



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO DA COMPATIBILIDADE ENTRE CLOFAZIMINA E EXCIPIENTES
POR MEIO DE ANÁLISE TÉRMICA E ESPECTROSCOPIA FT-IR COM SUPORTE
QUIMIOMÉTRICO**

LUCAS AMAURI ALVES DO CARMO

RECIFE
2025

LUCAS AMAURI ALVES DO CARMO

**AVALIAÇÃO DA COMPATIBILIDADE ENTRE CLOFAZIMINA E EXCIPIENTES
POR MEIO DE ANÁLISE TÉRMICA E ESPECTROSCOPIA FT-IR COM SUPORTE
QUIMIOMÉTRICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Disciplina de TCC II como parte dos requisitos
para conclusão do Curso de Graduação em
Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco.

Orientador: Prof. Dr. Lucas José de Alencar
Danda

RECIFE
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Carmo, Lucas Amauri Alves do.

Avaliação da compatibilidade entre clofazimina e excipientes por meio de análise térmica e espectroscopia FT-IR com suporte quimiométrico / Lucas Amauri Alves do Carmo. - Recife, 2025.

37 p. : il., tab.

Orientador(a): Lucas José de Alencar Danda

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2025.
Inclui referências.

1. Quimiometria. 2. Estudo de compatibilidade. 3. Análise térmica. I.
Danda, Lucas José de Alencar. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 09/04/25.

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente
LUCAS JOSE DE ALENCAR DANDA
Data: 14/04/2025 17:06:50 -0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Dr. Lucas José de Alencar Danda
(Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco



Documento assinado digitalmente
DANIELLE PATRICIA CERQUEIRA MACEDO
Data: 16/04/2025 15:30:34 -0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo
(Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco



Documento assinado digitalmente
DANIEL DA MOTA CASTELO BRANCO
Data: 15/04/2025 14:35:04 -0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Me. Daniel da Mota Castelo Branco
(Examinador)
Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco

Dr. Adamastor Rodrigues Torres
(Examinadora)
Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco

Me. Kaio Henrique de Freitas
(Suplente)
Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Finalmente o último passo da graduação foi vencido, foram longos anos de perrengues devido a greves, pandemia e a correria do dia a dia, mas finalmente chegou ao fim, e marca o início de uma nova fase que tenho certeza que será bastante desafiadora.

Quero primeiramente agradecer a uma pessoa muito importante e especial na minha vida, pois sem ela, nada disso seria possível, **Rebeca Ferreira da Silva**. Obrigado por me incentivar a continuar e a nunca me deixar desistir, não foi nada fácil, só a gente sabe, mas conseguimos!!!

Agradeço a minha mãe e a minha avó, **Angelica e Neci**, por todo o esforço e sacrifício para me criar e educar.

Agradeço a minha tia **Luana**, por me dar o exemplo dentro de casa, de que tudo se pode conquistar com os estudos e trabalho duro.

Quero agradecer ao meu grupinho, “3 plantinhas e Estevão”, a **Monara, Débora e Estevão** pelos momentos divertidos, pelo apoio, pela amizade, sem vocês a graduação seria mais difícil.

Agradeço também ao meu grande amigo “**Do Brega**”, vulgo **Thiago**, pela amizade e por dar o exemplo de uma pessoa maravilhosa e iluminada.

À ao meu orientador **Prof. Dr. Lucas José de Alencar Danda** pelo apoio e paciência e à equipe do NCQMC pelos ensinamentos.

À todos que passaram na minha vida e que sou extremamente grato pela amizade, pelas lições e pelos exemplos, o meu “muito obrigado” por tudo!

RESUMO

Para o surgimento de um novo medicamento é preciso recursos e tempo. Além disso, diversos ensaios e estudos precisam ser realizados para que seja possível inserir um medicamento novo no mercado. Um dos estudos mais importantes nesse processo é o de compatibilidade, que avalia incompatibilidade entre fármaco-excipiente, excipiente-excipiente e/ou fármaco-fármaco, sendo este último quando a formulação apresenta associação. Para que tal estudo ocorra, diversas ferramentas podem ser empregadas, como as análises térmicas de calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria, além das análises espectrais como a espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier. Porém, devido a grande quantidade e complexidade de dados obtidos pela análise espectral, é possível acoplar ferramentas quimiométricas para facilitar o entendimento e a interpretação dos resultados. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a compatibilidade entre o fármaco clofazimina e os excipientes de uma formulação teste, utilizando abordagens quimiométricas. Foram realizadas análises por calorimetria exploratória diferencial e espectroscopia do fármaco e excipientes isolados e mistura binária, sendo aplicado a análise de componentes principais nos dados obtidos por espectroscopia. Os ensaios demonstraram diversos eventos térmicos, como redução da intensidade de pico, mudança na forma e antecipação do pico endotérmico. Além disso, com a análise quimiométrica, foi possível filtrar as misturas que poderiam apresentar incompatibilidade, que foi de encontro com os resultados da análise térmica. A partir dessas informações, foram montados os espectros de infravermelho para confirmação de possíveis incompatibilidades. Com todos os dados gerados e interpretados, foi visualizado uma incompatibilidade entre a mistura contendo clofazimina e o SEPITRAP 80, evidenciada por novas bandas no espectro, sugerindo interações e formação de novos produtos não desejáveis.

Palavras-chave: Quimiometria. Estudo de compatibilidade. Análise térmica.

ABSTRACT

The emergence of a new drug requires resources and time. In addition, several trials and studies must be carried out to allow a new drug to enter the market. One of the most important studies in this process is compatibility, which evaluates incompatibility between drug-excipient, excipient-excipient and/or drug-drug, being the latter when the formulation presents association. For such a study to occur, several tools can be used, such as thermal analysis of differential exploratory calorimetry and thermogravimetry, in addition to spectral analysis such as absorption spectroscopy in the infrared region with Fourier transform. However, due to the large amount and complexity of data obtained by spectral analysis, it is possible to couple chemometric tools to facilitate the understanding and interpretation of results. In this context, the objective of this study was to evaluate the compatibility between clofazimine and excipients of a test formulation using chemometric approaches. Analyses were performed by differential exploratory calorimetry and drug spectroscopy and excipients isolated and binary mixture, being applied the analysis of main components in the data obtained by spectroscopy. The tests demonstrated several thermal events, such as reduction of peak intensity, change in shape and anticipation of the endothermic peak. In addition, with the chemometric analysis, it was possible to filter the mixtures that could present incompatibility, which was in accordance with the results of the thermal analysis. From this information, the infrared spectra were assembled to confirm possible incompatibilities. With all the data generated and interpreted, it was visualized an incompatibility between the mixture containing clofazimine and SEPITRAP 80, evidenced by new bands in the spectrum, suggesting interactions and formation of new undesirable products.

Palavras-chave: Chemometrics. Compatibility study. Thermal analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Curva DSC.....	16
Figura 2 - Curvas DSC dos componentes individuais e suas respectivas misturas binárias...	26
Figura 3 - Gráfico de <i>loadings</i> da PCA (PC1 x PC2)	28
Figura 4 - Análise de componentes principais das misturas binárias e componentes individuais - PC1 vs PC2.....	29
Figura 5 - Espectros de FT-IR da CFZ, excipientes e mistura binária com SP4000, AMG, EF e PVP.	30
Figura 6 - Espectro FT-IR da mistura binária com SP80 e componentes isolados.	32

QUADROS

Quadro 1 – Estudos de compatibilidade com suporte quimiométrico.....	20
Quadro 2 – Relação dos excipientes utilizados no estudo.	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dados da curva DSC dos excipientes farmacêuticos utilizados, obtidas na razão de 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (Fluxo = 50mL/min) na faixa de temperatura de 30 a 300°C.....	24
Tabela 2 –	Dados da curva DSC do IFA e das misturas realizadas, obtidas na razão de 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (Fluxo = 50mL/min) na faixa de temperatura de 30 a 250°C.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CFZ	Clofazimina
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
DSC	Calorimetria Diferencial Exploratória
FTIR	Espectroscopia na região do Infravermelho Médio com Transformada de Fourier
TG	Termogravimetria
PCA	Análise de componentes principais
HCA	Análise de agrupamentos hierárquicos
AE	Aerosil
AMG	Amido glicolato de sódio
BCD	β -ciclodextrina
HPBCD	2HP- β -ciclodextrina
CM	Celulose microcristalina 102
EF	Estearil fumarato de sódio
PVP	Polivinilpirrolidona
SP80	SEPITRAP 80
SP4000	SEPITRAP 4000

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	JUSTIFICATIVA.....	13
3	OBJETIVOS	13
3.1	Objetivo geral	13
3.2	Objetivos específicos.....	14
4	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
4.1	Estudos de pré-formulação e compatibilidade	14
4.2	Ferramentas tradicionais.....	15
4.2.1	<i>Calorimetria exploratória diferencial (DSC)</i>	15
4.2.2	<i>Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)</i>	17
4.3	Quimiometria.....	18
4.4	Ferramentas quimiométricas aplicadas a estudo de compatibilidade.....	18
4.4.1	<i>Análise de componentes principais (PCA)</i>	18
5	METODOLOGIA	21
5.1	Insumo farmacêutico ativo (IFA).....	21
5.2	Excipientes farmacêuticos	21
5.3	Preparo das amostras: mistura binária	22
5.4	Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)	22
5.5	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho médio com transformada de Fourier (FT-IR).....	23
5.6	Análise quimiométrica	23
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6.1	Análise Térmica.....	23
6.2	Análise por DSC	24
6.3	Excipientes, insumo farmacêutico ativo e mistura binária	24
6.4	Estatísticas multivariadas	26
6.5	Análise por infravermelho	30
7	CONCLUSÃO	32
	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

O surgimento de novos medicamentos é um desafio para a indústria farmacêutica, devido à dificuldade de escolha de moléculas que tenham atividade desejada para seu uso e que seus benefícios sejam maiores que seus malefícios, além de ser arriscado e bastante dispendioso (EvaluatePharma[®], 2017). Outrossim, o tempo necessário para que uma nova droga passe do laboratório de pesquisa ao mercado, é de aproximadamente 10 a 15 anos, ao passo que apenas 5 em 5.000 candidatos chegam aos ensaios clínicos de fase III, e desses 5 apenas 1 consegue autorização de introdução no mercado (INFARMED, 2024). Ademais, outros fatores além da eficácia farmacológica, devem ser levados em conta, pois suas características intrínsecas podem afetar o processo farmacêutico posterior. Para avaliação dessas características, são realizados estudos de pré-formulação da molécula candidata (Aulton, 2016).

