IÁRA CRISTINA SCHMÜCKER LENSCHOW

DISPERSÕES SÓLIDAS OBTIDAS POR COMOAGEM E MISTURAS FÍSICAS DE VALSARTANA: PROPOSIÇÃO DE FORMULAÇÕES, PERFIS DE DISSOLUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO SÓLIDO

> JOINVILLE – SC 2017

IÁRA CRISTINA SCHMÜCKER LENSCHOW

DISPERSÕES SÓLIDAS OBTIDAS POR COMOAGEM E MISTURAS FÍSICAS DE VALSARTANA: PROPOSIÇÃO DE FORMULAÇÕES, PERFIS DE DISSOLUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO SÓLIDO

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, na Universidade da Região de Joinville. Orientadora: Bianca Ramos Pezzini. Coorientador: Luciano Soares.

JOINVILLE-SC 2017

Catalogação na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille



Termo de Aprovação

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

por

Iára Cristina Schmucker Lenschow

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.

Profa. Dra. Bianca Ramos Pezzini Orientadora (Colaboradora/UNIVILLE) Prof. Dr. Luciano Soares Coorientador (UNIVILLE)

Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

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)

Joinville, 20 de fevereiro de 2017

Este trabalho é dedicado aos meus pais, Neide e Hilário, por nunca medirem esforços para investirem em minha educação e pelo apoio em todas as etapas da vida, e ao meu marido, Leandro, por sempre estar ao meu lado, oferecendo apoio, carinho e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de mestrado concedida.

À minha orientadora, Profa. Dra. Bianca Ramos Pezzini, por todo o conhecimento transmitido e, em especial, pela dedicação em todas as etapas de realização desta pesquisa.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Luciano Soares, pelo acompanhamento e apoio durante o desenvolvimento desta pesquisa e pelas valiosas contribuições e auxílio na análise estatística.

À Mestranda Brenda de Espíndola pelas análises de HPLC realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Ao Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi, à Profa. Dra. Simone Gonçalves Cardoso e à Doutoranda Tatiane Cogo Machado pelas análises de DRX realizadas na UFSC.

À Profa. Dra. Marilena Valadares Folgueras pelas análises de MEV realizadas na Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC).

À Cláudia Correia e à Aline Scheller pela atenção, dedicação e comprometimento na realização de inúmeras análises.

À Daniela Westrupp pela atenção sempre demonstrada durante os períodos de trabalho no laboratório de Controle de Qualidade da UNIVILLE.

Aos meus pais, Neide e Hilário, pelo apoio e por serem os melhores exemplos de dedicação e perseverança.

Ao meu marido, Leandro, pela companhia, pelo apoio e carinho, especialmente nas etapas finais e momentos de descontração e pela parceria de sempre, tornando todos os momentos mais divertidos e felizes.

Aos meus amigos e familiares mais próximos pelo apoio, principalmente àqueles que estiveram presentes nas horas mais difíceis.

À Natasha Steffen de Medeiros pela amizade, comprometimento e auxílio no preparo das dispersões sólidas.

Às minhas colegas de turma, Aline e Ariene, pela amizade, alegrias, tristezas e desabafos compartilhados.

Aos meus colegas da Bio Ville Manipulação, pela imensa colaboração e compreensão, especialmente ao Lauri Francisco Neri.

"Transforme as pedras que você tropeça nas pedras de sua escada." Sócrates

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 2³ 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_{60min}, 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.

ABSTRACT

Valsartan (VAL) is a drug used to treat arterial hypertension and other cardiovascular diseases, which is known for its unfavorable properties of solubility and dissolution. The aim of this study was to evaluate the applicability of solid dispersions (SDs) obtained by co-grinding with a hydrophilic carrier within a ball mill to improve the VAL dissolution profile; to characterize the solid-state properties of the formulations; and to study the feasibility of obtaining a final solid dosage form as compared to corresponding physical mixtures (PMs). Carrier selection was carried out among sodium alginate, hydroxypropylmethylcellulose, and mannitol, the last one was selected for the continuity of the study. The influence of the VAL:mannitol ratio (1:1 or 1:3 w/w) and grinding conditions (2 or 4 h, 360 or 560 rpm) on drug dissolution [percentage of drug dissolved in 60 min (Q_{60min})] was investigated with a experimental design 2³ with 3 central points, resulting in the formulations SD1 to SD11. Data analysis has demonstrated that SDs of VAL and mannitol may be used to improve drug dissolution rate whereas the drug:carrier ratio used is adequate, this is the determinant factor for Q_{60min} , and the best results obtained were at the 1:3 (w/w) ratio. On the other hand, changing the speed and the grinding time of the blend VAL:mannitol, under the conditions studied, had little effect on the dissolution of the drug. However, SDs with better performances in the dissolution study [SD2 (1:3 w/w, 2h, 360 rpm) and SD8 (1:3 w/w, 4h, 560 rpm)] were less efficient than the corresponding PM (PM1:3) in increasing the dissolution rate of the drug. It was observed the transition induced by grinding of the AR form of VAL (present in the raw material used to obtain the formulations) into the AM form, which has lower solubility and dissolution rate, although it is completely amorphous. This phase transition of the drug explained the below-expected performance of SD2 and SD8 in the dissolution test relative to PM1:3. The grinding process, under more drastic time and speed conditions, also led to the polymorphic transition of mannitol from β -form to α -form, but this did not seem to affect VAL dissolution. The drug-carrier co-grinding had a positive impact on the hardness of the C SD2 and C SD8 tablets, relative to the C_PM1:3 formulation, probably due to the presence of the AM form of VAL in the SDs. On the other hand, the effect of the VAL AM form on the dissolution of C SD2 and C SD8 was negative, when compared to C PM1:3 (containing the AR form).

The viability of obtaining the final dosage form was higher for PM1:3, since C_PM1:3 tablets had about 80% of drug dissolved as early as 20 min, while dissolution was around 35-40% for the formulations C_SD2 and C_SD8 in 60 min. In addition to the AM form being less soluble than AR, the crystallization of the drug triggered by the compression process is a hypothesis to be investigated to explain the poor performance of the SDs-containing tablets for dissolution of the drug.

Keywords: valsartan, mannitol, solid dispersions, physical mixtures, co-grinding, solid-state characterization, dissolution.

LISTA DE SIGLAS

A II – Angiotensina II

ANOVA - Análise de variância

ATR - Refletância total atenuada

BP – British Pharmacopoeia

CLAE – Cromatografia líquida de alta eficiência

C_DS2 – Comprimidos contendo dispersão sólida de valsartana:manitol na proporção 1:3 (m/m), obtida por comoagem por 2 horas a 360 rpm

C_DS8 – Comprimidos contendo dispersão sólida de valsartana:manitol na proporção 1:3 (m/m), obtida por comoagem por 4 horas a 560 rpm

C_MF1:3 – Comprimidos contendo mistura física de valsartana:manitol na proporção 1:3 (m/m)

C_VAL – Comprimidos contendo valsartana matéria-prima

DP – Desvio padrão

DRX – Difração de raios-X

DRXP – Difração de raios-X de pó

DS - Dispersão sólida

DS1 – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:1 (m/m), obtida por comoagem por 2 horas a 360 rpm

DS2 – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:3 (m/m), obtida por comoagem por 2 horas a 360 rpm

DS3 – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:1 (m/m), obtida por comoagem por 4 horas a 360 rpm

DS4 – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:3 (m/m), obtida por comoagem por 4 horas a 360 rpm

DS5 – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:1 (m/m), obtida por comoagem por 2 horas a 560 rpm

DS6 – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:3 (m/m), obtida por comoagem por 2 horas a 560 rpm

DS7 – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:1 (m/m), obtida por comoagem por 4 horas a 560 rpm

DS8 – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:3 (m/m), obtida por comoagem por 4 horas a 560 rpm

DS9 – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:2 (m/m), obtida por comoagem por 3 horas a 460 rpm

DS10 – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:2 (m/m), obtida por comoagem por 3 horas a 460 rpm

DS11 – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:2 (m/m), obtida por comoagem por 3 horas a 460 rpm

- DSC Calorimetria exploratória diferencial
- EC Etilcelulose
- ECA Enzima conversora da angiotensina
- FDA Food and Drug Administration
- FTIR Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier
- HAS Hipertensão arterial sistêmica

- HPC Hidroxipropilcelulose
- HPMC Hidroxipropilmetilcelulose
- HPMCAS Acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose
- IV Infravermelho
- Manitol-MP Manitol matéria-prima
- MEV Microscopia eletrônica de varredura
- MF Mistura física
- MF1:1 Mistura física contendo valsartana:manitol na proporção 1:1 (m/m)
- MF1:3 Mistura física contendo valsartana:manitol na proporção 1:3 (m/m)
- PA Pressão arterial
- PAD Pressão arterial diastólica
- PAS Pressão arterial sistólica
- PEG Polietilenoglicol
- PVP Polivilpirrolidona
- PVPPA Polivinilpirrolidona-co-vinilacetato
- PVP/VA Copolímero de polivinilpirrolidona e polivinil acetato
- Q_{60min} Percentual de fármaco dissolvido em 60 minutos
- SCB Sistema de Classificação Biofarmacêutica
- TGI Trato gastrintestinal
- USP United States Pharmacopeia

UV – Ultravioleta

VAL – Valsartana

VAL-MP – Valsartana matéria-prima

VAL:alginato de sódio(I) – Dispersão sólida contendo valsartana:alginato de sódio na proporção 1:1(m/m), obtida por comoagem por 2 horas a 360 rpm

VAL:HPMC(I) – Dispersão sólida contendo valsartana:HPMC na proporção 1:1 (m/m), obtida por comoagem por 2 horas a 360 rpm

VAL:HPMC(IIa) – Dispersão sólida contendo valsartana:HPMC na proporção 1:1 (m/m), obtida por comoagem por 4 horas a 360 rpm

VAL:HPMC(IIb) – Dispersão sólida contendo valsartana:HPMC na proporção 1:3 (m/m), obtida por comoagem por 2 horas a 360 rpm

VAL:HPMC(IIc) – Dispersão sólida contendo valsartana:HPMC na proporção 1:3 (m/m), obtida por comoagem por 4 horas a 360 rpm

VAL:manitol(I) – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:1 (m/m), obtida por comoagem por 2 horas a 360 rpm

VAL:manitol(IIa) – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:1 (m/m), obtida por comoagem por 4 horas a 360 rpm

VAL:manitol(IIb) – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:3 (m/m), obtida por comoagem por 2 horas a 360 rpm

VAL:manitol(IIc) – Dispersão sólida contendo valsartana:manitol na proporção 1:3 (m/m), obtida por comoagem por 4 horas a 360 rpm

VM – Valsartana moída

VM(2-360) – Valsartana moída por 2 horas a 360 rpm

VM(4-360) – Valsartana moída por 4 horas a 360 rpm

VM(2-560) – Valsartana moída por 2 horas a 560 rpm

VM(4-560) – Valsartana moída por 4 horas a 560 rpm

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química da valsartana (VAL)37
Figura 2 – Possíveis arranjos entre fármaco-carreador polimérico presentes em
dispersões sólidas (DS)40
Figura 3 – Composições e propriedades das quatro gerações de dispersões sólidas
(DS)43
Figura 4 – Estrutura química da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)50
Figura 5 – Estrutura química do D-manitol51
Figura 6 – Espectro de absorção do alginato de sódio no UV62
Figura 7 – Espectro de absorção da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) no UV63
Figura 8 – Espectro de absorção do manitol no UV64
Figura 9 – Curva de calibração para o método de quantificação da valsartana (VAL)
por espectrofotometria no UV65
Figura 10 – Perfis de dissolução da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e da
valsartana moída (VM) sob diferentes condições de tempo (2 ou 4 horas) e
velocidade (360 ou 560 rpm)66
Figura 11 – Perfis de dissolução da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das
dispersões sólidas (DS) 1:1 (m/m) VAL:HPMC(I), VAL:alginato de sódio(I) e
VAL:manitol(I), obtidas por comoagem a 360 rpm, durante 2 horas67
Figura 12 – Perfis de dissolução da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das
dispersões sólidas (DS) VAL:HPMC(I) e VAL:HMPC(IIa-c), obtidas com diferentes
proporções fármaco:carreador (1:1 ou 1:3 m/m) e diferentes tempos de moagem (2
ou 4 horas), a 360 rpm68
Figura 13 – Perfis de dissolução da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das
dispersões sólidas (DS) VAL:manitol(I) e VAL:manitol(IIa-c), obtidas com diferentes
proporções fármaco:carreador (1:1 ou 1:3 m/m) e diferentes tempos de moagem (2
ou 4 horas), a 360 rpm69
Figura 14 – Perfis de dissolução da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das
dispersões sólidas DS1 a DS11, obtidas com diferentes proporções VAL:manitol
(1:1, 1:2 ou 1:3 m/m) e diferentes condições de moagem (2, 3 ou 4 horas; 360, 460
ou 560 rpm)71

Figura 15 - Gráficos de superfície de resposta com a influência dos fatores proporção fármaco:carreador e velocidade de moagem sobre o percentual de fármaco dissolvido em 60 minutos (Q_{60min}) a partir de dispersões sólidas (DS) de valsartana (VAL) e manitol, obtidas por comoagem. (a) Velocidade de moagem de Figura 16 – Gráfico de Pareto do modelo obtido a partir do delineamento 2^3 realizado para avaliar a influência da proporção fármaco:carreador e da velocidade de moagem sobre o percentual de fármaco dissolvido em 60 minutos (Q_{60min}) de dispersões sólidas (DS) de valsartana (VAL) e manitol, obtidas por comoagem.....73 Figura 17 – Perfis de dissolução da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das misturas físicas (MF) VAL:manitol MF1:1 e MF1:3, obtidas com proporção fármaco:carreador de 1:1 ou 1:3 (m/m).....75 Figura 18 – Fotografias da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das amostras de valsartana moída (VM) sob diferentes condições (2 ou 4 horas; 360 ou 560 rpm), obtidas por microscopia eletrônica de varredura (aumento de 50 x)......77 Figura 19 – Difratogramas da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das amostras de valsartana moída (VM) sob diferentes condições (2 ou 4 horas; 360 ou 560 rpm). ..78 Figura 20 – Curva DSC da valsartana matéria-prima (VAL-MP) com estágios de aquecimento e resfriamento (Programa 1)......81 Figura 21 – Curvas DSC da valsartana matéria-prima (VAL-MP), da VAL-dessecada e da VAL-umedecida......82 Figura 22 – Curva DSC da valsartana matéria-prima (VAL-MP) com estágios de aquecimento e resfriamento (Programa 2)......83 Figura 23 – Curvas DSC da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das amostras de valsartana moída (VM) sob diferentes condições (2 ou 4 horas; 360 ou 560 rpm). ..84 Figura 24 – Curvas DSC da VM(2-360) [valsartana moída por 2 horas a 360 rpm], obtidas para a amostra imediatamente após o preparo e depois de submetida a dessecação (12h a 50 °C) e ao umedecimento (21 °C; 80% UR), bem como após 1 Figura 25 – Curvas DSC da VM(4-560) [valsartana moída por 4 horas a 560 rpm], obtidas para a amostra imediatamente após o preparo e depois de submetida a dessecação (12h a 50 °C) e ao umedecimento (21 °C; 80% UR), bem como após 1

