_8O_3$ (figura 4), com um valor de pKa de aproximadamente 3,41, amplamente utilizado na indústria cosmética e dermatológica. É um ácido alfa-hidroxi (AHA) derivado do extrato da amêndoa amarga, possuindo um grupo hidroxila (-OH) e um grupo carboxila (-COOH) em carbonos adjacentes em sua estrutura. Em formulações farmacêuticas, o ácido mandélico é geralmente usado como excipiente em produtos tópicos, como cremes e loções, porém também apresenta atividade antibacteriana quando utilizado em tratamentos por via oral em infecções do trato urinário, sendo efetivo em casos de infecções simples de bactérias Gram-negativas e algumas Gram-positivas. (Debowska; Kaszub; Michalak *et al.*, 2015; Brittain, 2002).

Na consulta literária não foram encontradas informações sobre diferenças na atividade biológica de cada um dos isômeros, porém apresentam propriedades físico-químicas distintas, como ponto de fusão, solubilidade e atividade ótica, e cada um dos enantiômeros se encontra disponível comercialmente, assim como sua mistura racêmica (Pham *et al.*; Yamamoto, *et al.*, 1991; Brittain, 2002).

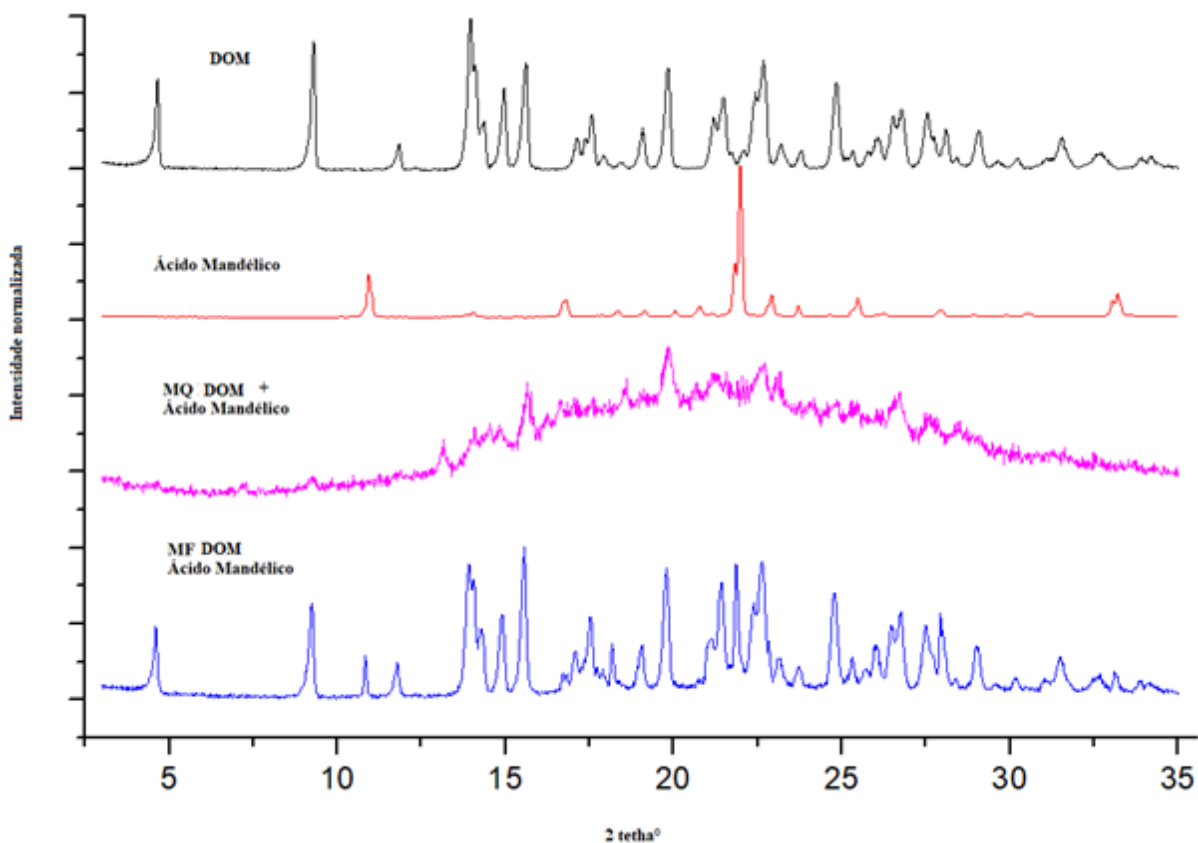
Figura 4 - Fórmula estrutural do ácido mandélico



Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mandelic-Acid>

Os resultados de DRXP do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico estão demonstrados na Figura 5.

Figura 5 - Análises de DRXP de DOM, ácido DL-mandélico, síntese mecanoquímica assistida por água (MQ) entre DOM e ácido DL-mandélico e mistura física (MF) entre os dois componentes.

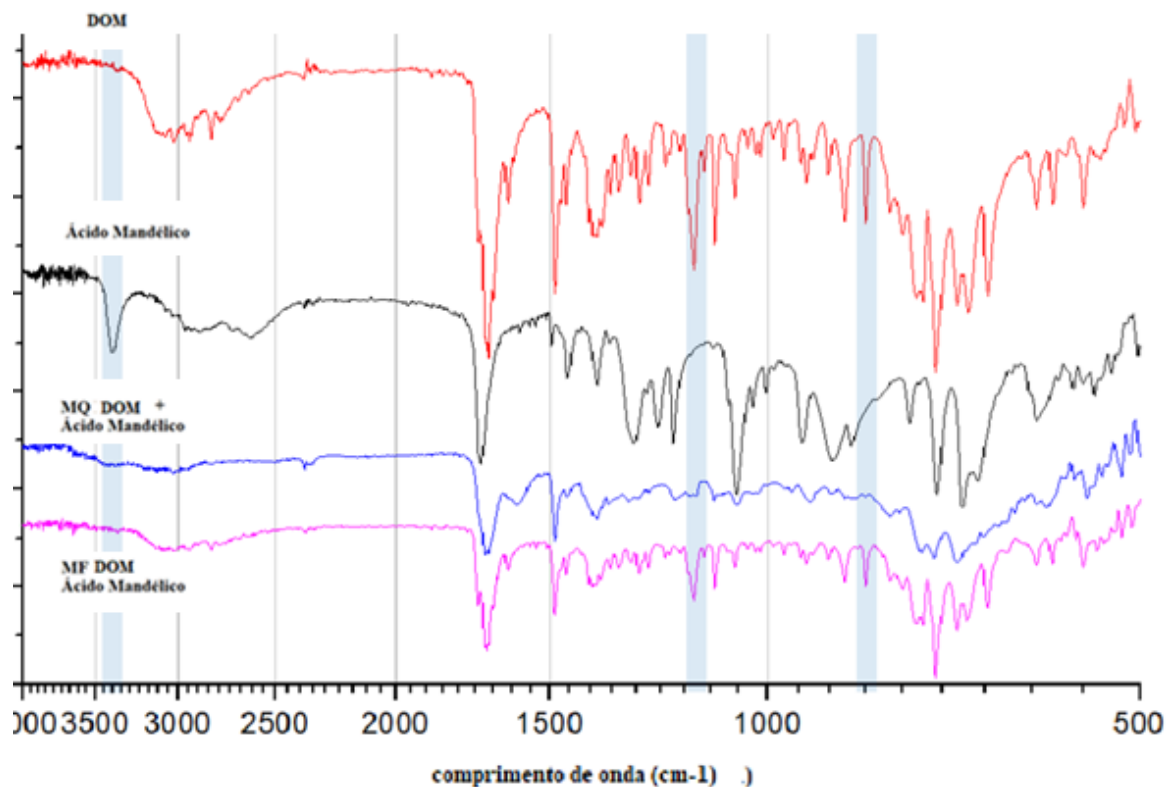


Fonte: do autor.

Os resultados de DRXP da Figura 5 evidenciam um padrão predominantemente amorfo no difratograma da mistura de DOM e ácido DL-mandélico 1:1 mol/mol submetida a síntese mecanoquímica assistida por água, sugerindo uma estrutura desordenada na amostra, o que indica possível formação de uma nova forma sólida entre DOM e ácido DL-mandélico sob as condições utilizadas.

Os resultados de FTIR do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico estão demonstrados na Figuras 6.

Figura 6 - Análises de FTIR de DOM, ácido DL-mandélico, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico e mistura física (MF) entre os dois componentes.

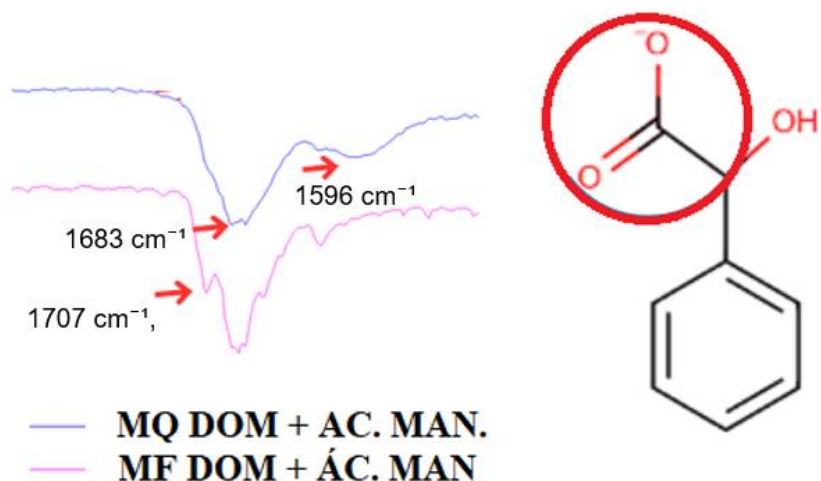


Fonte: do autor.

A análise dos dados de FTIR evidenciam a possível formação de sal, onde o desaparecimento do estiramento do grupo hidroxila (OH) do ácido carboxílico do coformador, identificado na faixa extensa de 3000-2400 cm^{-1} , é um indicativo dessa formação. Além disso, esperava-se observar uma banda referente ao grupo NH protonado da DOM no produto de MQ, por volta de 3500 cm^{-1} , que coincidiria com a região de estiramento da hidroxila presente no ácido mandélico.

Outro ponto é o desaparecimento da banda de estiramento do grupo carbonila (C=O) do ácido carboxílico em 1707 cm^{-1} , e a formação de duas novas bandas em 1596 cm^{-1} e 1683 cm^{-1} , correspondentes ao íon carboxilato, que acabam sobrepondo-se à banda de estiramento da amida do DOM, visualizados na figura 7.

Figura 7 - Zoom no espectro de FTIR de síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico e mistura física (MF) entre os dois componentes e íon carboxilato na estrutura do ácido mandélico.

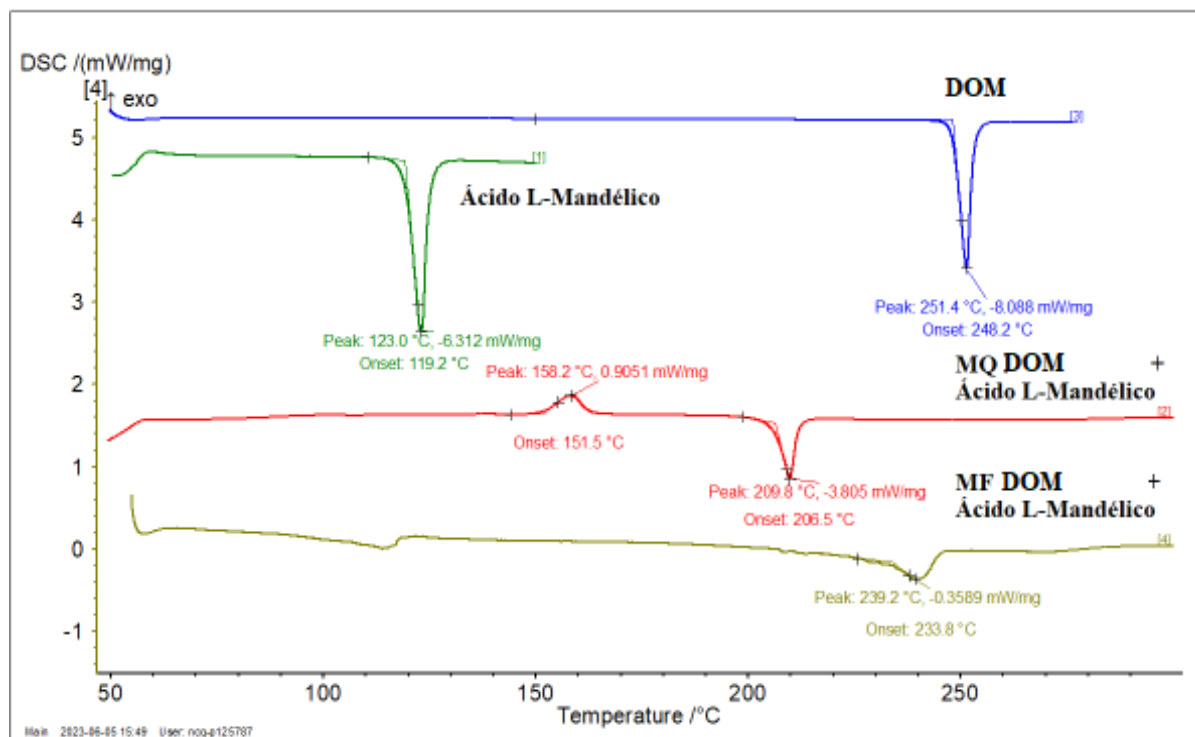


Fonte: do autor.

Esse desaparecimento das bandas específicas sugere uma interação entre os dois componentes da mistura, indicando a formação de novos complexos ou a ocorrência de interações moleculares. Isso é consistente com associações supramoleculares entre os componentes.

Os resultados de DSC do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico estão demonstrados na Figura 8 abaixo.

Figura 8 - Análises de DSC de DOM, ácido DL-mandélico, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico e mistura física (MF) entre os dois componentes.



Fonte: do autor.

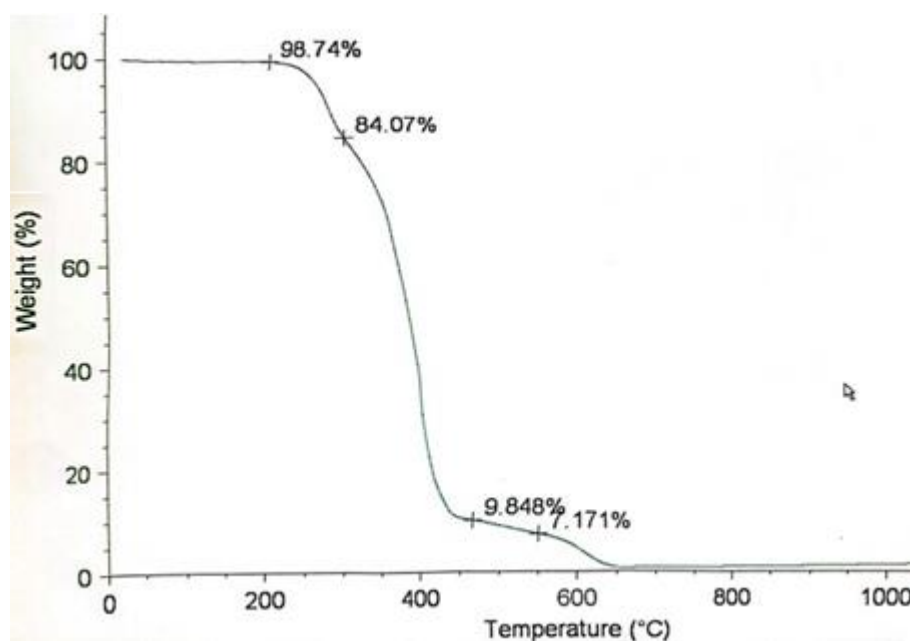
De acordo com os resultados da Figura 8, pode-se observar que o produto de síntese mecanoquímica assistida por água, obtido a partir da reação entre DOM e ácido DL-mandélico na proporção molar 1:1, mostrou um evento exotérmico na curva de DSC (em vermelho), observado a uma temperatura de 158,2°C (Tonset = 151,5°C), ausente na curva da mistura física entre os componentes. Além disso, foi observado um evento endotérmico em 209,8°C (Tonset = 206,5°C) nessa amostra, característico de fusão.

Considerando ainda as curvas de DSC apresentadas na Figura 8, observa-se que a DOM apresentou evento endotérmico característico de fusão em 251,4°C (Tonset = 248,2°C) e que o ácido DL-mandélico apresentou pico endotérmico de fusão em 123°C (Tonset = 119,2°C). Entretanto, houve um evento único de fusão na mistura entre DOM e ácido DL-mandélico submetida a síntese mecanoquímica assistida por água, o que indica a formação de uma única fase na amostra, diferente do resultado observado na mistura física, que mostra dois eventos endotérmicos, embora

deslocados em relação aos eventos endotérmicos da DOM e do coformador (curva verde-escura).

Os resultados de TG do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico estão demonstrados na Figura 9.

Figura 9 - Análise termogravimétrica do produto de síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico na proporção molar 1:1.



Fonte: do autor.

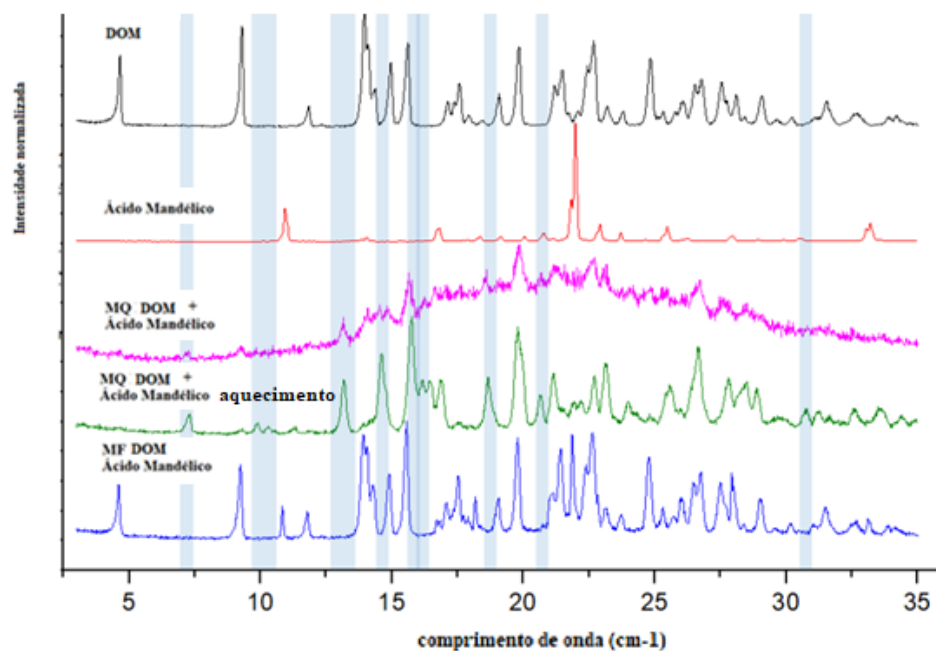
A análise termogravimétrica do produto demonstrada na Figura 9 apresenta quatro eventos de perda de massa, onde o primeiro ocorre até 210°C com perda de 1,26% de massa, o que pode ser atribuído à provável perda de água superficial da amostra, uma vez que não foi observado nenhum evento endotérmico na curva de DSC até essa temperatura. Considerando a massa molecular teórica do sal anidro (578,06 g/mol) e a massa molecular teórica do sal hidratado (596,081 g/mol), caso o sal se apresentasse na forma monohidratada, ocorreria uma perda de 3,13% de massa. Porém, como observado na curva de TG, o primeiro evento relacionado a perda de massa apresenta uma perda de 1,25% da massa total, corroborando com a hipótese do sal se apresentar na forma anidra e essa perda de massa ter ocorrido

devido à perda de água superficial na amostra. Os eventos subsequentes estão relacionados a degradação da amostra.

Convém ressaltar que os eventos de degradação observados na curva de TG ocorridos após 240°C (Figura 9) não foram acompanhados por eventos exotérmicos ou endotérmicos acima de 240°C na curva de DSC da amostra do produto de síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico (Figura 8). Isso provavelmente ocorreu porque a análise por TG foi realizada em atmosfera de ar sintético, diferente das análises por DSC realizadas em atmosfera de nitrogênio, o que ocasionou uma degradação da amostra em temperaturas menores quando submetida ao aquecimento em atmosfera oxidante durante a análise por TG.

A partir desses resultados e considerando os resultados de DRXP, levantou-se a hipótese que o evento exotérmico da curva de DSC da amostra de DOM e ácido DL-mandélico submetida a síntese mecanoquímica assistida por água seja devido a formação de uma nova forma cristalina entre DOM e ácido DL-mandélico a partir do aquecimento acima de 158°C do sólido predominantemente amorfo. Com o objetivo de investigar essa hipótese, o produto de síntese mecanoquímica assistida por água foi aquecido em estufa a uma temperatura de 175°C (abaixo da temperatura de decomposição em atmosfera contendo oxigênio) por uma hora e analisado por DRXP. Os resultados estão demonstrados na Figura 10.

Figura 10 - Análises de DRXP de DOM, ácido DL-mandélico, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico com aquecimento a 175°C por uma hora e mistura física (MF) entre os dois componentes.



Fonte: do autor.

Os resultados da Figura 10 demonstram mudanças significativas no difratograma da mistura entre DOM e ácido DL-mandélico submetida a síntese mecanoquímica assistida por água e posterior aquecimento a 175°C por uma hora em relação ao difratograma da mistura física. Surgiram novos picos de Bragg em 7,32°, 10,3°, 11,34°, 13,16°, 14,62°, 15,76°, 16,42°, 18,66°, 20,64° e 30,72° 2θ, confirmando que o produto passou por uma transição de uma fase amorfa para uma fase cristalina sob o aquecimento. Além disso, picos de Bragg do IFA e coformador apresentaram diferença maior que 0,2° 2θ em relação a amostra submetida à síntese mecanoquímica assistida por água e posteriormente aquecida, indicando a formação de uma nova forma sólida. Essa transformação estrutural é de grande relevância, pois a formação da nova fase cristalina pode influenciar diretamente as propriedades físicas e químicas do produto obtido na síntese mecanoquímica assistida por água seguida de aquecimento.