O propósito do estudo de pré-formulação é fornecer informações para estabelecer uma base para a transformação do fármaco candidato em um novo medicamento, obtendo-se uma formulação capaz de ser administrada de forma eficaz e segura (Sripetch; Ryzhakov; Loftsson, 2022). Nesse estágio, as características físico-químicas são o alvo do estudo, sendo divididas em propriedades moleculares e macroscópicas. Primeiramente, as propriedades moleculares são caracterizadas e são inerentes à molécula, como solubilidade e log P. Posteriormente, as características macroscópicas são avaliadas, sendo resultados da interação intermolecular como fluxo, compressibilidade e compatibilidade com excipientes (Aulton, 2016).

O estudo de compatibilidade com excipientes permite avaliar se os componentes da formulação possuem alguma interação (física ou química) com o fármaco, com o intuito de prever uma formulação confiável no tocante à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. A avaliação permite reduzir ou evitar eventos indesejáveis, como problemas de estabilidade (Bharate *et al.*, 2010). A literatura enfatiza o emprego de diversas técnicas analíticas que podem ser empregadas para auxiliar nessa avaliação, dentre elas, a análise térmica, espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e difração de raio-X (DRX) (Daniel *et al.*, 2021).

As ferramentas de análise térmica não podem ser usadas de forma isolada para tomar uma conclusão assertiva de que houve interação (Circioban *et al.*, 2024), para isso, a análise por FT-IR é utilizada. Os espectros gerados fornecem informações mais detalhadas da transmitância gerada pela vibração das moléculas. Porém, essa técnica fornece uma grande quantidade de informações, que em situações normais, são difíceis de interpretar e tomar uma

decisão. Para contornar isso, métodos quimiométricos são empregados com o objetivo de reduzir a grande quantidade de dados e facilitar a visualização (Ferreira, 2023). Dentre os métodos empregados, destacam-se a análise de componentes principais, análise de agrupamentos hierárquicos, análise fatorial, resolução de curva multivariada - mínimos quadrados alternados, entre outras (Igne *et al.*, 2020).

Assim, com o objetivo de ajudar a interpretação da análise, esse trabalho visa realizar a avaliação da compatibilidade entre clofazimina e excipientes utilizando análise térmica e espectroscopia FT-IR associados a abordagens quimiométricas.

2 JUSTIFICATIVA

Nos estudos de pré-formulação, a etapa de estudos de compatibilidade do fármaco com excipientes é essencial para garantir a estabilidade, eficácia e segurança do medicamento. As diversas técnicas de análise térmica e espectrais como DSC e FT-IR são utilizadas para avaliar as possíveis interações entre os componentes, porém, geram muitos dados que desprendem demasiado tempo do analista para interpretação e ter alguma afirmação. Nesse sentido, técnicas quimiométricas são aplicadas para reduzir a grande quantidade de dados obtidos, facilitando a visualização de dados complexos, sendo uma poderosa ferramenta para a indústria farmacêutica.

Dessa forma, o presente trabalho busca demonstrar a partir da observação das curvas de DSC e por técnicas quimiométricas aplicadas aos dados obtidos por espectroscopia FT-IR, um modelo que possibilite a obtenção de respostas sobre incompatibilidades entre fármaco e excipiente de maneira simples. Assim, fazendo o uso dos espectros de FT-IR apenas nas amostras que sugeriram algum tipo de diferença entre seu composto puro e sua mistura.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar a avaliação da compatibilidade entre clofazimina e excipientes por meio de análise térmica e espectroscopia FT-IR com suporte quimiométrico.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o comportamento térmico da clofazimina (CFZ), excipientes e as misturas físicas binárias por DSC;
- Realizar a espectroscopia FT-IR da CFZ, excipientes e misturas físicas binárias;
- Realizar a análise de componentes principais (PCA) dos dados obtidos pelo FT-IR;
- Realizar estudo de compatibilidade CFZ/excipientes por meio dos dados obtidos por PCA para identificar previamente possíveis incompatibilidades;
- Confirmar por meio dos espectros obtidos no FT-IR se houve de fato indicação de incompatibilidade;
- Avaliar o modelo obtido frente a possibilidade de ser válido para esse tipo de estudo.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Estudos de pré-formulação e compatibilidade

Durante a fase de seleção de moléculas candidatas a fármaco, a decisão de escolha de um fármaco vai além da eficácia farmacológica, pois suas características físico-químicas afetam o processo farmacêutico, estabilidade, interação com excipientes, seu comportamento em solução e sua biodisponibilidade (Aulton, 2016). Assim, caracterizar as propriedades físico-químicas durante o processo de seleção do fármaco candidato, é de fundamental importância para o desenho da forma farmacêutica, reduzindo tempo e custo (Brunton, 2012).

As propriedades físico-químicas podem ser divididas entre intrínsecas à molécula (moleculares) e as que são derivadas do comportamento em massa (macroscópicas), do pó ou cristal por exemplo, resultado da interação intermolecular (Aulton, 2016). Portanto, uma caracterização completa e compreensão dessas interações de um fármaco na forma farmacêutica, faz parte do estágio de pré-formulação do desenvolvimento de um novo medicamento (Sripetch; Ryzhakov; Loftsson, 2022). Dentre as propriedades moleculares importantes, pode-se citar a solubilidade em meio aquoso e não aquoso, estabilidade, log P, pKa e higroscopicidade, podendo ser realizados utilizando espectrofotometria UV/Vis, cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e análise termogravimétrica (TGA) (Shaikh *et al.*, 2018). Ademais, após essa avaliação, é possível analisar as propriedades macroscópicas,

incluindo o ponto e entalpia de fusão, polimorfismo, forma das partículas, densidade, fluxo, compressibilidade e compatibilidade com excipientes (Shaikh *et al.*, 2018).

O estudo de compatibilidade entre o fármaco e o excipiente é feito para verificar possíveis incompatibilidades entre eles, ou seja, possíveis interações físicas, como alteração no polimorfismo do medicamento, e químicas, levando a formação de produtos de degradação. Essa fase é de extrema importância na pré-formulação, pois qualquer interação pode afetar a natureza química, estabilidade e biodisponibilidade do medicamento, e consequentemente, sua eficácia e segurança (Tita *et al.*, 2011). Para visualização dessas possíveis interações, diversas ferramentas analíticas são tradicionalmente empregadas, como a análise térmica por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e TGA, espectroscopia FT-IR e difração de raio-X (DRX) (Daniel *et al.*, 2021). O preparo da amostra para análise é relativamente simples e a quantidade utilizada é pequena, miligramas de amostra, além disso, sua medição é rápida (Wesolowski; Leyk, 2023).

4.2 Ferramentas tradicionais

4.2.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

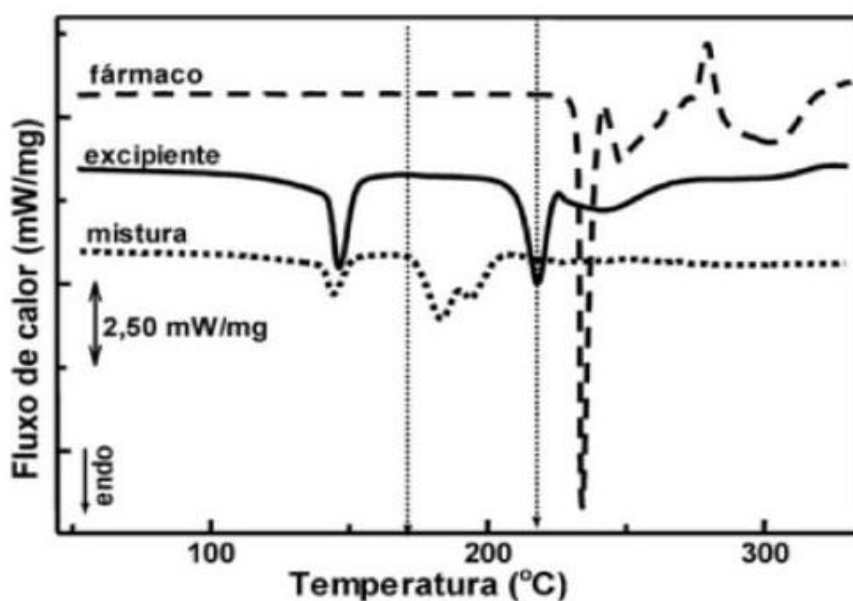
A calorimetria exploratória diferencial (*Differential Scanning Calorimetry* - DSC) é uma técnica na qual mede-se a variação da entalpia da substância de interesse em relação a um material de referência termicamente inerte, em função da temperatura, enquanto são submetidos a um aumento de temperatura controlado (Ionashiro, 2004), sem que a substância sofra degradação. Para tanto, a diferença de temperatura entre a amostra e a referência é monitorada continuamente e, sob condições apropriadas, essa diferença é proporcional à capacidade de calor da amostra e ao calor que flui para dentro ou para fora dela (Ding *et al.*, 2017), sendo possível observar os eventos térmicos característicos. O DSC é principalmente utilizado para exploração de transição de fase e estudo de reações químicas com alterações simultâneas na estrutura (Rojek *et al.*, 2024).