Figura 26 – Espectros de FTIR da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das amostras de valsartana moída (VM) sob diferentes condições (2 ou 4 horas; 360 ou Figura 27 – Micrografia (aumento de 50 x) do manitol matéria-prima (manitol-MP) obtida por microscopia eletrônica de varredura.....90 Figura 29 – Difratogramas do manitol matéria-prima (manitol-MP) e do manitol submetido a diferentes condições de moagem (2 ou 4 horas; 360 ou 560 rpm)......91 Figura 30 – Espectros de FTIR do manitol matéria-prima (manitol-MP) e do manitol submetido a diferentes condições de moagem (2 ou 4 horas; 360 ou 560 rpm)......91 Figura 31 – Micrografias (aumento de 50x) da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das dispersões sólidas DS1 a DS9, obtidas com diferentes proporções VAL:manitol (1:1, 1:2 ou 1:3 m/m) e diferentes condições de moagem (2, 3 ou 4 horas; 360, 460 Figura 32 – Difratogramas do manitol matéria-prima (manitol-MP), das dispersões sólidas de valsartana:manitol obtidas por comoagem [DS2 (1:3 m/m, 2h, 360 rpm) e DS8 (1:3 m/m, 4h, 560 rpm)] e da mistura física correspondente (MF 1:3)......94 Figura 33 – Espectros de FTIR da valsartana matéria-prima (VAL-MP), do manitol matéria-prima (manitol-MP) e das dispersões sólidas de valsartana:manitol obtidas por comoagem [DS2 (1:3 m/m, 2h, 360 rpm) e DS8 (1:3 m/m, 4h, 560 rpm)]......96 Figura 34 – Curvas DSC da valsartana matéria-prima (VAL-MP), do manitol matériaprima (manitol-MP) e das misturas físicas MF 1:1 e MF 1:3 (proporções VAL:manitol de 1:1 e 1:3 m/m, respectivamente)......97 Figura 35 – Perfis de dissolução das dispersões sólidas de valsartana:manitol obtidas por comoagem [DS2 (1:3 m/m, 2h, 360 rpm) e DS8 (1:3 m/m, 4h, 560 rpm)] e da mistura física correspondente (MF 1:3).....100 Figura 36 - Perfis de dissolução dos comprimidos C VAL, C MF1:3, C DS2 e

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Alguns sistemas relatados	na literatura	a para a	melhoria	do	perfil	de
dissolução da valsartana (VAL)						.38
Quadro 2 – Exemplos de dispersões sólio	das (DS) disp	oníveis	comercialn	nente	e	.43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Algumas formas cristalinas da valsartana (VAL) e patentes que as Tabela 2 - Formulações de dispersões sólidas (DS) VAL:HPMC(IIa-c) e Tabela 3 – Fatores e níveis empregados na elaboração do delineamento experimental para a preparação das dispersões sólidas (DS) de VAL:manitol.......53 Tabela 4 – Matriz experimental em termos codificados do delineamento fatorial 2^3 com 3 repetições do nível central para a preparação de dispersões sólidas (DS) VAL:manitol......54 Tabela 5 – Formulações de dispersões sólidas (DS) VAL:manitol (DS1 a DS11) obtidas a partir de um delineamento experimental 2³ com 3 pontos centrais.......54 Tabela 6 – Valsartana matéria-prima (VAL-MP) moída (VM) em condições utilizadas para a obtenção das dispersões sólidas (DS).....55 Tabela 7 – Composição das formulações de comprimidos C VAL, C DS2, C DS8 e Tabela 8 – Programas de temperatura empregados nas análises por calorimetria Tabela 10 – Teor de valsartana (VAL) nas dispersões sólidas DS1 a DS11......70 Tabela 11 - Eventos térmicos presentes nas curvas DSC da valsartana matériaprima (VAL-MP), do manitol matéria-prima (manitol-MP), da valsartana moída (VM) sob diferentes condições (2 ou 4 horas; 360 ou 560 rpm), das misturas físicas MF1:1 e MF1:3 (VAL:manitol de 1:1 e 1:3 m/m, respectivamente) e das dispersões sólidas DS1 a DS9 (proporções VAL:manitol de 1:1, 1:2 ou 1:3 m/m), obtidas sob diferentes condições de moagem (2, 3 ou 4 horas; 360, 460 ou 560 rpm)......97 Tabela 12 - Valores de massa, espessura, diâmetro, dureza e friabilidade dos comprimidos......102

SUMÁRIO

RESUMO	
ABSTRACT	
LISTA DE SIGLAS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE QUADROS	
LISTA DE TABELAS	
1 INTRODUÇÃO	26
2 INTERDISCIPLINARIDADE ENTRE SAÚDE E MEIO AMBIENTE	29
3 OBJETIVOS	31
3.1 OBJETIVO GERAL	31
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
4 REVISÃO DA LITERATURA	32
4.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	32
4.2 VALSARTANA	35
4.2.1 Aspectos farmacológicos	35
4.2.2 Características físico-químicas	36
4.3 DISPERSÕES SÓLIDAS (DS)	39
4.3.1 Classificação das dispersões sólidas (DS)	41
4.3.2 Métodos de obtenção de dispersões sólidas (DS)	44
4.3.2.1 Método do solvente	45
4.3.2.2 Método de fusão	45
4.3.2.3 Método de fusão-solvente	46
4.3.2.4 Variações dos métodos tradicionais usadas para obter dispers	sões
sólidas (DS) em escala industrial	46
4.3.2.5 Comoagem em moinho de esferas	48
4.3.3 Agentes carreadores	48
4.3.3.1 Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	49
4.3.3.2 Manitol	50

5 MATERIAIS E MÉTODOS	52
5.1 MATERIAIS	52
5.2 OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS (DS) E DAS MISTURA FÍSICAS (MF)	AS 52
5.3 OBTENÇÃO DAS CÁPSULAS E COMPRIMIDOS	55
5.4 CARACTERIZAÇÃO DAS FORMULAÇÕES	56
5.4.1 Determinação da especificidade e da linearidade do método quantificação da valsartana (VAL) por espectrofotometria no ultravioleta (UV)	de 56
5.4.1.1 Determinação da especificidade	56
5.4.1.2 Determinação da linearidade	56
5.4.2 Estudo de solubilidade	57
5.4.3 Doseamento	57
5.4.4 Estudo de dissolução	58
5.4.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	58
5.4.6 Difração de raios-X de pó (DRXP)	60
5.4.7 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	60
5.4.8 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	60
5.4.9 Peso médio, dureza e friabilidade dos comprimidos	60
5.5 ANÁLISES DOS DADOS E ESTATÍSTICA	60
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
6.1 DETERMINAÇÃO DA ESPECIFICIDADE E DA LINEARIDADE I	OC
MÉTODO DE QUANTIFICAÇÃO POR ESPECTROFOTOMETRIA	0
ULTRAVIOLETA (UV)	62
6.1.1 Determinação da especificidade	62
6.1.2 Determinação de linearidade	64
6.2 ESTUDO DE SOLUBILIDADE	65
6.3 TRIAGEM DE CARREADORES PARA A OBTENÇÃO DA DISPERSÕES SÓLIDAS (DS)	AS 65

6.4 CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS (DS) E DAS
MISTURAS FÍSICAS (MF) DE VALSARTANA E MANITOL 69
6.4.1 Influência da proporção VAL:manitol e das condições de moagem sobre
o perfil de dissolução do fármaco 69
6.4.2 Caracterização no estado sólido75
6.4.2.1 Caracterização da valsartana (VAL)75
6.4.2.1.1 Microscopia eletrônica de varredura
6.4.2.1.2 Difração de raios X (DRX)
6.4.2.1.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) 80
6.4.2.1.4 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
(FTIR)
6.4.2.2 Caracterização do manitol 89
6.4.2.3 Caracterização das dispersões sólidas (DS) e das misturas físicas (MF)
6.5 RELAÇÃO ENTRE PERFIS DE DISSOLUÇÃO E PROPRIEDADES DO
ESTADO SÓLIDO
6.6 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS CONTENDO DISPERSÃO
SÓLIDA (DS) OU MISTURA FÍSICA (MF) DE VALSARTANA E MANITOL 101
7 CONCLUSÃO 106
REFERÊNCIAS108
ANEXOS

1 INTRODUÇÃO

A via oral de administração de medicamentos é a mais utilizada devido ao conforto e à simplicidade de autoadministração, além de não ser invasiva e de promover a distribuição sistêmica do fármaco. Adicionalmente, quando formas farmacêuticas sólidas são usadas, tais como as cápsulas e os comprimidos, há outros benefícios, como a apresentação em doses unitárias e a portabilidade, facilitando ainda mais a adesão ao tratamento. No entanto, a via oral apresenta também desvantagens, entre as principais, a baixa biodisponibilidade atingida para muitos fármacos (ANSELMO e MITRAGOTRI, 2014).

Diversos fatores determinam a biodisponibilidade de fármacos após a administração oral, incluindo as propriedades de solubilidade, de dissolução, de permeabilidade e o metabolismo pré-sistêmico desses compostos. Muitas vezes, a etapa limitante para a absorção no trato gastrintestinal (TGI) é a liberação/dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica. A dissolução é o processo por meio do qual uma substância sólida se dissolve, sendo controlada pela afinidade entre o sólido e o meio líquido que o rodeia, ou seja, pela solubilidade da substância no meio em questão (JAMBHEKAR e BREEN, 2013).

Um importante indicador da solubilidade de fármacos nos fluidos gastrintestinais é a solubilidade aquosa (STEGEMANN *et al.*, 2007), de forma que compostos com solubilidade em água inferior a 100 µg/mL, geralmente, apresentam problemas de biodisponibilidade, decorrentes de baixa dissolução no TGI (HORTER e DRESSMAN, 2001; JAMBHEKAR e BREEN, 2013).

Os fármacos com propriedades desfavoráveis de solubilidade/dissolução se tornaram um grande desafio à indústria de medicamentos, principalmente a partir do aprimoramento de tecnologias que intensificaram as pesquisas de novas moléculas para uso farmacêutico. Essa evolução tecnológica levou à obtenção de moléculas de elevada massa molecular e lipofília, de forma que, atualmente, mais de 70% dos candidatos a novos fármacos e cerca de 40% dos fármacos comercializados em formas farmacêuticas orais de liberação imediata apresentam baixa solubilidade aquosa (DI; FISH; MANO, 2012; KALEPU e NEKKANTI, 2015; KAWABATA *et al.*, 2011). Ainda, estima-se que aproximadamente 40% dos compostos que entram na fase de desenvolvimento não atinjam o mercado devido a propriedades

biofarmacêuticas insatisfatórias, dentre elas a baixa solubilidade em água (JAMBHEKAR e BREEN, 2013).

A solubilidade e o perfil de dissolução de fármacos podem ser aprimorados por meio de modificações na estrutura química, da síntese de sais ou de prófármacos a partir da molécula original, da obtenção de formas amorfas ou, ainda, pelo emprego de estratégias de formulação (DI; FISH; MANO, 2012; STEGEMANN *et al.*, 2007). A técnica adotada, entretanto, deve ser passível de transposição para um processo de produção comercialmente viável (STEGEMANN *et al.*, 2007).

Do ponto de vista da formulação, diversos métodos podem ser empregados, envolvendo o uso de: cosolventes [por exemplo, um polietilenoglicol (PEG) de baixa massa molecular ou o propilenoglicol] em combinação com a água para solubilizar o fármaco em formulações líquidas; agentes complexantes (as ciclodextrinas e seus derivados) para formar complexos hidrossolúveis; excipientes hidrofílicos [por exemplo, a polivinilpirrolidona (PVP) e os PEG de alta massa molecular] como carreadores na preparação de dispersões sólidas (DS), entre várias outras técnicas (KALEPU e NEKKANTI, 2015; LOH; SAMANTA; HENG, 2015).

As DS são dispersões de uma ou mais substâncias ativas em uma matriz inerte (carreador) no estado sólido. O carreador é, geralmente, um polímero hidrofílico, mas pode ser também uma molécula menor, como a ureia, o sorbitol ou o manitol. A melhoria da solubilidade e do perfil de dissolução de fármacos a partir de DS envolve mecanismos como a redução de tamanho de partículas, o aumento de molhabilidade, a alteração do estado físico e a dispersão da substância ativa em nível molecular (JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009; VO; PARK; LEE, 2013; VASCONCELOS *et al.*, 2016).

Diferentes técnicas podem ser empregadas para obter DS, tais como os métodos de fusão, de evaporação do solvente e de fusão-evaporação do solvente, além de variações desses métodos. Entre os processos que podem ser empregados em escala industrial estão a *hot melt extrusion*, a *spray drying*, a liofilização e a comoagem (moagem conjunta entre o fármaco e o carreador) (GURUNATH *et al.*, 2013; VO; PARK; LEE, 2013).

A moagem pode melhorar a solubilidade e/ou a taxa de dissolução de fármacos por diferentes mecanismos, podendo envolver: a redução de tamanho de partículas, a alteração da distribuição granulométrica e o aumento da área de

superfície; a alteração da rugosidade e da forma das partículas, com possível influência sobre a molhabilidade; e a amorfização das partículas (LOH; SAMANTA; HENG, 2015). A comoagem com o carreador pode, ainda, formar regiões de miscibilidade entre fármaco-carreador, aprimorando as características de dissolução (RIEKES *et al.*, 2014).

A valsartana (VAL) é um fármaco com relevância terapêutica no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e de outras doenças cardiovasculares, mas que apresenta propriedades deficientes de solubilidade e de dissolução, pertencendo à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Exibe características incomuns no estado sólido, dada a dificuldade de obtenção do fármaco em um estado altamente cristalino, de modo que a matéria-prima disponível comercialmente é higroscópica e apresenta estabilidade química desfavorável (WANG *et al.*, 2013). Suas propriedades biofarmacêuticas e físico-químicas, dessa forma, dificultam a obtenção de formulações eficazes e tecnologicamente viáveis.

Considerando o contexto apresentado, este trabalho investigou a aplicabilidade de dispersões sólidas (DS) obtidas por comoagem com manitol para melhorar o perfil de dissolução da VAL. O estudo realizado acerca da influência da moagem, com e sem a presença do carreador, sobre o estado sólido da VAL pode contribuir para a melhor compreensão dos fenômenos determinantes na dissolução desse fármaco e ampliar o conhecimento sobre as potencialidades e as limitações da tecnologia de DS. Além disso, os estudos preliminares de formulação realizados fornecem informações sobre a viabilidade de produção de comprimidos a partir das DS obtidas, em comparação com uma mistura física de composição correspondente.

2 INTERDISCIPLINARIDADE ENTRE SAÚDE E MEIO AMBIENTE

Durante o século XX, a química mudou a forma como as pessoas viviam. Os maiores benefícios percebidos vieram da indústria farmacêutica com o desenvolvimento de moléculas orgânicas medicinais (CALIXTO e SIQUEIRA, 2008; TALAVIYA e MAJMUDAR, 2012).

O desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos ao longo do século passado contribuiu para uma revolução na assistência médica, permitindo reduções nas hospitalizações, no sofrimento e nas mortes (CALIXTO e SIQUEIRA, 2008; CUE e ZHANG, 2009).

Entretanto, essa conquista torna-se falha quando o meio ambiente é impactado negativamente. Nesse contexto, a Química Verde surgiu promovendo tecnologias químicas inovadoras, capazes de eliminar ou reduzir o uso e a geração de substâncias perigosas para a saúde humana e o meio ambiente (DUNN; WELLS; WILLIAMS, 2010; FARIAS e FÁVARO, 2011; TALAVIYA e MAJMUDAR, 2012). De fato, a crescente ênfase na Química Verde vem levando a indústria química, e também a farmacêutica, a concentrar esforços e energia criativa na obtenção de processos mais sustentáveis, que apresentem menor exigência de recursos, menor consumo de energia e menor geração de resíduos (CUE e ZHANG, 2009; FARIAS e FÁVARO, 2011).

Especificamente tratando da indústria farmacêutica, entre as motivações que podem levar à implantação da Química Verde estão: o aumento da eficiência do processo, com consequente redução de custos; a eliminação de resíduos; o aumento de rendimento; o menor tempo de processamento; a maior qualidade; a maior segurança; o menor consumo de energia; a redução da emissão de gases de efeito estufa; e a melhor imagem corporativa (FARIAS e FÁVARO, 2011).

Existem três grandes vertentes que podem gerar produtos e processos provenientes da Química Verde, englobando: o uso de matéria-prima renovável ou reciclada; o aumento da eficiência energética (menor consumo de energia para produzir a mesma ou maior quantidade de produto); e a eliminação de substâncias persistentes, bioacumulativas e tóxicas (SOUSA-AGUIAR *et al.*, 2014).

Neste trabalho, o foco principal foi avaliar a viabilidade da aplicação da técnica de dispersões sólidas (DS), associada ao processo de comoagem com um

carreador hidrofílico, visando melhorar o perfil de dissolução do fármaco valsartana (VAL). A técnica de DS vem sendo utilizada para melhorar a biodisponibilidade de fármacos, alterando a sua solubilidade e/ou perfil de dissolução. Com o aumento de produtos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) nos últimos anos, as DS estão firmemente estabelecidas como uma plataforma para a formulação de fármacos pouco solúveis (HUANG e DAI, 2014). Os processos de produção de DS englobam o método de fusão, o método de evaporação do solvente, o método de fusão-evaporação solvente. variações dessas técnicas do tradicionais (VASCONCELOS et al., 2016; VO; PARK; LEE, 2013), e também o método de comoagem (RIEKES et al., 2014; ZHONG et al., 2013).