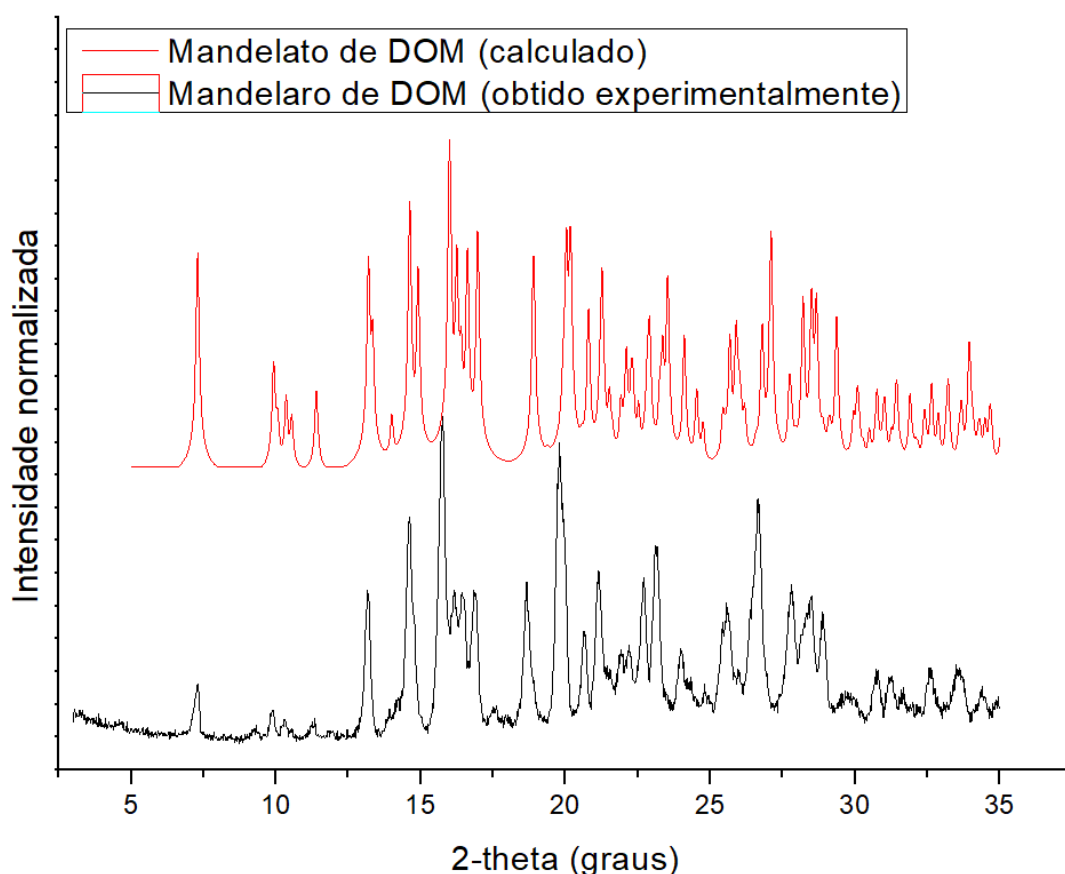
Considerando os resultados acima, o pKa da DOM e o pKa do ácido DL-mandélico, tem-se um delta pKa = 4,49, indicando a formação de um sal orgânico cristalino anidro obtido por síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico assistida por água com posterior aquecimento a 175°C por uma hora.

O emprego de sais em sólidos farmacêuticos é uma técnica comumente aplicada no âmbito farmacêutico para propriedades desejadas, como posologia do IFA, solubilidade, absorção, biodisponibilidade, farmacocinética e farmacodinâmica, e já existem trabalhos e formulações empregando ácido mandélico na formação de sais farmacêuticos, como o DL-mandelato de carvedilol, D-mandelato de lamivudina e mandelato de metenamina (Silva *et al.*, 2016; Hata, *et al.*, 2020).

Embora na elaboração do projeto não havia evidências na literatura dessa forma sólida, no presente ano a forma multicomponente foi obtida e catalogada no banco de dados de estruturas cristalinas CSD, também utilizando do DL-ácido mandélico para a obtenção do sal, obtida por outra técnica de cristalização (Nechipadappu; Swain, 2024). O padrão de DRXP exibido por essa forma citada mostra picos de Bragg em ângulos coincidentes com o produto obtido no trabalho, sendo essencialmente a mesma forma que a obtida no trabalho. Além disso, ainda não existem formas comercializadas que utilizam o sal de ácido DL mandélico e DOM, nem a veiculação da forma multicomponente em CODs, fator considerado para que a forma sólida (mandelato de DOM) fosse selecionada para os estudos posteriores.

A figura 11 mostra o comparativo entre os difratogramas do mandelato de DOM obtido por Nechipadappu e Swain (código ZOLDOX) e o produto de síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico com aquecimento a 175°C por uma hora.

Figura 11 - Comparativo entre o difratograma do DL-mandelato de DOM, calculado a partir da estrutura depositada no CSD por Nechipadappu e Swain (2024) e o difratograma de pó experimental do produto de síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido DL-mandélico com aquecimento a 175°C por uma hora.



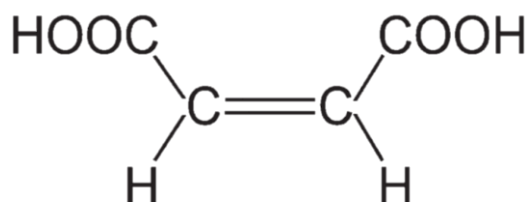
Fonte: do autor.

5.2.2 Ácido maleico

O ácido maleico é um composto químico de fórmula $C_4H_4O_4$ com valores de pKa de aproximadamente 1,92 e 6,27 para seus dois grupos carboxila (-COOH). Ele desempenha um papel importante na indústria farmacêutica devido a sua capacidade de formar sais com diversos IFAs, como a Pregabalina, Gabapentina e frequentemente usado juntamente com a DOM para formar o maleato de DOM, uma forma salina do fármaco (Vyas, Moses, Reddy, 1999; Komisarek, Taskiran, Vasylyeva, 2023). O maleato de DOM possui vantagens em relação ao IFA em sua base livre como melhor solubilidade, absorção e biodisponibilidade, porém vale ressaltar que o

uso crônico do ácido maleico pode apresentar toxicidade (Bruni *et al.*, 2013; Komisarek; Taskiran; Vasylyeva, 2023). Sua estrutura está representada na Figura 12.

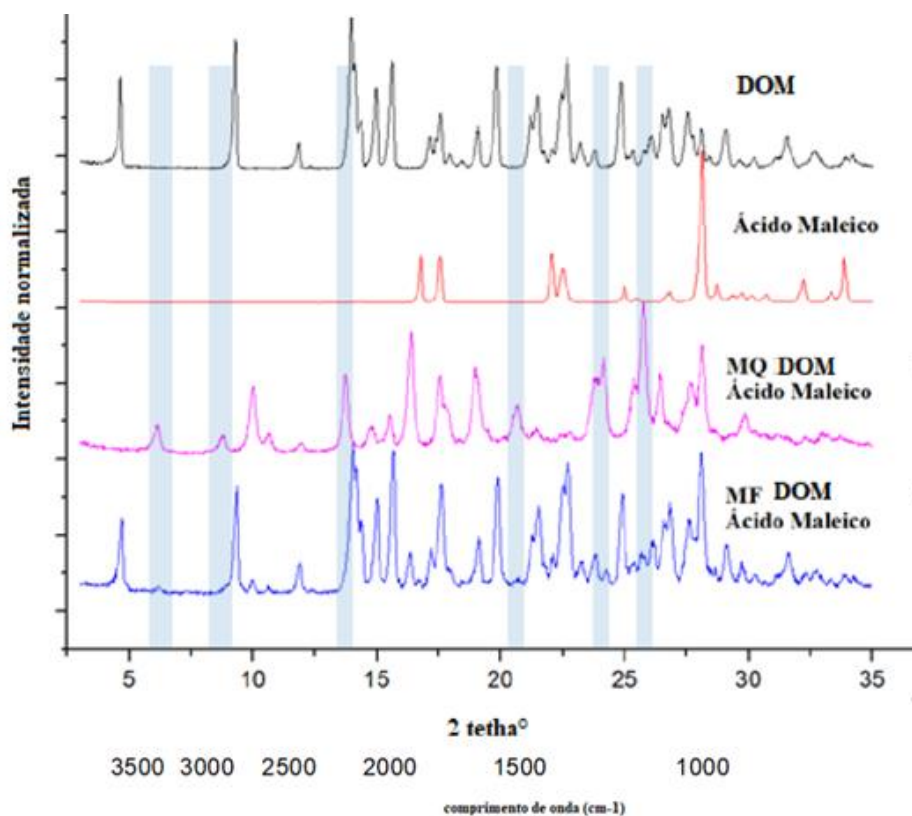
Figura 12 - Fórmula estrutural do ácido maleico.



Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444266>

Os resultados de DRXP do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e ácido maleico estão demonstrados na Figura 13 abaixo.

Figura 13 - Análises de DRXP de DOM, ácido maleico, síntese mecanoquímica assistida por água (MQ) entre DOM e ácido maleico e mistura física (MF) entre os dois componentes.

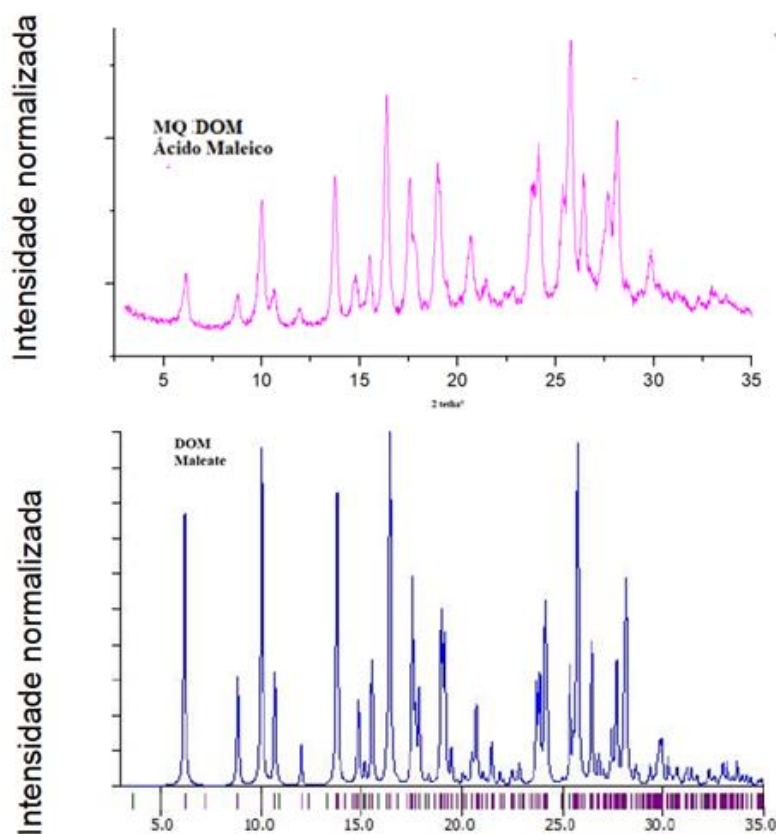


Fonte: do autor.

Os resultados das análises de DRXP apresentados na Figura 8 evidenciaram modificações significativas no padrão de difração, indicando transformações na organização espacial dos componentes. Novos picos de difração surgiram em $6,16^\circ$, $8,77^\circ$, $13,79^\circ$, $20,73^\circ$, $24,17^\circ$, $26,38^\circ$ 2θ , indicando a presença de novos planos cristalinos associados à formação do sal.

Quando comparado o difratograma calculado a partir da estrutura do maleato de domperidona (código BEQJUC) descrita no *Cambridge Structural Database* (Vyas *et al.*, 1999) com o difratograma experimental, confirma-se a obtenção de um sal hidratado como resultado da síntese mecanoquímica assistida por água, pois o padrão de difração e ângulos dos picos de Bragg são praticamente idênticos. Na figura 14 pode ser observado o comparativo entre os difratogramas.

Figura 14 - Comparativo entre o difratograma de pó experimental do maleato de DOM obtido por síntese mecanoquímica assistida por água e o difratograma calculado a partir da estrutura do maleato de domperidona depositada no CSD por Vyas *et al.*, 1999.

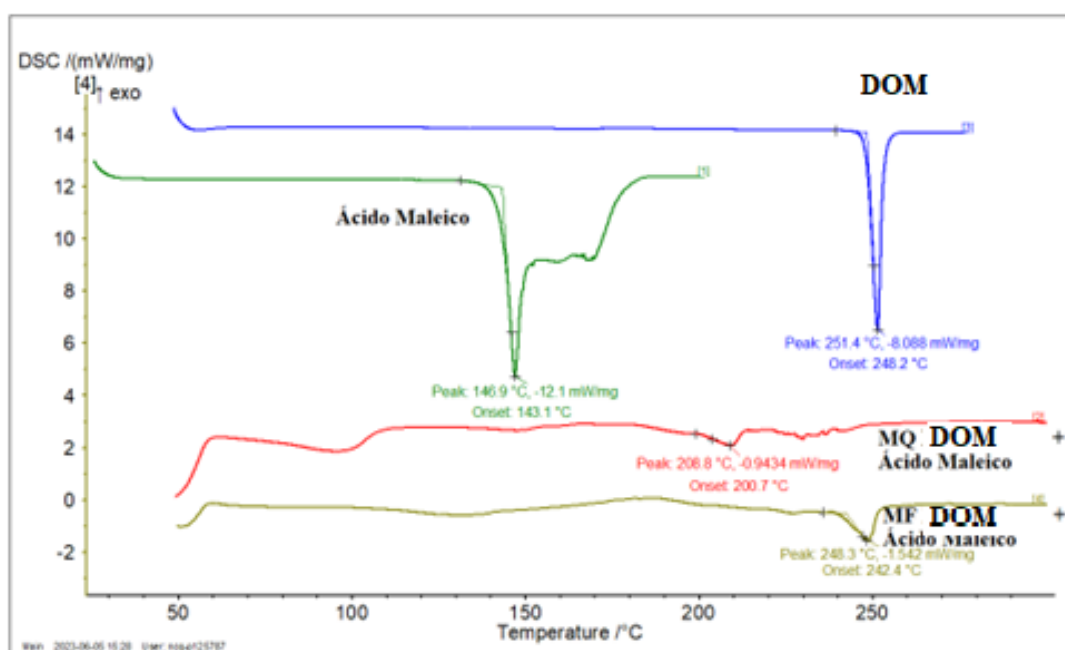


Fonte: do autor.

O maleato de DOM descrito por Vyas e colaboradores (1999) é um composto que se cristaliza como um hidrato com 2,5 moléculas de água na estrutura, onde o anel de piperidina assume uma conformação em cadeira devido à protonação do nitrogênio pelo sal formado. O íon maleato se alinha com uma parte do benzimidazol e um grupo hidroxila livre desse íon, formando uma ligação de hidrogênio interna com um átomo de oxigênio do carboxilato. Adicionalmente, uma interação de empilhamento entre anéis de benzimidazol, posicionados por um eixo de parafuso, contribui para a estabilidade geral da estrutura (Vyas *et al.*, 1999).

Os resultados de DSC do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e ácido maleico estão demonstrados na Figura 15 abaixo.

Figura 15 - Análises de DSC de DOM, ácido maleico, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido maleico e mistura física (MF) entre os dois componentes.



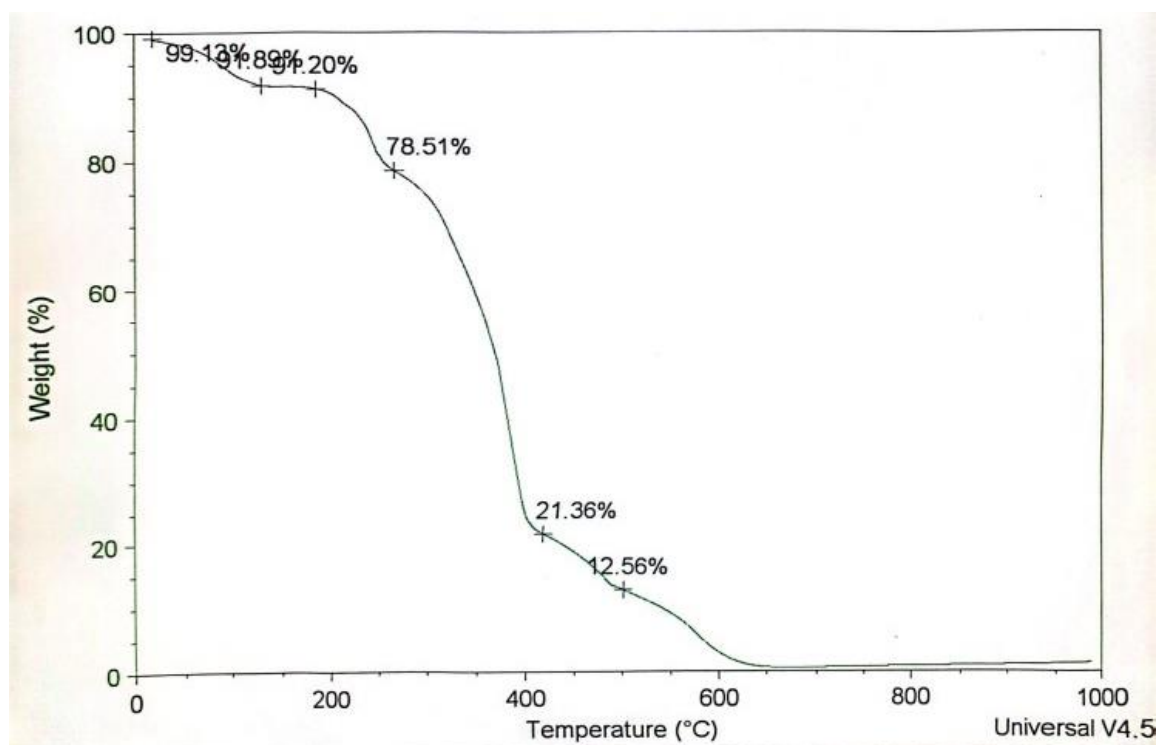
Fonte: do autor.

Os resultados de DSC apresentados na Figura 15 revelaram a presença de dois eventos endotérmicos principais na mistura entre DOM e ácido maleico submetida à síntese mecanoquímica assistida por água: o primeiro em 96,0 °C (Tonset 59,6°C) e o segundo em 208,8 °C (Tonset = 200,7°C). O primeiro evento se deve provavelmente à perda de água da amostra, uma vez que a estrutura descrita para essa forma sólida é a de um sal de maleato hidratado, contendo 2,5 moléculas

de água em sua cela unitária para 1 molécula de domperidona e 1 molécula de maleato (Vyas *et al.*, 1999). A segundo evento provavelmente ocorre devido à fusão da forma sólida. Além disso, diferença entre a temperatura do segundo evento observado na amostra submetida à síntese mecanoquímica assistida por água em relação à temperatura do evento observado na mistura física pode ser atribuída à mudança no padrão de ordenamento molecular, devido a formação do sal.

Os resultados de TG do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e ácido maleico estão demonstrados na Figura 16 abaixo.

Figura 16 - Análise termogravimétrica do produto de síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e ácido maleico na proporção molar 1:1.



Fonte: do autor.

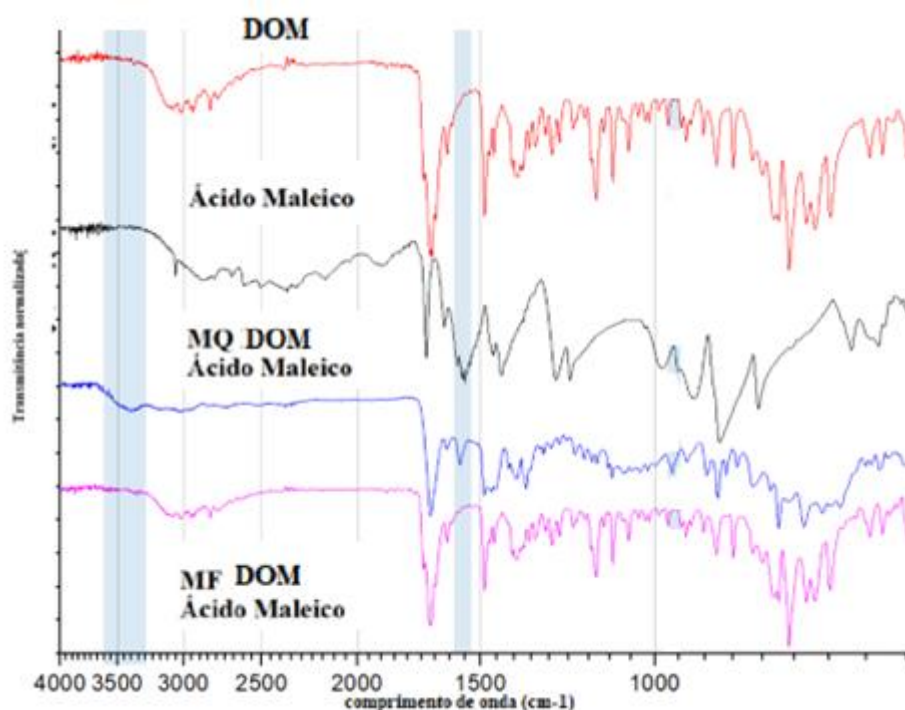
Analisando os resultados da Figura 16, notam-se vários eventos relacionados a perda de massa da amostra. Levando em consideração que a massa molar do sal hidratado com 2,5 moléculas de água é 587,02 g/mol e o sal anidro é 541,989 g/mol, a perda teórica de massa correspondente a água é de 7,67%. Considerando a perda de massa observada na curva de TG da amostra de 8,11% até cerca de 150°C, pode-se confirmar que essa perda é devido a saída de água da estrutura cristalina da

amostra em função do aquecimento. A diferença entre a perda teórica e a perda experimental observada na curva de TG (0,44%) pode ser atribuída a erros experimentais ou à alguma água superficial presente na amostra.

Os eventos seguintes da Figura 14 estão relacionados a degradação da amostra, podendo também ser evidenciados na curva de DSC logo após o evento endotérmico de fusão, a partir de 200,7°C.

Os resultados de FTIR do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e ácido maleico estão demonstrados na Figura 17.

Figura 17 - Análises de FTIR de DOM, ácido maleico, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido maleico e mistura física (MF) entre os dois componentes.

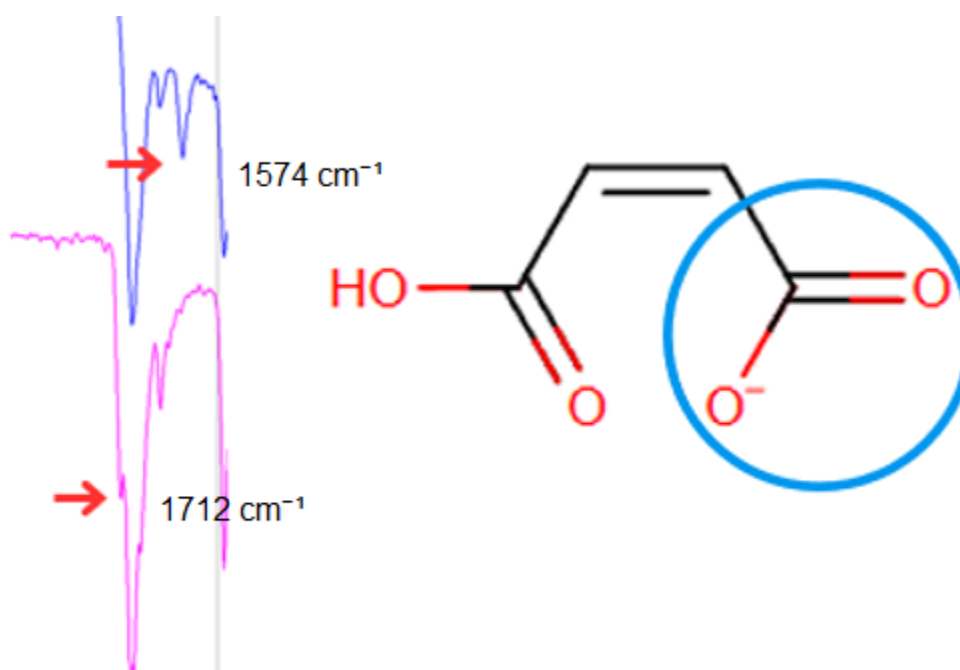


Fonte: do autor.