No desenvolvimento de produtos farmacêuticos, o DSC é muito importante para entender o efeito dos processos físicos como mistura, moagem, trituração e granulação, e processos térmicos como secagem, liofilização, extrusão por fusão a quente e formação de comprimidos dos componentes do medicamento (fármaco e excipientes) (Wesolowski; Leyk, 2023). A curva DSC fornece parâmetros térmicos, incluindo o ponto de fusão, entalpia de fusão

e transição vítrea, assim como as temperaturas de cristalização e decomposição do insumo farmacêutico ativo (IFA) (Daniel *et al.*, 2013).

No estudo de compatibilidade, essa ferramenta fornece informações se a mistura fármaco-excipiente apresenta alguma interação, e consequentemente, possíveis incompatibilidades. As curvas da mistura obtidas no DSC, são comparadas com a dos excipientes e IFA individuais, sendo perceptível a suspeita de interação pela ausência do pico endotérmico ou exotérmico característico, mudança na forma ou aparecimento de um novo pico que não se apresenta no componente individual (Rojek *et al.*, 2024). Na Figura 1, é possível visualizar o fármaco (cloridrato de metformina), o excipiente (lactose) e a mistura física (1:1 m/m), revelando a 165 °C um pico correspondente ao comportamento térmico da lactose. Porém, há eventos endotérmicos com perda de massa na faixa entre 170 e 220°C, que não ocorrem nos componentes isolados, podendo-se constatar uma interação entre ambas as partes, formando novas espécies químicas, indicando incompatibilidade (Storpirts, 2009).

Figura 1 - Curva DSC



Fonte: Storpirts, 2009.

De maneira geral, a interpretação exclusiva das curvas obtidas no DSC não deve ser usada para se tomar uma conclusão definitiva, pois em altas temperaturas pode haver interações que não são observadas à temperatura ambiente (Ding *et al.*, 2017). Além disso, nem todas as interações sólido-sólido indicam incompatibilidade entre os componentes. Com isso, o DSC é normalmente utilizado com outras técnicas para obtenção de uma melhor correlação entre

resultados, dentre elas está a espectroscopia de infravermelho e cromatografia líquida (Circioban *et al.*, 2024; Daniel *et al.*, 2013).

4.2.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

A espectroscopia de infravermelho tradicionalmente investiga a vibração gerada nas moléculas pela emissão de radiação, mais precisamente radiação infravermelha. Essa radiação pode ser separada em região próxima (NIR - 13300 – 4000 cm^{-1}), média (MIR - 400 a 4000 cm^{-1}) ou distante (FAR - 400 – 33 cm^{-1}). Dentre as regiões do infravermelho, a MIR é mais empregada para fins de identificação, sendo capaz de diferenciar substâncias com diferenças estruturais. Essa frequência de radiação fornece a molécula transições de energia vibracional por ser pouco energética, não ocorrendo transição eletrônica, como no caso da região UV/Vis (ultravioleta/visível). Dessa forma, o espectro de absorção gerado depende da concentração e da estrutura química da substância (Farmacopeia Brasileira, 2019).

Os diversos grupos funcionais nas moléculas orgânicas possuem bandas de absorção infravermelha característica (Berthomieu; Hienerwadel, 2009), sendo possível identificar qual grupo funcional está presente na molécula pelo espectro obtido. De maneira geral, as técnicas espectroscópicas fornecem resultados rápidos e confiáveis (Santos *et al.*, 2017).

Dentre os diferentes tipos de espectrofotômetros, o mais amplamente utilizado é o espectrofotômetro da transformada de Fourier (Dutta, 2017), onde emprega um dispositivo óptico chamado de interferômetro, ao invés do monocromador clássico, que produz um tipo único de sinal que possui todas as frequências de infravermelho “codificadas” nele. Assim, o modelo fornece um espectro de infravermelho muito mais rápido, preciso e com grande quantidade de informações em comparação com o espectrofotômetro tradicional (Mohamed *et al.*, 2017).

Porém, os espectros obtidos carregam muitos dados, dessa forma, o sinal obtido é de difícil interpretação direta, como forma de contornar isso, técnicas quimiométricas são empregadas como suporte para interpretação do espectro obtido, auxiliando na conclusão de uma afirmação de compatibilidade ou incompatibilidade do fármaco com o excipiente (Rojek; Wesolowski, 2016).

4.3 Quimiometria

A quimiometria é um ramo da química que surgiu nos anos de 1970 como tentativa de solucionar problemas de classificação e, com o avanço tecnológico e a necessidade de se trabalhar com um volume grande de dados, essa área se tornou cada vez mais relevante (Ferreira, 2023). As técnicas quimiométricas fazem uso de métodos matemáticos, estatísticos e outros métodos de lógica para planejamento experimental a fim de extrair informação química de muitos dados (Igne *et al.*, 2020).

Os métodos quimiométricos podem ser utilizados para identificar semelhanças e diferenças entre diferentes tipos de dados, para agrupá-las e classificá-las, podendo ser divididos em dois grupos: métodos supervisionados e não supervisionados (Ferreira, 2023).

Dados de natureza multivariada podem ser tratados inicialmente por análise exploratória pelos métodos não supervisionados, incluindo análise de componentes principais (PCA), análise de agrupamentos por métodos hierárquicos (HCA) e análise de fatores paralelos (PARAFAC), esses são bastante utilizados (Buvé *et al.*, 2022). Já os métodos ditos supervisionados, podem ser utilizados para construção de modelos de classificação e regressão, onde tem como principais o K-ésimo vizinho mais próximo (K-Nearest Neighbors – KNN), modelagem independente suave de analogias de classe (Soft Independent Modelling of Class Analogies - SIMCA), análise discriminante linear (Linear Discriminant Analysis - LDA) e Análise Discriminante Parcial de Mínimos Quadrados (Partial Least-Squares Discriminant Analysis - PLS-DA) (James *et al.*, 2021).

4.4 Ferramentas quimiométricas aplicadas a estudo de compatibilidade

4.4.1 Análise de componentes principais (PCA)

A análise de componentes principais é uma abordagem não supervisionada que transforma linearmente um conjunto de variáveis originais correlacionadas em um conjunto menor (componentes principais, fatores ou autovetores) de variáveis não correlacionadas e ortogonais entre si, ou seja, a informação contida em uma não está presente na outra (Igne *et al.*, 2020; Ferreira, 2023). Cada componente principal (PC) é independente entre si, então, não possui correlação. Além disso, a PC é uma combinação linear de todas as variáveis originais, sendo o 1º componente o que apresenta maior variância dos dados originais (James *et al.*, 2021).

e o 2º componente, o que possui a maior variância no subespaço ortogonal ao 1º componente (Ferreira, 2023).

Os componentes principais são ordenados de acordo com a quantidade de variação que cada um explica nos dados, então é possível escolher um número reduzido de componentes principais que capturem a maior parte da variância total dos dados (Brereton; Lloyd, 2014). Para realizar a análise de componentes principais, é necessário primeiro calcular a matriz de covariância dos dados. Em seguida, é realizada a decomposição dos autovalores e autovetores da matriz, que fornece as direções dos componentes principais (James *et al.*, 2021). O componente principal pode ser descrito como a decomposição da matriz $X_{(n \times p)}$ em duas matrizes como mostrado abaixo nas equações, onde n (amostras) está associado ao vetor linha (X_n^T) e p está associado ao vetor coluna (variáveis). Cada uma das p colunas da matriz L define a direção de um eixo de uma PC no novo conjunto (Ferreira, 2015).

A principal aplicação da análise de componentes principais está na redução da dimensionalidade dos dados, o que é útil para visualização e interpretação de dados complexos. Além disso, a PCA pode ser usada no pré-processamento de dados antes da aplicação de outras técnicas de “aprendizado de máquina”, como classificação e regressão (Medina *et al.*, 2019).

Equação 1: decomposição da matriz $X_{(n \times p)}$.

$$X = \begin{bmatrix} X_1^T \\ X_2^T \\ \vdots \\ X_p^T \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X_{11} & X_{12} & \dots & X_{1n} \\ X_{21} & X_{22} & \dots & X_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ X_{p1} & X_{p2} & \dots & X_{np} \end{bmatrix} \xrightarrow{\text{Vetor coluna}} \begin{bmatrix} X_1 & X_2 & \dots & X_n \end{bmatrix} \xrightarrow{\text{Vetor linha}} \mathbf{1}$$

$$X_n^T = [X_{n1} \quad X_{n2} \quad \dots \quad X_{np}]$$

$$X_p = \begin{bmatrix} X_{1p} \\ X_{2p} \\ \vdots \\ X_{np} \end{bmatrix} \quad \mathbf{2}$$

$$X = TL^T$$

Fonte: Adaptado de Ferreira, 2015.

onde: 1 – matriz de escores T ; 2 – matriz ortonormal de pesos L ; T – relação entre as amostras; L – relação entre as variáveis.