A comoagem é um processo ambientalmente amigável, ao contrário de outras técnicas empregadas para a obtenção de DS, pois não utiliza solventes tóxicos, cuja remoção pode ser difícil e cara. É um processo acessível, que utiliza um equipamento simples e apresenta fácil transposição de escala (RIEKES *et al.*, 2014; ZHONG *et al.*, 2013).

Neste trabalho, DS foram obtidas por comoagem em moinho de esferas, sem utilização de solventes orgânicos e sem aquecimento. Dessa forma, a técnica selecionada para a realização do trabalho contempla os princípios da Química Verde em dois aspectos: (1) dispensa a utilização de solventes tóxicos e (2) apresenta maior eficiência energética (menor consumo de energia, já que não há aquecimento envolvido no processo), em relação a outras técnicas de obtenção de DS que empregam solventes orgânicos e/ou aquecimento.

Sendo assim, a partir da realização do presente trabalho, buscou-se contribuir para o desenvolvimento científico e tecnológico na área farmacêutica, exercendo uma atuação comprometida com a conservação do meio ambiente. Uma diretriz que norteou a realização do trabalho, portanto, foi produzir conhecimento que possa subsidiar a adoção de tecnologias menos agressivas ao meio ambiente pela indústria farmacêutica, de forma a permitir a melhora das condições de saúde e da qualidade de vida das pessoas pelo acesso a medicamentos seguros e eficazes, mas que resultem em menor impacto sobre as condições ambientais.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a aplicabilidade de dispersões sólidas (DS) obtidas por comoagem com um carreador hidrofílico para melhorar o perfil de dissolução da valsartana (VAL), realizar a caracterização do estado sólido das formulações e estudar a viabilidade de obter uma forma farmacêutica sólida final, em comparação a misturas físicas correspondentes.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

• Caracterizar a VAL matéria-prima (VAL-MP) quanto à propriedades do estado sólido, à solubilidade e ao perfil de dissolução;

• Selecionar o carreador hidrofílico para a produção de DS de VAL por comoagem, em moinho de esferas, e de misturas físicas (MF) correspondentes (mesma composição que as DS);

• Analisar o efeito da proporção fármaco:carreador sobre o perfil de dissolução da VAL a partir das DS e das MF;

• Analisar os efeitos do tempo e da velocidade de moagem sobre o perfil de dissolução da VAL a partir das DS;

• Caracterizar as DS e as MF quanto à propriedades do estado sólido;

• Avaliar a viabilidade de produção de comprimidos a partir das DS e das MF, com base em propriedades físicas e nos perfis de dissolução das formulações.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida como uma condição clínica multifatorial crônica caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA), considerando valores de Pressão Arterial Sistólica (PAS) \geq 140 e/ou de Pressão Arterial Diastólica (PAD) \geq 90 mmHg, validados por medidas repetidas, em ao menos três ocasiões (MOURA *et al.*, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

A HAS, frequentemente, está relacionada a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos), a alterações metabólicas e hormonais e a fenômenos tróficos (hipertrofias cardíaca e vascular) (LAURENT e BOUTOUYRIE, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

A PA elevada, se não adequadamente tratada, pode ocasionar lesões arteriais e pode progredir para quadros de arteriosclerose, doença cardíaca, acidente vascular cerebral e insuficiência renal, devido à sobrecarga crônica do sistema vascular (ALMEIDA *et al.*, 2015; DIAZ, 2014).

A hipertensão não controlada entre adultos está associada ao aumento da mortalidade. O tratamento e o controle adequados da hipertensão podem reduzir a incidência de ataques cardíacos e de derrames cardíacos iniciais e recorrentes, de insuficiência cardíaca e doença renal crônica, e de mortalidade (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2012).

Existem muitos fatores que contribuem para o desenvolvimento da HAS, os quais podem ser classificados como não modificáveis ou como modificáveis. Os fatores de risco não modificáveis englobam:

Idade – prevalência aumenta com a idade (ROSENDORFF et al., 2015);

Hereditariedade – caráter hereditário aparece em 74% dos sujeitos (CICCARELLI *et al.*, 2017);

• Sexo – de acordo com estudo realizado nas capitais brasileiras e Distrito Federal, a prevalência é maior em mulheres (ANDRADE *et al.*, 2015);

 Raça – a HAS é duas vezes mais prevalente em indivíduos de cor nãobranca, porém não se conhece, com exatidão, o impacto da miscigenação sobre a HAS no Brasil (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

Entre os fatores modificáveis, estão o uso de anticoncepcionais, o tabagismo, o consumo frequente de bebidas alcoólicas, o sedentarismo, a obesidade, os hábitos alimentares (consumo elevado de sal) e o estresse (GIROTTO *et al.*, 2013; SANTOS *et al.*, 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

A HAS possui alta prevalência e baixas taxas de controle, sendo considerada um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo, com prevalência de 28-35% na população mundial (MILLS *et al.*, 2016).

Estima-se que cerca de 30 milhões de indivíduos sejam portadores de HAS no Brasil, o que corresponde a 36% da população masculina adulta e a 30% das mulheres adultas (MOURA *et al.*, 2016). A prevalência aumenta com a idade, multiplicando o risco de danos cardiovasculares, colaborando para aumentar a morbimortalidade e elevando os custos sociais como invalidez e ausência no trabalho (GIROTTO *et al.*, 2013; ROSENDORFF *et al.*, 2015).

Apenas a minoria dos pacientes hipertensos apresenta níveis de PA controlados, apesar dos avanços nos tratamentos ofertados (MILLS *et al.*, 2016). Um dos principais desafios no combate à HAS é superar a inadequada adesão dos pacientes ao tratamento. Entre os fatores que contribuem para a falta de adesão, estão as dificuldades financeiras, o grande número de medicamentos prescritos, o esquema terapêutico, os efeitos adversos dos medicamentos, a dificuldade de acesso ao sistema de saúde, a inadequação da relação médico-paciente, a característica assintomática da doença e a sua cronicidade (GIROTTO *et al.*, 2013; MILLS *et al.*, 2016).

O tratamento da HAS tem como objetivo principal reduzir a pressão arterial e a morbimortalidade cardiovascular. Buscando reduzir os níveis pressóricos, são prescritos aos pacientes tratamentos não medicamentosos isolados ou associados à farmacoterapia com medicamentos anti-hipertensivos. A terapia não medicamentosa se baseia em modificações do estilo de vida que favoreçam a diminuição da PA, e envolve a reeducação alimentar, a redução do consumo de sal e álcool, a realização de atividade física e o controle do estresse psicossocial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

Os medicamentos anti-hipertensivos contêm fármacos que agem em um ou mais locais anatômicos de controle/regulação da PA (DIGNE-MALCOLM; FRISE; DORRINGTON, 2016). As principais classes de agentes disponíveis para o tratamento da HAS são os diuréticos, os betabloqueadores, os vasodilatadores, os bloqueadores de canais de cálcio, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e os antagonistas dos receptores AT I da angiotensina II (AII) (GOODMAN *et al.*, 2012).

A ação anti-hipertensiva dos fármacos pertencentes à classe dos diuréticos se deve à redução do volume plasmático seguida da redução da resistência vascular periférica. Exemplos de agentes dessa classe são a hidroclorotiazida, a furosemida, a clortalidona, a espironolactona, a indapamida e a amiodarona (DIGNE-MALCOLM; FRISE; DORRINGTON, 2016).

Os betabloqueadores exercem sua ação farmacológica por meio da redução do débito cardíaco e da secreção de renina, readaptando os barorreceptores e diminuindo as catecolaminas nas sinapses nervosas. Alguns fármacos antihipertensivos betabloqueadores são o atenolol, o propanolol, o metoprolol e o carvedilol (DIGNE-MALCOLM; FRISE; DORRINGTON, 2016).

Os agentes vasodilatadores atuam sobre a musculatura da parede vascular, promovendo relaxamento com consequente vasodilatação e redução da resistência vascular periférica. Alguns exemplos de fármacos da classe dos vasodilatadores são o minoxidil, a hidralazina e o nitroprusseto de sódio. Fármacos dessa classe devem ser utilizados em associação com betabloqueadores (DIGNE-MALCOLM; FRISE; DORRINGTON, 2016).

Os fármacos bloqueadores dos canais de cálcio reduzem a resistência vascular periférica a partir da diminuição da concentração de cálcio intracelular na musculatura lisa das artérias. São representantes dessa classe, por exemplo, o verapamil, o nifedipino, o anlodipino, o felodipino e o diltiazem (GOODMAN *et al.*, 2012).

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) atuam inibindo a ECA, bloqueando a transformação da angiotensina I para II. Exemplos de fármacos dessa classe são o captopril, o enalapril, o ramipril e o lisinopril (KATZUNG *et al.*, 2014).

Os antagonistas de receptores AT I, como a candersatana, a losartana e a valsartana (VAL), agem por meio do bloqueio específico dos receptores AT I, exercendo efeitos cardioprotetores e nefroprotetores em diabéticos tipo II com nefropatia estabelecida. Devido a sua ação anti-hipertensiva bloqueando as ações da angiotensina II sem aumentar os níveis de bradicinina, observa-se menor ocorrência de tosse, quando comparados aos inibidores ECA (GOODMAN *et al.*, 2012).

4.2 VALSARTANA

A VAL foi originalmente desenvolvida pela Ciba-Geigy, e mais tarde pela Novartis Pharmaceutical Company. Foi aprovada pela FDA, nos Estados Unidos, em 1996, e comercializada sob o nome de Diovan[®] (WANG *et al.*, 2013). No mercado americano, a VAL está disponível sob a forma de comprimidos de 40 mg, 80 mg, 160 mg e 320 mg, e também na forma de comprimidos contendo associações com outros fármacos, por exemplo, a hidroclorotiazida, o besilato de anlodipino, o sacubitril, o cloridrato de nebivolol, entre outros (FDA, 2017). No Brasil, a VAL é comercializada na forma de comprimidos, nas mesmas dosagens já mencionadas, tendo o Diovan[®] como medicamento referência, e em comprimidos contendo associações com outros fármacos (hidroclorotiazida e besilato de anlodipino) (BRASIL, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

4.2.1 Aspectos farmacológicos

O fármaco VAL é um antagonista não peptídico altamente específico ao receptor AT I da angiotensina II (GOODMAN *et al.*, 2012; KATZUNG *et al.*, 2014; OLIVEIRA, 2016).

A VAL, ao antagonizar os efeitos da angiotensina II, por meio do bloqueio dos receptores AT I, causa relaxamento do músculo liso, promovendo a vasodilatação, impedindo a contração e o estreitamento dos vasos sanguíneos, aumentando a excreção renal de sal e água, reduzindo o volume plasmático e a hipertrofia muscular. Dessa forma, além da hipertensão arterial, é também bastante utilizada para tratar várias outras doenças cardíacas, incluindo a nefropatia diabética e a

insuficiência cardíaca (GOODMAN *et al.*, 2012; KATZUNG *et al.*, 2014; OLIVEIRA, 2016).

A biodisponibilidade da VAL após a administração oral é cerca de 25% (podendo variar entre 10-35%) (MA *et al.*, 2013; YAN *et al.*, 2012). A baixa biodisponibilidade oral da VAL se deve principalmente à baixa solubilidade no meio aquoso do TGI, principalmente em baixos valores de pH (CAO *et al.*, 2012). A VAL se liga fortemente às proteínas plasmáticas (~95%) (MICHEL *et al.*, 2013), atinge níveis plasmáticos máximos em 2-4 horas após a administração oral e apresenta meia-vida plasmática de cerca de 9 horas (GOODMAN *et al.*, 2012).

A VAL tem sua biodisponibilidade reduzida em aproximadamente 40% quando administrada concomitantemente com alimentos (BURNIER e BRUNNER, 2000; GOODMAN *et al.*, 2012; OPARIL, 2000). É excretada na bile (70%) e na urina (30%), e possui apenas um metabólito, que é inativo (BURNIER e BRUNNER, 2000; GOODMAN *et al.*, 2012).

O mecanismo de ação altamente seletivo da VAL faz com que a sua potência anti-hipertensiva seja mantida com um mínimo de efeitos colaterais, quando comparada a fármacos de classes mais antigas, como os diuréticos e os betabloqueadores, propiciando uma maior adesão ao esquema terapêutico (MION *et al.*, 2006). Entretanto, mesmo que em menor proporção, a VAL apresenta efeitos adversos tais como angioderma, hipotassemia, comprometimento renal e tosse (KATZUNG *et al.*, 2014).

4.2.2 Características físico-químicas

A VAL (Figura 1) apresenta fórmula molecular $C_{24}H_{29}N_5O_3$ e massa molar de 435,5 g/mol (BP, 2013; USP, 2013). Caracteriza-se como um pó branco ou quase branco higroscópico. É praticamente insolúvel em água, muito solúvel em etanol anidro e moderadamente solúvel em cloreto de metileno (BP, 2013). Deve ser armazenada sob temperatura ambiente (25 °C), em recipiente fechado, protegida da umidade e do aquecimento (USP, 2013).




Fonte: USP 36, 2013.

Segundo alguns autores, o estado sólido da VAL disponível comercialmente (matéria-prima) é essencialmente amorfo (SKOTNICK *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2013; SKOTNICK *et al.*, 2016; RAMOS e DIOGO, 2017). Outros autores, no entanto, afirmam que a VAL apresenta-se como uma mesofase cristalina (GUINET *et al.*, 2017). Apesar de haver várias patentes depositadas que descrevem diversos polimorfos da VAL, é difícil a obtenção desse fármaco em um estado altamente cristalino (WANG *et al.*, 2013). Na Tabela 1, são apresentadas algumas formas cristalinas da VAL e as patentes que as descrevem.

Temperaturas de fusão	Patentes
-	WO 2004083192 A1
80-91°C	WO 2003089417 A1
91-102°C	WO 2003089417 A1
Não apresentado	WO 2004083192 A1
95-96 [°] C	WO2007017897 A2
~103 °C	WO2007017897 A2
	Temperaturas de fusão-80-91°C91-102°CNão apresentadoNão apr

Tabela 1 – Algumas formas cristalinas da valsartana (VAL) e patentes que as descrevem.

C* D**	106-113°C 129-135°C	WO2007017897 A2 WO2007017897 A2
Valsartana altamente cristalina**	140,8±3 °C	WO 2012016969 A1
E**	140,2 °C	CN 103739564 A
F**	~102,7 °C	CN 103739564 A

*Formas cristalinas que possuem contaminação com elevados teores de VAL amorfa. **Formas cristalinas descritas como tendo elevado grau de cristalinidade. Fonte: Wang *et al.*, 2013.

A VAL é um fármaco pertencente à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), ou seja, apresenta baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade intestinal (CAO *et al.*, 2012; YAN *et al.*, 2012). Várias estratégias tecnológicas estão descritas na literatura para melhorar o perfil de dissolução e a biodisponibilidade oral da VAL, sendo alguns exemplos descritos no Quadro 1.

Quadro 1 – Al	guns sistemas	relatados na	literatura	para a	melhoria	do perfil d	le dissolução
da valsartana ((VAL).						

