



Caracterização no estado sólido e compatibilidade farmacêutica de cloridrato de ziprasidona

Josiane Souza Pereira Daniel¹; Isabela Pianna Veronez¹; Marcello Garcia Trevisan^{1,2}; Jerusa Simone Garcia^{1*}

¹ Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL, Instituto de Química, Laboratório de Análise e Caracterização de Fármacos, Alfenas, MG, Brasil.
² Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Bioanalítica (INCTBio), Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Instituto de Química, Campinas, SP, Brasil.

RESUMO

O cloridrato de ziprasidona foi físico-quimicamente caracterizado pelas técnicas de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria (TG), Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR), Difração de Raios X de Pó (DRX) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV). O estudo de compatibilidade foi realizado com 5 excipientes farmacêuticos diferentes (amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, celulose microcristalina, manitol e polivinilpirrolidona – PVP). Amostras de misturas binárias fármaco: excipiente 1:1 m/m foram estocadas por 3 meses em câmara de estabilidade (75% ± 5% de umidade relativa e 40 °C ± 1 °C), e então analisadas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) para avaliar o efeito de cada excipiente na estabilidade química e, conseqüentemente, no teor do fármaco, em cada amostra. Os resultados de DRX e FT-IR identificaram a forma polimórfica F, correspondente ao cloridrato de ziprasidona monohidrato. A análise térmica demonstrou que o fármaco apresentou uma perda de massa de 4%, até 100°C, correspondente à saída de uma molécula de água. A próxima perda de massa ocorreu a partir da temperatura de fusão (297°C), e o fármaco foi totalmente degradado até 600°C. Os resultados de CLAE demonstraram que o estearato de magnésio foi o único, entre os 5 excipientes testados, que provocou uma redução significativa de teor do fármaco na amostra (teor encontrado = 77% ± 3%). Dessa forma, o fármaco foi compatível com amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, manitol e PVP; e incompatível com estearato de magnésio nas condições estudadas.

Palavras-chave: Estudo de compatibilidade. Caracterização. Cloridrato de Ziprasidona. CLAE.

Autor correspondente: Jerusa Simone Garcia, Universidade Federal de Alfenas, Instituto de Química, Laboratório de Análise e Caracterização de Fármacos, UNIFAL-MG, Av. Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro, Alfenas, MG, Brasil. e-mail: jerusa.garcia@unifal-mg.edu.br

INTRODUÇÃO

A ziprasidona é um fármaco antagonista dos receptores dopaminérgicos do tipo D₂, pertencente à classe dos antipsicóticos atípicos. Apresenta vantagens em relação aos outros representantes dessa classe por inibir a recaptção de serotonina e noradrenalina, o que lhe confere efeitos ansiolíticos e antidepressivos, levando a uma maior eficácia terapêutica com menos efeitos colaterais (Stimmel *et al.*, 2002). Quimicamente, a ziprasidona (fórmula molecular: C₂₁H₂₁ClN₄OS.HCl.H₂O) é caracterizada como um pó branco ligeiramente rosa, com pKa de 6,68; muito pouco solúvel em água, com forte tendência à cristalização devido a formação de ligações de hidrogênio intramoleculares e às interações intermoleculares (Pfizer Canada, 2010). A patente desse fármaco expirou em 2012, abrindo caminho para o desenvolvimento de genéricos e similares, que necessitam de estudos de estabilidade para serem desenvolvidos.

Ao se iniciar o desenvolvimento de um novo medicamento, seja ele inovador ou similar, é necessário que seja feita a caracterização adequada tanto do fármaco quanto dos excipientes a serem utilizados na formulação. Isso é fundamental, pois as características do fármaco podem se alterar na presença de determinados excipientes, o que compromete a qualidade da formulação final. Para isso, devem ser utilizadas técnicas analíticas apropriadas para determinar suas propriedades físicas e químicas (Veronez *et al.*, 2013). Existem diversos estudos que demonstram a aplicação desta estratégia. Podem ser citados como exemplo: a caracterização do fármaco cetoprofeno por análise térmica [Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG)], Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) e Difratomografia de Raios X (DRX) antes de iniciar um estudo de pré-formulação (Tita *et al.*, 2011); e do fármaco risperidona, por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), DSC, TG, FT-IR e DRX (Daniel *et al.*, 2013).