Em resumo, a PCA procura encontrar uma representação de baixa dimensão das observações dos dados que explicam uma boa fração de sua variância (James *et al.*, 2021). A literatura traz diversos exemplos de como ferramentas quimiométricas são utilizadas em estudo de compatibilidade e no Quadro 1 é possível visualizar a utilização da PCA nesses estudos, além de outras ferramentas estatísticas como análise fatorial, HCA e resolução de curva multivariada - mínimos quadrados alternados (MCR – ALS).

Quadro 1: Estudos de compatibilidade com suporte quimiométrico.

Alvo do estudo		Técnica analítica	Técnica quimiométrica	Compatibilidade/incompatibilidade
Fármaco	Excipiente			
Naproxeno (NPX)	Hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose sódica (CMC), metilcelulose (MC), celulose microcristalina (MCC), amido pré-gelatinizado (Starch 1500, PGS) e amido glicolato de sódio (SSG)	FT-IR, RAMAN e HT-DRX	HCA	Os dados do FT-IR e RAMAN com suporte do HCA foram úteis para detectar incompatibilidades entre o NPX e os excipientes poliméricos. A mistura física do NPX apresentou incompatibilidade com MC, HPMC, HEC, SSG e CMC. O uso do DSC permitiu confirmar os resultados dos espectros. A análise HT-DRX mostrou a redução da cristalinidade do NPX à 135°C e com a perda do resfriamento à 35°C (Rojek; Gazda; Plenis, 2023).
Eritromicina (ERY)	Estearato de magnésio (EM), SSG, povidona e manitol	Análise térmica por TG e DSC; Espectroscopia FT-IR	MCR-ALS	A interpretação das curvas de TG facilitou a visualização da interação entre a ERY com o manitol e o EM. Dessa forma, o FT-IR foi utilizado em conjunto com o MCR-ALS permitindo verificar 5 componentes principais da mistura, sendo possível verificar a variação da concentração da ERY e suas incompatibilidades (Daniel <i>et al.</i> , 2021).
Kaempferol (KPF)	Amido, MCC, EM, HPMC, lactose, laurissulfato de sódio (LS) e polivinilpirrolidona (PVP)	Análise térmica por TG e DSC, HPLC e FT-IR	PCA e HCA	Apenas com a análise térmica, o KPF apresentou interação com todos os excipientes, exceto a MCC. Para confirmar a incompatibilidade, o FT-IR foi realizado e seus dados analisados por PCA e HCA, excluindo a possibilidade de incompatibilidade. As ferramentas quimiométricas foram valiosas na interpretação dos dados do FT-IR destacando sua importância (De Lima Melchades <i>et al.</i> , 2020).
Cloridrato de arbidol	Quitosana, PVP-k30, e EM	DSC, TGA-	Análise fatorial	A análise térmica revelou interação entre o arbidol com a quitosana e o EM. Sendo confirmada a incompatibilidade por FT-

		FTIR, FT-IR		IR. A análise fatorial facilitou a interpretação dos resultados do DSC e FT-IR podendo-se concluir que apenas o PVP K-30 foi compatível com o IFA (Rojek <i>et al.</i> , 2024).
Acetazolamida (ACZ)	Manitol, MC, meglumina, lactose, EM, β -ciclodextrina, quitosana, amido 1500 e PVP K-30	TGA e DSC	PCA e HCA	A ACZ apresentou incompatibilidade com manitol, meglumina, lactose, EM, β -ciclodextrina, amido 1500 e PVP K-30, sendo verificado pelas curvas do DSC e TGA. A PCA foi aplicada para reduzir o conjunto de dados térmicos e o HCA para encontrar semelhança entre os dados principais (Rojek; Wesolowski, 2023).
ACZ	β -ciclodextrina, quitosana, lactose, manitol, meglumina e amido	FT-IR e TG	Análise fatorial	Com base nos resultados do FT-IR, a ACZ mostrou incompatibilidade com a β -ciclodextrina e amido. A análise fatorial foi usada como suporte para melhor entendimento dos espectros e curvas de TG (Rojek; Wesolowski, 2019).
Atenolol	β -ciclodextrina, MC, amido e quitosana	FT-IR	PCA e HCA	A interpretação dos espectros FT-IR revelou incompatibilidade do atenolol com a β -ciclodextrina. A análise quimiometria por PCA e HCA auxiliaram na redução da alta quantidade de informação obtida pelo espectro, fornecendo uma visualização mais assertiva dos resultados (Rojek; Wesolowski, 2016).

N/A = Não se aplica; HT-DRX = Difração de raios X de alta temperatura.

Fonte: Dados da pesquisa, 2025

5 METODOLOGIA

5.1 Insumo farmacêutico ativo (IFA)

A clofazimina foi obtida do fornecedor *Macleods Pharmaceutical, Ltd*, lote E/1233/G2201, teor 99,5%, declarado pelo fabricante. A escolha da clofazimina como IFA neste estudo deve-se à sua importância clínica como tratamento de primeira linha na hanseníase multibacilar, além de apresentar propriedades farmacêuticas desafiadoras devido à sua baixa solubilidade, exigindo atenção especial na avaliação da compatibilidade com excipientes.

5.2 Excipientes farmacêuticos

Os excipientes selecionados para o estudo levaram em consideração formulações preliminares contendo clofazimina obtidas em rotina de pesquisa e desenvolvimento do laboratório onde o estudo foi realizado (Quadro 2).

Quadro 2: Relação dos excipientes utilizados no estudo.

Excipiente	Classe	Fornecedor	Lote
β -ciclodextrina	Solubilizante/estabilizante	Sigma-Aldrich	MKCQ6564
2HP- β -ciclodextrina	Solubilizante/estabilizante	Sigma-Aldrich	BCKK6909
SEPIRAP [®] 4000 (óleo de rícino hidrogenado polioxil 40 + Aluminometasilicato de magnésio)	Solubilizante	SEPPIC	221119012534
SEPIRAP [®] 80 (Polissorbato 80 + Aluminometasilicato de magnésio)	Solubilizante	SEPPIC	220725018520
Polivinilpirrolidona K-30	Agregante	SULMINAS	NC220722156
Amido glicolato de sódio	Desintegrante	SULMINAS	ASG/07/230722
Aerosil [®] (Dióxido de silício coloidal)	Deslizante/adsorvente/ Desintegrante/estabilizante térmico	SULMINAS	5464505
Estearil fumarato de sódio	Lubrificante	Cristália	08381/2023
Celulose microcristalina 102	Diluyente	VIDARA	DM2221203

Fonte: Dados da pesquisa.

5.3 Preparo das amostras: mistura binária

Com objetivo de avaliar as possíveis interações entre o IFA e os excipientes farmacêuticos, foram preparadas misturas físicas (MF) binárias 1:1 (p/p) (CLZ + excipientes) utilizando almofariz e pistilo, triturando cada mistura durante 2 minutos. A proporção 1:1 (p/p) foi escolhida por ser uma condição padrão em estudos iniciais de compatibilidade, permitindo uma análise clara das possíveis interações entre o fármaco e excipientes em quantidades equivalentes.

5.4 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

As curvas DSC foram obtidas em Calorímetro Exploratório Diferencial Shimadzu DSC-60 Plus, com atmosfera de nitrogênio de 50 mL/min na razão de aquecimento de 10°C/min, na faixa de temperatura de 30°C a 250°C. As amostras foram colocadas em porta amostra de alumínio hermeticamente fechados com massa de 2,0 mg ($\pm$ 0,2) para o IFA e excipientes

isolados e 3 mg ($\pm 0,3$) para as misturas binárias. Foram utilizados Índio e zinco para calibrar a escala de temperatura e a resposta de entalpia. A técnica de Termogravimetria (TG) não foi utilizada no estudo por se considerar que a DSC forneceria dados térmicos suficientes para avaliar as interações potenciais.

5.5 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho médio com transformada de Fourier (FT-IR)

O espectro de infravermelho foi obtido utilizando o equipamento Shimadzu®, modelo IRXcross, com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de diamante. As amostras a serem analisadas foram transferidas diretamente para o compartimento do dispositivo de ATR. As micrografias foram obtidas de 600 a 4000 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} , após a realização de 45 scans.

5.6 Análises quimiométricas

A análise de componentes principais foi realizada utilizando o The Unscrambler® X 2016 CAMO software. A partir dos espectros FT-IR das amostras, obteve-se uma matriz de dados com tamanho de 19 x 1041, onde 19 é número de linhas (CFZ, excipientes e mistura binária) e 1041 é o número de colunas (valores de absorbância das amostras).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Análise Térmica

A utilização da análise térmica em estudos de pré-formulação é uma ferramenta poderosa para identificar potenciais interações entre os componentes da formulação. As substâncias individuais e suas misturas são submetidas a temperaturas controladas, onde propriedades físicas, químicas ou produtos de degradação são monitorados em função do tempo ou da temperatura (Daniel *et al.*, 2021).

Dentre as diversas ferramentas, a calorimetria diferencial exploratória e a termogravimetria são amplamente utilizadas em estudos de compatibilidade. Isso se deve ao

fato de serem técnicas simples e rápidas, mas que permitem extrair informações importantes, como eventos térmicos característicos (Wesolowski; Leyk, 2023).