Tipo de sistema	Técnica de obtenção	Principais materiais / excipientes	Referência
<i>Pellets</i> mucoadesivos	Extrusão- esferonização e revestimento	Celulose microcristalina, PVP, poloxamer 188, HPMC e carbômero	CAO et al., 2012
Proniosomas	Solubilização em solvente orgânico, secagem em rota evaporador, secagem secundária em estufa à vácuo	Span 60, colesterol, maltodextrina	GURRAPU et al., 2012
Dispersões sólidas	Método de fusão	Poloxamer 407 e agentes alcalinizantes (Na ₂ CO ₃ , MgO, meglumina ou L- arginina)	HA et al., 2011
Micro e Nanosuspensão	Spray drying	Poloxamer 407	MA <i>et al</i> ., 2013
DS	Spray drying	Soluplus [®] , PVP e Eudragit	PUNČOCHO VÁ <i>et al.</i> , 2014
DS	Spray drying	HPMC e lauril sulfato	YAN et al.,

		de sódio	2012
Monolito de carbono poroso	Evaporação do solvente	Álcool furfurílico, ácido oxálico, nanoesferas de sílica e Poloxamer 407	ZHANG <i>et al</i> ., 2014

Fonte: Elaboração própria

4.3 DISPERSÕES SÓLIDAS (DS)

As dispersões sólidas (DS) são sistemas formados pela dispersão, no estado sólido, de um fármaco em uma matriz composta por uma substância com molécula pequena ou, mais frequentemente, um polímero. O estado disperso inclui muitas formas, de modo que a substância ativa pode apresentar-se, no sistema, como uma dispersão molecular, como partículas amorfas ou partículas cristalinas, assim como o carreador pode estar no estado cristalino ou amorfo (ALVES *et al.*, 2012; HUANG e DAI, 2014; VO; PARK; LEE, 2013). A Figura 2 representa os arranjos possíveis entre o fármaco e um carreador polimérico amorfo em DS. No primeiro arranjo representado (A), o fármaco está molecularmente disperso na matriz polimérica. No arranjo B, o fármaco está presente no estado cristalino, enquanto no arranjo C há domínios ricos em fármaco amorfo dispersos na matriz polimérica (HUANG e DAI, 2014; TAMBOSI, 2016).

Figura 2 – Possíveis arranjos entre fármaco-carreador polimérico presentes em dispersões sólidas (DS).



Fonte: TAMBOSI, 2016.

As DS geralmente são sistemas de dois componentes, principalmente fármaco-polímero, embora misturas de polímeros possam ser empregadas como carreadores e outros aditivos, principalmente tensoativos, possam ser incluídos na formulação (HUANG e DAI, 2014).

A primeira DS foi desenvolvida por Sekiguchi e Obi, em 1961, quando a ureia foi usada como carreador para formar uma mistura eutética com sulfatiazol, visando melhorar o perfil de dissolução e a biodisponibilidade do fármaco (VASCONCELOS *et al.*, 2007; VO; PARK; LEE, 2013).

Importantes aspectos para a concepção de DS incluem a seleção do carreador adequado, a proporção empregada entre o fármaco e o carreador e a compreensão do mecanismo de liberação do fármaco a partir da matriz formada pelo carreador (GURUNATH *et al.*, 2013).

O sucesso de uma DS é determinado pelo seu desempenho quanto às propriedades de dissolução e de biodisponibilidade do fármaco após a administração oral. Para tanto, o fármaco deve dissolver-se juntamente com a matriz hidrossolúvel formada pelo carreador, criando uma condição de supersaturação, que precisa ser mantida por tempo suficiente para garantir a adequada absorção do fármaco (HUANG e DAI, 2014).

4.3.1 Classificação das dispersões sólidas (DS)

As DS são divididas em cristalinas e amorfas, de acordo com o estado físico do carreador, respectivamente, cristalino ou amorfo. As DS também são classificadas em quatro gerações, com base na natureza química de seus componentes (VO; PARK; LEE, 2013).

As DS de primeira geração utilizam carreadores cristalinos, tais como a ureia e açúcares, por exemplo, o sorbitol e o manitol. Apresentam a desvantagem de o estado sólido do carreador ser termodinamicamente muito estável e, sendo assim, não costumam liberar o fármaco tão rapidamente quanto as DS amorfas (VASCONCELOS *et al.*, 2007; VO; PARK; LEE, 2013). A redução de tamanho de partícula e o aumento da molhabilidade do fármaco são os principais mecanismos de atuação das DS de primeira geração (VASCONCELOS *et al.*, 2007; VO; PARK; LEE, 2013).

A segunda geração de DS utiliza carreadores amorfos, normalmente polímeros. Tais sistemas possibilitam a obtenção de formas amorfas do fármaco, reduzem o tamanho de partícula e aumentam a molhabilidade. Essas propriedades, associadas à baixa estabilidade termodinâmica do carreador no estado amorfo, promovem a dissolução do fármaco com maior rapidez, em relação às DS de primeira geração (VASCONCELOS *et al.,* 2007; VO; PARK; LEE, 2013).

Os carreadores poliméricos podem ser totalmente sintéticos ou derivados de produtos naturais. Os polímeros totalmente sintéticos incluem a PVP, os PEGs e os polimetacrilatos. Alguns polímeros à base de produtos naturais são os derivados de celulose, por exemplo, a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), a etilcelulose (EC) e a hidroxipropilcelulose (HPC), e derivados de amido (VASCONCELOS *et al.*, 2007; VO; PARK; LEE, 2013).

O fármaco no estado amorfo possui uma dissolução mais rápida quando comparada à sua forma cristalina. Por outro lado, a forma amorfa não é estável, sendo possível a recristalização da substância ativa, com redução do perfil de dissolução. Buscando aumentar o perfil de dissolução e a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis e estabilizar as DS, evitando a recristalização dos fármacos, surgiu a terceira geração de DS. Essas dispersões possuem como carreador um tensoativo, uma mistura tensoativo-polímero ou uma mistura de polímeros (VASCONCELOS *et al.*, 2007; ALVES *et al.*, 2012). Alguns exemplos de tensoativos usados como carreadores em DS são a inulina, o Inutec SP1, o Compritol 888 ATO, o Gelucire 44/14 e o Poloxamer 407 (VASCONCELOS *et al.*, 2007; VO; PARK; LEE, 2013).

Uma vez que as DS de terceira geração utilizam mais de um carreador, permitem um melhor ajuste da formulação. Para tanto, a escolha dos carreadores, as combinações e as proporções utilizadas são relevantes e devem ser cuidadosamente estabelecidas (SHANBHAG *et al.*, 2008).

A quarta geração engloba DS de liberação prolongada de fármacos pouco solúveis em água e com tempo de meia-vida plasmática curto. Essas DS visam ao aumento da solubilidade e a liberação prolongada do fármaco. Nesses sistemas, a dispersão do fármaco em nível molecular no carreador promove o aumento de solubilidade, enquanto a utilização de um carreador polimérico insolúvel ou intumescível [por exemplo, EC, HPC, poli(óxido de etileno) e polímero carboxivinílico] gera um lento perfil de liberação. Além de aperfeiçoar as características de dissolução e de biodisponibilidade do fármaco, as DS de quarta geração apresentam benefícios inerentes aos sistemas de liberação prolongada, como a redução na frequência de administração, a diminuição da frequência e/ou da intensidade dos efeitos adversos e a duração prolongada do efeito terapêutico (VO; PARK; LEE, 2013).

Na Figura 3, é apresentado um esquema que sintetiza a composição e as propriedades das quatro gerações de DS existentes.



Figura 3 – Composições e propriedades das quatro gerações de dispersões sólidas (DS).

Fonte: TAMBOSI, 2016.

Grandes investimentos em pesquisa e desenvolvimento no campo das DS trouxeram bons resultados para a indústria farmacêutica, com o surgimento de produtos baseados nessa tecnologia no mercado (HUANG e DAI, 2014; JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009; VO; PARK; LEE, 2013). No Quadro 2, são apresentados alguns exemplos de medicamentos elaborados a partir de DS, disponíveis comercialmente.

Nome comercial	Fabricante	Fármaco	Carreador
Afeditab CR	Actavis	Nifedipino	Poloxamer/PVP
Certican	Novartis	Everolimo	НРМС
Cesamet	Valeant Pharmaceuticals	Nabilona	PVP
Crestor	AstraZeneca	Rosuvastatina	HPMC
Fenoglide	Salix Pharmaceuticals	Fenofibrato	PEG
Gris-PEG	Pedinol Pharmacal Inc.	Griseofulvina	PEG 6000

Quadro 2 – Exemplos de dispersões sólidas (DS) disponíveis comercialmente.

Incivek	Vertex Pharmaceuticals	Telaprevir	HPMCAS		
Intelence	Tibotec	Etravirina	HPMC		
Isoptin SR-E	Abbott	Verapamil	HPC/HPMC		
Kaletra	Abbott	Lopinavir,	Ρ\/ΡΡΔ		
Kaletia	Abbolt	ritonavir			
Kalydeco	Vertex Pharmaceuticals	Ivacaftor	HPMCAS		
Nivadil	Fugisawa	Nivaldinino	HPMC		
Nivadii	Pharmaceutical Co. Ltd	Nivalaipino			
Norvir	Abbott	Ritonavir	PVP/VA		
Prograf	Fugisawa	Tacrolimo	НРМС		
Tiograf	Pharmaceutical Co. Ltd	racronino			
	Desenvolvido por				
Pozulin	Sankyo, fabricado por	Traditazona			
Rezulin	Parke-Davis divisão da	rioginazona			
	Wamer-Lambert				
Sporanox	Janssen Pharmaceutica	Itraconazol	HPMC		
Zelboraf	Roche	Vemurafenibe	HPMCAS		
HPMC: hidroxipro	pilmetilcelulose; HPMCA	S: acetato	succinato de		
hidroxipropilmetilcelulo	ose; HPC: hidroxipropilcelulos	se; PVP: polivinilp	irrolidona; PVPPA:		
polivinilpirrolidona-co-vinilacetato; PVP/VA: copolímero de polivinilpirrolidona e polivinil					
acetato.					

Fonte: Adaptado de HUANG e DAI (2014), JANSSENS e VAN DEN MOOTER (2009) e VO; PARK; LEE, (2013).

4.3.2 Métodos de obtenção de dispersões sólidas (DS)

Os principais métodos de preparo de DS são o método do solvente, o método de fusão, o de fusão-solvente e variações dessas técnicas (VO; PARK; LEE, 2013). Métodos de obtenção não convencionais estão também disponíveis, tais como a moagem conjunta do fármaco e do carreador empregando moinho de esferas (RIEKES *et al.*, 2014).

4.3.2.1 Método do solvente

No método do solvente, o fármaco e o carreador são solubilizados em um solvente orgânico comum, que em seguida é evaporado, originando um produto seco e sólido (ALVES *et al.*, 2012; VASCONCELOS *et al.*, 2016).

Normalmente os carredores são hidrofílicos e os fármacos hidrofóbicos, sendo difícil encontrar um solvente comum não tóxico. Os solventes utilizados no método podem incluir o metanol, o etanol, o acetato de etila, o cloreto de metileno, a acetona e suas misturas. Também podem ser utilizados alguns agentes tensoativos, tais como o polissorbato 80 e o lauril sulfato de sódio, para aumentar a solubilidade de fármacos e de carreadores no solvente (VO; PARK; LEE, 2013).

Algumas das desvantagens do método do solvente para a obtenção de DS são o uso de solventes orgânicos; a dificuldade de encontrar um solvente volátil comum; a dificuldade de remoção completa do solvente usado; o custo elevado; e o impacto negativo sobre o meio ambiente (LEUNER e DRESSMAN, 2000; VO; PARK; LEE, 2013).

4.3.2.2 Método de fusão

No método de fusão, o carreador é aquecido a uma temperatura superior ao seu ponto de fusão, então, o fármaco é incorporado ao carreador fundido e, posteriormente, o sistema é resfriado para ocorrer a solidificação. A massa sólida final é triturada, pulverizada e tamisada (ALVES, 2012; VASCONCELOS *et al.*, 2016).

O método possui como principal vantagem a não utilização de solventes orgânicos, o que facilita o cumprimento de requisitos de segurança e de qualidade do produto e o atendimento a exigências ambientais. Porém, como desvantagem há o fato de muitos fármacos sofrerem decomposição quando expostos às elevadas temperaturas necessárias ao processo de fusão. Além disso, outro problema possível é não haver a miscibilidade completa entre o fármaco e o carreador (GURUNATH *et al.*, 2013; VASCONCELOS *et al.*, 2016).

4.3.2.3 Método de fusão-solvente

O método de fusão-solvente é a combinação dos métodos do solvente e de fusão (VO; PARK; LEE, 2013). Nesta técnica, há o aquecimento do carreador a uma temperatura superior ao seu ponto de fusão. Então, o fármaco, previamente solubilizado em um solvente orgânico, é incorporado ao carreador fundido. Posteriormente, há a remoção do solvente, resfriamento e solidificação do sistema, originando a DS. Essa técnica é recomendada para fármacos com temperatura de fusão elevada ou termolábeis (SRIDHAR *et al.*, 2013; VO; PARK; LEE, 2013). Uma vantagem deste método é que a exposição do fármaco à temperatura elevada e o tempo de mistura com o carreador fundido são inferiores aos do método de fusão, protegendo assim o fármaco da degradação térmica. Além disso, o carreador no estado fundido é mais facilmente disperso e dissolvido no solvente em comparação com o método do solvente (VO; PARK; LEE, 2013).

4.3.2.4 Variações dos métodos tradicionais usadas para obter dispersões sólidas (DS) em escala industrial

A fabricação industrial de DS por métodos baseados em remoção do solvente pode ser realizada por diferentes processos, dentre os quais a *spray drying* e a liofilização são os mais relevantes. Dependendo do processo empregado, os tipos de solvente, os parâmetros de secagem e a taxa de remoção do solvente são drasticamente diferentes (VASCONCELOS *et al.*, 2016).

A spray drying é uma das técnicas mais comuns utilizadas para preparar DS em escala industrial, devido à possibilidade de fabricação contínua, facilidade de transposição de escala, boa uniformidade de dispersão molecular, e boa relação custo-eficiência, sendo possível atingir rendimentos de produção superiores a 95% (VO; PARK; LEE, 2013). Nesta técnica, o fármaco é solubilizado ou disperso em uma solução orgânica ou aquosa do polímero. A solução ou suspensão resultante é atomizada em corrente de ar quente, produzindo partículas sólidas (PAUDEL *et al.*, 2013; VO; PARK; LEE, 2013). Preferencialmente são utilizadas soluções do fármaco e do polímero em um solvente comum, pois o uso de uma suspensão pode ter várias

consequências negativas em termos de homogeneidade e outras propriedades físicas do produto final (PAUDEL *et al.*, 2013).

O processo de liofilização, no passado, se limitava principalmente à secagem de produtos farmacêuticos lábeis como os antibióticos e as proteínas. Atualmente, o espectro de aplicações da liofilização na área farmacêutica foi ampliado, possibilitando a obtenção de formulações melhoradas e produtos liofilizados mais complexos, inclusive sendo considerada uma técnica promissora para a obtenção de DS (KASPER; WINTER; FRIESS, 2013). A obtenção de DS por liofilização envolve a solubilização do fármaco e do carreador em um solvente, o congelamento e a posterior sublimação da solução obtida (GURUNATH *et al.*, 2013; VO; PARK; LEE, 2013). Como vantagem, a liofilização promove mínimo estresse térmico ao fármaco e baixo risco de separação de fases da DS (VO; PARK; LEE, 2013; VASCONCELOS *et al.*, 2016). A produção de DS por liofilização é limitada a fármacos com alguma solubilidade em água ou em solventes inorgânicos miscíveis em água. Em escala industrial, o uso de solventes orgânicos em processos de liofilização deve ser inferior a 10% (VASCONCELOS *et al.*, 2016).

A aglomeração por fusão e a *hot melt extrusion* são processos baseados em fusão aplicados à produção industrial de DS. O processo de aglomeração por fusão utiliza equipamentos de granulação convencionais, como misturadores de alto cisalhamento ou sistemas de leito fluidizado. No entanto, no lugar de um líquido de granulação, uma massa fundida composta pelo fármaco e o carreador é adicionada aos demais excipientes da formulação. Este material fundido atua como um líquido de granulação, assegurando homogeneidade e adsorção adequada do fármaco e do carreador nos demais excipientes. Entre as vantagens deste processo estão a não utilização de solventes orgânicos. No entanto, o uso de altas temperaturas, impossibilita sua aplicação a fármacos termolábeis (VASCONCELOS *et al.*, 2016).

A hot melt extrusion é um dos processos de fabricação de DS mais empregados em escala industrial, pois permite o processamento contínuo, livre de solventes e com escala de produção facilmente transposta (VASCONCELOS *et al.*, 2016). Neste método, o fármaco e o carreador são simultaneamente misturados, aquecidos, fundidos, homogeneizados e extrusados na forma de comprimidos, bastões ou *pellets*. O extrusado pode ainda ser moído e misturado com outros excipientes para diferentes fins (VO; PARK; LEE, 2013).