A análise dos dados de FTIR sugere a formação de uma nova forma multicomponente, com base em alterações observadas nas bandas características do ácido maleico, ocorrendo uma diminuição significativa da banda correspondente ao estiramento da carbonila (C=O) do ácido carboxílico na amostra obtida por síntese mecanoquímica quando comparada ao ácido maleico monocomponente, banda essa situada originalmente na faixa de 3000-2400 cm^{-1} no ácido maleico, indicando

desprotonação do ácido carboxílico do ácido maleico, em consequência da formação do sal de maleato de DOM. Esperava-se também identificar uma banda de protonação de NH da DOM na amostra obtida por síntese mecanoquímica, mas esta parece estar sobreposta por uma banda de hidroxila que coincide na mesma região espectral, o que pode dificultar sua observação. Além disso, foi verificado o deslocamento da banda de C=O em 1712 cm^{-1} para 1574 cm^{-1} (Figura 17) na amostra obtida por síntese mecanoquímica, agora representando o íon carboxilato, característico de sais farmacêuticos.

Figura 18 - Zoom no espectro de FTIR evidenciando o deslocamento da Banda C=O de ácido carboxílico em 1574 cm^{-1} e estrutura do íon carboxilato. Produto de síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e ácido maleico (azul) e mistura física (MF) entre os dois componentes (rosa).



Fonte: do autor.

Um indicativo de que foi formada uma nova forma sólida salina é aparecimento de novas bandas no espectro de FTIR, fator que ocorre com mais frequência em sais devido à ionização do IFA e coformador. Assim, evidencia-se através das análises de caracterização a obtenção de uma nova forma sólida de DOM através de síntese mecanoquímica assistida por água, onde já é de conhecimento que o sal hidratado maleato de DOM é uma forma sólida que apresenta melhores propriedades físico-

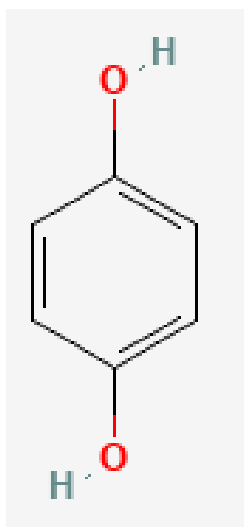
químicas e biológicas comparado a forma base de DOM. Além disso, sabe-se que formas salinas de outros IFAs utilizando ácido maleico como coformador são amplamente usadas na indústria farmacêutica afim de melhorar diversas propriedades dos IFAs (Vyas, Moses, Reddy, 1999; Komisarek, Taskiran, Vasylyeva, 2023). Entretanto, como já discutido, o uso crônico do ácido maleico pode apresentar toxicidade, representando uma desvantagem do seu uso como coformador (Bruni *et al.*, 2013; Komisarek; Taskiran; Vasylyeva, 2023).

Portanto, o maleato de DOM 2,5 hidratado pode apresentar toxicidade no uso crônico, já possui estrutura cristalina catalogada no CSD e já existem formulações convencionais empregando o maleato de DOM 2,5 hidratado. Apesar dessas desvantagens e/ou limitações em termos de inovação, o maleato de DOM 2,5 hidratado foi selecionada para os estudos posteriores, pois ainda não foram encontradas descrições de sua utilização em CODs.

5.2.3 Hidroquinona

A hidroquinona (Figura 19) é um composto químico utilizado na indústria cosmética e farmacêutica, com pKa de aproximadamente 9,27. Na indústria cosmética, a hidroquinona é conhecida por suas propriedades de clareamento da pele, sendo um ingrediente essencial em produtos destinados a reduzir a hiperpigmentação, sardas, manchas escuras e melasma (Westerhof; Kooyers, 2005). Embora comumente utilizada em formulações tópicas, a hidroquinona não apresentou toxicidade medular ou malignidades quando realizados estudos sobre seu uso sistêmico ou oral, sugerindo uma metabolização *in vivo* que não gera metabólitos tóxicos, sendo a maioria desses subprodutos conjugados de glucuronídeos naturalmente excretado pelos rins. Injeções peritonais em camundongos também mostraram um nível baixo de genotoxicidade, sendo a dose tóxica para humanos 875-1750 mg por pessoa de 70 kg, valor que excede em muito a quantidade média em que uma pessoa é exposta a hidroquinona presente em alimentos ou medicações (Nordlund; Grimes; Ortonne, 2006).

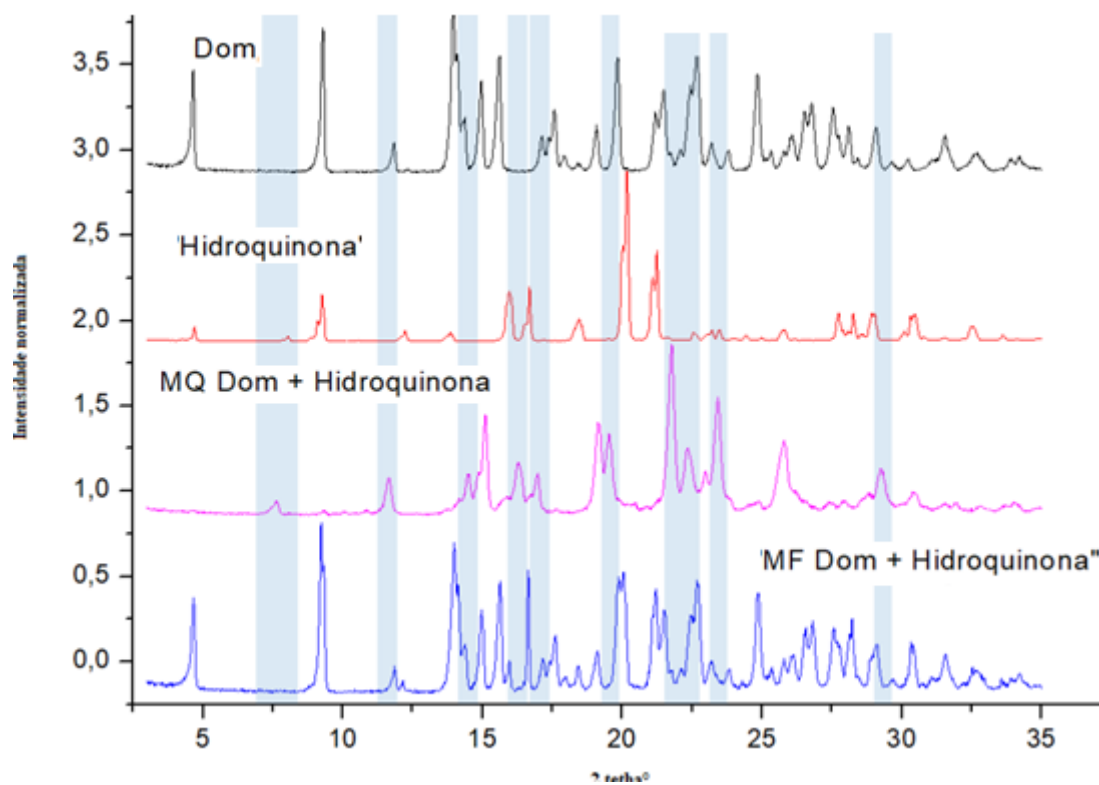
Figura 19 - Fórmula estrutural da hidroquinona.



Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydroquinone>

Os resultados de DRXP do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e hidroquinona estão demonstrados na Figura 20.

Figura 20 - Análises de DRXP de DOM, hidroquinona, síntese mecanoquímica (MQ) entre DOM e hidroquinona e mistura física (MF) entre os dois componentes.

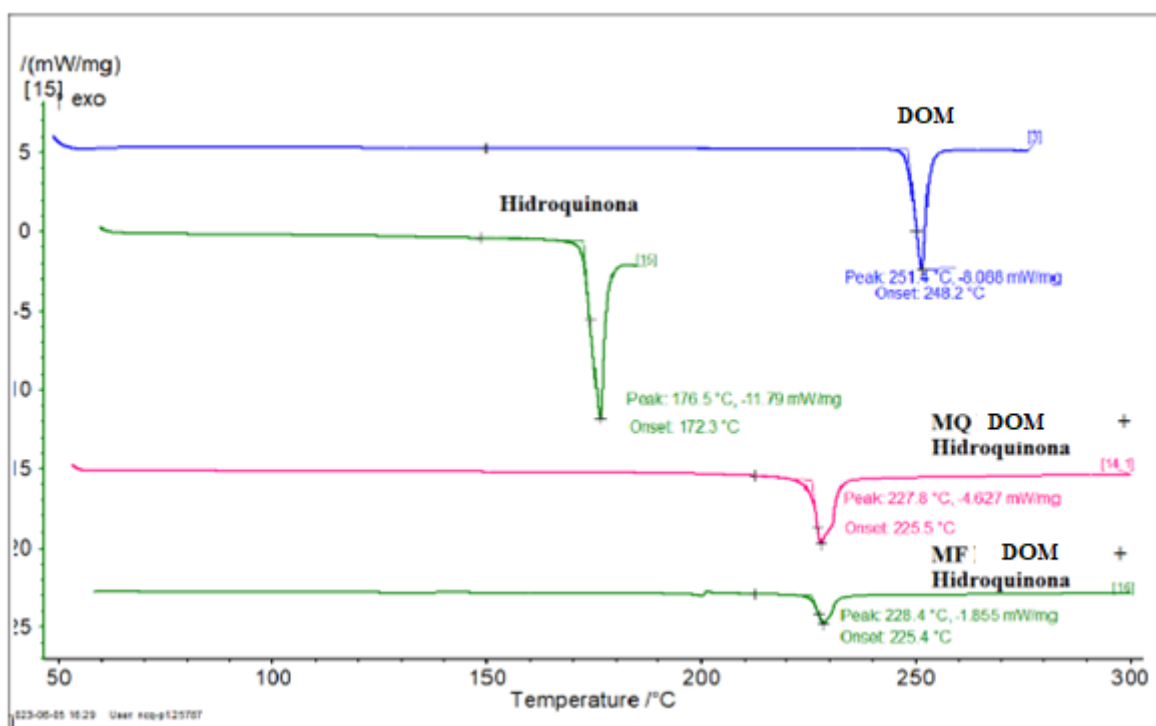


Fonte: do autor

A observação de novos picos de Bragg em 7,64 °, 11,68 °, 15,1 °, 16,26 °, 16,98 °, 19,52 °, 21,76 °, 22,34 °, 22,98 °, 29,22 °, 30,38 °, 31,98 ° e 34 ° 2 θ presentes no produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e hidroquinona (difratograma em rosa na Figura 17) demonstra a obtenção de uma nova forma sólida. Embora o produto apresente alguns picos de média e pequena intensidade provenientes de DOM em 15,08 °, 25,78 ° e 30,34 °, não necessariamente indicando uma possível contaminação, pois ocorreu o desaparecimento de todos os picos de maior intensidade dos sólidos monocomponentes.

Os resultados de DSC do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e hidroquinona estão demonstrados na Figura 21.

Figura 21 - Análises de DSC de DOM, hidroquinona, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e hidroquinona e mistura física (MF) entre os dois componentes.



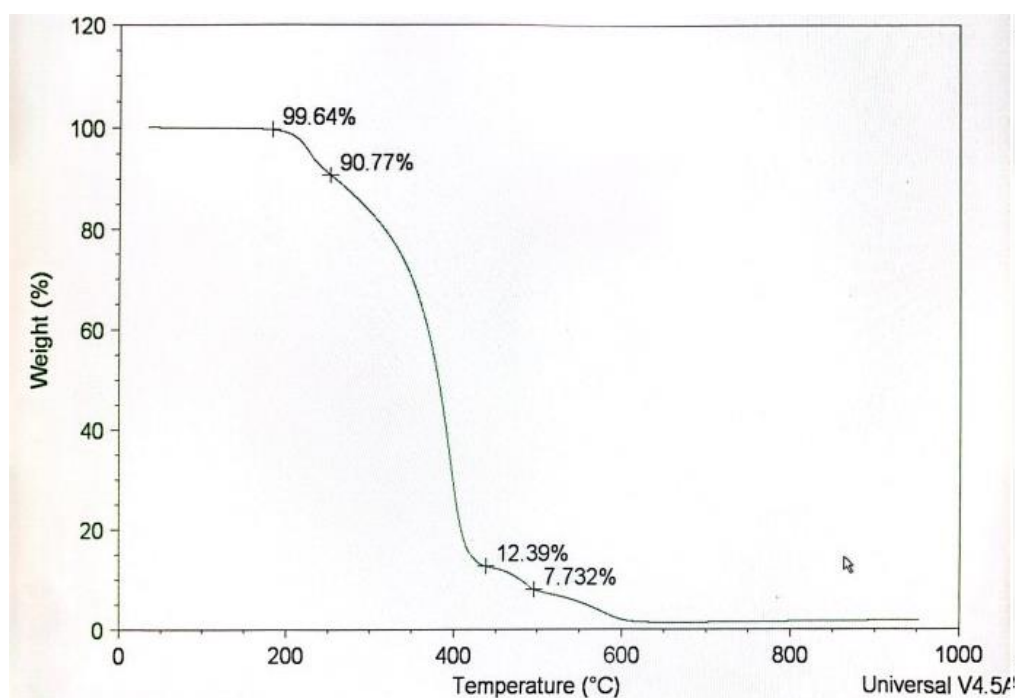
Fonte: do autor.

Os termogramas de DSC da Figura 21 mostram que o produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e hidroquinona apresenta apenas um evento endotérmico provavelmente de fusão em 227,8 °C (Tonset = 225,5°C), em

temperatura intermediária entre a DOM e hidroquinona, indicativo da formação de uma nova estrutura cristalina entre os dois componentes. Os resultados de DSC não demonstram eventos no produto de síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e hidroquinona que indicam contaminação na amostra por DOM ou hidroquinona monocomponentes, uma vez que não foram observados os eventos de fusão da hidroquinona e da DOM na amostra.

Os resultados de TG do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e hidroquinona estão demonstrados na Figura 22.

Figura 22 - Análise termogravimétrica do produto de síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e hidroquinona na proporção molar 1:1.



Fonte: do autor.

A análise termogravimétrica do produto de síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e hidroquinona apresenta quatro eventos distintos relacionados a perda de massa relacionados a degradação, onde a primeira perda expressiva de massa ocorre na faixa 190-250°C, resultando na perda de 9,23% da massa, ocorrendo na região que abrange o evento endotérmico observado na curva de DSC da amostra. Considerando que a curva de DSC da amostra demonstrou apenas um evento de provável fusão da amostra até 300°C, levantou-se a hipótese que a amostra pode

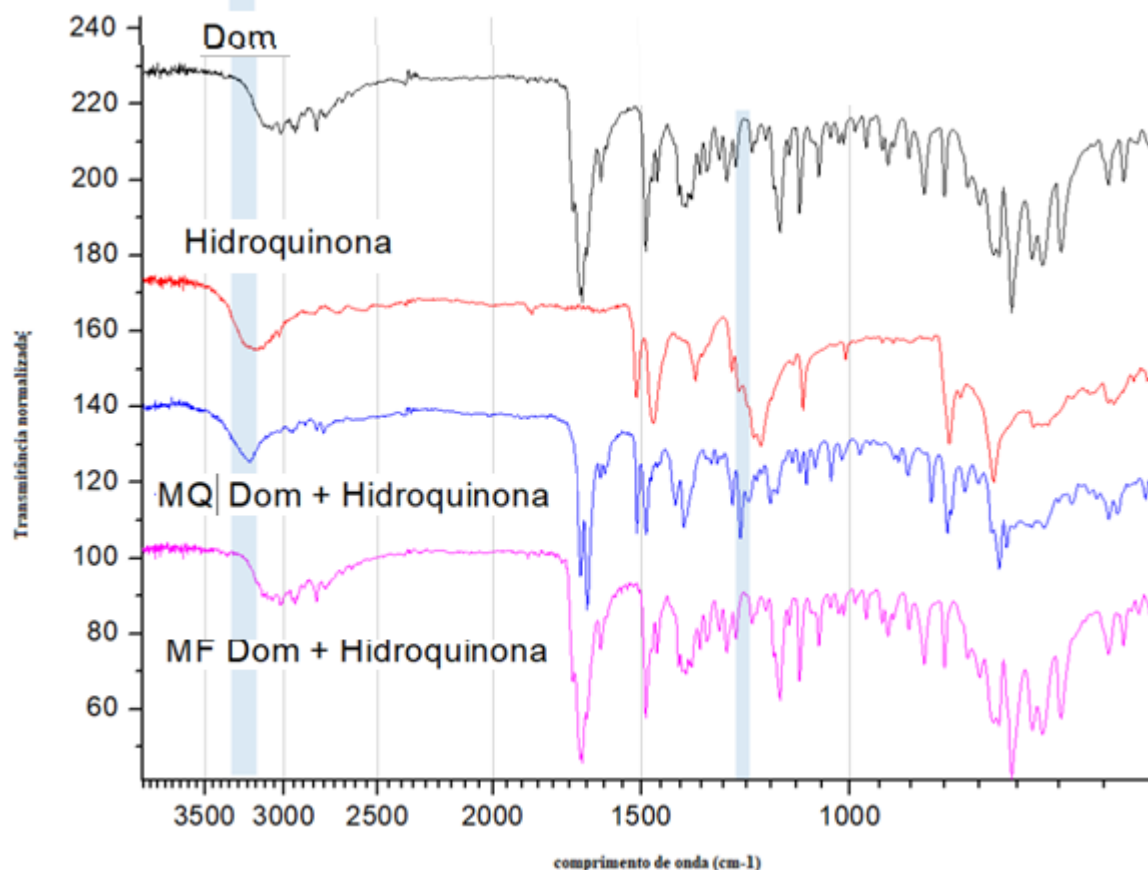
estar degradando em temperaturas inferiores quando submetida ao aquecimento nas análises por TG em relação às análises por DSC, uma vez que foi utilizada atmosfera oxidante nas análises por TG e atmosfera inerte de gás nitrogênio nas análises por DSC. Os próximos eventos ocorreram na faixa 250-440°C, 440-500°C e 500-640°C, com perda total de massa da amostra devido a degradação pela temperatura.

Levando em consideração que a massa molar de uma nova forma sólida anidra entre DOM e hidroquinona é 536,029 g/mol e a massa de uma forma monohidratada é 554,044 g/mol, conclui-se, através da análise termogravimétrica, que se trata de uma forma anidra, pois caso houvesse a perda de uma molécula de água, seria evidenciado uma redução de 3,36% na massa até aproximadamente 100 °C, o que não ocorre, sendo que a primeira perda expressiva ocorreu a partir de 190°C, faixa não característica de perda de água na molécula. Esses resultados foram corroborados pelos resultados de DSC, que não mostraram evento endotérmico característico de perda de água no produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e hidroquinona.

Considerando o ΔpK_a entre a DOM e hidroquinona (1,37) conclui-se que houve a formação de um cocrystal. Contudo, cabe ressaltar que resultado semelhante foi observado na curva de DSC da mistura física, levantando questões sobre a identificação precisa do cocrystal por DSC, uma vez que os resultados de DRXP mostraram que a mistura física apresentou a somatória dos picos de Bragg de DOM e hidroquinona, evidenciando que não há formação de cocrystal na mistura física. Nesse contexto, conclui-se que o único evento de fusão na curva de DSC da mistura física entre DOM e hidroquinona deve-se a uma miscibilidade entre os dois componentes, sem que haja interferência na estrutura cristalina da mistura, ao contrário do que ocorreu quando os componentes são submetidos à síntese mecanoquímica assistida por água.

Os resultados de FTIR do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e hidroquinona estão demonstrados na Figura 23.

Figura 23 - Análises de FTIR de DOM, hidroquinona, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e hidroquinona a e mistura física (MF) entre os dois componentes.



Fonte: do autor.

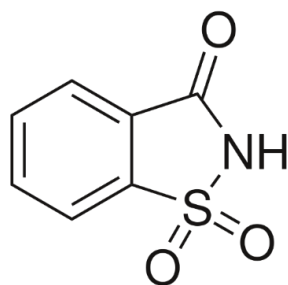
Através dos espectros obtidos, nota-se que a banda da hidroxila (O-H) pertencente ao coformador hidroquinona permanece visível no espectro de FTIR, sugerindo que não houve ionização completa e, portanto, não ocorreu a formação de uma forma salina, onde para que um sal seja formado, é necessário que haja uma transferência completa de prótons, o que resulta na ionização do grupamento envolvido. Sendo assim, essa transferência não foi evidenciada pelos dados espectrais, que apontam para a manutenção do caráter neutro das moléculas, especialmente a presença clara do estiramento O-H com outro formato de banda, possivelmente devido a ocorrência de interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio, típicas de cocrystal, ao invés de interação eletrostática característica dos sais, sugerindo que a interação entre os componentes ocorreu sem alteração nos estados de protonação, favorecendo a formação de um cocrystal.

Embora tenha-se evidenciado a formação de um novo sólido multicomponente, a hidroquinona é frequentemente associada a formas farmacêuticas para uso dermatológico, e também carece de estudos conclusivos sobre o seu uso via oral e toxicidade (Nordlund, Grimes e Ortonne, 2006), fatores esses que impactaram diretamente na viabilidade da formulação contendo a nova forma sólida, que não foi escolhida para os estudos posteriores. Entretanto, convém ressaltar que, apesar dos inconvenientes do uso oral da hidroquinona, a molécula foi incluída nos estudos iniciais de tentativas de obtenção de novas formas sólidas a fim de verificar a possibilidade de interação com a DOM. Sendo assim, estes resultados abrem perspectivas para estudos posteriores de tentativas de formação de cocrystal entre DOM e outros coformadores que possuam grupamentos fenólicos como a hidroquinona, mas que já tenha segurança estabelecida no uso via oral.

5.2.4 Sacarina

A sacarina é um composto químico utilizado como adoçante dietético, aproximadamente 400 vezes mais doce que a sacarose e também tem aplicação como excipiente em formulações farmacêuticas de via oral e alimentos como agente adoçante (Raza, Saddamhusen, Jairam, 2015; Mahmood, Al-Juboori, 2015). Classificada como uma imida orto-sulfobenzóica, sua fórmula química é $C_7H_5NO_3S$, e possui um grupo funcional imida (=NH ligado a radical diacila) ligado ao anel benzênico, juntamente com o grupo sulfônico ($-SO_3H$). O pKa da sacarina é de aproximadamente 1,6, o que indica sua capacidade de doar prótons e, portanto, funcionar como um ácido em solução aquosa (Mahmood, Al-Juboori, 2015). Sua estrutura está demonstrada na Figura 24.