Os estudos de compatibilidade fármaco-excipiente avaliam a estabilidade do fármaco na presença do

excipiente. Idealmente os excipientes deveriam ser totalmente inertes ao fármaco, ou seja, sem qualquer tipo de interação entre eles. No entanto, por se tratarem de compostos químicos diversos que estão em contato, algumas interações podem ocorrer entre os componentes de uma formulação, as quais podem ser de duas naturezas: física ou química. Uma interação física nem sempre está relacionada a uma incompatibilidade, uma vez que não leva à degradação do fármaco. Interações desse tipo podem ser caracterizadas pela: indução à mudança de forma polimórfica do fármaco (amorfização, recristalização, formação de co-cristal); solubilização do fármaco pelo excipiente; interação intermolecular entre os grupos funcionais dos componentes da formulação, como ligações de hidrogênio, por exemplo, (Kumar *et al.*, 2009; Julio *et al.*, 2013). Por outro lado, as interações químicas constituem-se em incompatibilidade, uma vez que levam à degradação química do fármaco, com formação de produtos de degradação que levam à perda da eficácia e comprometem a segurança da formulação em questão (Tita *et al.*, 2011; Julio *et al.*, 2013). Para realizar um estudo de compatibilidade, geralmente são utilizadas misturas binárias, contendo o fármaco e um excipiente, preparadas na proporção 1:1 (m/m), que são armazenadas em câmara de estabilidade com temperatura e umidade controladas, juntamente com amostras do fármaco e dos excipientes isolados, que são utilizadas como controle. Após determinado período de incubação, essas mesmas amostras são analisadas nas mesmas condições com as quais foram previamente caracterizadas para observar se houve alguma alteração no perfil físico-químico (Center for Drug *et al.*, 2003; Kumar *et al.*, 2009; Tita *et al.*, 2011; Julio *et al.*, 2013). Dentre as técnicas analíticas que podem ser utilizadas, pode ser citada a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) para avaliar variação de dosagem do fármaco na mistura e também para realizar pesquisas sobre produtos de degradação (Kumar *et al.*, 2009; Daniel *et al.*, 2013; Julio *et al.*, 2013). A DRX é comumente utilizada para avaliar alterações na estrutura cristalina do fármaco (Murakami *et al.*, 2009).

As espectroscopias Raman e FT-IR podem ser usadas para avaliar alterações nas bandas de absorção características da estrutura do fármaco e indicar uma possível degradação (Murakami *et al.*, 2009; Tita *et al.*, 2011). As análises térmicas (DSC e TG) podem ser empregadas para avaliar alterações no ponto de fusão relacionadas a modificações polimórficas e presença de produtos de degradação e alterações no valor da entalpia de fusão que pode indicar variação da dosagem do fármaco na mistura devido à degradação (Julio *et al.*, 2013; Singh *et al.*, 2007; Tita *et al.*, 2011).

Na literatura são encontrados alguns trabalhos que desenvolveram métodos para a identificação e quantificação de ziprasidona pela técnica de CLAE em matéria-prima, (Singh *et al.*, 2007; Nikolic *et al.*, 2012; Zakowiecki & Cal, 2012) formulação de cápsulas (Singh *et al.*, 2007; Nikolic *et al.*, 2012; Zakowiecki & Cal, 2012;

Raj *et al.*, 2013) e amostras biológicas. (Zhang *et al.*, 2007; Lei *et al.*, 2010) Além disso, outros métodos desenvolvidos para determinação do fármaco em formulações empregam as técnicas de espectrofluorimetria (Walash *et al.*, 2011), eletroforese capilar (Farina *et al.*, 2008) e espectroscopia UV (Chauhan & Choudhury, 2007). No entanto, não foram encontradas publicações que relatam estudos de compatibilidade fármaco-excipiente para a ziprasidona.

