

“Dispersões Sólidas obtidas por Comoagem e Misturas Físicas de Valsartana: Proposição de Formulações, Perfis de Dissolução e Caracterização do Estado Sólido”

Iára Cristina Schmucker Lenschow

Defesa:

Joinville, 20 de fevereiro de 2017

Membros da Banca Examinadora:

Profa.Dra. Bianca Ramos Pezzini Orientadora (Colaboradora/UNIVILLE)

Prof. Dr. Luciano Soares Coorientador (UNIVILLE)

Prof. Dr. Thiago Caon (UFSC)

Profa. Dra. Ana Paula Testa Pezzin (UNIVILLE)

Resumo

A valsartana (VAL) é um fármaco utilizado no tratamento da hipertensão arterial e de outras doenças cardiovasculares, que possui propriedades desfavoráveis de solubilidade e de dissolução. Este trabalho objetivou avaliar a aplicabilidade de dispersões sólidas (DS) obtidas por comoagem com um carreador hidrofílico, em um moinho de esferas, para melhorar o perfil de dissolução da VAL; realizar a caracterização do estado sólido das formulações; e estudar a viabilidade de obtenção de uma forma farmacêutica sólida final, em comparação a misturas físicas (MF) correspondentes. Para a seleção do carreador, realizou-se uma triagem entre o alginato de sódio, a hidroxipropilmetilcelulose e o manitol, sendo esse último selecionado para a continuidade do estudo. A influência da proporção VAL:manitol (1:1 ou 1:3 m/m) e das condições de moagem (2 ou 4 horas; 360 ou 560 rpm) sobre a dissolução do fármaco (percentual de fármaco dissolvido em Q_{60min}) foi investigada por meio de um delineamento experimental 2^3 com 3 pontos centrais, que originou as formulações DS1 a

DS11. A análise dos dados demonstrou que DS de VAL e manitol podem ser empregadas para melhorar a taxa de dissolução do fármaco desde que uma proporção fármaco:carreador adequada seja utilizada, sendo este o fator determinante do $Q_{60\text{min}}$, e os melhores resultados obtidos para a proporção 1:3 (m/m). Por outro lado, alterar a velocidade e o tempo de moagem da mistura VAL:manitol, dentro das condições estudadas, causou pouco efeito sobre a dissolução do fármaco. No entanto, as DS com melhor desempenho no ensaio de dissolução [DS2 (1:3 m/m, 2h, 360 rpm) e DS8 (1:3 m/m, 4h, 560 rpm)] foram menos eficientes que a MF correspondente (MF1:3) no incremento da taxa de dissolução do fármaco. Foi observada a transição, induzida pela moagem, da forma AR da VAL (presente na matéria-prima usada para obter as formulações) para a forma AM, a qual, apesar de completamente amorfa, apresenta solubilidade e taxa de dissolução inferiores. Essa transição de fase do fármaco explicou o desempenho abaixo do esperado das DS2 e DS8, em relação à MF1:3, no ensaio de dissolução. O processo de comoagem, em condições mais drásticas de tempo e de velocidade, também levou à transição polimórfica do manitol da forma β para a α , porém isso pareceu não impactar a dissolução da VAL. A comoagem entre o fármaco e o carreador teve impacto positivo sobre a dureza dos comprimidos C_DS2 e C_DS8, em relação à formulação C_MF1:3, provavelmente devido à presença da forma AM da VAL nas DS. Por outro lado, foi bastante negativo o efeito da forma AM do fármaco sobre a dissolução de C_DS2 e C_DS8, em comparação com C_MF1:3 (contendo a forma AR). A viabilidade de obtenção da forma farmacêutica final foi superior para a MF1:3, uma vez que os comprimidos C_MF1:3 apresentaram em torno de 80% de fármaco dissolvido já em 20 minutos, enquanto a dissolução foi em torno de 35-40% em 60 minutos para as formulações C_DS2 e C_DS8. Além da forma AM ser menos solúvel que a AR, a cristalização do

fármaco desencadeada pelo processo de compressão é uma hipótese a ser investigada para explicar o baixo desempenho dos comprimidos contendo as DS quanto à dissolução do fármaco.

Palavras chaves: valsartana, manitol, dispersões sólidas, misturas físicas, comoagem, caracterização do estado sólido, dissolução.