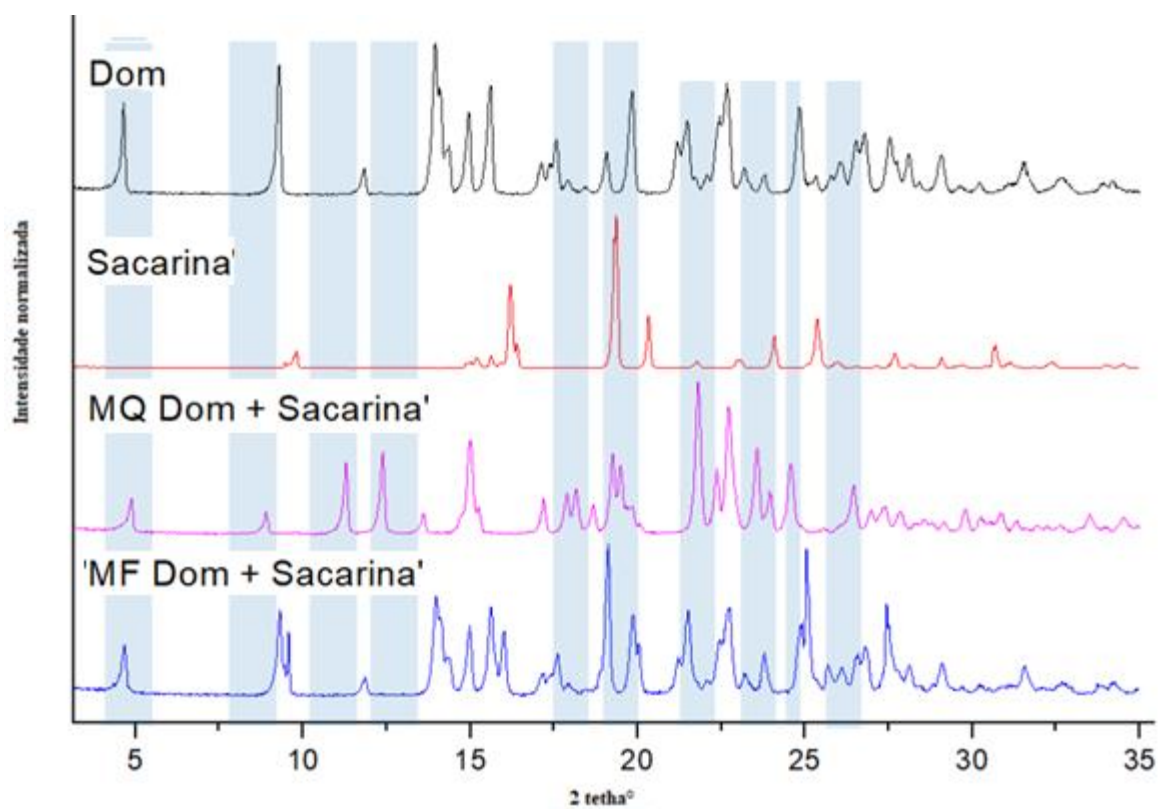
Figura 24 - Fórmula estrutural da sacarina.



Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5143>

Os resultados de DRXP do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e sacarina estão demonstrados na Figura 25.

Figura 25 - Análises de DRXP de DOM, sacarina, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e sacarina 1:1 e mistura física (MF) entre os dois componentes.



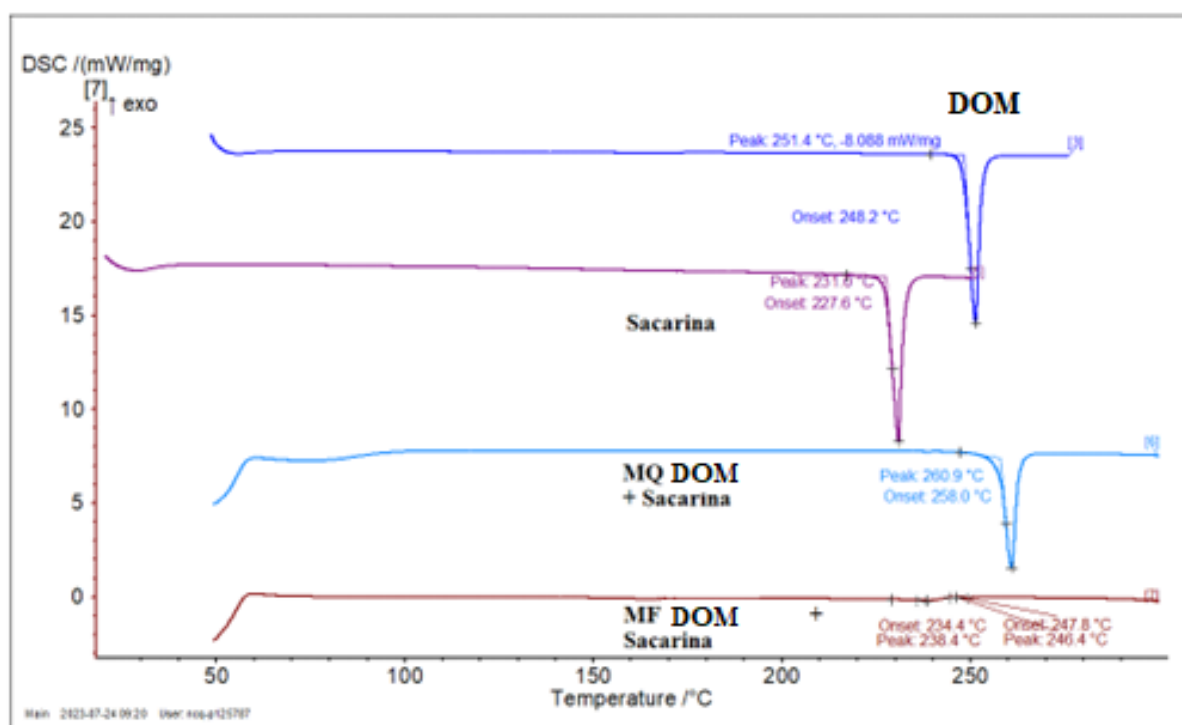
Fonte: do autor.

Após a análise de DRXP do produto obtido pela síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e sacarina na proporção molar 1:1, cujos resultados estão demonstrados na Figura 22, foram observados picos de Bragg inéditos em $4,88^\circ$, $8,9^\circ$, $11,3^\circ$, $12,4^\circ$, $13,6^\circ$, $18,18^\circ$, $18,68^\circ$, $19,26^\circ$, $19,5^\circ$, $21,8^\circ$, $23,58^\circ$, $24,58^\circ$, $26,46^\circ$, $31,34^\circ$, $33,5^\circ$ e $34,54^\circ$ 2θ , indicativos da formação de uma nova estrutura cristalina, bem como o desaparecimento dos picos característicos de DOM e de sacarina monocomponente. Considerando o ΔpK_a entre a DOM e sacarina (5,58), conclui-se que houve a formação de um sal. Considerando que os picos de Bragg de maior intensidade do produto obtido pela síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e sacarina apresentam diferença maior que $0,2^\circ$ 2θ quando comparados com os picos característicos presentes nos difratogramas de DOM e sacarina, conclui-

se que não há contaminação residual na amostra, embora alguns picos de menor intensidade coincidentes das formas monocomponentes se estejam presentes no produto de síntese mecanoquímica.

Os resultados de DSC do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e sacarina estão demonstrados na Figura 26.

Figura 26 - Análises de DSC de DOM, sacarina, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e sacarina e mistura física (MF) entre os dois componentes.



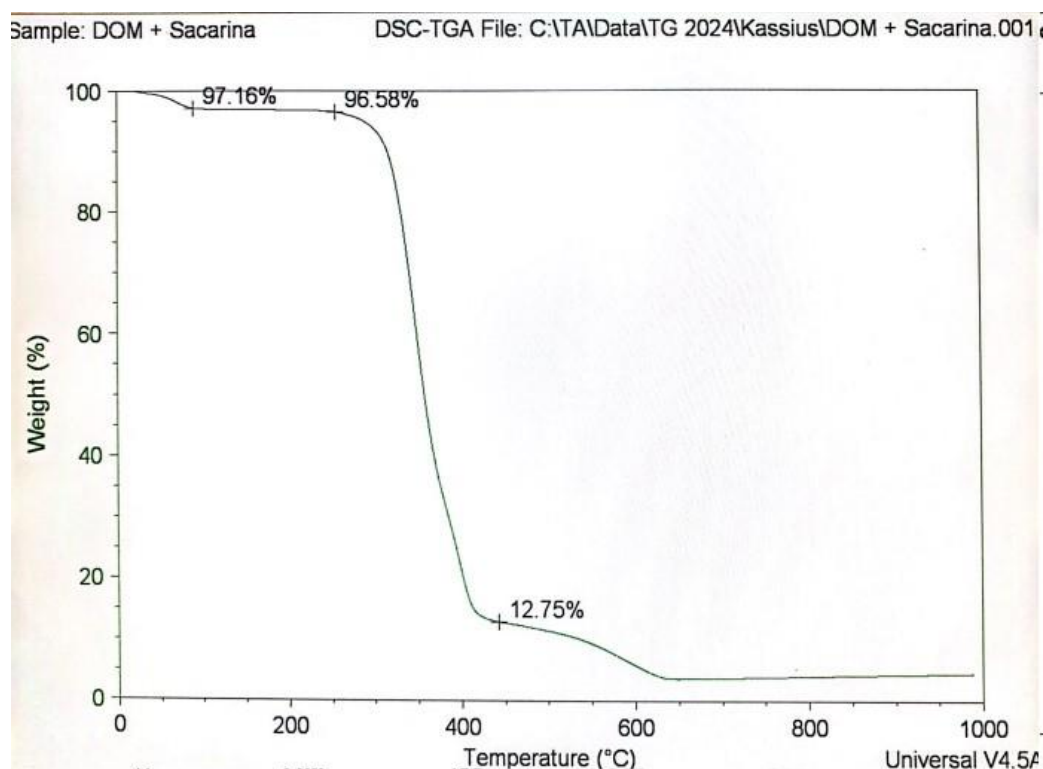
Fonte: do autor.

A análise por DSC, demonstrada na Figura 26, revelou a presença de dois eventos endotérmicos na curva do produto obtido pela síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e sacarina na proporção molar 1:1. O primeiro evento foi observado em aproximadamente 75 °C (Tonset = 56,6 °C), indicando a presença de água residual ou na estrutura cristalina do sal. O segundo evento, característico de fusão, observado em 260,9 °C (Tonset = 258,0 °C), ocorreu em temperaturas acima às temperaturas de fusão da DOM e sacarina monocomponentes. Essa observação é coerente com a formação de um sal, onde a interação entre a DOM e a sacarina leva à fusão do novo arranjo cristalino a uma temperatura mais elevada em comparação

com os componentes isolados, indicando uma vantagem do sal em termos de estabilidade térmica. Além disso, a curva de DSC do produto de síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e sacarina não demonstra evidências de contaminação por DOM ou sacarina monocomponentes, uma vez que os eventos endotérmicos de fusão da DOM e da sacarina estão ausentes na amostra.

Em relação a curva de DSC observada na mistura física, nota-se o desaparecimento dos picos de fusão provindos de DOM e sacarina, porém ressalta-se o efeito da miscibilidade entre os dois sólidos que pode acarretar no desaparecimento e/ou deslocamento dos pontos de fusão dos componentes. Os resultados de TG do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e sacarina estão demonstrados na Figura 27.

Figura 27 - Análise termogravimétrica do produto de síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e sacarina na proporção molar 1:1.



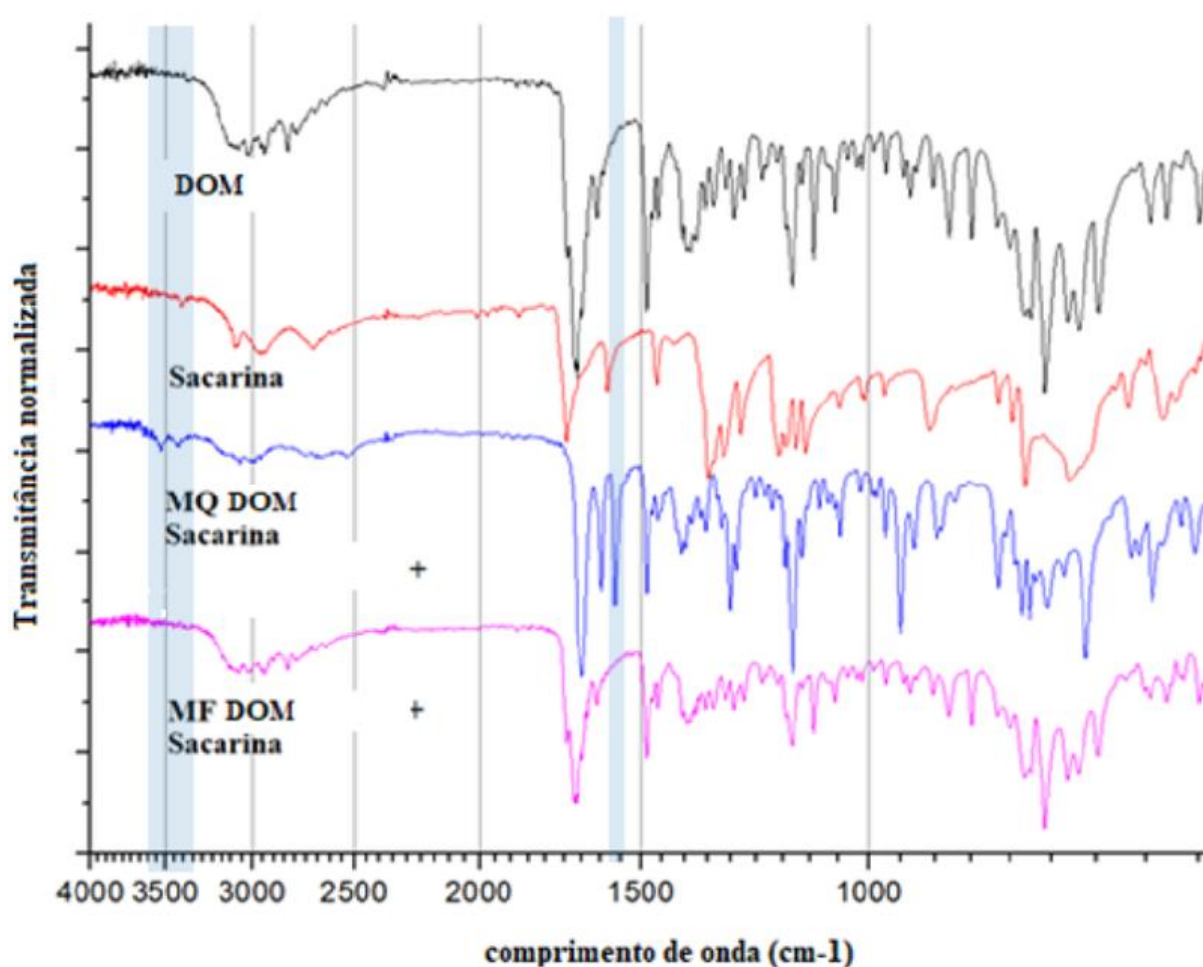
Fonte: do autor.

A figura 27 demonstra perda de 2,84% de massa até 90°C. Considerando que a massa do sal anidro é 609,098 g/mol e a massa do sal monoidratado é 627,113

g/mol, a redução teórica na massa, associada a perda de uma molécula de água da amostra, é de 2,88%. Portanto, conclui-se que se trata de um sal monohidratado. Os outros eventos observados na análise termogravimétrica estão relacionados a decomposição da amostra em atmosfera oxidante.

Os resultados de FTIR do produto da síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e sacarina estão demonstrados na Figura 28.

Figura 28 - Análises de FTIR de DOM, sacarina, síntese mecanoquímica (MQ) entre DOM e sacarina e mistura física (MF) entre os dois componentes.



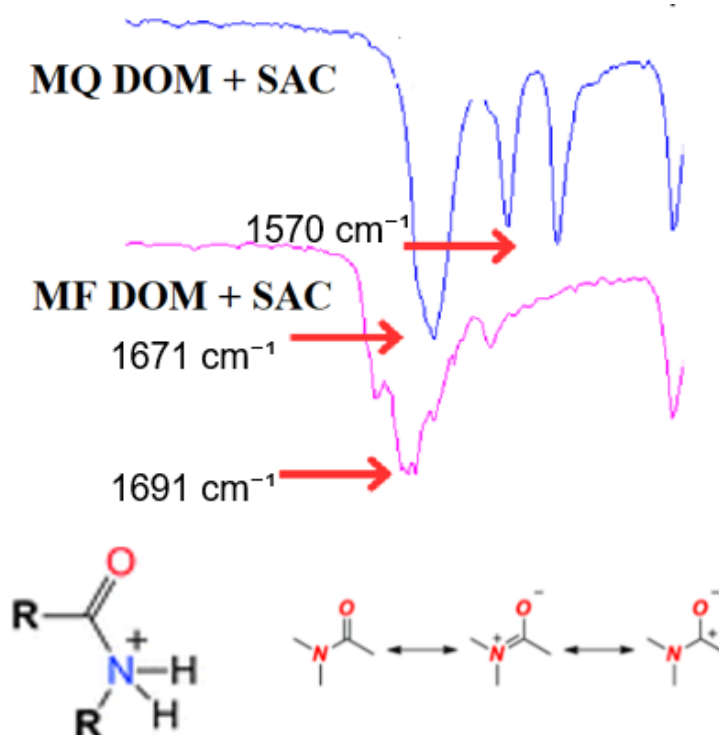
Fonte: do autor.

Na análise do espectro de FTIR produto obtido a partir da síntese mecanoquímica entre DOM e sacarina (Figura 28), foi observado o surgimento de uma banda em 3527 cm^{-1} , não observada em qualquer forma monocomponente, decorrente da protonação do nitrogênio da amina terciária da DOM no produto de síntese mecanoquímica, indicando a formação do sal. Além disso, esperava-se que a

banda de estiramento N-H da sacarina (3410 cm^{-1}) desaparecesse no espectro de FTIR do produto de síntese mecanoquímica, indicando sua ionização. No entanto, essa banda foi observada no produto de síntese mecanoquímica, o que pode estar relacionado à presença de água ou a um resíduo de sacarina que não foi ionizado. Essa segunda hipótese é menos provável, uma vez que as análises por DRXP e DSC não mostram a contaminação de sacarina monocomponente no produto de síntese mecanoquímica entre DOM e sacarina. Portanto, provavelmente se trata de uma banda de estiramento O-H da água presente na estrutura cristalina do sal hidratado.

Além disso, a banda da carbonila de amida da sacarina também apresentou um deslocamento significativo de 1714 cm^{-1} para 1655 cm^{-1} e 1570 cm^{-1} no espectro de FTIR produto obtido a partir da síntese mecanoquímica entre DOM e sacarina (Figura 29), o que pode ser atribuído à ressonância no grupamento amida da sacarina após a sua desprotonação, refletindo a ionização da molécula.

Figura 29 - Zoom nos espectros de FTIR de síntese mecanoquímica (MQ) entre DOM e sacarina e mistura física (MF) entre os dois componentes evidenciando a ressonância do grupamento amida e esquema de ressonância em amidas.



Através da análise conjunta das técnicas, fica evidenciada a formação de um sal monoidratado de DOM e sacarina. A obtenção de novas formas sólidas é uma prática já utilizada em diversos medicamentos disponíveis no mercado, onde a sacarina já foi utilizada como coformador para a obtenção de sais farmacêuticos com melhor solubilidade aquosa dos IFAs haloperidol, mirtazapina, piroxicam e quinina (Bhatt *et al*, 2005).

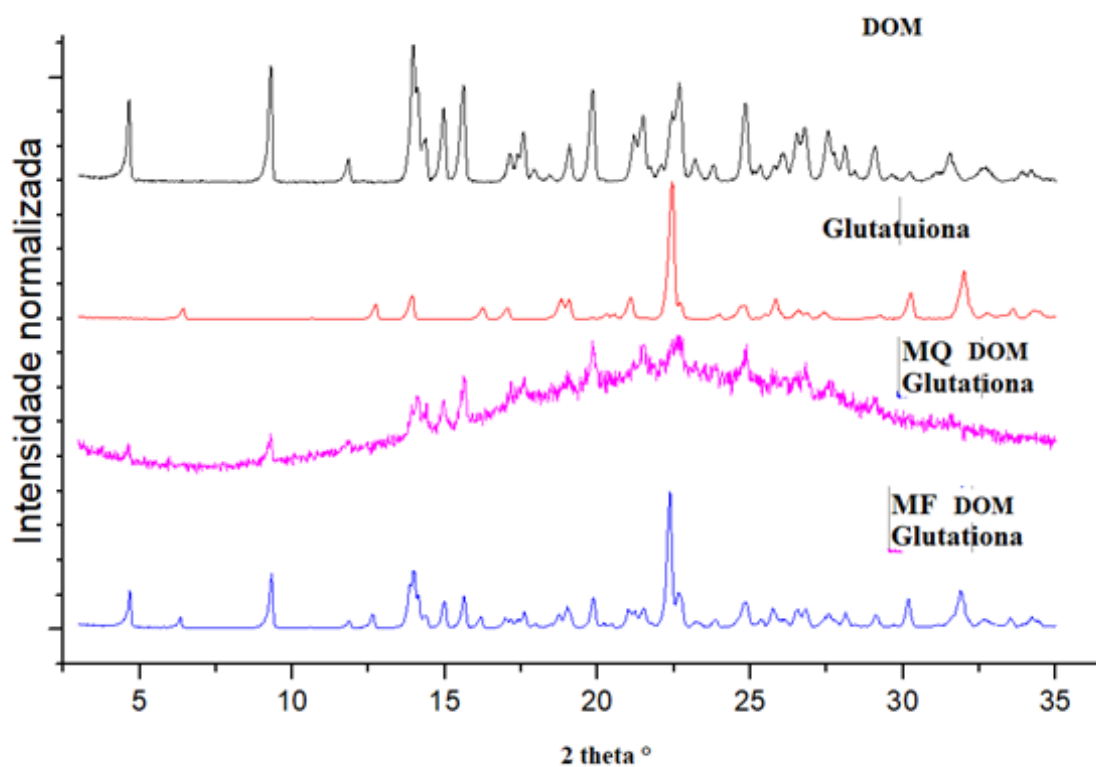
No contexto das formulações orodispersíveis, a sacarina apresenta características benéficas para sua aplicação em CODs pois, devido ao seu fator adoçante, ajudaria na aceitação do paciente devido a melhor característica palatável, além de características positivas que um sal hidratado apresenta em termos de propriedades físico-químicas de formas sólidas de medicamentos.

Além disso, não foram encontradas até o momento estruturas cristalográficas do sal em bancos de dados de estruturas, sendo essencial para a conclusão da caracterização a elucidação da estrutura cristalina através de difração de raio-X de monocristal. Sendo assim, o sacarinato de domperidona monoidratado foi selecionado para os estudos posteriores.

5.3 EXPERIMENTOS COM OUTROS COFORMADORES

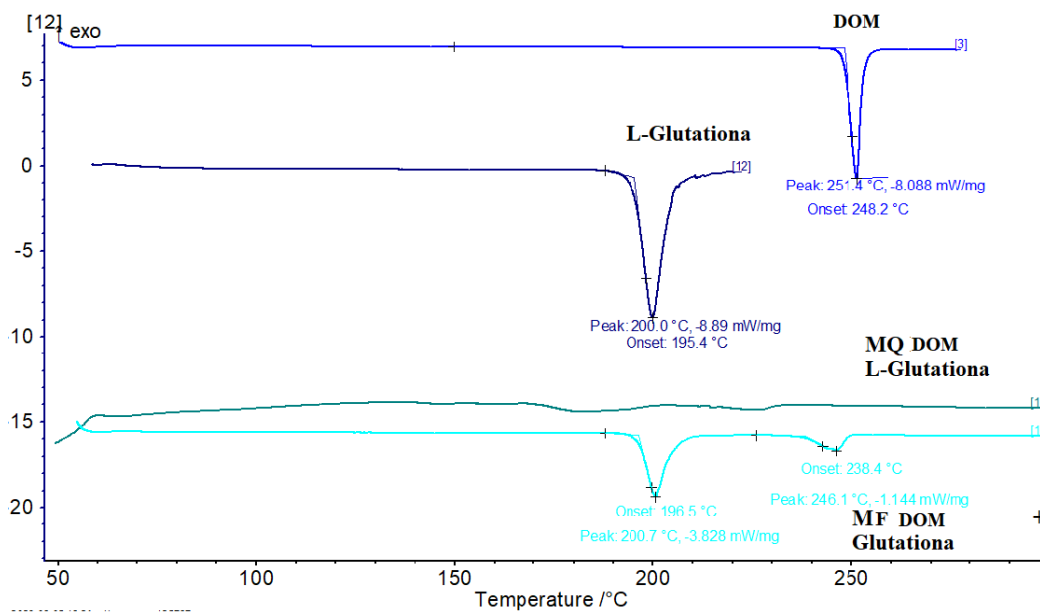
Os resultados de DRXP e DSC do produto da síntese mecanoquímica assistida por solvente entre DOM e L-glutaciona estão demonstrados nas Figuras 30 e 31.