Os objetivos deste trabalho foram caracterizar o estado-sólido do polimorfo comercial F do fármaco cloridrato de ziprasidona através das técnicas de análise térmica (DSC e TG), FT-IR, DRX e MEV e avaliar a sua compatibilidade com cinco excipientes farmacêuticos (amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, celulose microcristalina, manitol e polivinilpirrolidona – PVP, normalmente empregados na formulação comercial) utilizando a técnica de CLAE.

MATERIAL E MÉTODOS

Caracterização do estado-sólido

DSC

As análises de DSC foram realizadas em célula calorimétrica DSC7020 (SII Nano Technology, Japão). O intervalo de aquecimento usado foi de 30 °C a 350 °C, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ em atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL min⁻¹, utilizando 3 mg de amostra condicionada em cadinho de alumínio aberto.

TG

As análises foram realizadas em uma termobalança TG/DTA 7300 (SII Nano Technology, Japão). O intervalo de aquecimento foi de 30 °C a 500 °C, a uma razão de 10 °C min⁻¹, atmosfera dinâmica de nitrogênio a 50 mL min⁻¹ e cadinhos de alumínio abertos contendo 3 mg de amostra.

FT-IR

As análises foram realizadas em um espectrômetro de infravermelho Affinity-1 Fourier Transform (Shimadzu TM, Tokyo, Japão) acoplado a Pike Miracle™ Attenuated Total Reflectance (ATR). As bandas de absorção características da estrutura química do cloridrato de ziprasidona foram obtidas por FT-IR na faixa de 4000 a 600 cm⁻¹, 32 scans e resolução de 4 cm⁻¹.

DRX

O equipamento utilizado foi o difratômetro de Raios X Ultima IV (Rigaku diffractometer, Japão), e a análise foi realizada de 2θ entre 5° e 55°, 40 kV e 30 mA.

MEV

As imagens foram obtidas no microscópio eletrônico de varredura JSM-6340F Field Emission–JEOL com aumentos de 500x; 5.000x e 10.000x. Eletromicrografias do fármaco foram obtidas com tensão de aceleração 10 V, sob vácuo; e a amostra, recoberta com filme de ouro.

Estudo de compatibilidade

Preparo das amostras

Misturas binárias na proporção 1:1 (m/m) fármaco:excipiente foram preparadas a partir da pesagem precisa de cada componente, os quais foram adicionados a um frasco de polietileno e homogeneizados utilizando um agitador de tubos durante 1 minuto. Em seguida, as amostras foram incubadas em câmara de estabilidade durante 3 meses para avaliar a influência da temperatura e da umidade na estabilidade química do fármaco isolado e nas misturas. Neste experimento foi usada umidade relativa de $75\% \pm 5\%$ e temperatura de $40\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$, conforme as recomendações da *International Conference on Harmonization (ICH)* (Center for Drug et al., 2003).

A dificuldade na homogeneização das misturas binárias constituiu um dos desafios desse trabalho, pois embora a amostra de fármaco apresente partículas de tamanho pequeno (médio de $3\text{ }\mu\text{m}$), é formada por granulados de difícil homogeneização. Para minimizar erros referentes à homogeneização das amostras e à possível absorção de umidade após o período de incubação, toda a massa incubada das amostras (misturas binárias e fármaco) foi utilizada no preparo de amostra para as análises por CLAE.