6.2 Análise por DSC

O DSC é a técnica de primeira escolha aplicada para uma rápida visualização possíveis de incompatibilidades em misturas farmacêuticas, levando em consideração o aparecimento ou desaparecimento dos picos na curva DSC, seu deslocamento e as variações em sua entalpia de transição correspondente (Rojek; Wesolowski, 2019). Outrossim, ao preparar a mistura binária de duas substâncias, mudanças na temperatura de transição, na forma e área do pico podem ocorrer sem representar primariamente uma interação prejudicial, portanto, essas mudanças precisam ser cuidadosamente avaliadas (Da Silveira *et al.*, 2018). As curvas DSC dos componentes isolados são comparadas com as curvas obtidas para misturas físicas. Teoricamente, as propriedades térmicas da mistura binária como, ponto de fusão e mudança na entalpia, são a soma das substâncias individuais, se compatíveis (Chadha; Bhadari, 2014).

6.3 Excipientes, insumo farmacêutico ativo e mistura binária

Os dados das curvas DSC dos excipientes farmacêuticos selecionados estão representados na Tabela 1.

Tabela 1 – Dados da curva DSC dos excipientes farmacêuticos utilizados, obtidas na razão de 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (Fluxo = 50mL/min) na faixa de temperatura de 30 a 300°C.

Excipiente	Tpico/°C	$\Delta H_{\text{fusão}}/\text{J.g}^{-1}$	Natureza do processo	Referência
Celulose microcristalina 102	348,86	327,83	Decomposição	Trache <i>et al.</i> , 2014
Polivinilpirrolidona K30	79,01 216,53	260,0 9,9	Transição Vítrea Transição Vítrea	Silva <i>et al.</i> , 2016
β -ciclodextrina	221 329,6	- 401	Mudança para estado amorfo Decomposição	Hãdârugã; Bandur; Hãdârugã, 2018
Aerosil®	-	-	-	Fernandes <i>et al.</i> , 2016
Estearil fumarato de sódio	200,47	-29,247	Fusão	Sigma-Aldrich

Excipiente	Tpico/°C	$\Delta H_{\text{fusão}}/\text{J.g-1}$	Natureza do processo	Referência
SEPITRAP® 80 (Polissorbato 80 + Aluminometasilicato de magnésio)	217,35	-48,69	-	-
SEPITRAP® 4000 (óleo de rícino hidrogenado polioxil 40 + Aluminometasilicato de magnésio)	31,43	-14,36	-	-
Amido glicolato de sódio	93,54	-202,63	Gelatinização	Silva, 2019
2HP- β -ciclodextrina	341,2	-	Decomposição	Hãdãrugã; Bandur; Hãdãrugã, 2018

CM = Celulose microcristalina 102; PVP = Polivinilpirrolidona; BCD = β -ciclodextrina; AE = Aerosil; EF = Estearil fumarato de sódio; SP80 = SEPITRAP80; SP4000 = SEPITRAP4000; AMG = Amido glicolato de sódio; HPBCD = 2HP- β -ciclodextrina.

Fonte: Dados da pesquisa, 2025.

A Figura 3 compara a curva da CFZ com os excipientes isolados e sua mistura binária, o perfil térmico da CFZ puro apresentou um processo de fusão sem etapa de desidratação. A curva DSC mostrou um pico endotérmico acentuado a 225,06 °C, indicando o ponto de fusão da CFZ, corroborando com os dados do fabricante. As curvas DSC obtidas neste estudo revelaram que a CFZ tem um pico de fusão endotérmica de 223.52, 225.45, 223.75, 225.11, 223.64, 222.83, 226.12, 225.53 °C na mistura contendo AE, AMG, EF, CM, SP80, PVP, BCD, HPBCD respectivamente, conforme demonstrado nos dados da tabela 2. Isso não é significativamente diferente do ponto de fusão da CFZ de forma isolada, o que sugere que não houve interação entre esses componentes. Porém, em todas as misturas observou-se redução da intensidade do pico de fusão (figura 2) e nas misturas de AE, SP80 e PVP, houve mudança na forma do pico. A curva DSC da mistura com SP4000 mostrou um pico de fusão endotérmica de 214.98°C, havendo antecipação de 10,08°C em comparação com a endoterma isolada da CFZ, ademais, houve mudança na forma e redução do pico, o que sugere interação entre os componentes.

Tabela 2 – Dados da curva DSC do IFA e das misturas realizadas, obtidas na razão de 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (Fluxo = 50mL/min) na faixa de temperatura de 30 a 250°C.

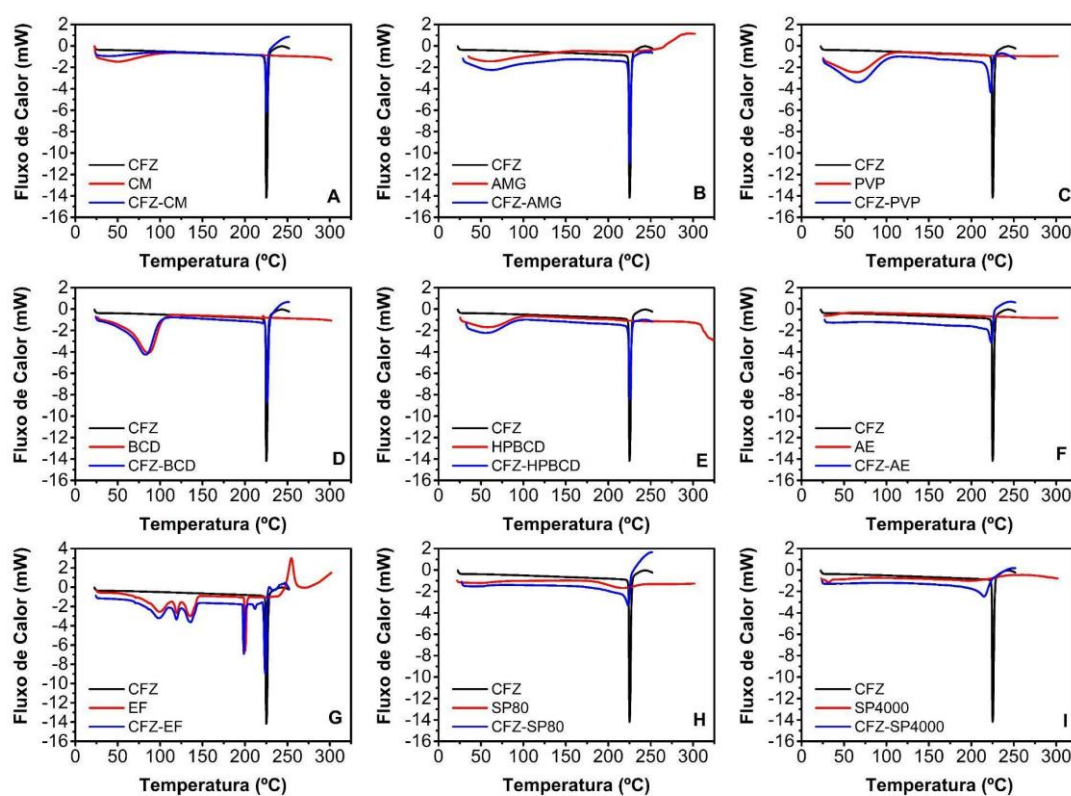
Fármaco	Tpico/°C	$\Delta H_{\text{fusão}}/\text{J.g-1}$
CFZ	225,06	-77,55
Fármaco + Excipiente	Tpico/°C	$\Delta H_{\text{fusão}}/\text{J.g-1}$

CFZ + AE	223,52	-2,21
CFZ + AMG	225,45	-33,33
CFZ + EF	223,75	-32,40
CFZ + CM	225,11	-22,14
CFZ + SP80	223,64	-171,06
CFZ + SP4000	214,98	-145,04
CFZ + PVP	222,83	-29,79
CFZ + BCD	226,12	-32,32
CFZ + HPBCD	225,53	-28,04

CFZ = Clofazimina.

Fonte: Dados da pesquisa, 2025;

Figura 2 - Curvas DSC dos componentes individuais e suas respectivas misturas binárias.



(A): CFZ, CM, MF; (B): CFZ, AMG, MF; (C): CFZ, PVP, MF; (D): CFZ, BCD, MF; (E): CFZ, HPBCD, MF; (F): CFZ, AE, MF; (G): CFZ, EF, MF; (H): CFZ, SP80, MF; (I): CFZ, SP4000, MF.

Fonte: O autor, 2025

6.4 Estatísticas multivariadas

A análise por espectroscopia na região infravermelha média, é bastante aplicada na caracterização farmacêutica, pois, pode-se obter informações qualitativas relevantes a respeito

da composição dos grupos funcionais dos excipientes e insumos farmacêuticos ativos, obtendo-se uma impressão digital espectral da molécula em estudo (Patel *et al.*, 2015; Daniel *et al.*, 2021). Os espectros obtidos foram processados usando correção de linha de base e atmosférica, ademais, os dados brutos gerados foram utilizados para criar uma matriz ($n \times p$), onde n representa as linhas (amostras) e p as colunas (variáveis) para realização da análise quimiométrica.