Figura 30 - Análises de DRXP de DOM, L-glutaciona, síntese mecanoquímica (MQ) entre DOM e L-glutaciona e mistura física (MF) entre os dois componentes.



Fonte: do autor.

Figura 31 - Análises de DSC de DOM, L-glutathione, síntese mecanoquímica (MQ) entre DOM e L-glutathione e mistura física (MF) entre os dois componentes.

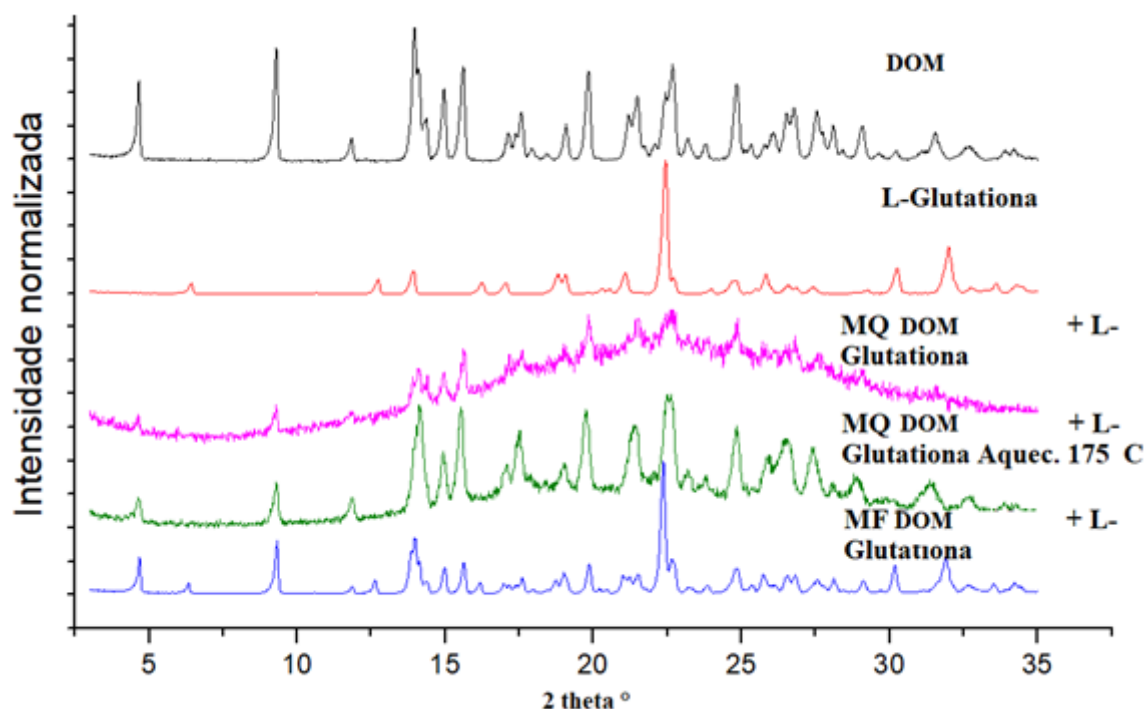


Fonte: do autor.

Após a síntese mecanoquímica entre a DOM e o coformador L-glutaciona, a análise DRXP (Figura 30) revelou um padrão de sólido predominantemente amorfo, indicando a formação de uma mistura de componentes que se amorfizaram. Além disso, o termograma de DSC, apresentado na Figura 31, mostrou dois eventos endotérmicos em aproximadamente 160 °C e 230°C, correspondentes às transições vítreas da DOM e L-glutaciona, uma vez que se encontram no estado amorfo.

Diante dos resultados demonstrados acima, a síntese mecanoquímica foi repetida nas mesmas condições da síntese anterior, com o intuito de verificar se o tratamento térmico seria útil para promover a cristalização do produto, onde o produto obtido foi submetido a aquecimento em estufa a 175 °C por 1 hora e posteriormente analisado por DRXP. Os resultados estão demonstrados na Figura 32.

Figura 32 - Análises de DRXP de DOM, L-glutaciona, síntese mecanoquímica (MQ) entre DOM e L-glutaciona e mistura física (MF) após aquecimento.



Fonte: do autor.

Os resultados de DRXP da Figura 32 mostram que, ao aquecer o produto de síntese mecanoquímica entre DOM e L-glutaciona a 175 °C por 1 hora, observam-se picos de Bragg característicos de DOM e L-glutaciona monocomponentes cristalinos, sem aparecimento de novos picos. Esses resultados indicam que o coformador L-

glutathiona pode promover uma transição da DOM para um estado amorfo, mas não favorece a formação de uma nova forma sólida cristalina sob as condições de aquecimento testadas nesse trabalho.

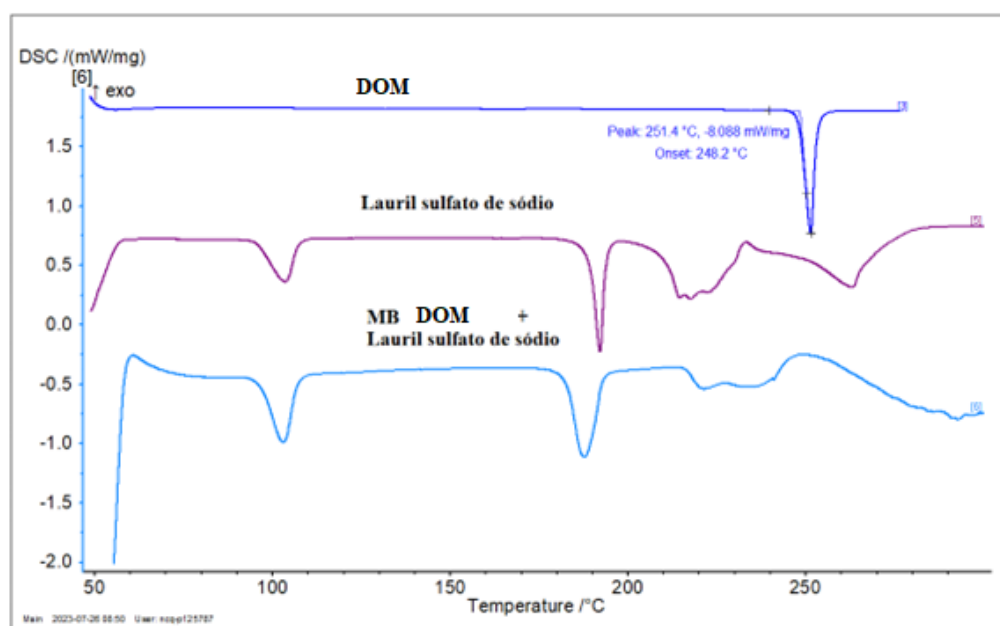
Os resultados de DRXP, DSC e FTIR dos produtos de síntese mecanoquímica assistida por solvente entre DOM e biotina, fenilalanina, L-arginina, L-tirosina, propilparabeno, riboflavina e L-triptofano estão demonstrados nas Figuras 1 a 7 do Anexo A.

As figuras do ANEXO A mostram que os coformadores biotina, fenilalanina, L-arginina, L-tirosina, propilparabeno, riboflavina e L-triptofano, após serem submetidos à síntese mecanoquímica assistida por solvente com DOM, não apresentaram evidências de formação de novas estruturas cristalinas, conforme demonstrados nos gráficos de DRXP, DSC e FTIR. Durante a caracterização, não foram observados novos picos de Bragg nos padrões de difração de raios-X, tampouco foram identificadas novas bandas de absorção significativas nos espectros de infravermelho. Além disso, os eventos térmicos registrados não apresentaram relevância para o estudo, uma vez que não foram obtidos sais e/ou cocristais.

5.4 COMPATIBILIDADE ENTRE DOM E OS EXCIPIENTES DA FORMULAÇÃO

Os resultados dos estudos de compatibilidade entre a DOM e o lauril sulfato de sódio estão demonstrados na Figura 33.

Figura 33 - Análises por DSC de DOM, lauril sulfato de sódio e mistura binária entre os dois componentes.

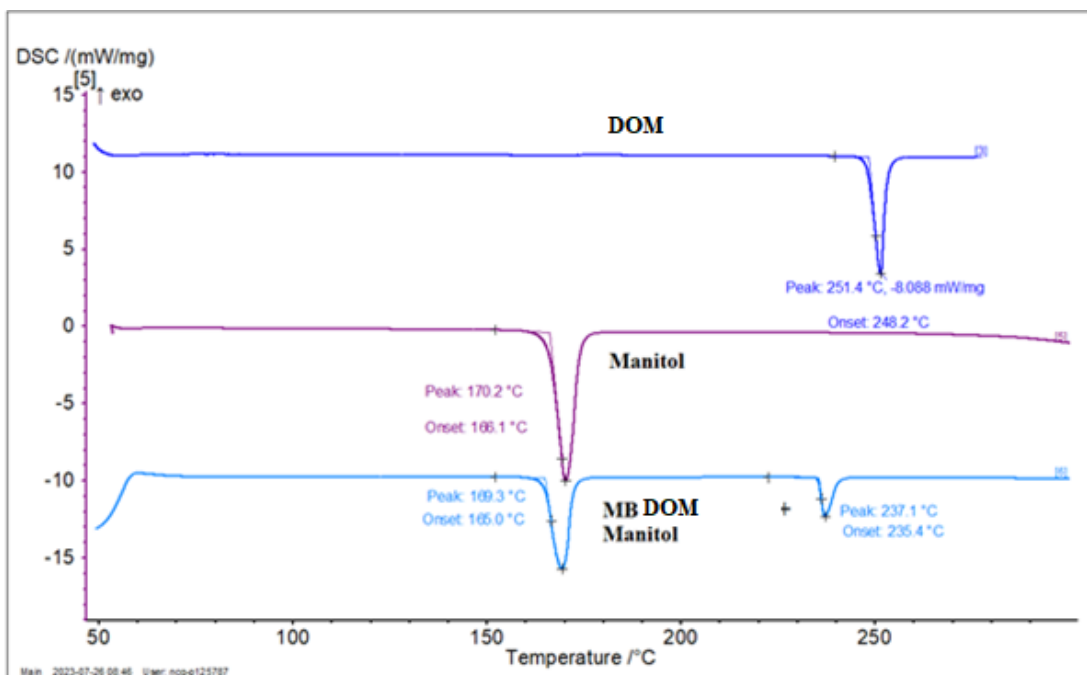


Fonte: do autor.

Nos estudos de compatibilidade entre DOM e lauril sulfato de sódio utilizando análises por DSC (Figura 33), observou-se que o pico de fusão característico da DOM desapareceu na curva da mistura binária. Essa alteração poderia indicar uma interação indesejada entre os dois componentes. Entretanto, este resultado também pode ter sido observado porque o pico de fusão da DOM ocorre em temperatura superior à decomposição do lauril sulfato de sódio. Sendo assim, a decomposição do lauril provavelmente interferiu na análise por DSC do evento de fusão da DOM na mistura binária.

Os resultados dos estudos de compatibilidade entre a DOM e manitol estão demonstrados na Figura 34.

Figura 34 - Análises por DSC de DOM, manitol e mistura binária entre os dois componentes.



Fonte: do autor.

Os resultados da Figura 34 demonstram que foi verificado um deslocamento da temperatura de fusão da DOM quando submetida ao estudo de compatibilidade com o manitol, indicando uma possível incompatibilidade entre DOM e manitol.

Considerando os resultados demonstrados nas Figuras 33 e 34, foi realizada uma investigação acerca das possíveis incompatibilidades entre DOM e lauril sulfato de sódio e entre DOM e manitol por HPLC, empregando as condições descritas por Veras *et al* (2019), que conduziram estudos de compatibilidade utilizando misturas binárias com 10% de água, as quais foram armazenadas por 3 semanas na temperatura de 50 °C e posteriormente quantificadas por HPLC. Portanto, foram produzidas misturas binárias de DOM e cada um dos excipientes acrescida de água 10% m/m, as quais foram armazenadas nas condições Veras *et al* (2019) e posteriormente quantificadas utilizando o método por HPLC validado. Para o preparo das amostras, foram pesados 25 mg de DOM (amostra utilizada como controle) e também foram preparadas as misturas binárias: DOM:lauril sulfato de sódio e DOM:manitol, sendo pesados 25mg do IFA e 25mg de cada excipiente. Adicionou-se 10% de água em cada amostra, as quais foram armazenadas em estufa a 50 °C por 3 semanas. Após retirada da estufa, as amostras foram diluídas e preparadas para

injeção no cromatógrafo. A tabela 4 demonstra os resultados das análises realizadas.

Tabela 4 - Áreas dos cromatogramas obtidas de DOM isolada, mistura binária de DOM e manitol e mistura binária de DOM e lauril sulfato de sódio.

	Áreas DOM	Áreas DOM + Lauril sulfato de sódio	Áreas DOM+Manitol
	2497019	2479846	2512759
	2525614	2516192	2501627
MÉDIA	2545061	2484125	2421966
DPR	2522564,667	2493387,667	2478784
Recuperação (%)	0,78	0,65	1,63
	x	98,84	99,41

Fonte: do autor.

Os resultados apresentados pela tabela 8 indicam através da comparação das áreas obtidas dos cromatogramas que a área dos cromatogramas das misturas binárias não apresenta diminuição significativa dos seus valores quando comparado com as áreas de DOM isolada, não demonstrando impactar o teor de DOM quando associados. Além disso, os valores de recuperação próximos de 100% também evidenciam que os excipientes não apresentam interferências significativas na resposta analítica do IFA. Portanto, não foi verificada incompatibilidade entre a DOM e lauril sulfato de sódio e entre a DOM e manitol através dos estudos descritos acima.

Corroborando com os dados de cromatográficos, sabe-se que os excipientes lauril sulfato de sódio e manitol já foram utilizados em formulações orodispersíveis de DOM na forma componente, conforme relatado na literatura (Patil; Tiwari; Repka; Singh; 2016; Nawale; Mohite; 2013), cujos estudos não apresentaram relatos de incompatibilidade entre a associação de DOM e os excipientes lauril sulfato de sódio e manitol.

Os demais excipientes analisados (amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, PVP K30 e talco farmacêutico) não apresentaram indícios de incompatibilidades, visto que não houve desaparecimento de picos característicos e os deslocamentos no ponto de fusão foram mínimos. Esses resultados sugerem a viabilidade da formulação com os demais excipientes em relação à sua compatibilidade com a DOM. Os resultados dos estudos de compatibilidade dos demais excipientes podem ser visualizados no material

complementar.

5.5 VALIDAÇÃO ANALÍTICA

5.5.1 Desenvolvimento de método

Considerando que os coformadores ácido DL-mandélico, ácido maleico e sacarina formaram novas formas sólidas com a DOM nas condições descritas neste trabalho, as quais se mostraram promissoras para veiculação em CODs, foi desenvolvido um método analítico para posterior aplicação em ensaios de perfis de dissolução de CODs contendo essas novas formas sólidas de DOM. Portanto, pretende-se demonstrar que o método é capaz de gerar resposta analítica apenas para a DOM na presença dos coformadores descritos acima e na presença dos excipientes que serão utilizados na formulação, além de demonstrar a linearidade, precisão, exatidão, robustez, LD e LQ adequados para aplicação na faixa de trabalho pretendida.

Inicialmente, o método analítico descrito por Afzal e colaboradores (2021) foi testado e posteriormente adaptado. Após diversos testes, o método analítico citado não apresentou parâmetros cromatográficos (pratos teóricos, fator de capacidade, tempo de retenção e resolução) satisfatórios, onde foram testadas diversas proporções da fase orgânica constituinte. Assim, foi necessário adaptar o método em questão, onde primeiramente foi trocado o tampão acetato de amônio pH 6,8 que integrava a fase móvel por ácido *o*-fosfórico pH 3,0, seguido de ajustes na proporção da fase orgânica para melhor obtenção das condições cromatográficas.

Após bateria de ensaios, o método cromatográfico apresentou resultados satisfatórios de pratos teóricos (> 2000), fator de capacidade (> 2), tempo de retenção (acima de 4 minutos) e resolução (>2). As condições definidas foram: coluna C18 (250mm x 4,6mm, 5 μ m), temperatura de 30°C, fluxo de 1ml/min e sistema isocrático usando uma fase móvel composta por ácido *o*-fosfórico (0,1% v/v onde o pH foi ajustado para 3,0 utilizando trietilamina), e acetonitrila (70:30 v/v). O comprimento de onda utilizado para detecção de DOM no método analítico foi de 210 nm.

5.5.2 Seletividade

A análise da seletividade foi realizada através da avaliação da resolução entre o pico do analito (DOM) e o pico adjacente dos coformadores, sendo um parâmetro que mede a capacidade do método cromatográfico em separar dois picos. Quanto maior a resolução, melhor a separação entre os picos analisados no cromatograma. A resolução pode ser calculada através da divisão entre a diferença de tempo de retenção entre os picos adjacentes e a largura dos picos dos analitos. Porém, o software do equipamento cromatográfico utilizado nas análises nos fornece os dados de resolução (R_s) de cada pico quando finalizada a corrida, não sendo necessário o cálculo manual da resolução.

Para realização do ensaio de seletividade, primeiramente foram realizadas corridas individuais do IFA, placebo e de cada um dos coformadores, para a coleta das áreas dos picos e seus respectivos tempos de retenção. Foram realizadas corridas de 20 minutos para cada uma das substâncias do estudo, tanto do placebo quanto dos coformadores, onde além de DOM (tempo de retenção aproximadamente 4 minutos) nenhum deles apresentou bandas cromatográficas no tempo de retenção da DOM

Para confirmar a seletividade, foram preparadas soluções contendo associações entre o IFA e coformador (utilizando a proporção molar de 1:1 em relação ao IFA) e associações entre o IFA e placebo, utilizando 10 mg de IFA (quantidade que irá compor a formulação orodispersível), 10mg de cada coformador e o restante de placebo qsp. 300 mg. A tabela 5 apresenta os resultados de áreas obtidos a partir das corridas realizadas.

Tabela 5 - Áreas e valores de resolução dos cromatogramas obtidos a partir de associação de DOM, coformadores e placebo.

Amostra	Área do pico do analito (média, DP,)
DOM	1.577.771, 2,06%
DOM + placebo	1.626.745, 1,90%
DOM + ácido maleico + placebo	1.434.954, 0,31%
DOM + ácido DL-mandélico + placebo	1.608.722, 3,06%
DOM + sacarina + placebo	1.656.623, 0,41%

Fonte: Do autor.

Foi utilizada análise de variância (ANOVA) para comparar as médias das áreas dos cromatogramas, pois os dados apresentaram tanto normalidade de resíduos quanto homogeneidade de variâncias, demonstrado por $p > 0,05$ tanto no Shapiro Wilk dos resíduos quanto no teste de Bartlett permitindo identificar se havia diferenças estatisticamente significativas entre os grupos analisados, utilizando o p-valor (um p-valor $< 0,05$ indica que existe uma diferença significativa entre pelo menos um dos grupos). O p-valor obtido foi $< 0,05$, evidenciando que há diferença estatística entre pelo menos uma média das demais. Sendo assim, o teste de Tukey foi utilizado para verificar quais grupos apresentavam diferenças estatísticas entre si e o teste de Grubbs foi utilizado para identificar possíveis *outliers* nas áreas dos cromatogramas. O maleato de DOM apresentou diferenças estatísticas quando realizado os testes de Tukey e Grubbs, seus valores de área se comportaram de maneira significativamente diferente dos demais grupos.

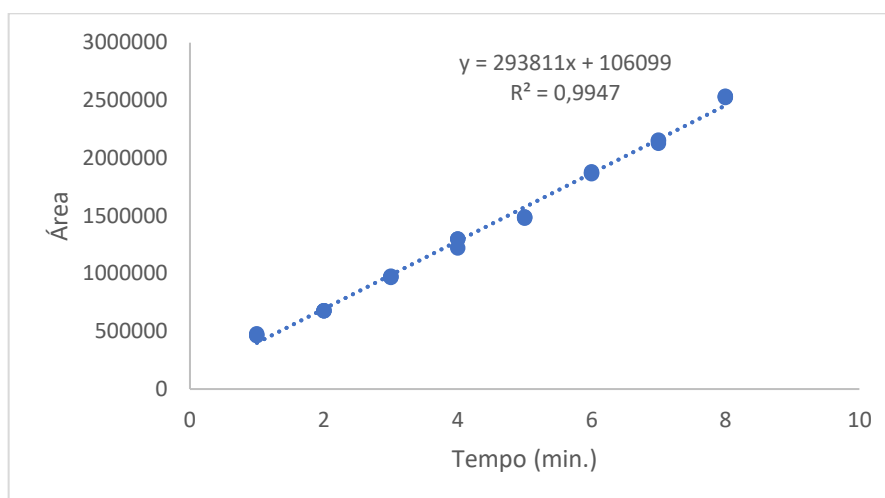
Com base nos resultados estatísticos, que mostraram diminuição significativa na área da DOM na forma de maleato na presença dos excipientes, levantou-se a hipótese de que o maleato de DOM pode estar interagindo com os excipientes da formulação, impedindo a sua utilização em CODs contendo os excipientes testados neste trabalho. Considerando principalmente este resultado e outros aspectos relacionados à viabilidade e novidade do emprego do maleato de DOM 2,5 hidratado em formulações orais (o sal pode apresentar toxicidade no uso crônico, já possui estrutura cristalina descrita no CSD e já é empregado em formulações convencionais), o maleato de DOM não foi incluído nos estudos acerca da formulação dos CODs.

Dessa forma, os testes estatísticos confirmaram a seletividade do método para a DOM na presença dos demais coformadores e placebo, assegurando que o método é capaz de diferenciar o analito de interesse na presença de possíveis interferentes.

5.5.3 Linearidade

Os dados obtidos através do teste de linearidade estão demonstrados na figura 35.

Figura 35 - Resultados do estudo de linearidade.



Fonte: Do autor.

Conforme observado na Figura 35, visualmente é possível identificar que o método exibe uma tendência linear no intervalo de concentrações de 1,0 a 8,0 $\mu\text{g/mL}$. Adicionalmente, o coeficiente de correlação obtido ($r = 0,9947$) foi superior ao mínimo de 0,99 exigido pela RDC nº166 de 2017 (Brasil, 2017b).