CLAE

Para essas análises foi utilizado um sistema UHPLC Ultimate 3000 LC system (Thermo Scientific, California, EUA), que consiste em uma bomba LPG-3400RS com desgaseificador a vácuo integrado, auto amostrador WPS-3000RS com injetor de $100\text{ }\mu\text{L}$, forno de coluna TCC-3000RS e detector DAD-3000RS, software Chromeleon 6.8. As condições cromatográficas seguiram as recomendações da farmacopéia dos Estados Unidos – USP34 (United States Pharmacopeial Convention, 2010) e estão descritas a seguir: coluna octilcilano (C8) de $4,6\text{ mm} \times 15\text{ cm}$ e $5\text{ }\mu\text{m}$ de partícula (ZORBAX SB-C8); fase móvel metanol/tampão fosfato pH 3 na proporção 2:3 (v/v); fluxo da fase móvel de $1,5\text{ mL min}^{-1}$; volume de injeção de $20\text{ }\mu\text{L}$; temperatura do forno de $40\text{ }^\circ\text{C}$ e detecção em 229 nm . A solução metanol:água 3:2 (v/v) foi usada como diluente para o preparo das amostras. A curva de calibração foi obtida com soluções padrão de cloridrato de ziprasidona nas concentrações de $0,10$ a $0,40\text{ mg mL}^{-1}$. As amostras foram analisadas no tempo inicial e após 3 meses de incubação. A concentração de cloridrato de ziprasidona esperada em todas as amostras era de $0,23\text{ mg mL}^{-1}$ (valor corresponde ao teor de 100% do fármaco).

RESULTADOS

Caracterização no estado-sólido

Análise térmica (DSC e TG)

A Figura 2 mostra as curvas DSC e TG obtidas para o cloridrato de ziprasidona, além da curva DTG

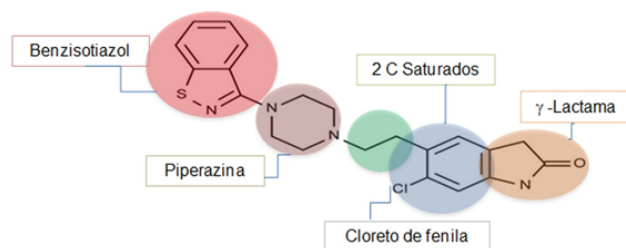


Figura 1. Estrutura química da ziprasidona

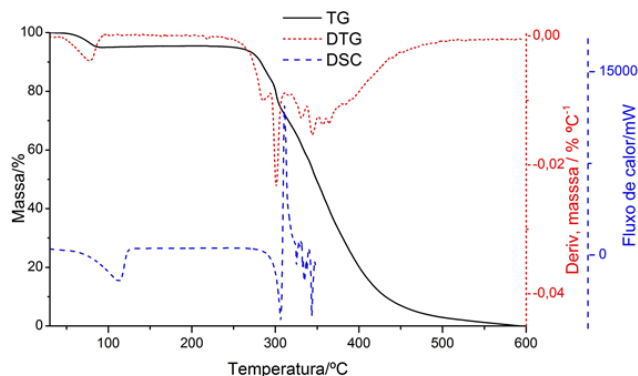


Figura 2. Curvas térmicas para o cloridrato de ziprasidona. TG e DTG na faixa de temperatura de $30\text{ }^\circ\text{C}$ a $600\text{ }^\circ\text{C}$; e DSC na faixa de temperatura de $30\text{ }^\circ\text{C}$ a $350\text{ }^\circ\text{C}$; ambos com razão de aquecimento $10\text{ }^\circ\text{C.min}^{-1}$ e atmosfera de N_2 com fluxo de 50 mL min^{-1} ($n=3$)

(Termogravimetria Diferencial). A curva DSC apresenta um evento endotérmico na faixa de $40\text{ }^\circ\text{C}$ a $130\text{ }^\circ\text{C}$. Nessa mesma faixa de temperatura, a curva TG apresenta uma perda de massa de aproximadamente 4%. Nas duas curvas, este evento corresponde à perda de uma molécula de água, uma vez que o fármaco se encontra na forma de monohidrato. O segundo evento endotérmico que aparece na curva DSC inicia-se com um valor de T_{onset} (temperatura de extrapolação do pico no início da fusão) de $297,0\text{ }^\circ\text{C}$. Nessa temperatura, observa-se o início de uma intensa perda de massa na curva TG, além de vários picos consecutivos na curva DTG, indicando sucessivas perdas de massa.