Comumente, os dados utilizados para realização de análise quimiométrica, precisam passar por um pré-tratamento de dados, para redução de variáveis indesejáveis que possam influenciar no resultado final (Ferreira, 2023). Esse pré-tratamento pode ser aplicado às linhas ou colunas da matriz. As amostras podem passar por uma transformação de dados, como por exemplo, as técnicas de alisamento, que tem grande aplicação na espectroscopia e cromatografia, pois há redução da componente aleatória dos dados, reduzindo o ruído aleatório. Já para as variáveis, é aplicado o pré-processamento dos dados, e diversas técnicas como, centragem dos dados na média, escalamento pela variância e autoescalamento (Ferreira, 2015).

Para a realização do pré-processamento da matriz ($n \times p$) criada para o presente trabalho, foi selecionada a centragem dos dados na média, pois foram obtidos maiores escores para a 1º e 2º componente. Esse método consiste em calcular o valor médio de cada coluna e realizar a subtração de cada um dos valores da respectiva coluna, o que resulta em uma translação de eixo para o valor médio, conforme equação 2 (Ferreira, 2015).

Equação 2 – Cálculo da centragem de dados na média.

$$X_{np(cm)} = X_{np} - \underline{X_p}$$

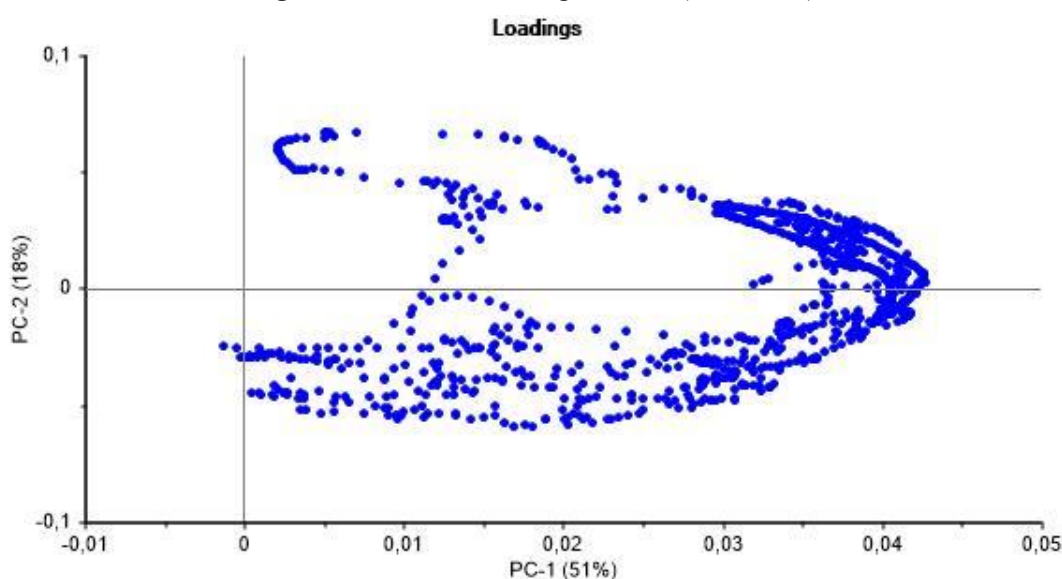
Fonte: FERREIRA, 2015.

Duas regiões espectrais ($3600\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ e $1800\text{--}600\text{ cm}^{-1}$) foram selecionadas para cálculos quimiométricos. A região da impressão digital de $1800\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ foi considerada a mais informativa (De Lima Melchiades *et al.*, 2020), o que torna o reconhecimento de mudanças na estrutura da CFZ muito mais fácil. A região de $3600\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ é complementar à região da impressão digital, pois indica a presença de grupos O–H, C–H e N–H na molécula.

Com o objetivo de identificar as variáveis espectrais mais influentes na separação das amostras, foi analisado o gráfico de *loadings* da PCA (figura 3), que representa a contribuição de cada variável para a construção das componentes PC1 e PC2. A partir da análise visual, o gráfico evidencia que as variáveis que estão concentradas entre 0,03 e 0,045 no eixo da PC1

apresentaram maior peso na formação da componente, indicando que essas regiões espectrais foram as mais determinantes para a diferenciação das amostras. Considerando que essas variáveis correspondem a bandas específicas do FT-IR, é possível inferir que as principais diferenças observadas no modelo estão relacionadas a alterações estruturais e/ou funcionais das substâncias envolvidas. Tais informações auxiliam na compreensão da origem das variações químicas e reforçam a importância da avaliação minuciosa dos espectros para a determinação da compatibilidade fármaco-excipiente (James *et al.*, 2021).

Figura 3 - Gráfico de *loadings* da PCA (PC1 x PC2).



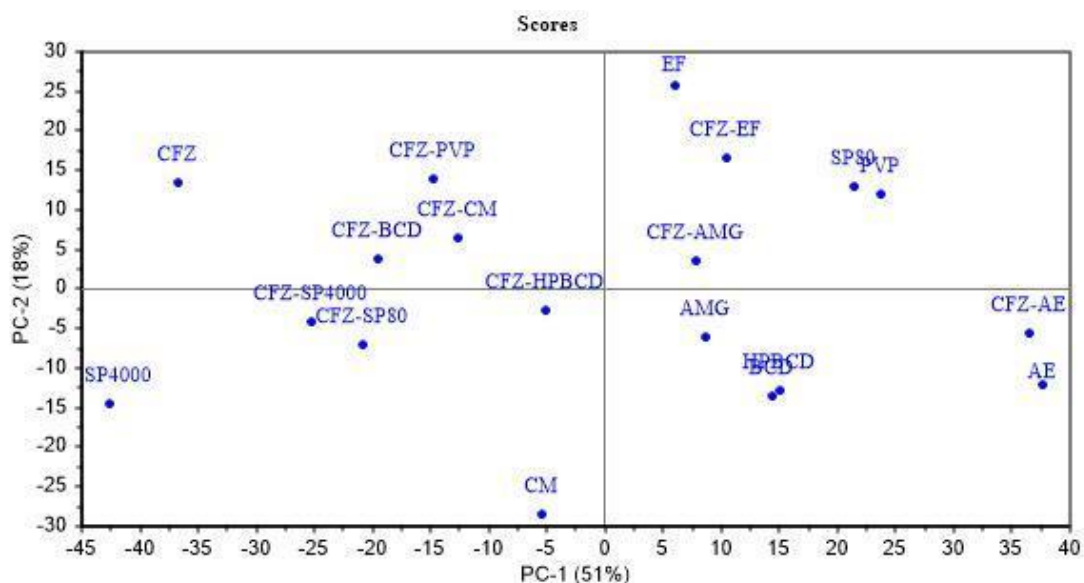
Fonte: O autor, 2025.

A compatibilidade fármaco-excipiente pode ser avaliada a partir da representação gráfica da PCA, com base na distribuição das amostras analisadas no plano bi ou tridimensional (Rojek; Wesołowski; Suchacz, 2013). Nesse caso, os autovalores e variâncias foram explicados por dois componentes principais (PC1 e PC2) para as misturas estudadas. O uso desses componentes no modelo retém uma parte significativa da variabilidade, portanto, um diagrama de dispersão bidimensional foi apropriado para visualizar os resultados do PCA.

A figura 4, mostra o gráfico de dispersão das componentes principais (PC1 x PC2) feita a partir da matriz pré-processada por centragem de dados na média. Cada mistura binária foi analisada em conjunto com seus componentes individuais. Os dados relativos à CFZ localizam-se na região negativa de PC1 e positiva de PC2, enquanto as misturas, em sua maioria, foram

distribuídas na região positiva e negativa de PC1 e positiva de PC2. Os excipientes foram distribuídos na região positiva e negativa de PC1.

Figura 4 - Análise de componentes principais das misturas binárias e componentes individuais - PC1 x PC2.



Fonte: O autor, 2025

Ao analisar as misturas e os componentes de forma individual, pode-se perceber que as misturas contendo CM, BCD e HPBCD, se encontram na região próxima à CFZ e distante de suas partes individuais, indicando maior similaridade entre os dados do IFA e consequentemente, menos probabilidade de haver incompatibilidade entre a mistura. Ao comparar os dados das misturas que houve mudança na forma do pico no DSC, a mistura contendo PVP se aproximou mais da CFZ na PCA, e consequentemente se distanciando da sua componente isolada, então para confirmar se há interação ou não, se faz necessário avaliar o espectro por FT-IR para chegar a uma conclusão mais assertiva.