Os dados gerados no estudo de linearidade foram também utilizados para verificar a homocedasticidade (igualdade de variâncias) através do teste de Cochran. A equação utilizada foi: $C = (\text{Maior variância de } Y) / (\text{Soma das variâncias de } Y)$. O valor calculado de C foi 0,8019, o qual foi comparado com o valor tabelado de C para 8 pontos e 3 réplicas, ao nível de significância de 5%, que foi de 0,5157. Como o valor de C calculado superou o valor tabelado, a hipótese nula, que afirma que as variâncias são estatisticamente iguais, foi rejeitada, sendo os dados heterocedásticos. Assim, foi utilizado o método dos mínimos quadrados ponderados para análise de variância, onde foi obtida a equação $y = 283518x + 152416$, desvio padrão de resíduos 27990 e $F_{\text{calculado}} = 3833$ com $p < 2,2 \cdot 10^{-16}$, onde o coeficiente angular (teste F) mostrou que o conjunto das variáveis preditoras é significativo, indicando que há uma relação linear clara e confiável entre a concentração do analito e a resposta analítica.

Os resíduos apresentam distribuição visual aleatória, confirmando a adequação do modelo linear utilizado, e a normalidade dos resíduos foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk, apresentando p-valor $> 0,05$ (normalidade dos resíduos distribuídos em torno da média)

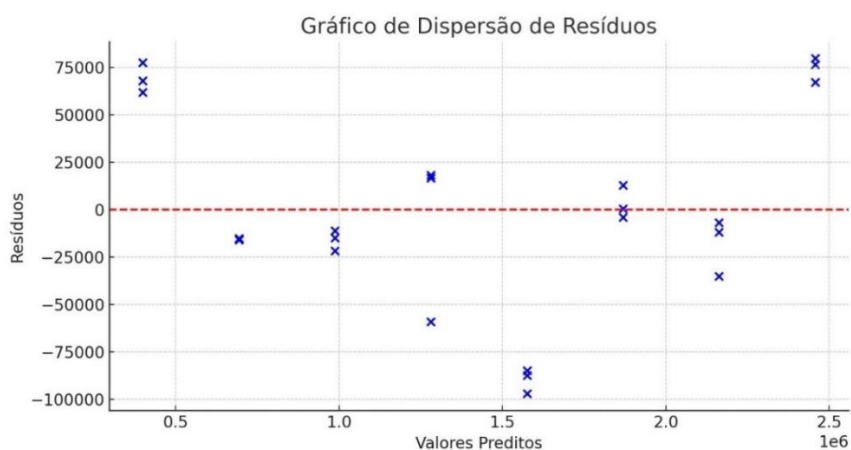
Os resíduos foram calculados e estão demonstrados na tabela 6 e figura 36.

Tabela 6 - Áreas e valores de resíduos calculados a partir dos dados do estudo de linearidade.

Concent. ug/mL	Resposta	Valores Previstos	Resíduos
1	461898	399910	61988
1	467963	399910	68053
1	477392	399910	77482
2	678352	693721	-15369
2	677976	693721	-15745
2	678696	693721	-15025
3	972729	987532	-14803
3	965775	987532	-21757
3	976587	987532	-10945
4	1299452	1281343	18109
4	1297980	1281343	16637
4	1222312	1281343	-59031
5	1478269	1575154	-96885
5	1487789	1575154	-87365
5	1490490	1575154	-84664
6	1864869	1868965	-4096
6	1881988	1868965	13023
6	1869554	1868965	589
7	2127773	2162776	-35003
7	2150937	2162776	-11839
7	2156072	2162776	-6704
8	2523715	2456587	67128
8	2532977	2456587	76390
8	2536380	2456587	79793

Fonte: Do autor.

Figura 36 - Gráfico de dispersão dos resíduos



Fonte: Do autor.

A homoscedasticidade significa que a dispersão dos resíduos não deve variar com o valor da variável preditora, constante em todos os níveis da variável independente, onde através da análise de variâncias e análise do gráfico de dispersão de resíduos, foi demonstrada a homoscedasticidade do método analítico, apresentando linearidade para a faixa de trabalho determinada (1 µg/mL a 8 µg/mL).

5.5.4 Precisão e exatidão

Os resultados de precisão se encontram na tabela 7.

Tabela 7 - Dados obtidos do ensaio de precisão.

dia 1	1 µg.mL⁻¹	5 µg.mL⁻¹	8 µg.mL⁻¹	dia 2	1 µg.mL⁻¹	5 µg.mL⁻¹	8 µg.mL⁻¹
média DP DPR	380512	1376462	2623660	média DP DPR	385278	1382218	2650697
	382746	1388746	2625323		383582	1372179	2640246
	382584	1429778	2658817		383115	1369088	2660869
	381947,3	1398329	2635933		383991,7	1374495	2650604
	1245,671	27919,88	19835,27		1138,206	6864,555	10311,81
	0,33	12,00	0,75		0,30	0,50	0,39

Fonte: Do autor.

Através dos resultados obtidos, foram aplicados o Teste F para comparar as variâncias de duas amostras e verificar se elas são significativamente diferentes em cada uma das concentrações, onde em todas apresentaram um p-valor > 0,05 (variâncias estatisticamente iguais). O teste-t foi usado para comparar as médias de duas amostras, assumindo que as variâncias das amostras são equivalentes, no caso para avaliação estatística em do dia 1 em relação ao dia 2, onde também o p-valor foi > 0,05. Portanto, considerando que os valores de DPR foram inferiores a 2,00% nos estudos de repetibilidade e que as médias foram estatisticamente iguais nos estudos de precisão intermediária, o método foi considerado preciso em todas as concentrações testadas.

Os resultados do ensaio de exatidão estão nas tabelas 8 e 9.

Tabela 8 - Dados obtidos do ensaio de exatidão.

Amostra	DOM	DOM + Placebo 1 $\mu\text{g.mL}^{-1}$	DOM + Placebo 5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$	DOM + Placebo 8 $\mu\text{g.mL}^{-1}$
	1232199	246125	1263068	1922447
média	1233973	256961	1197544	2008369
DP	1232788	239613	1190618	2004367
DPR	1232987	247566,3	1217077	1978394
	903,5321	8763,353	39979,93	48493,11
	0,07	3,54	3,28	2,45

Fonte: Do autor.

Tabela 9 - Recuperação (%) em cada faixa de concentração.

Concentração	recuperação	DPR
1 $\mu\text{g.mL}^{-1}$:	100,39%	3,54%
5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$:	98,71%	3,28%
8 $\mu\text{g.mL}^{-1}$:	100,28%	2,45%

Fonte: Do autor

A partir dos resultados demonstrados nas Tabelas 8 e 9, conclui-se que o método apresenta exatidão, pois os valores de recuperação obtidos encontram-se na faixa aceitável de 98,0 a 102,0 % em todas as concentrações

5.5.5 Robustez

Através da aplicação do método de Youden, foi permitido avaliar o impacto da modificação de sete parâmetros críticos e essenciais para garantir a robustez e confiabilidade do método. Os resultados de robustez estão dispostos na tabela 10.

Tabela 10 - Avaliação dos parâmetros determinados no estudo de robustez.

Variável	Efeitos
Fluxo da fase móvel	-17,69
Proporção de solvente na fase móvel	10,61
Marca da coluna	15,91
Temperatura	-7,61
pH da fase móvel	-7,72
Comprimento de onda (λ)	0,03
Filtro de seringa	4,84

Fonte: Do autor

O valor do desvio padrão vezes a raiz quadrada de 2 dos experimentos realizados foi de 21,64, onde nenhum dos parâmetros variados excedeu esse valor, demonstrando a robustez do método analítico em relação as variações delimitadas no sistema.

5.5.6 Limite de detecção e quantificação

Os valores de LD e LQ, calculados a partir da regressão pelo método dos mínimos quadrados ponderados, foram 0,325792 e 0,98724 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, confirmando que a faixa de aplicação pretendida para o método (1,0 a 8,0 $\mu\text{g/ml}$) está acima destes limites.

5.6 COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

5.6.1 Manufatura dos CODs

Visualmente, os comprimidos apresentaram peso médio de 300 mg, formato redondo, cor branca, e foram resistentes à manipulação, podendo ser visualizados na figura 37.

Figura 37 - COD obtido via compressão direta.



Fonte: do autor.

5.6.2 Métodos para controle de qualidade em comprimidos orodispersíveis

No ensaio de desintegração, realizado com água a 37 °C, avaliou-se a capacidade desintegrativa dos comprimidos produzidos. A formulação A contém a associação de DOM e excipientes, a formulação B a associação de sacarinato hidratado de DOM e a formulação C mandelato de DOM, onde todos os seis

comprimidos da formulação A se desintegraram em 60 segundos, da formulação B em 58 segundos e da formulação C em 57 segundos. De acordo com as especificações para CODs, o tempo máximo de desintegração permitido é de 60 segundos, o que indica que todas as formulações atenderam a esse critério. Os resultados do ensaio de friabilidade estão apresentados na tabela 11:

Tabela 11 - Resultado do ensaio de friabilidade.

Formulação	Peso Inicial (pi)	Peso Final (pf)	Porcentagem total
Formulação A	5,968 g	5,921 g	99,21%
Formulação B	5,988 g	5,906 g	98,63%
Formulação C	5,994 g	5,910 g	98,59%

Fonte: Do autor

Não foram observadas perdas expressivas na massa dos comprimidos, estando todas dentro dos limites estabelecidos pela RDC nº 31/2010 (ANVISA, 2010) que estabelece que a perda de massa causada pelo desgaste mecânico não deve exceder 1,5% do peso total dos comprimidos

Os dados referentes ao ensaio de dureza dos comprimidos estão descritos na tabela 12:

Tabela 12 - Valores (kGf) de dureza dos CODs.

Comprimido	Formulação A	Formulação B	Formulação C
1	4,1	3,1	2,7
2	3,2	2,5	3,1
3	2,9	3	2,5
4	3,5	3,6	2,6
5	4,0	3,8	2,6
6	2,7	2,6	2,4
7	2,9	2,3	3,2

Tabela 12 - Valores (kGf) de dureza dos CODs.

(Continua)

Comprimido	Formulação A	Formulação B	Formulação C
8	3,2	2,9	2,2
9	3,8	2,8	2,0
10	3,5	3,3	2,6
Média	3,38	2,99	2,59

Fonte: Do autor

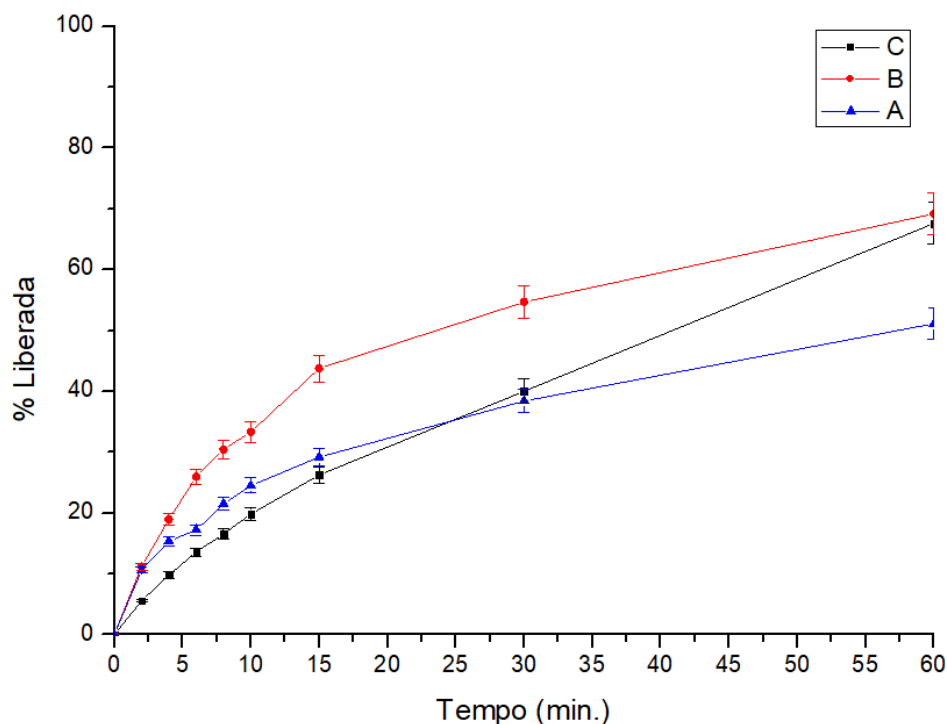
De acordo com a sexta edição da Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2022), não há um valor específico recomendado para a dureza dos comprimidos, entretanto, por serem CODs, que devem se desintegrar rapidamente na boca, valores elevados de força (kgf) poderiam impactar negativamente na desintegração dos comprimidos.

A dureza encontrada foi suficiente para garantir a resistência mecânica necessária, visto que a friabilidade atendeu á especificação farmacopeica, e permitiu a desintegração dentro do intervalo admitido para CODs

5.7 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

A Figura 38 apresenta o comparativo dos perfis de dissolução das formulações A, B e C (formulação A contendo DOM, formulação B contendo o mandelato anidro de DOM e formulação C contendo sacarinato de DOM hidratado).

Figura 38 - Perfil de dissolução das formulações A, B e C.



Fonte: do autor.

Após observado o comparativo dos perfis de dissolução, observa-se que a formulação B (mandelato de DOM) apresentou a maior taxa de liberação do IFA após 60 minutos, atingindo 69,19%, enquanto a formulação C (sacarinato de DOM hidratado) liberou 67,62% e a formulação A (DOM) apenas 51,53% ao final do ensaio. A RDC 31/2010 define que o valor de F2 deve situar-se entre 50 e 100 para que as formulações possam ser equivalentes com base no comparativo dos perfis de dissolução, sendo assim foram obtidos os valores de F2 entre as formulações A e C, o F2 foi de 59,07 indicando que as formulações apresentam perfis de dissolução semelhantes, entre A e B 48,73, e entre B e C 47,59, indicando perfis de dissolução não semelhantes. Formulações que apresentam perfis de dissolução semelhantes podem ser isentas de ensaios de bioequivalência, podendo simplificar o processo regulatório e baratear os custos de desenvolvimento. As formulações com perfil não semelhantes necessitam de ensaios adicionais de bioequivalência, conforme regulamentação vigente.

Das formulações de CODs produzidas, B e C, proporcionaram um aumento significativo na taxa de dissolução da DOM, onde ambos os sais demonstraram uma taxa de dissolução superior àquela observada nos comprimidos contendo DOM pura, confirmando que a abordagem adotada no trabalho foi eficaz em melhorar a

solubilidade aquosa e liberação do fármaco.

Obter sais ou cocristais com DOM pode se mostrar uma alternativa interessante para contornar os problemas relacionados ao IFA no que tange a sua solubilidade e biodisponibilidade, onde já é sabido que obter sais e cocristais de sólidos farmacêuticos podem apresentar melhoras significativas nos aspectos citados, além de outros, como estabilidade físico-química, tempo de prateleira e manufatura (Cunha; 2016; Censi; Martino, 2015).

Os CODs são formas sólidas de dosagem oral projetadas para se desintegrar rapidamente na cavidade oral, proporcionando uma suspensão da formulação para posterior dissolução e liberação do fármaco (Kraemer *et al.*, 2018). Após a desintegração, o princípio ativo pode ser absorvido diretamente pela mucosa oral ou engolido para absorção no trato gastrointestinal, e devido ao curto tempo de desintegração dos CODs, a dissolução é um processo independente da desintegração (Kraemer *et al.*, 2018). Em fármacos de baixa solubilidade aquosa, técnicas como a formação de sais e cocristais farmacêuticos são eficazes para aumentar a taxa de dissolução e, assim, melhorar a absorção imediata do fármaco (Abdelrahman *et al.*, 2022).

6 CONCLUSÃO

No presente trabalho, foram obtidas quatro formas sólidas de DOM por meio de síntese mecanoquímica assistida por água, as quais foram caracterizadas quanto à sua natureza físico-química. Foram obtidos: mandelato de DOM anidro (sal), maleato de DOM 2,5 hidratado (sal), cocristal de DOM:hidroquinona anidro e sacarinato de DOM monoidratado (sal). O mandelato de DOM anidro já possui estrutura cristalina descrita na base de dados do CSD. Porém, não foram encontrados estudos de veiculação deste sal em CODs. O maleato de DOM 2,5 hidratado também já possui estrutura catalogada no CSD, pode apresentar toxicidade no uso crônico, já é empregado em formulações convencionais e apresentou interação com os excipientes propostos para os CODs. O cocristal de DOM:hidroquinona anidro não possui estrutura no CSD, mas ainda carece de estudos conclusivos sobre a sua toxicidade via oral. Já o sacarinato de DOM monoidratado não possui estrutura descrita no CSD. Portanto, os sais mandelato de DOM anidro e sacarinato de DOM monoidratado foram considerados viáveis para serem utilizados em CODs.

Foi desenvolvido e validado um método analítico por HPLC de acordo com a RDC 166/2017 para DOM isolada e as formas multicomponentes mandelato de DOM, sacarinato hidratado de DOM e o cocristal de DOM e hidroquinona, sendo o método aplicado nos ensaios de dissolução. O método foi capaz de quantificar o IFA na faixa de trabalho pretendida (1 a 8 µg/mL) e foi utilizado nos ensaios de dissolução deste trabalho. O método analítico se demonstrou de fácil execução, podendo ser facilmente aplicado em estudos posteriores.

Os CODs, obtidos por compressão direta contendo as formas sólidas de DOM, demonstraram compatibilidade adequada entre o IFA e os excipientes. Além disso, os comprimidos obtiveram êxito nos ensaios de controle de qualidade dos CODs, e, através dos resultados comparativos dos ensaios de dissolução, foi possível concluir que os sais mandelato de DOM e sacarinato hidratado de DOM apresentaram maior liberação do IFA em relação aos comprimidos contendo DOM pura, indicando possivelmente maior biodisponibilidade do que a formulação contendo apenas DOM.

Obter novas formas sólidas (sais e cocristais) e veicula-las em CODs se mostrou uma abordagem interessante e inovadora para os problemas de solubilidade apresentados para um IFA de Classe 2, onde os sais obtidos no trabalho proporcionam uma melhora significativa na dissolução da DOM, abrindo perspectivas

para estudos futuros relacionados à formulações contendo essas novas formas sólidas. Entre os possíveis estudos futuros, destacam-se ensaios de estabilidade, dissolução em outros meios e a tentativa de obtenção de monocristais dessas formas sólidas.

REFERÊNCIAS

ABAY, F. B.; UGURLU, T. Orally disintegrating tablets: a short review. **Journal of Pharmaceutics and Drug Development**, v. 3, n. 3, June 2015.

ABDELRAHMAN, H. E. *et al.* Modulating nimodipine crystallinity for enhancing dissolution: development of geriatric-friendly dosage form. **Pharmaceutical Sciences**, v. 28, n. 4, p. 603-615, 2022.

AFZAL, M.; MUDASSIR, M.; ALAFARI, A.; ANSARI, M. T. Box-behnken assisted validation and optimization of an RP-HPLC method for simultaneous determination of domperidone and lansoprazole. **Separations**, v.8, n.1, p. 1–14, 2021.

ALJIMAEI, Y. H. M.; EL-HELW, A. R. M.; AHMED, O. A. A., EL-SAYI, K. M. **Development and optimization of carvedilol orodispersible tablets: Enhancement of pharmacokinetic parameters in rabbits.** Drug Design, Development and Therapy, v. 9, p. 1379–1392, 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). **Farmacopeia brasileira**, volume 2. 6ª ed. Brasília,DF: ANVISA, 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). **RDC N. 166, de 25 de Julho de 2017**, Brasília-DF: ANVISA, v. 2017, p. 1–21, 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). **RDC n. 31, de 11 de agosto de 2010**, Ensaio de dissolução. Brasília-DF: ANVISA. v. 2010, p. 55, 2010.

ASIM, M. **Essentials of pharmaceutics**. Bangladesh: Pharmaceutical Press, 2013.

AWAD, H. A. *et al* Combined eutexia and amorphization for simultaneous enhancement of dissolution rate of triamterene and hydrochlorothiazide: preparation of orodispersible tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 50, n.4, p. 306-319, 2024.

BHATT, P. M. *et al.* Enhanced solubilities of saccharinates of active pharmaceutical ingredients. **Chemical Communications**, v.8, p. 1073–1075, 2005.

BRITAIN, H. G.; BYRN, S. R.; LEE, E. Structural aspects of polymorphism. **Center for Pharmaceutical Physics**, v. 192, n. 2, p. 48, 2009.

BROGDEN, R. N. *et al.* Domperidone. a review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. **Drugs**, v. 24, n. 5, p. 360-400, 1982.

BRUNI, G. *et al.* Structure and properties of domperidone and its succinate salt. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials**, v. 69, n. 4, p. 362–370, ago. 2013.

CAMBRIDGE CRYSTALLOGRAPHIC DATA CENTRE. **Prediction of cofomers tool, Mercury, Versão 2022.3**. Cambridge, UK: CCDC, 2022.

CENSI, R.; MARTINO, D. P. Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs. **Molecules**, v. 20, n. 10, p. 18759–18776, 2015.

CERREIA VIOGLIO, P.; CHIEROTTI, M. R.; GOBETTO, R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, p. 86–110, 2017.

SILVA, C. C. *et al.* Salt or cocrystal of salt? Probing the nature of multicomponent crystal forms with infrared spectroscopy. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 167, p. 89–95, 2016.

DEBOWSKA, R. *et al.* Evaluation of the efficacy and tolerability of mandelic acid-containing cosmetic formulations for acne skin care. **Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny**, v. 102, n. 4, p. 316-321, 2015.

DOMINGOS, Sofia *et al.* New forms of old drugs: Improving without changing. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 67, n. 6, p. 830–846, 2015

ELSEGAIE, D. *et al.* A comparative study on cyclodextrin derivatives in improving oral bioavailability of etoricoxib as a model drug: formulation and evaluation of solid dispersion-based fast-dissolving tablets. **Biomedicines**, v. 11, n. 9, 2024.

ENTESHARI, S.; VARSHOSAZ, J. Solubility enhancement of domperidone by solvent change In situ micronization technique. **Advanced Biomedical Research**, v. 7, n. 1, p. 109, 2018.

GARG, A.; GUPTA, M. M. Mouth dissolving tablets: a review. **Journal of Drug Delivery & Therapeutics**, v. 2013, n. 3, p. 207, 2011.

GANESH, N., DESHPANDE, K. Orodispersible tablets: an overview of formulation and technology. **International Journal of Pharma and Bio Sciences**, v. 2, n. 1, 2011.

GHOURICHAY, M. P. *et al.* Formulation and quality control of orally disintegrating tablets (ODTs): recent advances and perspectives. **BioMed Research International**, v. 2021, 2021.

GUPTA, D. *et al.* Salts of therapeutic agents: Chemical, physicochemical, and biological considerations. **Molecules** v. 23, n. 7, 2018.

HATA, N. *et al.* Crystal structural analysis of dl-mandelate salt of carvedilol and its correlation with physicochemical properties. **Crystals**, v. 10, n.1, 2020.

HIRATA, A. Local structure analysis of amorphous materials by angstrom-beam electron diffraction. **Microscopy**, v. 70, n. 2, p. 171-177, 2021

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **Harmonised Guideline: Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R2)**. Alemanha: ICH, 2023.

INMETRO. **Orientação sobre validação de métodos analíticos. DOQ-CGCRE-008 Revisão 09 – jun/2020**. Brasília, DF: INMETRO. 2020.

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA. **Motilium: domperidona**. São José dos Campos, SP, 2023. Bula de remédio. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/motilium.pdf>. Acesso em: 15/mar/2024.