FT-IR e DRX

A Figura 3 exibe o espectro de absorção no infravermelho do cloridrato de ziprasidona. As principais bandas assinaladas no espectro são: 3420 e 3200 cm^{-1} de intensidade média correspondente ao estiramento N-H e C-N, respectivamente, do anel β -lactama; 1713 cm^{-1} de intensidade forte correspondente ao estiramento C=O do anel β -lactama; 1630 e 1433 cm^{-1} de intensidade média a forte, respectivamente, correspondente ao estiramento C=C do anel aromático e 744 cm^{-1} de intensidade média correspondente ao estiramento C-Cl do anel aromático.

A análise por DRX apresentou picos característicos em $10,9$; $14,8$; $18,06$; $19,58$; $21,8$; $24,88$ e $25,92\text{ }^\circ$ (Figura 4).

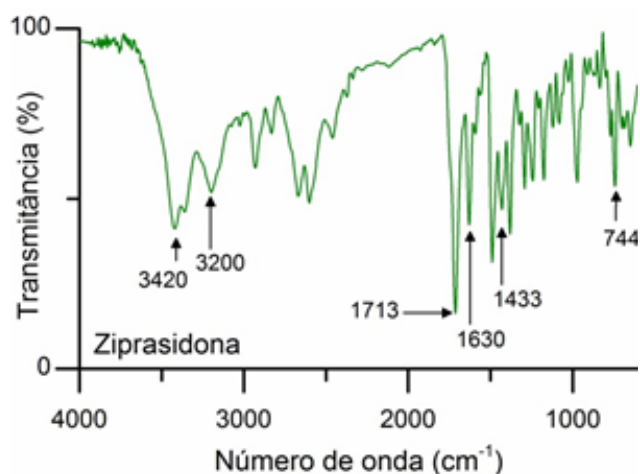


Figura 3. Espectro de absorção no infravermelho do cloridrato de ziprasidona na faixa de 4000 a 600 cm^{-1} , 32 scans e resolução de 4 cm^{-1} , em temperatura ambiente ($n=3$)

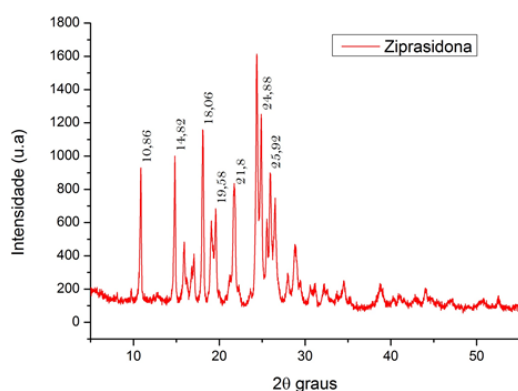


Figura 4. Difratoograma do cloridrato de ziprasidona entre 5° e 55° 2 θ , 40kV e 30 mA ($n=3$)

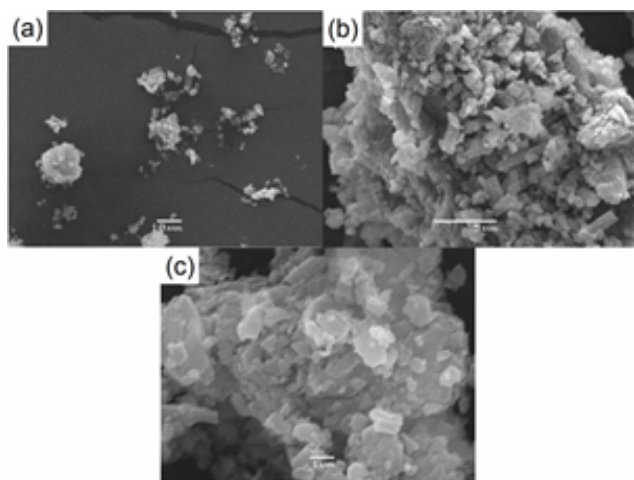


Figura 5. Eletromicrografia do cloridrato de ziprasidona. Tensão de aceleração 10V, em vácuo e amostras cobertas com filme de ouro. (a) Aumento de 1000x; (b) Aumento de 5000x; (c) Aumento de 10000x