4.3.2.5 Comoagem em moinho de esferas

A moagem é um processo mecânico, comumente usado na indústria farmacêutica para reduzir o tamanho de partícula de substâncias ativas. Os mecanismos pelos quais a moagem aumenta a solubilidade e a taxa de dissolução do fármaco incluem alterações no tamanho, na área superficial específica e na forma das partículas, bem como a amorfização e/ou a desordem estrutural dos cristais do pó (LOH; SAMANTA; HENG, 2015). No entanto, um fármaco submetido à moagem pode apresentar molhabilidade reduzida, além de propriedades de processamento deficientes, como um baixo fluxo e a adesão às superfícies dos equipamentos. A comoagem (moagem conjunta) do fármaco com excipientes hidrofílicos pode ser usada para ultrapassar as dificuldades associadas com a redução do tamanho de partícula (ISAAC; GANGULY; GHOSH, 2016).

A comoagem em moinho de esferas vem sendo aplicada para preparar DS devido à simplicidade do processo e a não utilização de solventes orgânicos ou de calor (NART *et al.*, 2015). O fato de ser uma tecnologia econômica, ambientalmente amigável, que dispensa o uso de equipamentos sofisticados, agrega benefícios à técnica de comoagem (KÜRTI *et al.*, 2011; ZHONG *et al.* 2013).

Polímeros solúveis em água são normalmente utilizados como excipientes para a moagem. A PVP, por exemplo, é um excipiente amorfo que não funde durante o processo de moagem e também pode auxiliar na redução do tamanho das partículas do fármaco e prevenir a aglomeração, como agente estabilizador. Pelo contrário, o PEG, um excipiente semi-cristalino com baixo ponto de fusão, pode fundir devido ao atrito e, como consequência, não possibilitar uma redução eficiente de tamanho partícula (KÜRTI *et al.*, 2011).

4.3.3 Agentes carreadores

Os materiais carreadores utilizados em DS devem ser farmacologicamente inertes, atóxicos e a sua escolha deve ser criteriosa e levar em conta a finalidade da DS a ser desenvolvida (JASKIRAT *et al.*, 2013).

Várias substâncias podem ser utilizadas, entre elas os polióis (manitol e sorbitol), ácidos orgânicos (por exemplo, ácido cítrico), ureia, poloxamer, quitosana e

glicerídeos poliglicosilados (Gelucire[®]). Dentre todos os materiais que podem ser empregados como carreadores, os polímeros hidrofílicos são os mais frequentemente usados e mais citados na literatura (ALVES, 2012; BROMAN *et al.*, 2001; VO; PARK; LEE, 2013).

O PEG, a PVP e a HPMC estão entre os polímeros hidrofílicos mais estudados para a preparação de DS. Esses polímeros apresentam baixa toxicidade, alta solubilidade aquosa, várias massas moleculares disponíveis e baixo custo (ALVES, 2012). Sendo assim, tais polímeros estão entre os mais usados em medicamentos comercialmente disponíveis baseados na tecnologia de DS (HUANG e DAI, 2014; JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009; VO; PARK; LEE, 2013).

4.3.3.1 Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

Os derivados de celulose solúveis em água são em geral polímeros biocompatíveis utilizados em várias aplicações, especialmente nas indústrias de alimentos, farmacêutica e cosmética. Quando dissolvidos em água, podem ser utilizados como espessantes, agentes ligantes, emulsionantes, formadores de película, auxiliares de suspensão, tensoativos, lubrificantes e estabilizadores (SILVA *et al.*, 2008).

A HPMC (Figura 4) é um éter de celulose solúvel em água com propriedades formadoras de filme. A permeabilidade, as propriedades mecânicas e a solubilidade em água são afetadas pelo grau de substituição, os grupos funcionais e o tamanho da cadeia deste polímero (OSORIO *et al.*, 2011; SILVA *et al*, 2008).

Figura 4 – Estrutura química da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).



Fonte: ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009.

A HPMC é um pó branco, branco-amarelado ou branco acinzentado, higroscópico. É praticamente insolúvel em água quente (acima de 60 °C), acetona, etanol (95%), éter e tolueno, dissolve-se em água fria formando uma solução coloidal (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). As soluções aquosas de HPMC, geralmente, apresentam a propriedade de formar um gel reversível com a temperatura (SILVA *et al.*, 2008).

A HPMC é utilizada como excipiente em produtos farmacêuticos, incluindo comprimidos, suspensões e géis, pois apresenta natureza atóxica e não irritante, é biocompatível e biodegradável (JAIPAL *et al.*, 2015; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

4.3.3.2 Manitol

O D-Manitol (Figura 5) possui fórmula molecular $C_6H_{14}O_6$ e massa molar de 182,17 g/mol (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). É um carboidrato natural encontrado em diversos vegetais, como beterraba, cebola, aipo, figo e azeitonas. Também está presente em alguns exsudatos de árvores e algas marinhas, dos quais pode ser obtido por meio de extração com álcool a quente (OLIVEIRA; FERREIRA; SOUZA, 2009).

Figura 5 – Estrutura química do D-manitol.



Fonte: USP 36, 2013.

O manitol é um pó branco, que ao se cristalizar adquire a forma de cristais ortorrômbicos, e às vezes, aglomerados de agulhas finas (OLIVEIRA; FERREIRA; SOUZA, 2009; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). Possui um sabor levemente doce, é inodoro e ao entrar em contato com a boca provoca sensação de frescor. O seu ponto de fusão varia entre 165-168°C, é altamente solúvel em água, piridina e álcool quente; é pouco solúvel em álcool a frio e insolúvel em éter etílico. Sua densidade é 1,52 g/mL a 20 °C (OLIVEIRA; FERREIRA; SOUZA, 2009; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Apresenta diferentes aplicações na indústria farmacêutica e de alimentos. Na indústria farmacêutica, é utilizado como excipiente em comprimidos, em especial nos comprimidos que se dissolvem na boca, devido à sensação de doçura e frescor. Sua utilização é aconselhável em comprimidos contendo compostos sensíveis a umidade, pois não é higroscópico e apresenta boa compressão mecânica (OLIVEIRA; FERREIRA; SOUZA, 2009; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

O manitol é um carboidrato não absorvido pelo TGI, eliminado com facilidade por filtração glomerular (OLIVEIRA; FERREIRA; SOUZA, 2009; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). É aplicado na medicina como diurético osmótico, agente de diagnóstico em provas de função renal e no tratamento e prevenção de falência aguda renal, reduzindo o acúmulo excessivo de fluido celular e, assim, aumentando a excreção urinária (OLIVEIRA; FERREIRA; SOUZA, 2009).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 MATERIAIS

A valsartana matéria-prima (VAL-MP) foi adquirida da Pharma Nostra[®] (Brasil). O manitol foi adquirido da Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos (Brasil). A HPMC (Methocel[™] E5 Premium LV) foi doada pela Colorcon (Brasil). O alginato de sódio foi obtido da Vetec (Brasil). A celulose microcristalina 102 foi adquirida da Blanver (Brasil). O Kollidon CL-SF foi obtido da BASF (Alemanha). O Aerosil[®] 200 foi adquirido da Labsynth Produtos para Laboratórios (Brasil). O estearato de magnésio foi obtido da Fagron (Brasil). Todos os reagentes empregados eram de grau analítico ou HPLC.

5.2 OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS (DS) E DAS MISTURAS FÍSICAS (MF)

As dispersões sólidas (DS) foram obtidas por comoagem da VAL-MP com um carreador hidrofílico, em um moinho de esferas (Retsch PM 200, Alemanha), com dois jarros de aço de 125 mL, cada um contendo três esferas de aço de 20 mm de diâmetro. Todas as DS foram produzidas com uma carga de 6 g por jarro de moagem. A temperatura das amostras, no interior dos jarros, foi determinada logo após a moagem, empregando termômetro de infravermelho (Fluke 59 MAX).

Inicialmente, foram obtidas três dispersões: VAL:HPMC(I), VAL:alginato de sódio(I) e VAL:manitol(I), todas com proporção fármaco polímero 1:1 (m/m), empregando 360 rpm de velocidade de moagem, durante 2 horas.

Depois, foram preparadas DS de VAL:HPMC(II) e VAL:manitol(II), utilizando as proporções fármaco:carreador e condições de moagem apresentadas na Tabela 2.

Formulação	Carreador	Proporção VAL:carreador (m/m)	Tempo moagem (h)	Velocidade de moagem (rpm)
VAL:HPMC(IIa)	HPMC	1:1	4	360
VAL:HPMC(IIb)	HPMC	1:3	2	360
VAL:HPMC(IIc)	HPMC	1:3	4	360
VAL:manitol(IIa)	Manitol	1:1	4	360
VAL:manitol(IIb)	Manitol	1:3	2	360
VAL:manitol(IIc)	Manitol	1:3	4	360

Tabela 2 – Formulações de dispersões sólidas (DS) VAL:HPMC(IIa-c) e VAL:manitol(IIa-c).

Então, foram produzidas DS VAL:manitol, de acordo com um delineamento experimental 2³, correspondente à análise da influência de três fatores variados em dois níveis (inferior e superior) com três pontos centrais (constituídos pelo ponto médio de cada fator). Na Tabela 3, são descritos os fatores e os níveis de variação.

Tabela 3 – Fatores e níveis empregados na elaboração do delineamento experimental para
a preparação das dispersões sólidas (DS) de VAL:manitol.
N1/ 1

Fator	Código	NIVEI		
	oouigo	Inferior (-1)	Central (0)	Superior (+1)
Proporção VAL:manitol (m/m)	A	1:1	1:2	1:3
Tempo moagem (h)	В	2	3	4
Velocidade de moagem (rpm)	С	360	460	560

Os fatores foram combinados nos níveis inferiores e superiores descritos na Tabela 3, gerando oito formulações de DS. Três DS adicionais foram preparadas pela repetição em triplicata do nível central dos fatores. A Tabela 4 apresenta a matriz experimental em termos codificados. Os termos codificados foram utilizados para estimar as magnitudes dos efeitos das variáveis sobre a resposta, a partir do modelo gerado. Para elaboração do planejamento experimental utilizou-se o software Design Expert[®] 9.0.6.2.

N		i atoi	
IN	Α	В	C
1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1
3	-1	+1	-1
4	+1	+1	-1
5	-1	-1	+1
6	+1	-1	+1
7	-1	+1	+1
8	+1	+1	+1
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0

Tabela 4 – Matriz experimental em termos codificados do delineamento fatorial 2³ com 3 repetições do nível central para a preparação de dispersões sólidas (DS) VAL:manitol. **Fator**

Os fatores e respectivos níveis em termos reais, assim como as formulações de DS resultantes da sua combinação, são apresentados na Tabela 5.

Formulação	Proporção VAL:manitol (m/m)	Tempo moagem (h)	Velocidade de moagem (rpm)	
DS1	1:1	2	360	
DS2	1:3	2	360	
DS3	1:1	4	360	
DS4	1:3	4	360	
DS5	1:1	2	560	
DS6	1:3	2	560	
DS7	1:1	4	560	
DS8	1:3	4	560	
DS9	1:2	3	460	
DS10	1:2	3	460	
DS11	1:2	3	460	

Tabela 5 – Formulações de dispersões sólidas (DS) VAL:manitol (DS1 a DS11) obtidas a partir de um delineamento experimental 2³ com 3 pontos centrais.

Além das DS mencionadas, foram obtidas duas misturas físicas (MF) VAL:manitol (1:1 e 1:3 m/m), denominadas de MF1:1 e MF1:3, respectivamente, por simples espatulação dos componentes em gral, com uma massa final de 6 g.

A VAL-MP foi submetida à moagem empregando condições utilizadas para as DS, conforme mostra a Tabela 6, dando origem às amostras VM(2-360), VM(4-360), VM(2-560) e VM(4-560).

Tabela 6 – Valsartana matéria-prima (VAL-MP) moída (VM) em condições utilizadas para a
obtenção das dispersões sólidas (DS).VAL moídaTempo moagem (h)Velocidade de moagem (rpm)VM(2-360)2360VM(4/360)4360

VM(4-560)	4	560
VM(2-560)	2	560
VM(4-360)	4	360

O armazenamento das formulações (DS, MF e VM), acondicionadas em frascos de vidro âmbar fechados, foi realizado em dessecador.

5.3 OBTENÇÃO DAS CÁPSULAS E COMPRIMIDOS

Cápsulas contendo 160 mg de VAL foram preparadas individualmente. Para tanto, 160 mg de VAL-MP foram pesados para as cápsulas contendo apenas VAL. Para as cápsulas preparadas a partir das DS ou MF, quantidades de formulação correspondentes a 160 mg do fármaco foram pesadas. Ou seja, para as formulações com VAL:carreador de 1:1, foram pesados 320 mg; para as formulações com proporção VAL:carreador de 1:2, foram pesados 480 mg; e para as formulações com proporção Val:carreador de 1:3, foram pesados 640 mg. Os pós foram individualmente encapsulados em invólucros gelatinosos duros, transparentes, de tamanho 00.

As formulações DS2, DS8 e MF1:3 foram selecionadas, com base nos resultados de dissolução, para a incorporação em comprimidos. Comprimidos de 16 mg de VAL, correspondentes às formulações (C_VAL, C_DS2, C_DS8 e C_MF1:3) apresentadas na Tabela 7, foram individualmente obtidos por compressão direta em uma prensa hidráulica (Protécni, Brasil), adaptada para matriz e punção de 9 mm de

diâmetro. A compressão foi realizada a 2 t, durante 5 segundos. A dosagem de 16 mg foi selecionada em função do tamanho da matriz e do punção disponíveis.

Formulação (%)				
Componente	C_VAL	C_DS2	C_DS8	C_MF1:3
VAL-MP	16	-	-	-
DS2	-	64	-	-
DS8	-	-	64	-
MF1:3	-	-	-	64
Celulose microcristalina 102	79	31	31	31
Kollidon CL-SF	4	4	4	4
Aerosil [®] 200	0,5	0,5	0,5	0,5
Estearato de magnésio	0,5	0,5	0,5	0,5

Tabela 7 – Composição das formulações de comprimidos C_VAL, C_DS2, C_DS8 e C_MF1:3, contendo VAL-MP, DS2, DS8 e MF1:3 respectivamente.

5.4 CARACTERIZAÇÃO DAS FORMULAÇÕES

5.4.1 Determinação da especificidade e da linearidade do método de quantificação da valsartana (VAL) por espectrofotometria no ultravioleta (UV)

5.4.1.1 Determinação da especificidade

Foi avaliada a possibilidade de interferência dos carreadores (alginato de sólido, HPMC e manitol) das DS na quantificação da VAL por método de espectrofotometria de absorção no UV. Para tanto, foram preparadas soluções de cada um dos carreadores na concentração 6 mg/mL, empregando o solvente tampão fosfato pH 6,8 (preparado conforme descrito na USP 36, 2013), e essas soluções foram submetidas à varredura espectrofotométrica (Shimadzu UV1601PC, Japão) na faixa de 200 a 400 nm. Os espectros de absorção foram registrados e avaliou-se a capacidade do carreador em absorver energia no comprimento de onda de determinação da VAL (250 nm).

5.4.1.2 Determinação da linearidade

Uma curva de calibração foi obtida preparando-se, inicialmente, uma solução mãe de VAL em álcool etílico P.A. na concentração de 2000 µg/mL. A partir da diluição da solução mãe, oito novas soluções (4, 8, 12, 16, 20, 30, 40 e 60 µg/mL) foram preparadas usando tampão fosfato pH 6,8 (obtido conforme descrito na USP solvente. As soluções foram submetidas à 36. 2013) como leitura espectrofotométrica (Shimadzu UV1601PC, Japão) em 250 nm, usando tampão fosfato pH 6,8 como branco, e a curva de calibração foi construída plotando-se os valores de concentração no eixo x e de absorbância no eixo y. A equação da reta e o valor de coeficiente de determinação (R²) foram obtidos.