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

KOMISAREK, D.; TASKIRAN, E.; VASYLYEVA, V. Maleic acid as a co-former for pharmaceutically active GABA derivatives: mechanochemistry or solvent crystallization?. **Materials**, v. 16, p. 2242, 2023.

KRAEMER, J. *et al.* Dissolution testing of orally disintegrating tablets. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 64, p. 911–918, 2012.

KUMAR, S.; DWIVEDI K.; AGARWAL, D. A Review: HPLC method development and validation. **International Journal of Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 5, n. 4, p. 76-81, 2015.

LEMOS, H. Comprimidos orodispersíveis: aspectos tecnológicos. Trabalho de Conclusão de Curso. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre. 36p., 2010.

MAHMOOD, A. A. R.; AL-JUBOORI, S. B. A Review: saccharin discovery, synthesis, and applications. **Ibn AL- Haitham Journal For Pure and Applied Sciences**, v. 33, n. 2, 2020.

MARSON, M. *et al.* Validation of analytical methods in a pharmaceutical quality system: an overview focused on HPLC methods. **Química Nova**, v. 43, n. 8, p. 1190–1203, 2020.

MOHAMMAD, A.; ALHALAWEH, A; VELAGA, Sitaram P. Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 407, n. 1–2, p. 63–71, 2011

NAIK, V.; ROSHANRAI, R.; CHIRRA, P.; THANDA, V. Fast dissolving tablets: A novel approach to drug delivery – A review. **International Journal of Preclinical and Pharmaceutical Research**, v. 1, n. 3, p. 23-32, 2012.

NAWALE, R.; MOHITE, K. Formulation and evaluation of domperidone orodispersible tablet. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 4, n.9, p. 3670.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Domperidone**. EUA, PubChem, 2004.

Disponível: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Domperidone#section=Solubility>. Acesso em: 10 out. 2024.

NECHIPADAPPU, S. K.; SWAIN, D. New drug–drug and drug–nutraceutical salts of anti-emetic drug domperidone: structural and physicochemical aspects of new salts. **CrystEngComm**, v. 26, n. 7, p. 926-942, 2024.

NEWMAN, A.; WENSLOW, R. Solid form changes during drug development: good, bad, and ugly case studies. **AAPS Open**, v. 2, n. 1, 2016

NORDLUND, J. J.; GRIMES, P. E.; ORTONNE, J. P. The safety of hydroquinone. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 20, n.7, p. 781–787, 2006.

PATIL, H. G.; TIWARI, R.; REPKA, M. A.; SINGH, K. K. Formulation and development of orodispersible sustained release tablet of domperidone. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 42, n. 6, p. 906–915, 2016.

PATRA, S.; SAHOO, R.; PANDA, R. K.; HIMASANKAR, K.; BARIK, B. B. In Vitro evaluation of domperidone mouth dissolving tablets. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 72, n. 6, p. 822-825.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6 ed. Londres, Pharmaceutical Press, 2009.

PHAM, X. H.; KIM, J. M.; CHANG, S. M.; KIM, I. ho; KIM, W. S. Enantioseparation of D/L-mandelic acid with L-phenylalanine in diastereomeric crystallization. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 60, n. (1–2), p. 87–92, 2009.

RAZA, M. A. A.; JAHANGIR, M. S.; JAIRAM, P. G. Review on artificial sweeteners used in formulation of sugar free syrups. **International Journal of Advances in Pharmaceutics**, v. 4, n. 2, p. 2320-4924, 2015.

RODRIGUES, V. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para a determinação de fármacos em amostras de água, superficial e tratada, utilizando acromatografia de ultra performance acoplada a espectrometria de massas Tandem (UPLC---MS/MS). **Dissertação (Mestrado em tecnologia nuclear-materiais) - Autarquia Associada à Universidade de São Paulo**, São Paulo, SP, 2011.

ROLIM-NETO, J. *et al.* Development and validation of a HPLC analytical assay method for efavirenz tablets: a medicine for HIV infections. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 1, 2011.

UCI-FARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA. **Peridona Comprimidos**. São Bernardo do Campo, SP, 2015. Bula de remédio. Disponível em: [[Peridona Bula Paciente \(consultaremedios.com.br\)](http://Peridona_Bula_Paciente_consultaremedios.com.br)]. Acesso em: [09/10/2024].

VERAS, K. S. *et al.* Compatibility study of rosmarinic acid with excipients used in pharmaceutical solid dosage forms using thermal and non-thermal techniques. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 27, n.8, p.1138–1145, 2019.

VYAS, K.; MOSES, B. J.; REDDY, O. G. Domperidone maleate. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*, v. 55, n. 9, 1999.

WESTERHOF, W.; KOOYERS, T. J. Cosmetic Commentary Hydroquinone and its analogues in dermatology-a potential health risk. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 4, n. 2, p. 55-59, 2005.

WOOD, Peter A. *et al.* Knowledge-based approaches to co-crystal design. *CrystEngComm*, v. 16, n. 26, p. 5839–5848, 2014.

YAMAMOTO, K.; OISHI, K.; FUJIMATSU, I.; KOMATSU, K.-I. Production of R-(-)-Mandelic Acid from Mandelonitrile by *Alcaligenes faecalis*. *Applied And Environmental Microbiology*, v. 57, n. 10, 1991.

ANEXO A - Resultados de DRXP, DSC e FTIR dos produtos de síntese mecanoquímica assistida por água entre DOM e biotina, fenilalanina, L-arginina, L-tirosina, propilparabeno, riboflavina e L-triptofano.

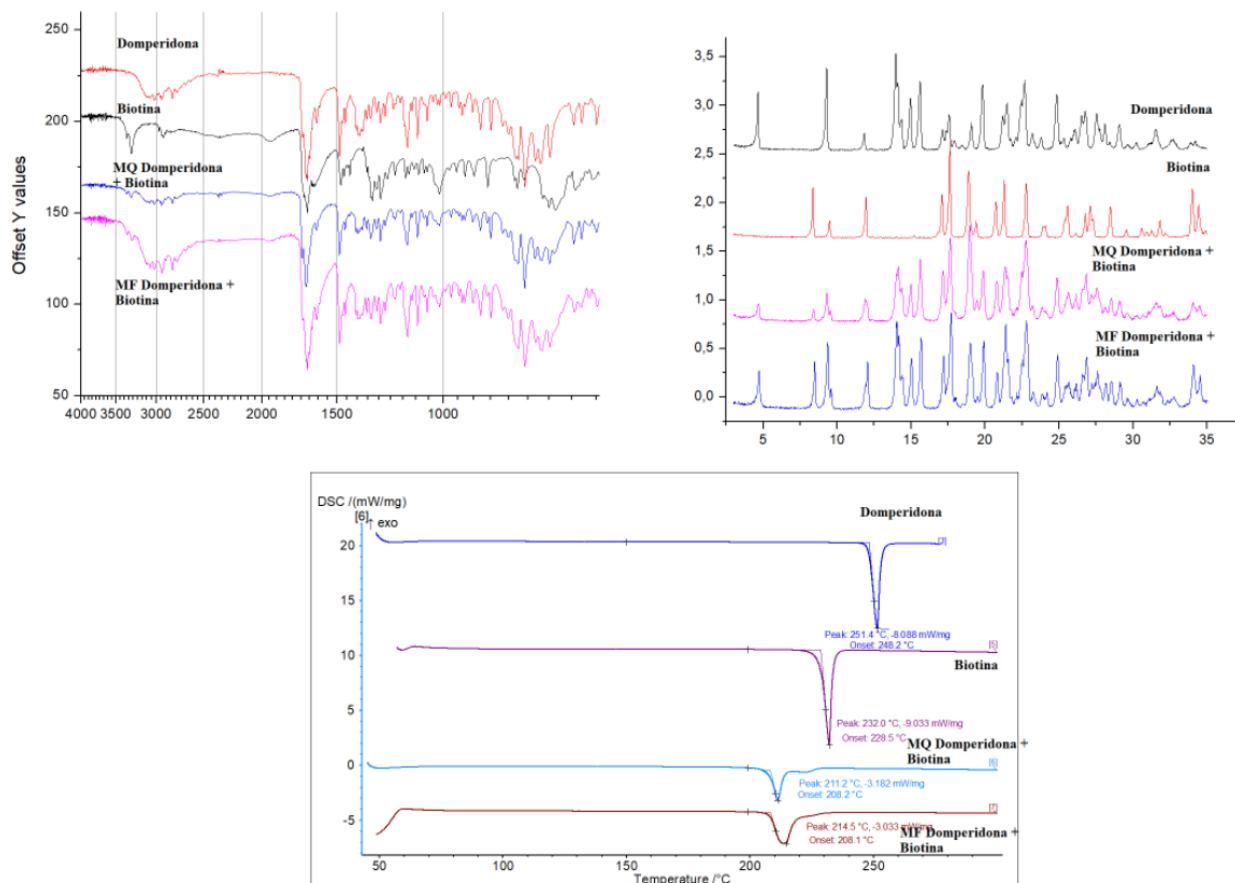


Figura 1: Análises de FTIR (superior esquerda), DRXP (superior direita) e DSC (inferior) de DOM, biotina, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e biotina e mistura física (MF) entre os dois componentes.

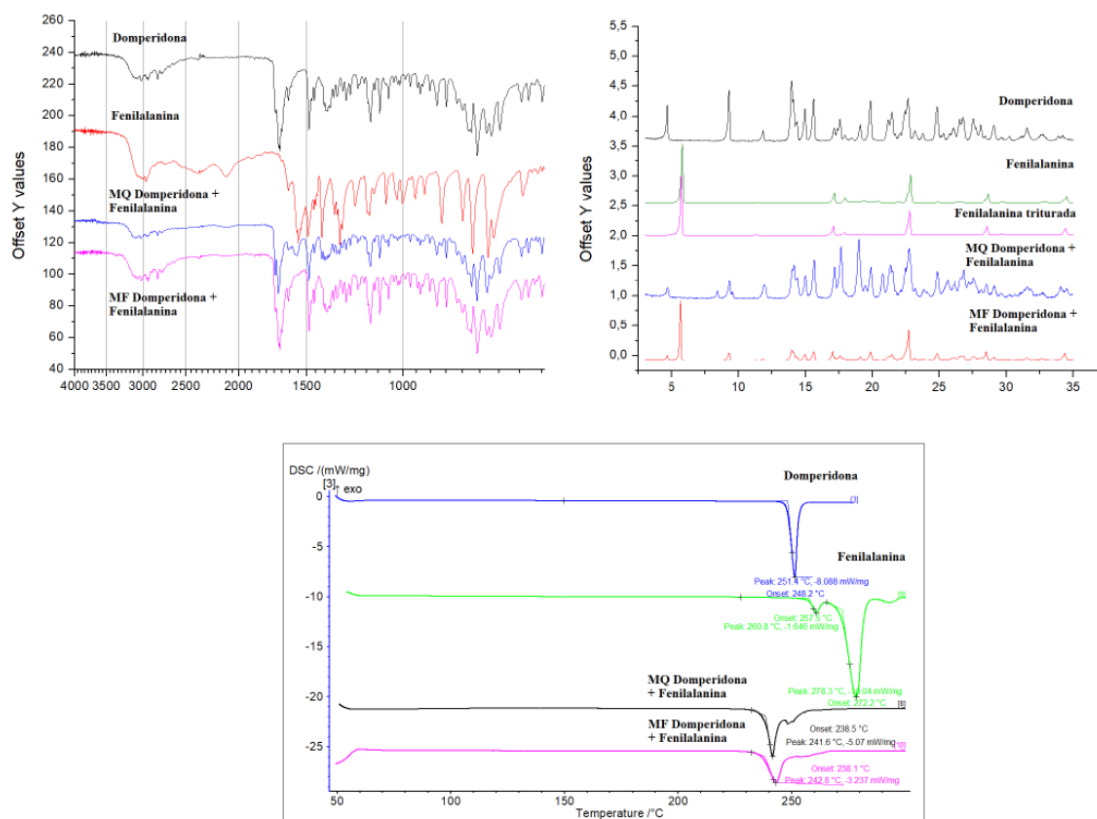


Figura 2: Análises de FTIR (superior esquerda), DRXP (superior direita) e DSC (inferior) de DOM, fenilalanina, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e fenilalanina e mistura física (MF) entre os dois componentes.

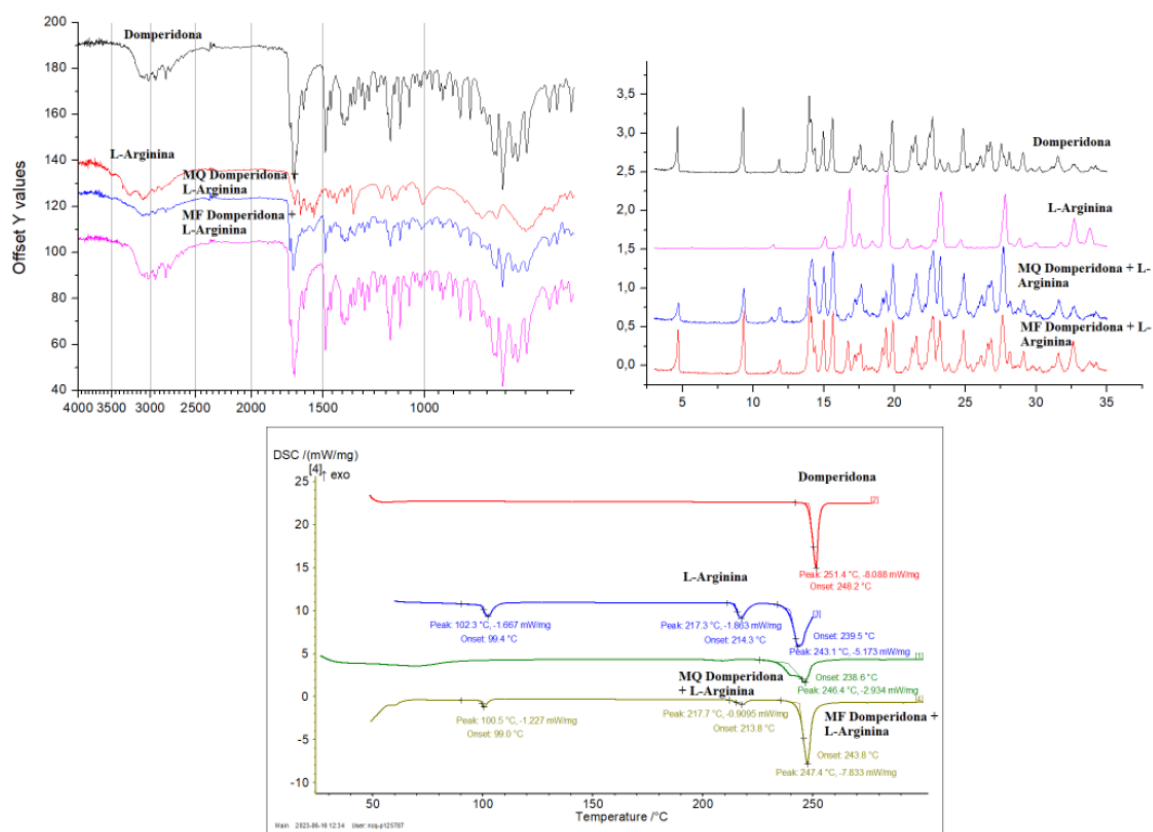


Figura 3: Análises de FTIR (superior esquerda), DRXP (superior direita) e DSC (inferior) de DOM, L-arginina, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e L-arginina e mistura física (MF) entre os dois componentes.

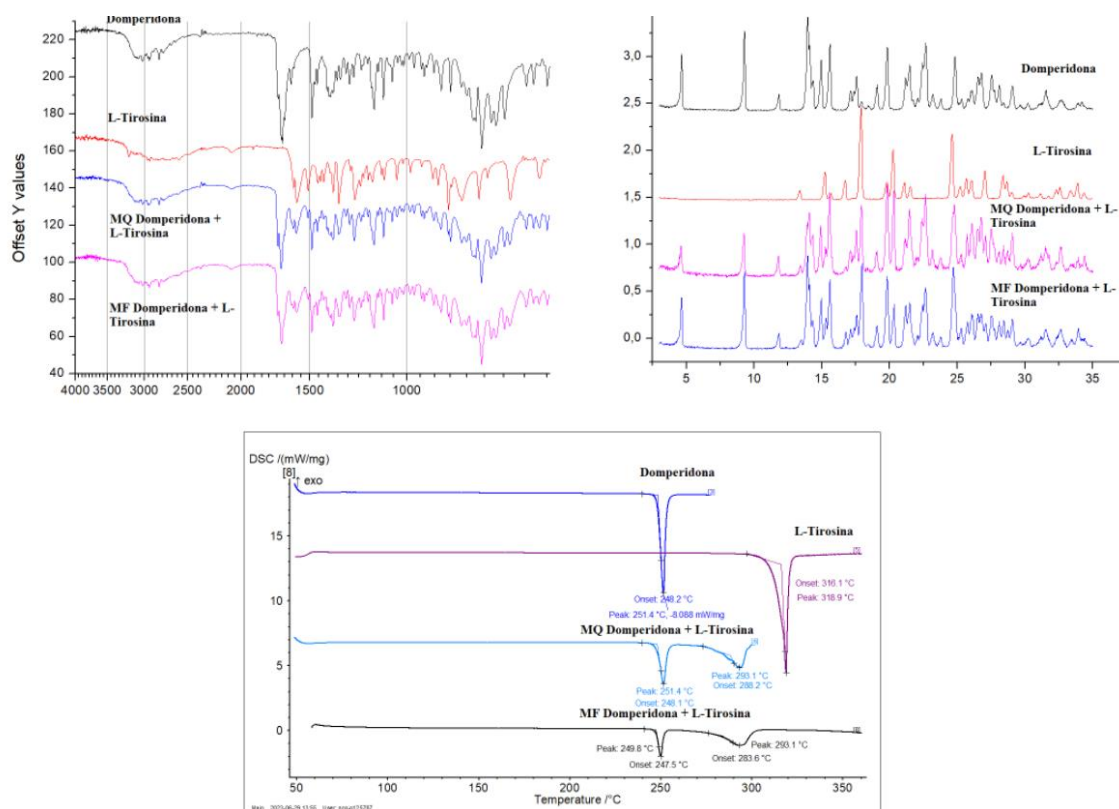


Figura 4: Análises de FTIR (superior esquerda), DRXP (superior direita) e DSC (inferior) de DOM, L-tirosina, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e L-tirosina e mistura física (MF) entre os dois componentes.

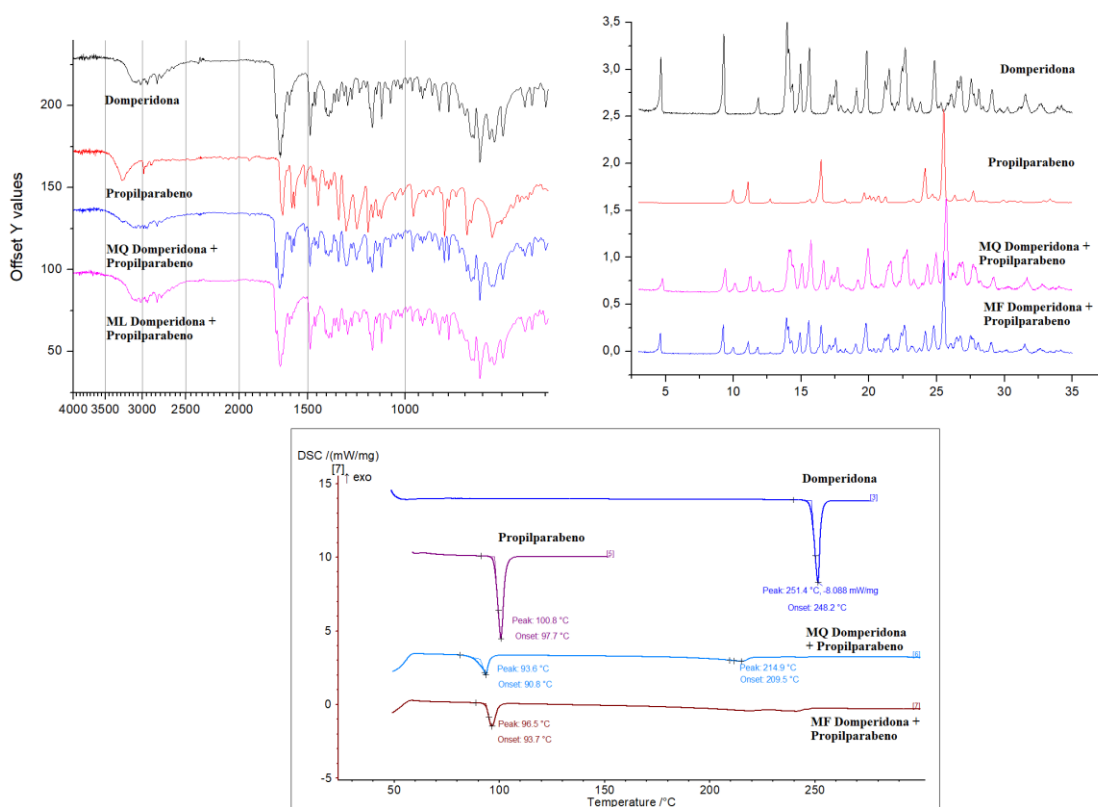


Figura 5: Análises de FTIR (superior esquerda), DRXP (superior direita) e DSC (inferior) de DOM, propilparabeno, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e propilparabeno e mistura física (MF) entre os dois componentes.

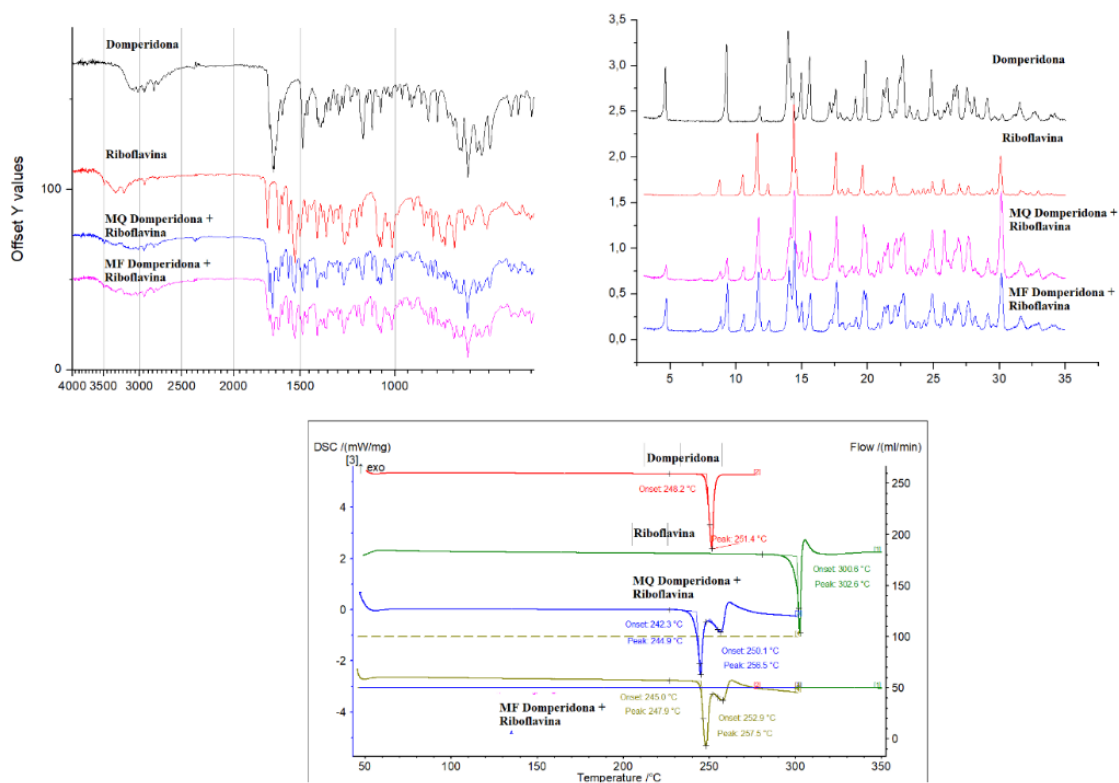


Figura 6: Análises de FTIR (superior esquerda), DRXP (superior direita) e DSC (inferior) de DOM, riboflavina, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e riboflavina e mistura física (MF) entre os dois componentes.