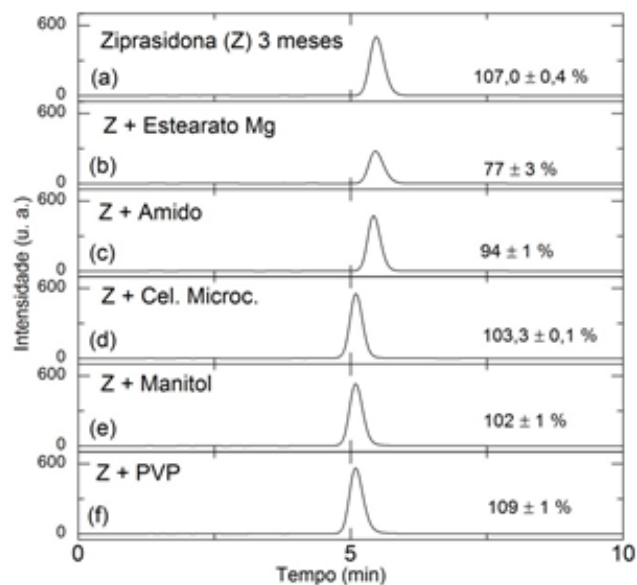


Figura 6. Cromatogramas das amostras após 3 meses de incubação a 40 $^{\circ}\text{C} \pm 1$ $^{\circ}\text{C}$ e 75% $\pm 5\%$ de umidade relativa. (a) ziprasidona; (b) ziprasidona+estearato de magnésio; (c) ziprasidona+amido; (d) ziprasidona+celulose microcristalina; (e) ziprasidona+manitol; (f) ziprasidona+PVP. Fase móvel metanol/tampão 2:3 (v/v), coluna C8, fluxo de 1 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e detecção em 229 nm ($n=3$)

MEV

Microscopicamente, como se pode observar na Figura 5, o fármaco apresenta-se em forma de cristais de morfologia irregular, formado por conglomerados de partículas arredondadas e em forma de tiras (United States Pharmacopeial Convention, 2008).

Estudo de compatibilidade

A amostra de cloridrato de ziprasidona foi analisada antes da incubação para determinar o tempo de retenção que foi de 5,5 min. O perfil cromatográfico dos excipientes isolados também foi avaliado utilizando-se o mesmo método, e observou-se que nenhum deles apresentou sinal nas condições experimentais. Após 3 meses de incubação, as amostras também foram analisadas para determinar o teor de ziprasidona por meio de curva de calibração que apresentou R^2 igual a 0,9935. Os cromatogramas das amostras após a incubação estão apresentados na Figura 6.

DISCUSSÃO

Caracterização no estado-sólido

Análise térmica (DSC e TG)

Esses resultados revelam que o cloridrato de ziprasidona não apresenta temperatura e entalpia de fusão definidas, pois sofre degradação térmica antes de apresentar um pico de fusão no DSC. Como estas duas

variáveis são os principais parâmetros avaliados nos estudos de compatibilidade conduzidos por técnicas de análise térmica, esse comportamento constitui uma limitação ao uso destas técnicas nos estudos de compatibilidade deste fármaco.

FT-IR e DRX

Os resultados de FT-IR e DRX revelaram que o fármaco corresponde à forma cristalina F, de acordo com dados disponíveis na literatura. A forma F corresponde a um mono-hidrato, que se mantém estável, ou seja, cristalino em ambiente com umidade relativa entre 20% e 60% e quando aquecido a 80 °C por 12 h (Hedvati *et al.*, 2005; Silverstein & Webster, 2006).

MEV

Esta determinação é importante porque a morfologia dos cristais do fármaco influencia nas propriedades físicas, tais como a orientação das partículas, a velocidade de dissolução, comportamento de compactação e compressão, acondicionamento e fluxo de pó (Kuminek *et al.*, 2013).