5.4.2 Estudo de solubilidade

Quantidade em excesso de VAL (300 mg) foi adicionada a frascos âmbar fechados contendo o solvente (10 mL de tampão fosfato pH 6,8, preparado conforme descrito na USP 36, 2013), os quais foram submetidos à agitação em incubadora orbital a 100 rpm e 37 °C, durante 24 horas. Então, amostras foram coletadas, centrifugadas a 3000 rpm durante 15 minutos (Nova Técnica, FC0G-0035, Brasil) e o sobrenadante foi submetido à quantificação por espectrofotometria de absorção em 250 nm (Shimadzu UV1601PC, Japão). A solubilidade aparente foi calculada com auxílio de uma curva de calibração. Os testes foram realizados em quintuplicata.

5.4.3 Doseamento

O doseamento da VAL nas DS1 a DS11 foi realizado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), seguindo o método proposto por RAO, JENA e RAO (2010). Um cromatógrafo Shimadzu (Japão) foi utilizado, com uma coluna de fase reversa Phenomenex[®] Luna C18 (250 mm x 4,6 mm x 5 μ m). A fase móvel consistiu de uma mistura de di-hidrogeno-ortofosfato de sódio 0,02 mM, com pH ajustado para 2,5 utilizando ácido ortofosfórico (solvente A), e acetonitrila (solvente B) numa proporção de 58:42. O fluxo foi de 1 mL/min e o volume de injeção foi de 10 μ L. Um detector de ultravioleta a 250 nm foi empregado. Os cálculos de

concentração foram realizados utilizando uma curva de calibração (R² = 0,9999). Todas as análises cromatográficas foram realizadas em triplicata.

5.4.4 Estudo de dissolução

Os perfis de dissolução da VAL-MP, das DS, das MF (cápsulas contendo quantidades de amostra equivalentes a 160 mg de fármaco) e dos comprimidos de VAL (contendo 16 mg de fármaco) foram determinados. As condições dos ensaios foram: 1000 mL de meio, 37 ± 0.5 °C, aparato pá e velocidade de agitação de 50 rpm (Nova Ética 299/6, Brasil). O uso de âncoras metálicas em forma de espiral foi adotado para evitar que as cápsulas flutuassem durante o ensaio.

Os perfis de dissolução foram obtidos empregando-se tampão fosfato pH 6,8, preconizado na Farmacopeia Americana como meio para a avaliação de comprimidos de VAL (USP 36, 2013).

Alíquotas de 5 mL foram coletadas em 10, 20, 30, 40 e 60 minutos (sem reposição do meio de dissolução), submetidas à centrifugação (15 min à 3000 rpm) e, então, quantificadas por método espectrofotométrico em 250 nm. Os porcentuais de fármaco dissolvido foram calculados com o auxílio de uma curva de calibração. O ensaio foi realizado em sextuplicata. Os perfis de dissolução foram obtidos plotando-se os tempos de coleta no eixo x e os porcentuais dissolvidos de VAL no eixo y.

5.4.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas empregando-se cadinhos de alumínio hermeticamente fechados, contendo exatamente 3 mg de amostra, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 50 mL/min (TA Instruments DSC Q20, EUA). Os programas de temperatura descritos na Tabela 8 foram utilizados.

Programa	Estágio _	Temperatura (°C/min)		Razão (ºC/min)	
-		Inicial	Final	Aquecimento	Resfriamento
	Primeiro	25	140	10	-
	aquecimento				
1	Resfriamento	140	25	-	10
	Segundo	25	140	10	-
	aquecimento				
	Primeiro	25	90	10	-
	aquecimento				
2	Resfriamento	90	25	-	10
	Segundo	25	140	10	_
	aquecimento		170		
3	Aquecimento	25	200	10	-

Tabela 8 – Programas de temperatura empregados nas análises por calorimetria exploratória diferencial (DSC).

Algumas amostras foram submetidas a um tratamento prévio à análise por DSC, conforme apresentado na Tabela 9.

Tabela 9 – Pré-tratamento de amostras para análise por DSC.

	Pré-tratamento	Denominação da amostra após		
Amostra		o pré-tratamento		
VAL-MP	Dessecação a 50 °C por 12 h	VAL-dessecada		
VAL-	Exposição direta ao ambiente	VAL-umedecida		
dessecada	(21 °C e 73% UR**) por 24 h			
VM(2-360)	Dessecação a 50 °C por 12 h	VM(2-360)-dessecada		
VM(4-560)	Dessecação a 50 °C por 12 h	VM(4-560)-dessecada		
VM(2-360) –	Exposição direta ao ambiente	VM(2-360)-umedecida		
dessecada	(21 °C e 80% UR) por 12 h			
VM(4-560) –	Exposição direta ao ambiente			
dessecada	(21 °C e 80% UR) por 12 h	vivi(4-500)-umedecida		
*Dessecação realizada em estufa com circulação de ar (Lawes, Brasil)				

**Umidade relativa do ar (determinada com termohigrômetro)

5.4.6 Difração de raios-X de pó (DRXP)

Os difratogramas foram registrados na faixa de 5-40° (20), a uma velocidade de varredura de 0,5°/min, step angular de 0,091°, empregando radiação Cu k α (λ =1,5418Å) como fonte de raios-X. O equipamento (D2 Phaser, Bruker, Alemanha) foi operado a uma voltagem de 30 kV e a uma corrente de 10 mA.

5.4.7 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de FTIR foram obtidos pela técnica de refletância total atenuada (ATR), na faixa de 4000-600 cm⁻¹, com resolução de 2 cm⁻¹. O equipamento Perkin Elmer, Frontier, USA foi utilizado.

5.4.8 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As amostras foram recobertas com uma fina camada de ouro (Denton Vaccum Desk V, Japão) e, em seguida, submetidas à avaliação morfológica em microscópio eletrônico de varredura (Jeol JSM 6701F, Japão), operado a 15 kV, no aumento de 50x.

5.4.9 Peso médio, dureza e friabilidade dos comprimidos

A variação de peso foi determinada, a partir de 18 comprimidos, empregandose balança analítica (Bel Engineering, Brasil). A dureza foi determinada, em quintuplicata, em durômetro digital (298 DGP versão II, Ethik Technology, Brasil). A friabilidade foi avaliada utilizando-se 5 comprimidos, em friabilômetro (Nova Ética 300, Brasil) operado a 25 rpm por 4 minutos.

5.5 ANÁLISES DOS DADOS E ESTATÍSTICA

O delineamento fatorial foi analisado pelo software Design Expert[®] 9.0.6.2. A seleção de efeitos foi realizada para obter um modelo significativo com falta de ajuste não significativa.

A análise estatística dos dados foi realizada por análise de variância (ANOVA). Os resultados foram considerados estatisticamente significativos se p<0,05. Na análise do modelo, verficou-se as versões com e sem os pontos centrais. O gráfico de Pareto foi empregado para interpretar os efeitos padronizados dos fatores.

O software GraphPad Prism 6.01 foi utilizado para a análise estatística dos resultados.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 DETERMINAÇÃO DA ESPECIFICIDADE E DA LINEARIDADE DO MÉTODO DE QUANTIFICAÇÃO POR ESPECTROFOTOMETRIA NO ULTRAVIOLETA (UV)

6.1.1 Determinação da especificidade

A espectrofotometria de absorção no ultravioleta (UV) é um método simples, barato e robusto, utilizado para monitorar a dissolução *in vitro* de fármacos a partir de formulações farmacêuticas, quando não há inferência de outros componentes presentes na formulação, tais como os excipientes (WATSON, 1999). Sendo assim, a análise da capacidade dos carreadores das dispersões sólidas (DS) em absorver energia no UV foi realizada para determinar se poderiam interferir na quantificação espectrofotométrica da valsartana (VAL) nos ensaios de dissolução. Os espectros de absorção do alginato de sódio, da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e do manitol são apresentados, respectivamente, nas Figura 6 a Figura 8.





⁶²



Figura 7 – Espectro de absorção da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) no UV.

Figura 8 – Espectro de absorção do manitol no UV.



O alginato de sódio e o manitol não apresentaram absorção em 250 nm, comprimento de onda de leitura da VAL. A HPMC apresentou absorbância inferior a 0,1 em 250 nm. Porém, a concentração da solução de HPMC submetida à varredura espectrofotométrica era de 6 mg/mL, 12,5 vezes superior à concentração máxima real do polímero no meio, durante o ensaio de dissolução. Sendo assim, a baixa capacidade de absorção da HMPC no comprimento de onda de interesse permitiu inferir a não a interferência no estudo de dissolução do fármaco.

6.1.2 Determinação de linearidade

Linearidade é a capacidade de um método analítico de produzir resultados diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um determinado intervalo (BRASIL, 2003). A curva de calibração do método de quantificação da VAL por espectrofotometria no UV é apresentada na Figura 9. O

valor de R² = 0.9999 evidenciou que o método é linear no intervalo avaliado (4 a 60 μ g/mL).



Figura 9 – Curva de calibração para o método de quantificação da valsartana (VAL) por espectrofotometria no UV.

6.2 ESTUDO DE SOLUBILIDADE

O valor de solubilidade da VAL em meio tampão fosfato pH 6,8 foi de 7,06 ± 0,15 mg/mL. A literatura acerca dos estudos de dissolução de fármacos, em geral, recomenda que o teste seja realizado sob condições *sink*. As condições *sink* são atingidas quando a concentração do fármaco é mantida pelo menos três a cinco vezes abaixo da solubilidade de equilíbrio, durante o teste de dissolução (FDA, 1997a, 1997b). Considerando que os testes de dissolução foram realizados com um volume de 1000 mL de meio para uma quantidade máxima de 160 mg de VAL, as condições *sink* foram respeitadas em todos os ensaios.

6.3 TRIAGEM DE CARREADORES PARA A OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS (DS)

Uma triagem foi realizada para selecionar o carreador mais adequado para a obtenção de DS de VAL, entre alginato de sódio, HPMC e manitol. Tais carreadores foram pré-selecionados devido aos resultados satisfatórios relatados na literatura

para formulações obtidas por comoagem contendo outros fármacos (BORBA *et al.*, 2016; KUBO *et al.*, 1996; NART *et al.*, 2015; RIEKES *et al.*, 2014).

Inicialmente, foram avaliados os perfis de dissolução (Figura 10) da VAL moída nas mesmas condições de tempo e de velocidade pré-selecionadas para a obtenção das DS, visando determinar o efeito do processo de moagem, sem a presença de carreadores, sobre a dissolução do fármaco, em comparação com a valsartana matéria-prima (VAL-MP). Os tempos e velocidades de moagem foram selecionados com base em dados da literatura, em um estudo prévio (TAMBOSI *et al.*, 2016) do grupo de pesquisa e em ensaios preliminares.





A VAL-MP apresentou baixa dissolução em tampão fosfato pH 6,8, com aproximadamente 45% de fármaco dissolvido em 60 minutos (Figura 10). A moagem da VAL-MP em moinho de esferas, sob diferentes condições de tempo (2 ou 4 horas) e de velocidade (360 ou 560 rpm) não resultou na melhora do perfil de dissolução do fármaco. Ao contrário, nenhuma das amostras [VM(2-360), VM(4-360), VM(2-560) e VM(4-560)] apresentou dissolução superior a 40% ao final do ensaio. Os perfis de dissolução na Figura 10, de forma geral, apontam certa piora no desempenho quanto à dissolução da VAL (porcentuais de fármaco dissolvido em 60 minutos, Q_{60min}, inferiores; p<0,05), após a moagem nas condições estudadas, em relação à VAL-MP.

Os perfis de dissolução das DS 1:1 (m/m) VAL:HPMC(I), VAL:alginato de sódio(I) e VAL:manitol(I), obtidas por comoagem a 360 rpm, durante 2 horas são apresentado na Figura 11.

Figura 11 – Perfis de dissolução da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das dispersões sólidas (DS) 1:1 (m/m) VAL:HPMC(I), VAL:alginato de sódio(I) e VAL:manitol(I), obtidas por comoagem a 360 rpm, durante 2 horas.



A VAL-MP apresentou maior Q_{60min} que todas as DS mostradas na Figura 11 (p<0.05). O perfil de dissolução da DS VAL:manitol(I) foi o mais próximo ao obtido para a VAL-MP, enquanto que as DS VAL:HPMC(I) e VAL:alginato de sódio(I) mostraram desempenhos inferiores (menores valores de Q_{60min} , p<0,05) em relação ao fármaco puro, sendo o pior resultado obtido com o alginato de sódio. Ao final do ensaio de dissolução, observou-se que houve intumescimento da HPMC e do alginato de sódio no interior das cápsulas contendo as DS, ocorrendo formação de gel que, provavelmente, dificultou a penetração da água, prejudicando a liberação do fármaco. O baixo desempenho do alginato de sódio como carreador em DS de VAL foi o critério de exclusão do polímero do estudo, a partir da triagem realizada.

Novas formulações de DS de VAL contendo manitol ou HPMC como carreadores foram preparadas, variando-se a proporção fármaco-carreador e o tempo de moagem, para verificar a influência desses fatores sobre o perfil de dissolução do fármaco. Os perfis de dissolução das DS VAL:HPMC(IIa-c) e VAL:Manitol(IIa-c) são apresentados nas Figura 12 e Figura 13, respectivamente.

Figura 12 – Perfis de dissolução da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das dispersões sólidas (DS) VAL:HPMC(I) e VAL:HMPC(IIa-c), obtidas com diferentes proporções fármaco:carreador (1:1 ou 1:3 m/m) e diferentes tempos de moagem (2 ou 4 horas), a 360 rpm.



Todas as DS obtidas com o carreador HPMC [VAL:HPMC(I) e VAL:HPMC(IIac)], empregando diferentes proporções fármaco:carreador (1:1 ou 1:3 m/m) e diferentes tempos de moagem (2 ou 4 horas), apresentaram perfis de dissolução inferiores ao da VAL-MP (menores valores de Q_{60min} , p<0,05), mostrando que alterar a proporção fármaco-HPMC e/ou o tempo de moagem não resultou na obtenção de DS de VAL com perfis favoráveis de dissolução do fármaco. Dessa forma, o estudo de DS de VAL com o carreador HPMC foi interrompido. Figura 13 – Perfis de dissolução da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das dispersões sólidas (DS) VAL:manitol(I) e VAL:manitol(IIa-c), obtidas com diferentes proporções fármaco:carreador (1:1 ou 1:3 m/m) e diferentes tempos de moagem (2 ou 4 horas), a 360 rpm.



Por outro lado, as DS VAL:manitol 1:3 m/m, obtidas com 2 ou 4 horas de moagem, apresentaram aumento bastante expressivo no perfil de dissolução (Figura 13), em relação à VAL-MP, com maiores valores de Q_{60min}, (p<0,001), sendo o melhor resultado observado para a DS preparada com menor tempo de moagem. Sendo assim, a partir da triagem realizada, o manitol foi selecionado como carreador para dar continuidade ao estudo de viabilidade da aplicação da técnica de DS, associada a um processo de comoagem, visando melhorar o perfil de dissolução da VAL.

6.4 CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS (DS) E DAS MISTURAS FÍSICAS (MF) DE VALSARTANA E MANITOL

6.4.1 Influência da proporção VAL:manitol e das condições de moagem sobre o perfil de dissolução do fármaco

A partir da seleção do manitol no estudo de triagem do carreador, decidiu-se avaliar a influência dos fatores proporção VAL:manitol e das condições de moagem (tempo e velocidade) sobre a dissolução do fármaco, por meio de um delineamento experimental 2³ com 3 pontos centrais, o que originou as formulações DS1 a DS11.

Inicialmente, as DS1 a DS11 foram submetidas ao doseamento, sendo os resultados apresentados na Tabela 10.

Amostra	Teor de VAL (%)*
DS1	96,83 ± 2,33
DS2	94,14 ± 0,58
DS3	98,14 ± 2,60
DS4	92,48 ± 0,79
DS5	95,57 ± 1,53
DS6	94,52 ± 0,54
DS7	99,62 ± 3,37
DS8	91,81 ± 0,85
DS9	91,39 ± 076
DS10	90,56 ± 4,25
DS11	87,44 ± 4,23
*Média ± desvio pa	drão (DP)

Tabela 10 – Teor de valsartana (VAL) nas dispersões sólidas DS1 a DS11.

Todas as formulações apresentaram teor de substância ativa entre 87,44 e 99,62% (Tabela 10), sendo consideradas adequadas para o estudo de dissolução, cujos resultados são apresentados na Figura 14.



Figura 14 – Perfis de dissolução da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das dispersões sólidas DS1 a DS11, obtidas com diferentes proporções VAL:manitol (1:1, 1:2 ou 1:3 m/m) e diferentes condições de moagem (2, 3 ou 4 horas; 360, 460 ou 560 rpm).