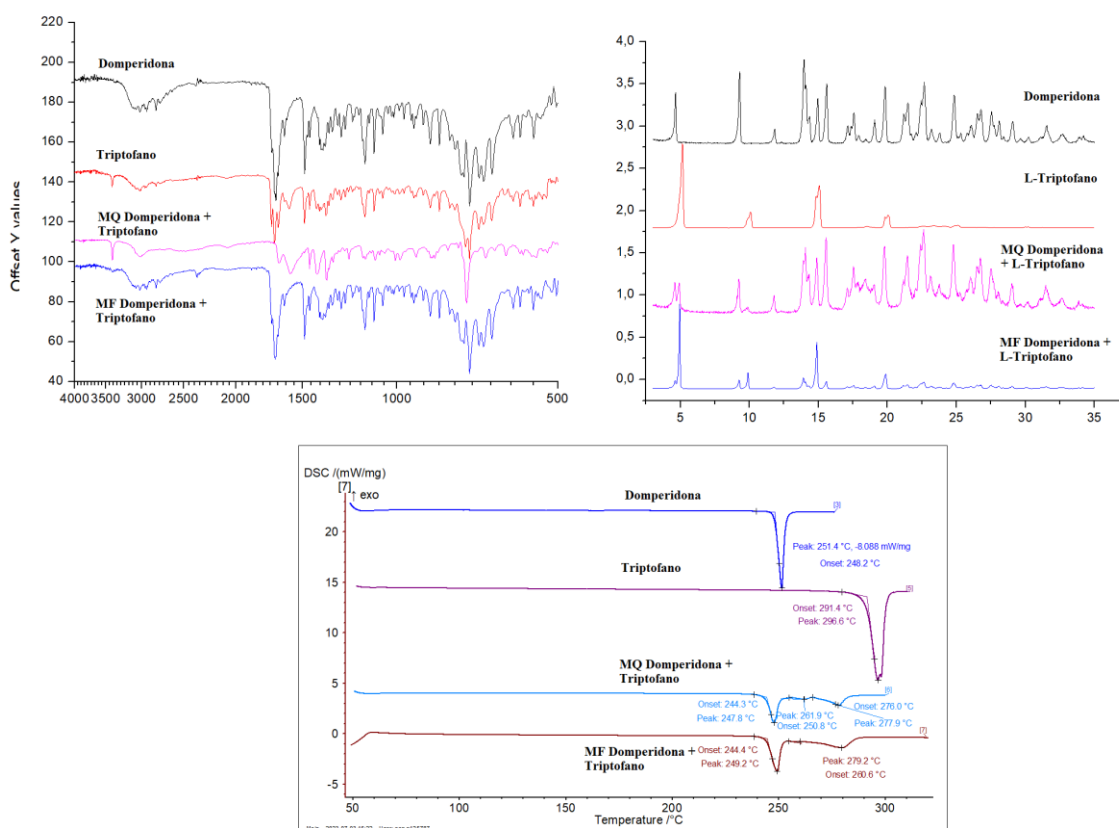


Figura 7: Análises de FTIR (superior esquerda), DRXP (superior direita) e DSC (inferior) de DOM, triptofano, síntese mecanoquímica (MQ) assistida por água entre DOM e triptofano e mistura física (MF) entre os dois componentes.

ANEXO B- Resultados dos estudos de compatibilidade entre DOM e amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, PVP K30 e talco farmacêutico.

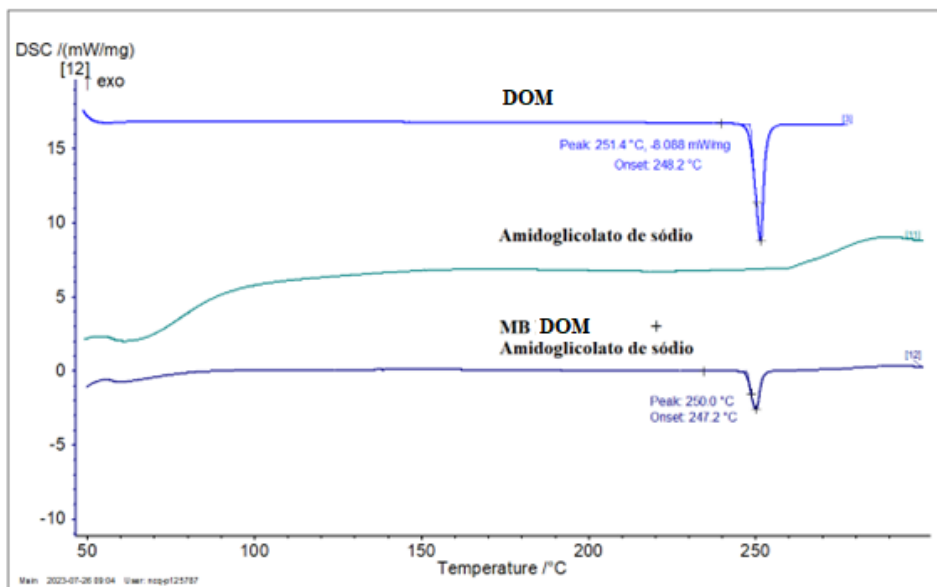


Figura 1: Análises por DSC de DOM, amidoglicolato de sódio e mistura binária entre os dois componentes.

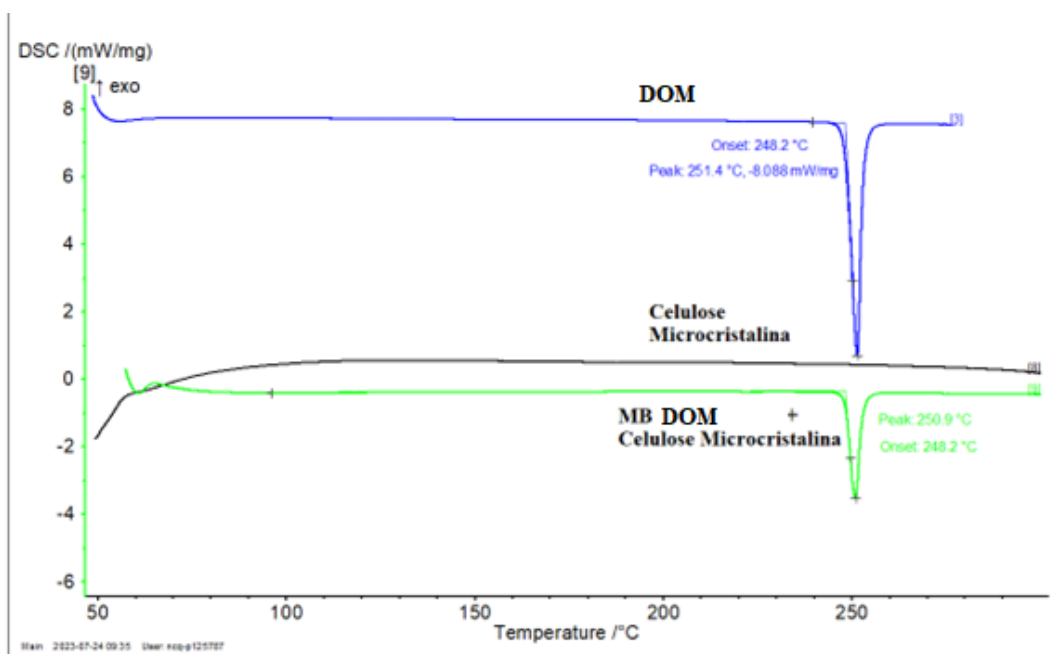
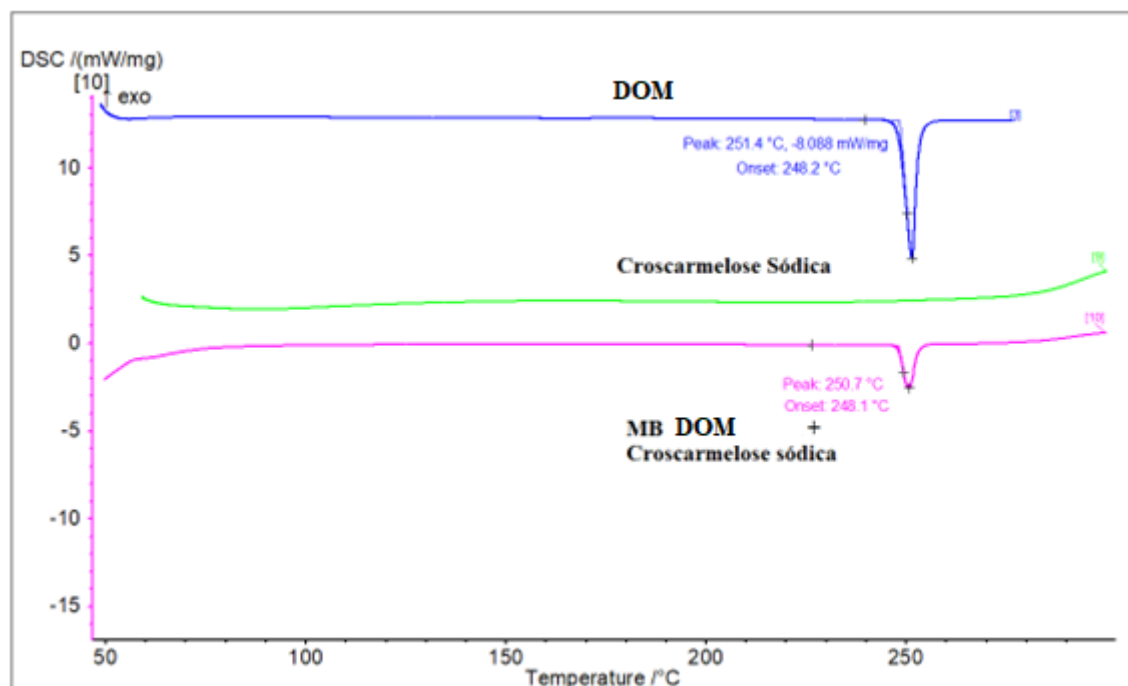


Figura 2: Análises por DSC de DOM, celulose microcristalina o e mistura binária entre os dois componentes.



: Análises por DSC de DOM, croscarmelose sódica o e mistura binária entre os dois componentes.

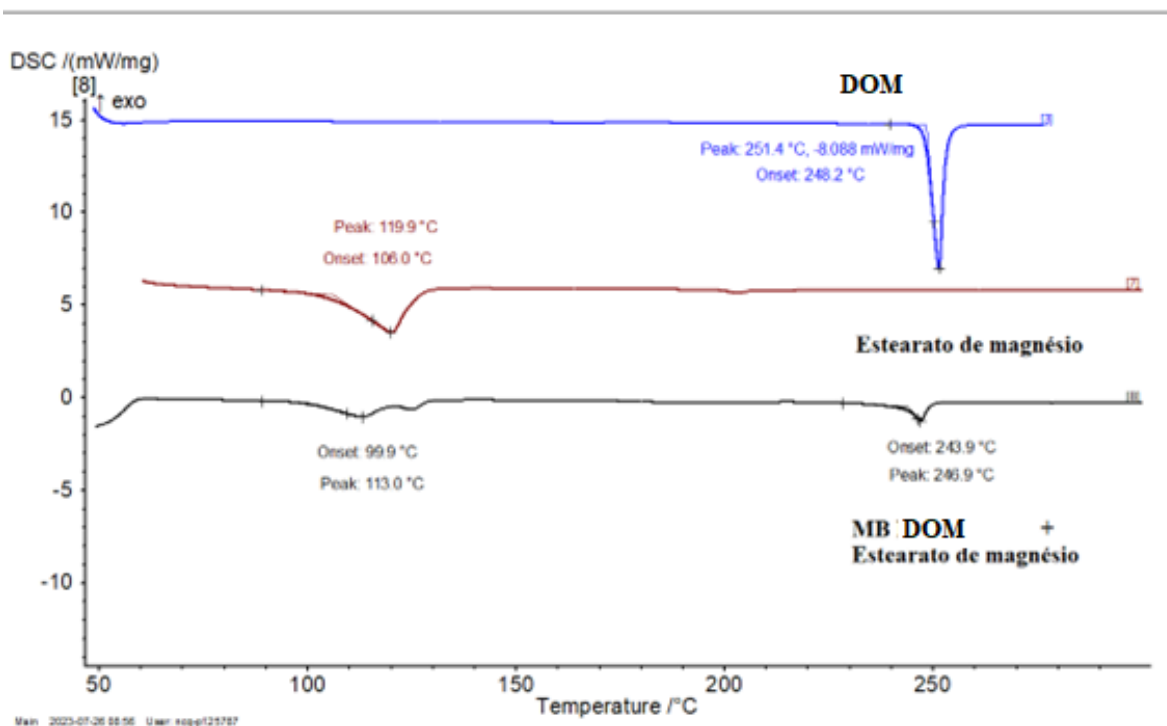


Figura 4: Análises por DSC de DOM, estearato de magnésio e mistura binária entre os dois componentes.

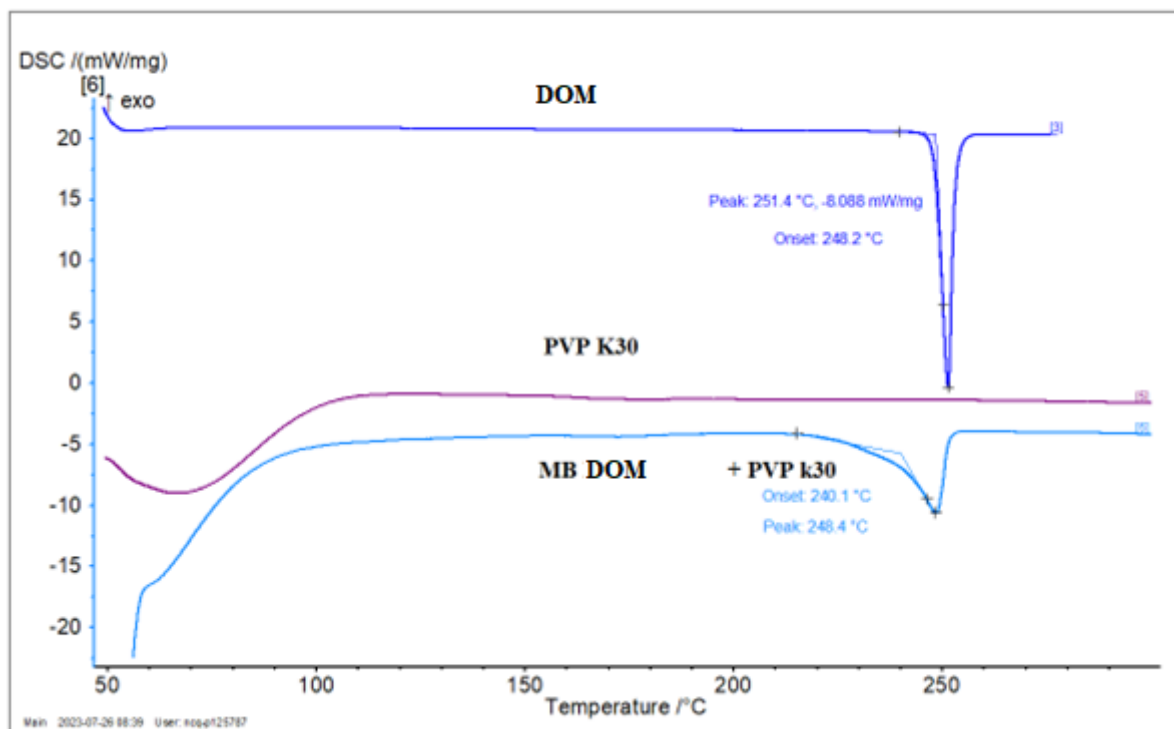


Figura 5: Análises por DSC de DOM, PVP K30 e mistura binária entre os dois componentes.

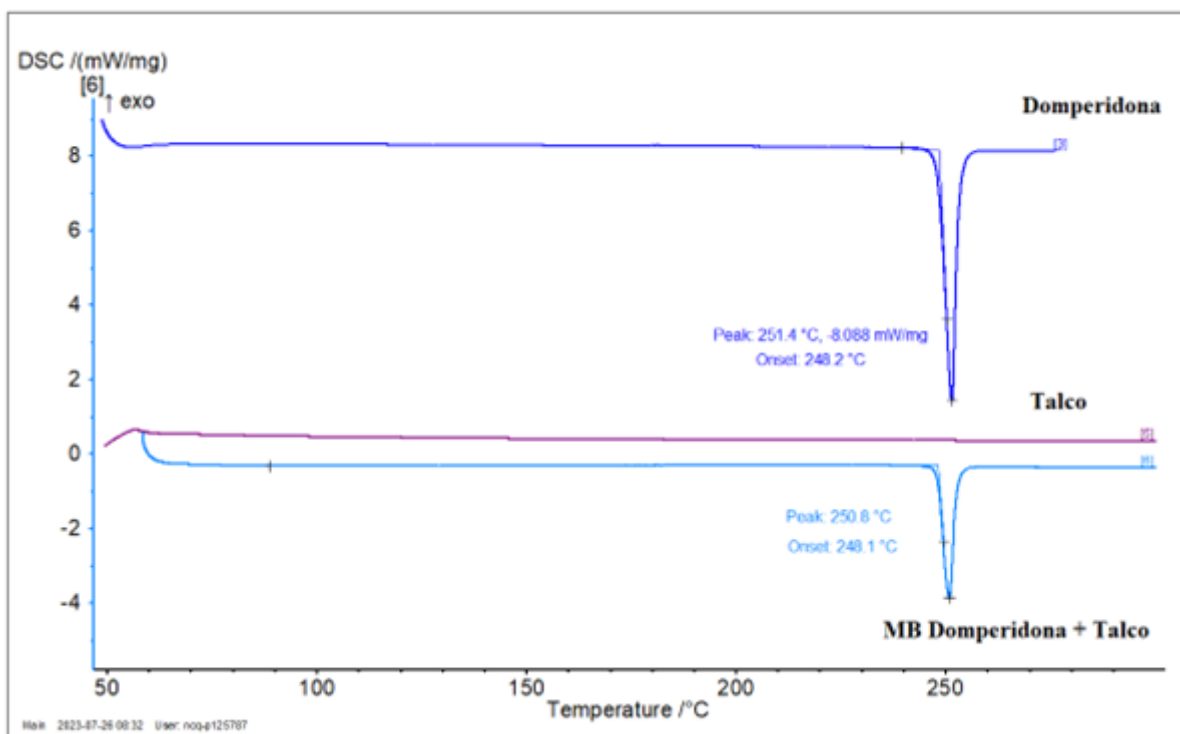


Figura 6: Análises por DSC de DOM, talco farmacêutico e mistura binária entre os dois componentes.

ANEXO C – COMPARATIVO DOS DIFRATOGRAMAS DOS LOTES DOS SAIS PRODUZIDOS.

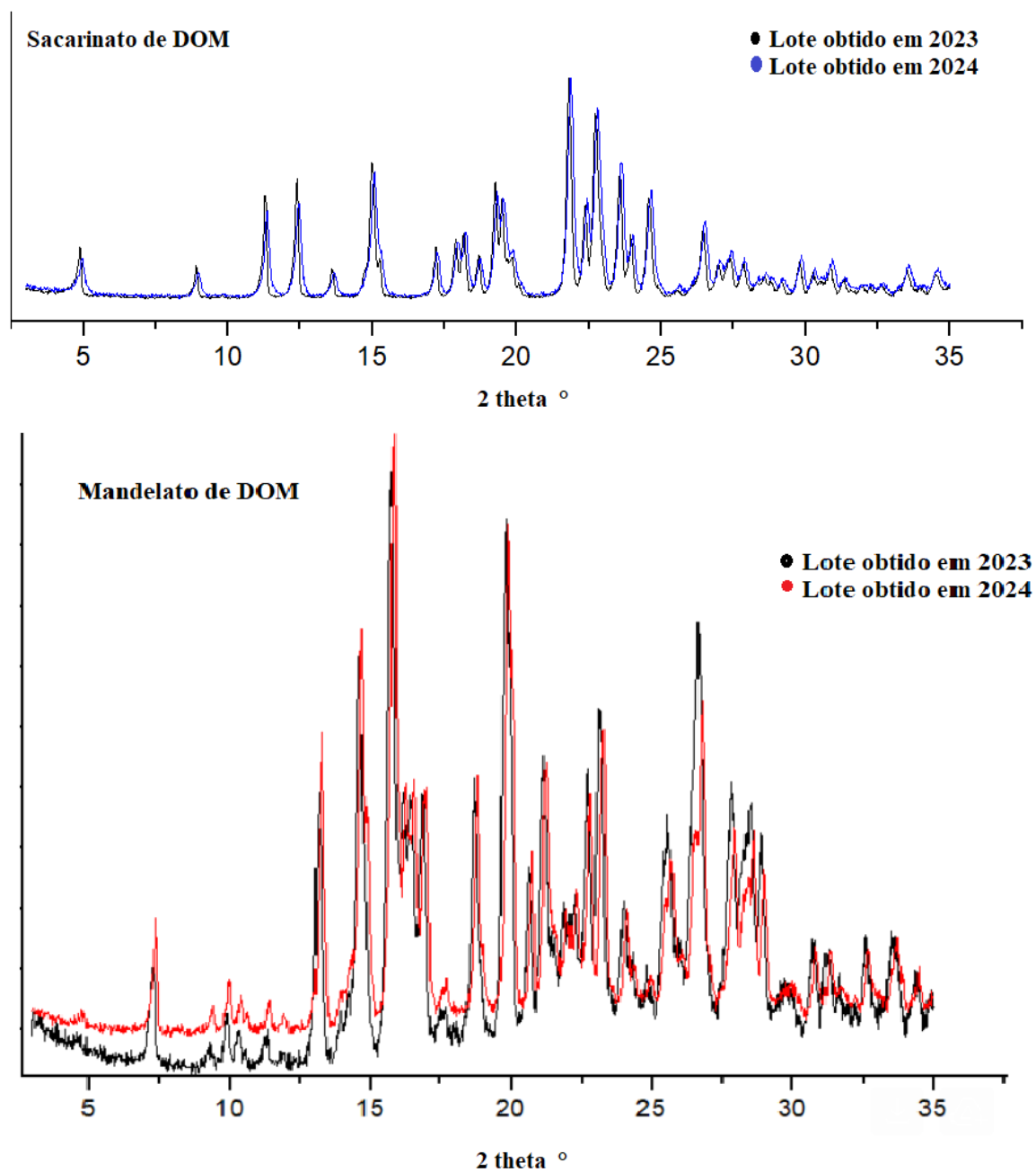


Figura 1: Comparativo dos difratogramas obtidos por DRXP dos lotes dos sais produzidos.