Estudo de compatibilidade

Os resultados da CLAE demonstraram que a amostra do fármaco apresentou um teor de 100% ± 0,4%; o que indica que ela permaneceu estável durante o tempo de incubação a 75% ± 5% de umidade relativa e temperatura de 40 °C ± 1 °C. Assim, uma redução significativa de teor nas misturas se deve a uma interação química entre os dois componentes. As misturas binárias com amido, manitol, celulose microcristalina e PVP apresentaram teor de ziprasidona, respectivamente, de 99% ± 1%; 98% ± 1%; 97,4% ± 0,1% e 99% ± 1%. De acordo com o ICH (Center for Drug *et al.*, 2003), para um produto ser considerado estável, uma redução de até 10% de teor é aceitável. Dessa forma, os resultados obtidos indicam que não houve redução significativa de teor nessas misturas e, portanto, esses três excipientes foram compatíveis após 3 meses de incubação. A mistura com estearato de magnésio apresentou um teor de ziprasidona de 77% ± 3%. Essa redução significativa no teor revelou uma incompatibilidade química entre esse excipiente e o fármaco.

O estearato de magnésio tem sido relatado como incompatível em estudos com outros fármacos como, por exemplo, o cetoprofeno (Tita *et al.*, 2011), desloratadina (Veronez *et al.*, 2013), ácido acetil salicílico (Tita *et al.*, 2013), e risperidona (Daniel *et al.*, 2013). Este excipiente é composto por uma mistura de sais orgânicos formados por cátions de magnésio e ânions provenientes de diferentes ácidos graxos (principalmente esteárico e palmítico). Uma explicação que tem sido encontrada para sua incompatibilidade com fármacos é a ocorrência de uma reação química entre esses dois componentes com formação de ácido graxo e o fármaco na forma de sal de magnésio (Tita *et al.*, 2011).

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPEMIG; à CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro.

ABSTRACT

Solid-state characterization and pharmaceutical compatibility of ziprasidone hydrochloride

Ziprasidone hydrochloride was fully characterized by Differential Scanning Calorimetry (DSC), Thermogravimetry (TG), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR), Powder X-ray Diffraction (PXRD) and Scanning Electron Microscopy (SEM). The stability study was carried out with 5 different pharmaceutical excipients (pregelatinized starch, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, mannitol, polyvinylpyrrolidone – PVP). Binary mixtures of the drug-excipient were prepared in a 1:1(w/w) ratio and stored for 3 months in stability chamber (75% ± 5% of relative humidity and temperature of 40 °C ± 1 °C), then these samples were analyzed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) to evaluate the effect of each excipient on chemical stability and, consequently, on amount of drug in each sample. Data obtained by FT-IR and PXRD shown the polymorphic form F, corresponding to monohydrate ziprasidone hydrochloride. The thermal analysis demonstrated a mass loss of 4% until 100°C, corresponding to a water molecule. The following mass loss occurred from melting temperature (297°C) to 600°C, with total sample degradation. The HPLC results shown that, between 5 tested excipients, only magnesium stearate caused significant amount reduction of drug in the sample (amount found = 77% ± 3%). Then, the drug was compatible with pregelatinized starch, microcrystalline cellulose, mannitol and PVP; and incompatible with magnesium stearate, in these work conditions.

Keywords: Compatibility study. Characterization. Ziprasidone hydrochloride. HPLC.

REFERÊNCIAS

Center for Drug E, Research CfBE, Research ICoH. Guidance for industry Q1A(R2) stability testing of new drug substances and products. Rockville, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Center for Biologics Evaluation and Research; 2003.

Chauhan CS, Choudhury PK. UV spectrophotometric determination of ziprasidone hydrochloride in pure and pharmaceutical formulation. *Asian J Chem.* 2007;19(1):819-20.