A análise fatorial gerou um gráfico de superfície de reposta (Figura 15), que mostra que o principal fator influenciando o percentual de fármaco dissolvido em 60 minutos (Q_{60min}) foi a proporção VAL:manitol. O modelo significativo (p<0,001) inclui os fatores principais e a interação entre a proporção VAL:manitol e o tempo de moagem, com a falta de ajuste sendo não significativa (p=0,1682). A significância do modelo foi observada tanto considerando os termos centrais, quanto sem eles. O valor de R² predito (0,7509) é razoavelmente próximo ao R² ajustado (0,8815). O modelo mostrou-se adequado para estimar os efeitos no campo experimental considerado.

Figura 15 – Gráficos de superfície de resposta com a influência dos fatores proporção fármaco:carreador e velocidade de moagem sobre o percentual de fármaco dissolvido em 60 minutos (Q_{60min}) a partir de dispersões sólidas (DS) de valsartana (VAL) e manitol, obtidas por comoagem. (a) Velocidade de moagem de 360 rpm. (b) Velocidade de moagem de 560 rpm.



A Equação 1 corresponde à equação final em termos dos fatores reais para o modelo significativo. Na equação pode-se observar que os efeitos dos fatores principais são positivos, ou seja, quanto maior o nível dos fatores (proporção VAL:manitol 1:3, tempo de moagem de 4 horas e velocidade de moagem de 560 rpm), maior a resposta obtida (Q_{60min}), no campo experimental estudado. Por outro lado, o efeito do fator da interação entre a proporção VAL:manitol e o tempo de moagem foi negativo, isto é, se o nível superior da proporção fármaco:carreador for escolhido, o tempo de moagem deve ser o menor, para otimizar os resultados de Q_{60min} .

$$Q_{60min} = +67,56 + 19,91A + 0,64B + 1,14C - 1,86AB$$
 \therefore Equação 1

Com auxílio do gráfico de Pareto (Figura 16) pode-se visualizar os efeitos padronizados para cada fator.
Figura 16 – Gráfico de Pareto do modelo obtido a partir do delineamento 2^3 realizado para avaliar a influência da proporção fármaco:carreador e da velocidade de moagem sobre o percentual de fármaco dissolvido em 60 minutos (Q_{60min}) de dispersões sólidas (DS) de valsartana (VAL) e manitol, obtidas por comoagem.



O comprimento das barras no gráfico de Pareto corresponde ao efeito padronizado para cada fator. Efeitos que excedam as linhas horizontais são estatisticamente significativos. A magnitude do efeito da proporção VAL:manitol é bastante superior (p<0,001) ao efeito dos outros termos da equação, indicando que a variação deste fator governou as diferenças encontradas nos valores de Q_{60min} obtidos para as DS. Os fatores tempo e velocidade de moagem e a interação entre a proporção VAL:manitol e o tempo de moagem não produziram efeitos significativos sobre Q_{60min} (p>0,05).

As DS1, DS3, DS5 e DS7, todas com proporção VAL:manitol 1:1 (m/m), obtidas com velocidades e tempos de moagem distintos, apresentaram perfis de dissolução semelhantes (Figura 14) e iguais valores de Q_{60min} (p>0,05) em relação à VAL-MP. Isso demonstra que, para a proporção 1:1 (m/m), nas condições testadas, o processo de comoagem com manitol não influenciou a dissolução da VAL.

Todas as DS VAL:manitol com proporção 1:2 ou 1:3 (m/m) apresentaram perfis de dissolução superiores (Figura 14) e maiores valores de Q_{60min} (p<0,001) em relação à VAL-MP, mostrando que nessas proporções as DS VAL:manitol obtidas foram eficientes em melhorar as taxas de dissolução da VAL.

Os melhores resultados de dissolução foram atingidos para as formulações DS2 (2h; 360 rpm) e DS8 (4h; 560 rpm), ambas contendo VAL:manitol 1:3 (m/m), com uma liberação aproximada de 90% do fármaco, em 60 minutos. Os valores de Q_{60min} das DS2 e DS8 não apresentaram diferença significativa entre si (p>0,05) e foram superiores em relação a todas as outras DS (p<0,01) apresentadas na Figura 14.

As DS9, DS10 e DS11 exibiram perfis de dissolução muito semelhantes entre si (Figura 14) e iguais valores de Q_{60min} (p>0,05), o que era esperado por se tratarem de réplicas da formulação VAL:manitol 1:2 m/m; 3h; 460 rpm, correspondentes aos pontos centrais dos fatores no delineamento experimental.

As DS4 (4h; 360 rpm) e DS6 (2h; 560 rpm) não apresentaram diferença significativa nos valores de Q_{60min} entre si, os quais foram semelhantes aos das DS9, DS10 e DS11 (p>0,05), embora as primeiras contivessem VAL:manitol 1:3 (m/m), reforçando a contribuição do fator proporção fármaco:carreador, que mesmo em um nível intermediário [VAL:manitol 1:2 (m/m)] já impacta a dissolução, além do efeito das combinações específicas dos fatores e níveis.

Ao constatar a melhora do perfil de dissolução de um fármaco a partir de uma DS é imprescindível verificar se o efeito foi resultado da obtenção da DS em si (uso de um carreador específico associado ao fármaco e de um processo de obtenção da DS) ou se o desempenho observado foi devido à mera presença do carreador. Para tanto é necessário comparar os perfis de dissolução de DS aos obtidos para misturas físicas [MF] (simples misturas entre o fármaco e o carreador) de mesma composição quali-quantitativa, não tendo sido submetidas ao processo de comoagem. Neste estudo, com a finalidade de racionalizar o número de experimentos de dissolução, apenas as proporções VAL:Manitol 1:1 e 1:3 (m/m) foram testadas nas MF. Os perfis de dissolução das MF1:1 e MF1:3 são apresentados na Figura 17.

Figura 17 – Perfis de dissolução da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das misturas físicas (MF) VAL:manitol MF1:1 e MF1:3, obtidas com proporção fármaco:carreador de 1:1 ou 1:3 (m/m).



As MF1:1 e MF1:3 promoveram a melhora no perfil de dissolução da VAL (Figura 17), apresentando valores superiores de Q_{60min} (p<0,001) em comparação com a VAL-MP. O resultado de Q_{60min} da MF 1:3 foi equivalente aos obtidos para a DS2 e a DS8 (p>0,05). Os desempenhos de MF1:1 e MF1:3 demonstram que a simples associação da VAL com o manitol exerce efeito de elevada magnitude sobre a taxa de dissolução do fármaco, e pode ser suficiente para aprimorar tal característica, desde que uma adequada razão fármaco:excipiente seja utilizada.

6.4.2 Caracterização no estado sólido

6.4.2.1 Caracterização da valsartana (VAL)

No contexto da pesquisa e desenvolvimento, na indústria farmacêutica, a caracterização físico-química de fármacos é imprescindível para definir estratégias possíveis para a melhora de propriedades tais como a solubilidade, a permeabilidade e a estabilidade; para selecionar excipientes apropriados; e para estabelecer condições adequadas de processamento, visando à concepção racional

da formulação e da forma farmacêutica final. Entre as técnicas analíticas empregadas para caracterizar os fármacos, estão a microscopia eletrônica de varredura (MEV), a difratometria de raios-X (DRX), a calorimetria exploratória diferencial (DSC) e a espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier [FTIR] (BHARATE e VISHWAKARMA, 2013). Os resultados de MEV, DRX, DSC e FTIR, obtidos para a VAL-MP e para a VAL submetida a diferentes condições de moagem, são apresentados nas Figura 18 a Figura 26.

6.4.2.1.1 Microscopia eletrônica de varredura

A MEV permite uma descrição da aparência externa das partículas de um sólido, fornecendo imagens excelentes dos detalhes da superfície do material (BRITTAIN *et al.*, 1991). As imagens obtidas para a VAL-MP e a VAL submetida a diferentes condições de moagem [VM(2-360), a VM(4-360), a VM(2-560) e a VM(4-560)] sugerem que houve aglomeração das partículas, com aumento de granulometria, induzida pelo processo de moagem (Figura 18).

Figura 18 – Fotografias da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das amostras de valsartana moída (VM) sob diferentes condições (2 ou 4 horas; 360 ou 560 rpm), obtidas por microscopia eletrônica de varredura (aumento de 50 x).



6.4.2.1.2 Difração de raios X (DRX)

A DRX é uma técnica específica para a caracterização da estrutura cristalina de substâncias no estado sólido, estando o padrão de difração relacionado à composição química e ao ordenamento cristalino das moléculas no cristal (CUFFINI; PITALUGA JUNIOR; TOMBARI, 2011). Dentre as amostras moídas de VAL, apenas

a VM(2-360) e a VM(4-560), correspondentes à condição mais amena e a mais drástica de moagem, foram selecionadas para a caracterização por DRX, visando racionalizar o número de experimentos, considerando-se que os resultados podem ser extrapolados para as amostras obtidas em condições distintas de moagem, dentro do campo experimental.

Os padrões de DRX (Figura 19) da VAL-MP, da VM(2-360) e da VM(4-560) sugerem a natureza amorfa das amostras, evidenciada pela presença de halo amorfo nos difratogramas. No entanto, os padrões de difração obtidos para as duas amostras de VAL moída (os quais foram semelhantes entre si) mostraram-se diferentes do padrão de difração da matéria-prima original.



Figura 19 – Difratogramas da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das amostras de valsartana moída (VM) sob diferentes condições (2 ou 4 horas; 360 ou 560 rpm).

Um estudo recente (SKOTNICKI *et al.*, 2016) reportou que a VAL apresenta um fenômeno denominado poliamorfismo, que é a existência de duas ou mais formas amorfas distintas do mesmo composto. Enquanto a ocorrência de polimorfismo (existência de duas ou mais formas cristalinas de um composto) e o seu impacto nas propriedades físico-químicas de fármacos são bem documentados, o poliamorfismo é ainda pouco caracterizado na área farmacêutica.

Skotnicki e colaboradores (2016) descreveram duas formas amorfas da VAL, denominadas AR (forma comercial) e AM (obtida em laboratório). Segundo os autores, a forma AR, embora amorfa, caracteriza-se por apresentar um nível expressivamente maior de arranjo estrutural em relação à AM. No difratograma da forma AR, os autores descrevem um pico largo em torno de $2\theta = 14,4^{\circ}$ e um pico mais nítido, bastante pequeno, em torno de $2\theta = 17,3^{\circ}$. O pico de difração em $2\theta ~ 14^{\circ}$ é bastaste reduzido para a forma AM em relação à AR. No difratograma da forma AM, a posição do pico máximo ocorre em $2\theta = 20,8^{\circ}$, enquanto ocorre em $2\theta = 22,3^{\circ}$ no da forma AR (SKOTNICKI *et al.*, 2013; SKOTNICKI *et al.*, 2016).

Por outro lado, Guinet e colaboradores (2017) contestam a tese do poliamorfismo, afirmando que a forma AR da VAL não é amorfa e sim uma mesofase cristalina. Os difratogramas apresentados por Guinet *et al.* (2017) comparando a forma AR e a forma G (equivalente à AM) são muito semelhantes aos obtidos por Skotnicki *et al.* (2013; 2016). No entanto, os autores do artigo mais recente defendem que o pico em $2\theta = 17,7^{\circ}$ é indicativo de um ordenamento de longo alcance, que caracteriza a ocorrência de um estado nano-cristalino na forma AR, e que esse mesmo pico em $2\theta = 17,7^{\circ}$ não ocorre no difratograma da forma G por ela ser amorfa.

Neste trabalho, os difratogramas mostram que houve deslocamento do pico máximo em $2\theta = 21,8^{\circ}$ para 20,3° (identificado com a letra "c" na Figura 19), desaparecimento do pico em $2\theta \sim 17^{\circ}$ (letra "b") e redução na intensidade do pico em $2\theta \sim 14^{\circ}$ (letra "a") para a VAL moída [VM(2-360) e VM(4-560)] em relação à VAL-MP. Isso evidencia que houve transição da VAL-MP de uma forma mais ordenada (amorfa, de acordo com Skotnick *et al.*, 2016 ou nanocristalina, segundo Guinet *et al.*, 2017) para outra com menor ordenamento molecular (amorfa), decorrente da ativação mecânica durante o processo de moagem. Esses achados são inéditos, uma vez que, enquanto nos referidos trabalhos a forma amorfa (AM ou G) foi obtida por aquecimento acima de 100 °C, no presente estudo essa forma foi obtida por moagem, cuja temperatura ao final do processo não superou 50,5 °C.

Não foi objetivo deste trabalho confirmar se a forma AR da VAL é amorfa ou uma mesofase cristalina. O consenso na literatura até o momento é que a forma AR

é mais ordenada que a forma AM (G), a qual é amorfa. Esse consenso foi adotado para a discussão dos resultados de DSC e FTIR, nesta dissertação, sendo os trabalhos de Skotnick e colaboradores (2013; 2014; 2016) tomados como referências, uma vez que Guinet *et al.* (2017) não apresentam as referidas análises.

6.4.2.1.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A DSC é uma técnica termoanalítica empregada na área farmacêutica para a caracterização térmica de amostras, com diferentes finalidades, por exemplo, a determinação do grau de pureza, o estudo de compatibilidade fármaco-excipiente e a identificação de polimorfismo (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Skotnicki *et al.* (2013) submeteram a forma AR da VAL à análise de DSC, utilizando diferentes programas de temperatura. No programa 1, a amostra foi submetida a um primeiro aquecimento de 25 a 140 °C (10 °C/min⁻¹), então foi resfriada até a temperatura ambiente (10 °C/min⁻¹) e novamente aquecida até 140 °C (10 °C/min⁻¹). No programa 2, a amostra foi aquecida da temperatura ambiente até 90 °C (10 °C/min⁻¹), resfriada até 25 °C (10 °C/min⁻¹) e reaquecida até 140 °C (10 °C/min⁻¹).

No primeiro aquecimento do programa 1, os autores observaram dois picos endotérmicos, o primeiro na faixa de 60-90 °C, correspondente à perda de água, e o segundo com máximo em 100,6 °C, atribuído a uma transição vítrea com elevado pico de relaxação entálpica, sobreposto à mudança na capacidade calorífica (SKOTNICKI *et al.*, 2013).

No presente trabalho (Figura 20), no primeiro aquecimento do programa 1, a VAL-MP exibiu dois picos endotérmicos, o primeiro na faixa de 85-100 °C e o segundo entre 100-109 °C, este último correspondente ao evento descrito por Skotnicki *et al.* (2013) envolvendo uma transição vítrea. No entanto, o primeiro evento observado na curva DSC (Programa 1), neste trabalho, ocorreu em uma faixa um pouco mais elevada de temperatura, em relação ao relatado pelos referidos autores.

Figura 20 – Curva DSC da valsartana matéria-prima (VAL-MP) com estágios de aquecimento e resfriamento (Programa 1).



Um novo experimento foi realizado, neste trabalho, submetendo a VAL-MP à dessecação em estufa (50 °C, 12 horas), originando a VAL-dessecada, e depois expondo a mesma amostra a um ambiente com temperatura de 21 °C e umidade relativa do ar de 73%, durante 24 horas, originando a VAL-umedecida. As curvas DSC dessas amostras são exibidas na Figura 21.

Figura 21 – Curvas DSC da valsartana matéria-prima (VAL-MP), da VAL-dessecada e da VAL-umedecida.



A curva DSC (Figura 21) da VAL-dessecada exibiu apenas o evento endotérmico correspondente à VAL, enquanto que a VAL-umedecida apresentou os dois picos endotérmicos observados para a VAL-MP, confirmando que o primeiro evento observado na curva DSC durante o primeiro aquecimento do programa 1 (Figura 20) corresponde à perda de água.

No segundo aquecimento do programa 1, a curva DSC descrita por Skotnicki *et al.* (2013) exibe um evento de transição vítrea em torno de 74 °C (midpoint), sem a presença evidente de um evento endotérmico de relaxação estrutural como no primeiro aquecimento, caracterizando a obtenção da forma amorfa AM da VAL, ocorrida devido ao primeiro aquecimento da forma AR até 140 °C. No presente estudo, observou-se o referido evento em 76,84 °C (midpoint) (Figura 20), demonstrando que a forma AM foi obtida a partir do aquecimento da VAL-MP no ensaio de DSC, de forma análoga ao relatado na literatura.