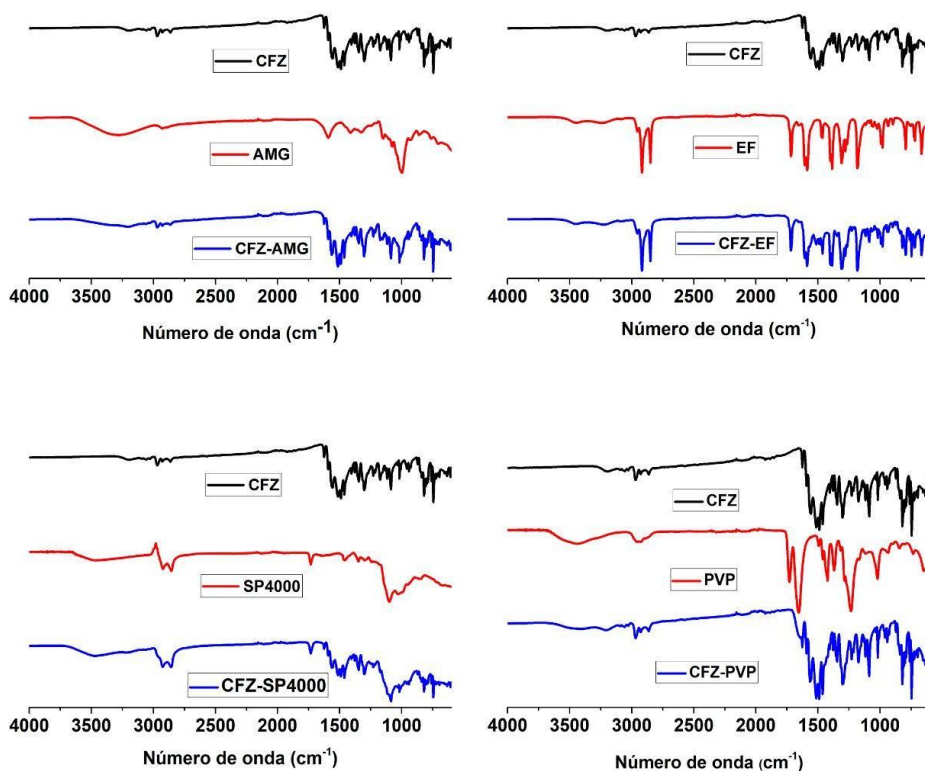
A mistura contendo AE, mostrou-se mais distante da CFZ, e mais próxima ao excipiente, essa situação está relacionada principalmente ao fato de que a densidade do AE ser muito baixa ($0.029 - 0.042 \text{ g/cm}^3$), e consequentemente, é adicionado um volume maior do excipiente em comparação com o IFA na realização da mistura binária, assim, mascarando as bandas típicas da CFZ. Ademais, para que o espectro seja formado, ele depende da concentração e da composição da substância (Farmacopeia Brasileira, 2019), explicando a similaridade entre a mistura e o excipiente.

As misturas contendo EF, AMG se aproximaram mais de sua componente individual, o que não foi possível visualizar nas curvas do DSC, apesar da diminuição da intensidade do pico da CFZ, não indicava incompatibilidade, enquanto a mistura contendo SP80 se distanciou tanto da CFZ quanto do excipiente e a mistura de SP4000 se mostrou mais próxima do seu componente isolado. Dessa forma, se faz necessário avaliar essas misturas por meio da plotagem do espectro FT-IR para melhor interpretação.

6.5 Análise por infravermelho

Por meio do FT-IR, não foi identificado mudanças vibracionais na mistura contendo SP4000, apesar de haver antecipação do pico na análise por DSC, possivelmente decorrente de eventos a altas temperaturas que não seria visto a temperatura ambiente (Ding *et al.*, 2017), e ter se distanciado da CFZ na análise por PCA, o espectro mostra que não houve interação entre os componentes da mistura, por haver um somatório das bandas presentes do IFA e do excipiente (Figura 5). Ademais, o espectro do AMG, também mostrou um somatório das bandas presentes do IFA e excipientes isolados, apesar da análise por PCA mostra uma aproximação da mistura com o excipiente, o espectro por FT-IR mostra que não houve interação entre eles.

Figura 5 – Espectros de FT-IR da CFZ, excipientes e mistura binária com SP4000, AMG, EF e PVP.



Fonte: O autor, 2025.

Já a mistura contendo EF, nota-se a prevalência do excipiente no espectro FT-IR da mistura, possivelmente causada pela escolha da proporção utilizada na mistura binária (1:1), dessa forma, por haver um volume maior de excipiente, há prioridade na visualização dele no FT-IR, pois há uma correlação entre os picos e a concentração da substância (Farmacopeia Brasileira, 2019). Em relação a mistura contendo PVP, a análise do espectro mostrou que não houve interação entre os componentes, apesar da mudança no pico na curva DSC, pois o espectro evidencia a prevalência do IFA em função do excipiente, corroborando com o resultado da PCA.

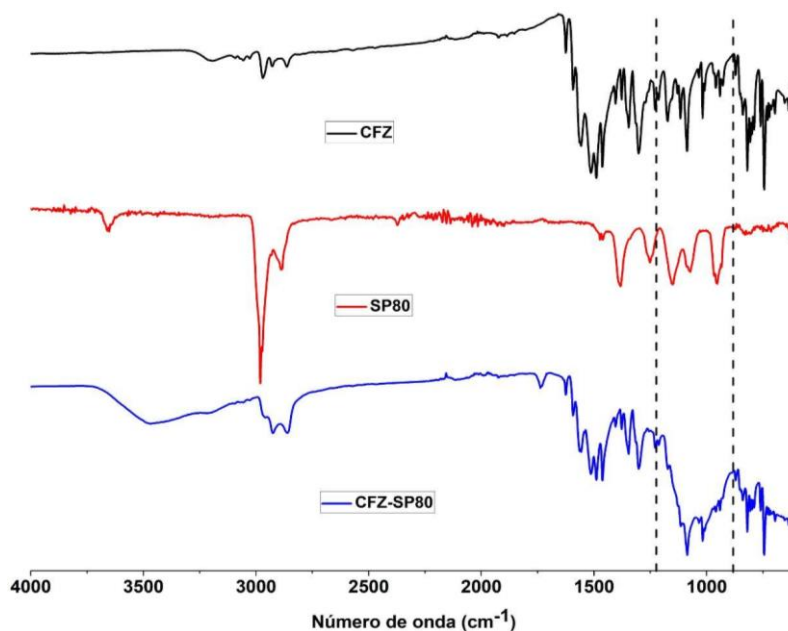
Ao analisar a PCA da mistura entre a CFZ e o SP80, composto por polissorbato 80 e aluminometasilicato de magnésio, a partir da PCA, revelou que os resultados obtidos indicaram uma incompatibilidade entre os componentes da mistura binária, sendo evidenciada pelo distanciamento observado no espaço das componentes principais (PC1 x PC2) em relação a seus componentes isolados (Figura 4), sugerindo interações físico-químicas significativas entre a CFZ e SP80. Essa observação foi corroborada pela análise dos espectros FT-IR (figura 6), onde foram identificadas novas bandas na região entre 1220 e 880 cm^{-1} no espectro da mistura que não estavam presentes nos componentes isolados.

O surgimento de novas bandas no espectro FT-IR da mistura binária é um indicativo de que ocorreram alterações nas vibrações moleculares características dos componentes individuais (Daniel *et al.*, 2021). Essas alterações podem ser atribuídas a interações intermoleculares, como formação de ligações de hidrogênio, complexação ou mesmo reações químicas entre a clofazimina e os constituintes do SP80. Tais interações podem levar à formação de novos compostos ou à modificação das propriedades físico-químicas dos componentes originais, resultando em incompatibilidade (De Lima Melchiades *et al.*, 2020).

As mudanças observadas nos eventos térmicos sugerem interações predominantemente físicas, como adsorção superficial ou dispersão amorfa, embora não se possa descartar a possibilidade de formação de complexos ou alterações químicas menores, especialmente nos casos de antecipação significativa dos picos endotérmicos. Em alguns casos, a PCA não foi suficiente para afirmar incompatibilidade devido à sua natureza exploratória e à possibilidade de sobreposição espectral. A espectroscopia FT-IR foi, portanto, essencial para confirmar interações específicas através da identificação direta de mudanças estruturais e vibracionais. As novas bandas no espectro FT-IR para a mistura CFZ-SP80 podem estar relacionadas à formação

de ligações intermoleculares envolvendo grupos funcionais como amina secundária da clofazimina e grupos hidroxila ou éster do polissorbato 80.

Figura 6 – Espectro FT-IR da mistura binária com SP80 e componentes isolados.



Fonte: O autor, 2025.

7 CONCLUSÃO

O estudo de compatibilidade, visa elucidar possíveis incompatibilidades entre fármaco-excipiente, fármaco-fármaco e/ou excipiente-excipiente. E para isso, a indústria farmacêutica faz uso de ferramentas clássicas como o DSC e FT-IR para adquirir essa resposta. Outrossim, ferramentas como FT-IR geram uma enormidade de dados e demandam tempo considerável do analista, porém, com o uso de ferramentas quimiométricas que incluem, mas não se limitam a análise de componentes principais traz uma abordagem que reduz o grande número de dados e facilita a visualização.

Portanto, com base nos resultados obtidos no presente trabalho, é possível perceber que o auxílio da ferramenta quimiométrica limitou o uso dos espectros obtidos por FT-IR facilitando a abordagem do estudo de compatibilidade devido à enorme quantidade de dados. Ainda assim, foi-se necessário utilizar os espectros de FTIR para confirmar alguns resultados que a PCA não conseguiu separar devido ao somatório de bandas, como no caso do AMG e EF, e resultados inconclusivos como o SP4000. Ademais, fez-se necessário confirmar por FT-IR a real situação da mistura contendo PVP, devido a mudança na forma de pico na curva DSC e aproximação do

IFA pela PCA. Além disso, a PCA evidenciou uma possível incompatibilidade entre a CFZ e o SP80, que não foi visualizada pela curva DSC e que foi bem elucidado pela plotagem do espectro FT-IR, onde demonstrou a formação de novas bandas que não estão presentes nos componentes isolados. Destarte, os resultados obtidos por PCA e FT-IR sugerem que a mistura binária CFZ-SP80 apresenta incompatibilidade, o que pode impactar a estabilidade e a eficácia do produto farmacêutico. Esses achados ressaltam a importância do auxílio de ferramentas quimiométricas para a análise de compatibilidade no desenvolvimento de formulações farmacêuticas, visando facilitar a interpretação e garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos. Como sugestão para estudos futuros, seria pertinente realizar testes de estabilidade acelerada para avaliar melhor as implicações das incompatibilidades detectadas entre clofazimina e SP80 sobre a vida útil e eficácia do medicamento.