Daniel JSP, Veronez IP, Rodrigues LL, Trevisan MG, Garcia JS. Risperidone - Solid-state characterization and

- pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques. *Thermochim Acta*. 2013;568:148-55.
- Farina C, Kremser L, Raggi MA, Kenndler E. Determination of Ziprasidone in pharmaceutical formulations by capillary zone electrophoresis. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;46(3):471-6.
- Hedvati L, Koltai T, Mendelovici M, Nidam T, inventors; Polymorphic forms of ziprasidone HCl and process for their preparation patent WO2005035531A1. 2005.
- Julio TA, Zamara IF, Garcia JS, Trevisan MG. Compatibility of sildenafil citrate and pharmaceutical excipients by thermal analysis and LC-UV. *J Therm Anal Calorim*. 2013;111(3):2037-44.
- Kumar V, Shah RP, Malik S, Singh S. Compatibility of atenolol with excipients: LC-MS/TOF characterization of degradation/interaction products, and mechanisms of their formation. *J Pharm Biomed Anal*. 2009;49(4):880-8.
- Kuminek G, Rauber GS, Riekes MK, de Campos CEM, Monti GA, Bortoluzzi AJ, Cuffini SL, Cardoso SG. Single crystal structure, solid state characterization and dissolution rate of terbinafine hydrochloride. *J Pharm Biomed Anal*. 2013;78-79:105-11.
- Lei YQ, Zhang WY, Li HD, Yan MA, Zhu RH. Determination of Ziprasidone by UPLC-MS-MS and Its Application to a Pharmacokinetic Study of Chinese Schizophrenics. *Chromatographia*. 2010;72(9-10):975-9.
- Murakami FS, Lang KL, Mendes C, Cruz AP, Carvalho MAS, Silva MAS. Physico-chemical solid-state characterization of omeprazole sodium: Thermal, spectroscopic and crystallinity studies. *J Pharm Biomed Anal*. 2009;49(1):72-80.
- Nikolic K, Pavlovic M, Smolinski A, Agbaba D. The Chemometric Study and Quantitative Structure Retention Relationship Modeling of Liquid Chromatography Separation of Ziprasidone Components. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2012;15(9):730-44.
- Pfizer Canada. ZELDOX: ziprasidone hydrochloride product monograph. Kirkland, Québec: Pfizer Canada Inc; 2010.
- Raj S, Kumari KS, Krishnaiah C, Rao AN. Development of a stability-indicating uplc method for determining ziprasidone hydrochloride and its associated degradation products present in active pharmaceutical ingredients and pharmaceutical dosage forms. *J Liq Chromatogr Relat Technol*. 2013;36(7):968-82.
- Silverstein RM, Webster FX. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. 6, editor. Rio de Janeiro: LTC; 2006.
- Singh A, Rao BM, Deshpande GR, Sangaraju S, Srinivasu MK, Devi ML, Satyanarayana PVV, Chandrasekhar KB. A rapid stability-indicating LC method for ziprasidone hydrochloride. *Chromatographia*. 2007;65(3-4):191-6.
- Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V. Ziprasidone: An atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clin Ther*. 2002;24(1):21.
- Tita B, Fúlias A, Bandur G, Marian E, Tita D. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *J Pharm Biomed Anal*. 2011;56(2):221-7.
- Tita D, Jurca T, Fúlias A, Marian E, Tita B. Compatibility study of the acetylsalicylic acid with different solid dosage forms excipients. *J Therm Anal Calorim*. 2013;112(1):407-19.
- United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia 32 - National Formulary 27. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2008.
- Veronez I, Daniel JP, Garcia J, Trevisan M. Characterization and compatibility study of desloratadine. *J Therm Anal Calorim*. 2013:1-8.
- Walash MI, Belal F, El-Enany N, Eid M, El-Shaheny RN. Stability-Indicating Spectrofluorimetric Method for the Assay of Ziprasidone in Capsules. *J Fluoresc*. 2011;21(4):1659-67.
- Zakowiecki D, Cal K. Development of rapid and robust stability-indicating method for analysis of ziprasidone (hydrochloride and freebase) as drug substance and in medicines by uplc. *Acta Pol Pharm*. 2012;69(5):809-19.
- Zhang G, Terry AV, Bartlett MG. Sensitive liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of olanzapine, risperidone, 9-hydroxyrisperidone, clozapine, haloperidol and ziprasidone in rat brain tissue. *J Chromatogr B*. 2007;858(1-2):276-81.

Recebido em 17 de março de 2014

Aceito em 02 de setembro de 2014