REFERÊNCIAS

AULTON, M.E.; TAYLOR, K.M.G. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 4ª Ed., Elsevier, 855p, 2016.

BERTHOMIEU, C.; HIENERWADEL, R. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy. **Photosynthesis Research**, v. 101, n. 2–3, p. 157–170, 10 set. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11120-009-9439-x>

BHARATE, S. S.; BHARATE, S. B.; BAJAJ, A. N. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. **Journal of Excipients and Food Chemistry**, v. 1, n. 3, p. 1–25, 2010.

BRERETON, R. G.; LLOYD, G. R. Partial least squares discriminant analysis: taking the magic away. **Journal of Chemometrics**, v. 28, n. 4, p. 213–225, 1 abr. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cem.2609>

BUVÉ, C. et al. Application of multivariate data analysis for food quality investigations: An example-based review. **Food research international (Ottawa, Ont.)**, v. 151, 1 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110878>

BRUNTON, L.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CHADHA, R.; BHANDARI, S. Drug–excipient compatibility screening—Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 87, p. 82–97, 18 jan. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.06.016>

CIRCIOBAN, D. et al. Compatibility study of mirtazapine with several excipients used in pharmaceutical dosage forms employing thermal and non-thermal methods. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, p. 1–13, 4 maio 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10973-024-13181-w>

DANIEL, J. S. P. et al. Erythromycin-excipients compatibility studies using the thermal analysis and dynamic thermal infrared spectroscopy coupled with chemometrics. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 143, n. 4, p. 3127–3135, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10973-020-09691-y>

DANIEL, J. S. P. et al. Risperidone – Solid-state characterization and pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques. **Thermochimica Acta**, v. 568, p. 148–155, 20 set. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tca.2013.06.032>

DE LIMA MELCHIADES, G. et al. Investigation of the compatibility between kaempferol and excipients by thermal, spectroscopic and chemometric methods. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 142, n. 3, p. 1249–1260, 1 nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10973-019-09092-w>

DE OLIVEIRA, G. G. G. et al. Compatibility study of paracetamol, chlorpheniramine maleate and phenylephrine hydrochloride in physical mixtures. **Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ**, v. 25, n. 1, p. 99, 1 jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.05.001>

DA SILVEIRA, L. M. et al. Drug-excipient compatibility assessment of solid formulations containing meloxicam. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 112, p. 146–151, 15 jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.11.015>

DING, T. et al. Compatibility study of rivaroxaban and its pharmaceutical excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 130, n. 3, p. 1569–1573, 1 dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10973-017-6412-3>

DUTTA, A. Fourier Transform Infrared Spectroscopy. **Spectroscopic Methods for Nanomaterials Characterization**, v. 2, p. 73–93, 1 jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46140-5.00004-2>

EVALUATE PHARMA – World Preview 2017, Outlook to 2022 (2017). 10ª edição. **Evaluate Pharma**. Disponível em: [EvaluatePharma-Pharma-Preview-2017.pdf](https://www.evaluatepharma.com/evaluatepharma-pharma-preview-2017.pdf) ([skepticalraptor.com](https://www.skepticalraptor.com/)). Acesso em 22 de setembro de 2024.

FERNANDES, F. H. A. et al. Evaluation of compatibility between Schinopsis brasiliensis Engler extract and pharmaceutical excipients using analytical techniques associated with chemometric tools. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 123, n. 3, p. 2531–2542, 1 mar. 2016. Disponível em: 10.1007/s10973-016-5241-0

Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019. v. 1.

FERREIRA, M. M. C. Quimiometria III - Revisitando a análise exploratória dos dados multivariados. **Química Nova**, v. 45, n. 10, p. 1251–1264, 23 jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170910>

FERREIRA, M. M. C. Quimiometria: conceitos, métodos e aplicações. **Editora da Unicamp**, 2015.

HĂDĂRUGĂ, N. G.; BANDUR, G. N.; HĂDĂRUGĂ, D. I. Thermal Analyses of Cyclodextrin Complexes. p. 155–221, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-76159-6_4

IGNE, B. et al. Chemometrics in the Pharmaceutical Industry. **Comprehensive Chemometrics: Chemical and Biochemical Data Analysis, Second Edition: Four Volume Set**, v. 4, p. 33–68, 1 jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14638-4>

INFARMED. **Autorização de Introdução no Mercado**. Disponível em: [Entidades - INFARMED, I.P.](https://www.infarmed.gov.br/entidades-infarmed) Acesso em 22 de setembro de 2024.

IONASHIRO, M. Giolito: Fundamentos da Termogravimetria, Análise Térmica Diferencial e Calorimetria Exploratória Diferencial. **São Paulo: Giz Editorial**, 2004, 82 p.

JAMES, G. et al. An Introduction to Statistical Learning. **Springer Texts in Statistics**. 2021.

MEDINA, S. et al. Current trends and recent advances on food authenticity technologies and chemometric approaches. **Trends in Food Science & Technology**, v. 85, p. 163–176, 1 mar. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.01.017>

MOHAMED, M. A. et al. Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy. **Membrane Characterization**, p. 3–29, 1 jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63776-5.00001-2>

MÜLLERTZ, A.; PERRIE, Y.; RADES, T. (EDS.). Analytical Techniques in the Pharmaceutical Sciences. **Advances in Delivery Science and Technology**. 2016.

PATEL, P. et al. Drug-Excipient compatibility studies: First step for dosage form development. **The Pharma Innovation Journal**, v. 4, n. 5, p. 14–20, 2015.

ROJEK, B.; GAZDA, M.; PLENIS, A. FTIR, Raman spectroscopy and HT-XRD in compatibility study between naproxen and excipients. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 302, p. 123048, 5 dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.123048>

ROJEK, B.; WESOŁOWSKI, M.; SUCHACZ, B. Detection of compatibility between baclofen and excipients with aid of infrared spectroscopy and chemometry. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 116, p. 532–538, 1 dez. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.07.102>

ROJEK, B. et al. DSC, TGA-FTIR and FTIR Assisted by Chemometric Factor Analysis and PXRD in Assessing the Incompatibility of the Antiviral Drug Arbidol Hydrochloride with Pharmaceutical Excipients. **Molecules**, v. 29, n. 1, 1 jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules29010264>

ROJEK, B.; WESOŁOWSKI, M. Fourier transform infrared spectroscopy supported by multivariate statistics in compatibility study of atenolol with excipients. **Vibrational Spectroscopy**, v. 86, p. 190–197, 1 set. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2016.07.011>

ROJEK, B.; WESOŁOWSKI, M. FTIR and TG analyses coupled with factor analysis in a compatibility study of acetazolamide with excipients. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 208, p. 285–293, 5 fev. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.10.020>

ROJEK, B.; WESOŁOWSKI, M. DSC supported by factor analysis as a reliable tool for compatibility study in pharmaceutical mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 138, n. 6, p. 4531–4539, 1 dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10973-019-08223-7>

ROJEK, B.; WESOŁOWSKI, M. A combined differential scanning calorimetry and thermogravimetry approach for the effective assessment of drug substance-excipient compatibility. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 148, n. 3, p. 845–858, 1 fev. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10973-022-11849-9>

- SANTOS, M. C. D. et al. ATR-FTIR spectroscopy coupled with multivariate analysis techniques for the identification of DENV-3 in different concentrations in blood and serum: a new approach. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C7RA03361C>
- SILVA, P. C. D. et al. Compatibility study between lipoic acid with polymers used in controlled drug release systems. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 123, n. 2, p. 965–971, 1 fev. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10973-015-4850-3>
- SILVA, P. C. D. Estudo de desenvolvimento de comprimidos de liberação imediata em associação dose fixa para o tratamento de filariose. Tese (Doutorado em ciências farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco. Recife, p. 109, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/33695>
- SHAIKH, R. et al. The development of a pharmaceutical oral solid dosage forms. **Computer Aided Chemical Engineering**, v. 41, p. 27–65, 1 jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63963-9.00002-6>
- SRIPETCH, S.; RYZHAKOV, A.; LOFTSSON, T. Preformulation studies of dovitinib free base: Solubility, lipophilicity and stability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 619, p. 121721, 10 maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63963-9.00002-6>
- STORPIRITS, Sílvia, et al. Biofarmacotécnica. Guanabara Koogan, 2009.
- TIȚA, B. et al. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 56, n. 2, p. 221–227, 10 set. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2011.05.017>
- TRACHE, D. et al. Physico-chemical properties and thermal stability of microcrystalline cellulose isolated from Alfa fibres. **Carbohydrate Polymers**, v. 104, n. 1, p. 223–230, 15 abr. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.01.058>
- WESOŁOWSKI, M.; LEYK, E. **Coupled and Simultaneous Thermal Analysis Techniques in the Study of Pharmaceuticals**. **Pharmaceutics** MDPI, 1 jun. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061596>
- ZHENG, G. et al. Application of hierarchical cluster analysis in age segmentation for thermal comfort differentiation of elderly people in summer. **Building and Environment**, v. 230, p. 109981, 15 fev. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2023.109981>