A curva DSC descrita por Skotnicki *et al.* (2013) para o programa 2 apresentou o evento endotérmico de evaporação da água no primeiro aquecimento, realizado até 90 °C, e apenas o evento assumido pelos autores como envolvendo uma transição vítrea, no segundo aquecimento, realizado até 140 °C. O mesmo

comportamento foi observado neste estudo para a VAL-MP, como demonstrado na Figura 22.



Figura 22 – Curva DSC da valsartana matéria-prima (VAL-MP) com estágios de aquecimento e resfriamento (Programa 2).

As semelhanças observadas entre os resultados das análises de DRX e DSC obtidos para a VAL-MP, no presente trabalho, e aqueles relatados em Skotnicki *et al.* (2013) e Skotnicki (2014) confirmam que a VAL-MP corresponde à forma AR descrita na literatura, e que é convertida à forma AM (ou G, segundo Guinet *et al.*, 2017) quando submetida ao aquecimento acima de 100 °C no DSC.

Amostras de VAL submetidas à moagem sob diferentes condições foram também analisadas por DSC. As curvas DSC (Figura 23) das VM(2-360), VM(4-360), VM(2-560) e VM(4-560) revelam alteração do comportamento térmico em relação à VAL-MP. Depois de submetido à moagem, sob diferentes condições (2 ou 4 horas; 360 ou 560 rpm), o fármaco apresentou um evento endotérmico com máximos entre 61,20 °C [para VM(4-560)] e 68,02 °C [para VM(2-360)]. Esse evento se refere a uma transição vítrea com elevado pico de relaxação entálpica, sobreposto à mudança na capacidade calorífica, ocorrendo em temperaturas inferiores ao evento (100-109 °C) observado para a VAL-MP. O comportamento térmico das amostras de

VAL moídas confirmam os dados de DRX, demonstrando que o processo de moagem levou à transição da VAL-MP (forma AR) para a forma amorfa AM (ou G).



Figura 23 – Curvas DSC da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das amostras de valsartana moída (VM) sob diferentes condições (2 ou 4 horas; 360 ou 560 rpm).

Skotnicki et al. (2013) propuseram que a intensidade da recuperação entálpica, observada na curva DSC da forma AR (considerada amorfa pelos mencionados autores), se deve a algum nível de arranjo nas partículas da VAL, influenciado pelo armazenamento do produto à temperatura ambiente e pela presenca de água adsorvida. De fato, fármacos amorfos, guando armazenados em temperaturas abaixo da temperatura de transição vítrea, estão sujeitos a efeitos de envelhecimento físico relacionados à diminuição da mobilidade molecular global, que podem influenciar as propriedades do material (BHATTACHARYA е SURYANARAYANAN, 2009). Sendo assim, Skotnicki et al. (2013) mantiveram amostras de VAL (forma AM) a 45 °C por diferentes intervalos de tempo (0-6 horas) e, então, as submeteram à análise de DSC, observando um aumento de intensidade do pico de relaxação entálpica proporcional ao aumento do tempo do tratamento térmico prévio das amostras. Ou seja, quanto maior o tempo de envelhecimento da amostra, maior o nível de arranjo molecular, e maior o pico de relaxação entálpica sobreposto à transição vítrea na curva DSC.

Ramos e Diogo (2017) estudaram o comportamento térmico e a mobilidade molecular da VAL no estado vítreo. Os autores relataram que, ao submeter a VAL (forma AR, por eles considerada amorfa) a uma rampa de aquecimento na faixa -80 a 150 °C (com estágios de aquecimento e resfriamento), observaram os mesmos eventos térmicos descritos por Skotnicki e colaboradores (2013; 2015; e 2016) na faixa de 60 a 100 °C. Com base nos achados, concluíram que a amostra AR apresentava-se altamente envelhecida e plasticificada devido à presença de umidade.

Fármacos sólidos amorfos absorvem umidade do ambiente espontaneamente. A água adsorvida, frequentemente, age como um plastificante, causando aumento na mobilidade molecular global e redução da temperatura de transição vítrea em relação ao material seco (HANCOCK e ZOGRAFI, 1994; BHATTACHARYA e SURYANARAYANAN, 2009).

Novos experimentos (Figura 24 e Figura 25) foram realizados, neste estudo, para avaliar as influências do tempo de armazenamento e da presença de água adsorvida na amostra sobre a temperatura de transição vítrea da VAL moída. As amostras VM(2-360) e VM(4-560), correspondentes às condições mais amena e mais drástica de moagem, foram analisadas sob diferentes condições: (1) imediatamente após o preparo; (2) imediatamente após a dessecação por 12h a 50 °C [originando VM(2-360) e VM(4-560) dessecadas]; (3) imediatamente após a exposição direta das amostras dessecadas ao ambiente (21 °C; 80% UR), durante 12 horas [originando VM(2-360) e VM(4-560) umedecidas]; (4) 1 mês após o armazenamento em dessecador das amostras dessecadas e umedecidas.

Figura 24 – Curvas DSC da VM(2-360) [valsartana moída por 2 horas a 360 rpm], obtidas para a amostra imediatamente após o preparo e depois de submetida a dessecação (12h a 50 °C) e ao umedecimento (21 °C; 80% UR), bem como após 1 mês de armazenamento em dessecador.



Figura 25 – Curvas DSC da VM(4-560) [valsartana moída por 4 horas a 560 rpm], obtidas para a amostra imediatamente após o preparo e depois de submetida a dessecação (12h a 50 °C) e ao umedecimento (21 °C; 80% UR), bem como após 1 mês de armazenamento em dessecador.



Para ambas as amostras observou-se o mesmo comportamento térmico, nas curvas DSC (Figuras 24 e 25): a dessecação por 12 horas [VM(2-360) e VM(4-560) dessecadas] fez surgir um pico endotérmico de relaxação entálpica evidente, sobreposto à transição vítrea, em temperatura superior à transição vítrea observada para as amostras analisadas logo após o preparo por moagem. O surgimento do evento de relaxação estrutural ocorreu devido ao envelhecimento físico por 12 horas, que levou a um maior ordenamento e a uma menor mobilidade molecular global nas amostras. O efeito do envelhecimento foi corroborado quando as amostras dessecadas foram analisadas após 1 mês de armazenamento, uma vez que houve aumento de intensidade do pico de relaxação entálpica, em relação ao observado nas curvas DSC obtidas imediatamente após a dessecação das amostras.

Nas Figuras 24 e 25, pode-se também observar o efeito plastificante da água em ambas as amostras [VM(2-360) e VM(4-560) umedecidas], que causou redução da temperatura de transição vítrea em relação às respectivas amostras dessecadas. Adicionalmente, o armazenamento das VM(2-360) e VM(4-560) umedecidas em dessecador por 1 mês levou ao deslocamento da transição vítrea para temperaturas

superiores e ao aumento de intensidade do pico de relaxação entálpica, mais uma vez demonstrando o efeito do envelhecimento físico sobre o comportamento térmico das amostras. Esses achados são condizentes com os relatos de Skotnicki *et al.* (2013) e Ramos e Diogo (2017), e são evidencias adicionais da natureza amorfa dessas amostras.

6.4.2.1.4 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A análise espectroscópica de infravermelho fornece informações sobre ligações químicas, grupos funcionais, presença ou ausência de alterações na estrutura cristalina de um composto (KAROLEWICZ *et al.*, 2012). Os espectros de FTIR da VAL-MP, da VM(2-360) e da VM(4-560) são apresentados na Figura 26. Apenas as amostras de VAL moídas correspondentes à condição mais amena (2 horas, 360 rpm) e à mais drástica (4 horas, 560 rpm) de moagem foram analisadas por FTIR, visando racionalizar o número de experimentos.





O espectro de FTIR da VAL-MP (Figura 26) apresentou correspondência com a literatura, destacando-se as bandas características em 1738,5 cm⁻¹ (estiramento da carbonila da carboxila) e 1605 cm⁻¹ [estiramento da carbonila da amida] (HA *et al.*, 2011). A banda em 1605 cm⁻¹ sofreu deslocamento para números de onda mais elevados [1616 cm⁻¹ e 1611 cm⁻¹, respectivamente para VM(2-360) e para VM(4-560)] quando a VAL foi submetida à moagem. Este deslocamento da banda de absorção do grupo carbonila de amida foi também relatado por Skotnicki *et al.* (2016), e confirma a transição da VAL-MP da forma mais ordenada (AR) para outra menos ordenada (AM ou G), em função da moagem.

6.4.2.2 Caracterização do manitol

Na área farmacêutica, os efeitos relacionados ao polimorfismo, ao hábito cristalino, à área de superfície e à distribuição de tamanho de partícula não se limitam aos fármacos, mas podem ocorrer também para os excipientes empregados nas formulações. De fato, as propriedades físicas dos excipientes podem desempenhar um papel chave tanto na manufaturabilidade da formulação, quanto na dissolução e na biodisponibilidade do fármaco (CARES-PACHECO *et al.*, 2014). Sendo assim, o manitol, excipiente selecionado para a formulação das DS de VAL, foi submetido à caracterização pelas técnicas de MEV, DRX, DSC e FTIR, como mostram as Figura 27 a Figura 30.

A micrografia do manitol matéria-prima (manitol-MP) revelou partículas cristalinas em forma de prisma (Figura 27). O pico de fusão na curva DSC (Figura 28) e o padrão de DRX (Figura 29) do manitol evidenciaram a natureza altamente cristalina da amostra. A curva DSC (T_{onset} = 166,12 °C; T_{peak} = 168,12 °C), o difratograma (reflexões características em 20 de 10,5°, 14,7°, 16,5°, 18,8°, 20,5° e 23,4°) e o espectro de FTIR do manitol-MP (Figura 30), em comparação com resultados apresentados na literatura (CARES-PACHECO *et al.*, 2014; HAN *et al.*, 2017; SMITH *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2015), mostraram-se compatíveis com a forma polimórfica β do excipiente.

Figura 27 – Micrografia (aumento de 50 x) do manitol matéria-prima (manitol-MP) obtida por microscopia eletrônica de varredura.



Figura 28 – Curva DSC do manitol matéria-prima (manitol-MP).



Figura 29 – Difratogramas do manitol matéria-prima (manitol-MP) e do manitol submetido a diferentes condições de moagem (2 ou 4 horas; 360 ou 560 rpm).



Figura 30 – Espectros de FTIR do manitol matéria-prima (manitol-MP) e do manitol submetido a diferentes condições de moagem (2 ou 4 horas; 360 ou 560 rpm).



O manitol matéria-prima (manitol-MP) foi, isoladamente, submetido às condições de moagem empregadas na preparação das DS VAL-manitol (2 horas; 360 rpm e 4 horas; 560 rpm), visando determinar se o processo de moagem poderia causar a transição polimórfica do carreador. Não houve alterações no padrão de

DRX (Figura 29) e no espectro de FTIR (Figura 30) do manitol submetido à moagem, mostrando que a ativação mecânica em moinho de esferas, nas condições testadas, não causou alteração na forma cristalina da amostra. A redução de intensidade das reflexões características no difratograma do manitol após a moagem (Figura 29) indicou que o processo causou a diminuição no grau de cristalinidade do material ou pode ter ocorrido devido ao efeito de orientação preferencial.

6.4.2.3 Caracterização das dispersões sólidas (DS) e das misturas físicas (MF)

A MEV, a DRX, a DSC e a FTIR são técnicas amplamente utilizadas para a caracterização de DS (KAROLEWICZ *et al.*, 2012; GURUNATH *et al.*, 2013; VO; PARK; LEE, 2013). Os resultados obtidos pelo emprego desses métodos para as DS1 a DS9 são apresentados nas Figura 31 a Figura 34. As DS10 e DS11 não foram caracterizadas, uma vez que eram réplicas da DS9 no delineamento experimental.

A MEV é uma técnica importante para a avaliação qualitativa de DS em termos de tamanho de partícula, morfologia, porosidade e presença de formas cristalinas (KAROLEWICZ *et al.*, 2012). As micrografias obtidas para as DS1 a DS9 são apresentadas na Figura 31. Os resultados sugerem que a moagem causou a redução de tamanho das partículas da VAL e a aglomeração das partículas do fármaco e do carreador nas DS. Não foram evidenciados outros achados importantes nas microscopias das amostras.

Figura 31 – Micrografias (aumento de 50x) da valsartana matéria-prima (VAL-MP) e das dispersões sólidas DS1 a DS9, obtidas com diferentes proporções VAL:manitol (1:1, 1:2 ou 1:3 m/m) e diferentes condições de moagem (2, 3 ou 4 horas; 360, 460 ou 560 rpm).



A DRXP é o método mais amplamente utilizado para identificar e caracterizar o estado cristalino de fármacos em DS. Tendo em vista a especificidade dos padrões de difração característicos das substâncias, a cristalinidade do fármaco pode ser identificada separadamente da cristalinidade do carreador, permitindo a diferenciação entre o estado cristalino ou o estado amorfo do fármaco na DS (VO; PARK; LEE, 2013).

A obtenção dos difratogramas da DS2, da DS8 e da MF1:3 foi priorizada, uma vez que essas foram as formulações com melhor desempenho no estudo de dissolução. Os difratogramas dessas amostras são apresentados na Figura 32.

Figura 32 – Difratogramas do manitol matéria-prima (manitol-MP), das dispersões sólidas de valsartana:manitol obtidas por comoagem [DS2 (1:3 m/m, 2h, 360 rpm) e DS8 (1:3 m/m, 4h, 560 rpm)] e da mistura física correspondente (MF 1:3).



O padrão de DRXP da MF1:3 foi semelhante ao apresentado pelo manitol (matéria-prima), conforme esperado, uma vez que este era o componente em maior quantidade na amostra. A menor intensidade das reflexões observada para as DS2 e DS8, em comparação com a MF1:3 (mesma proporção fármaco:carreador), sugere a amorfização de parte do manitol presente nessas DS (Figura 32).

A DS2 (moagem de 2 horas / 360 rpm) e a DS8 (moagem de 4 horas / 560 rpm) apresentaram padrões de difração distintos entre si (Figura 32), sendo que o resultado da DS2 foi semelhante ao obtido para o manitol submetido à moagem (Figura 29), porém com reflexões de menor intensidade, devido à menor quantidade de manitol na amostra, em decorrência da presença da VAL. Esse resultado indica

que a DS2 continha a mesma forma polimórfica (β) do manitol após submetido à moagem e do manitol-MP.

Por outro lado, a DS8, preparada em condições mais drásticas de moagem (4 horas / 560 rpm), apresentou um padrão de DRXP diferente em relação ao manitol moído nas mesmas condições (Figura 29), indicando a presença de um polimorfo distinto. Em comparação com difratogramas da literatura (BURGUER *et al.*, 2000; CARES-PACHECO *et al.*, 2014), ficou caracterizada a presença do polimorfo α do manitol na DS8. Esse resultado sugere que a comoagem com a VAL em condições superiores de tempo e de velocidade, em relação à DS2, determinou o surgimento do polimorfo α na DS8, o que pode indicar a ocorrência de interação fármaco-carreador nessa amostra.

No estudo de DS, a FTIR pode ser usada para investigar a existência de interações intermoleculares entre fármacos e carreadores (VO; PARK; LEE, 2013). A natureza e a extensão de interações fármaco-fármaco ou fármaco-carreador podem ser avaliadas por esta técnica. Alterações no espectro de IV das DS, como surgimento de novas bandas, alargamento, deslocamento ou alteração de intensidade de bandas existentes, em comparação aos espectros dos componentes individuais, indicam interações entre os grupos funcionais das moléculas presentes (KAROLEWICZ *et al.*, 2012; GUO; SHALAEV; SMITH, 2013).

Os espectros de FTIR da DS2 e da DS8 são apresentados da Figura 33. A comparação dos espectros com dados da literatura (BURGUER *et al.*, 2000; CARES-PACHECO *et al.*, 2014) confirmou a presença do polimorfo β no manitol-MP e na DS2, e a presença do polimorfo α do manitol na DS8.

Figura 33 – Espectros de FTIR da valsartana matéria-prima (VAL-MP), do manitol matériaprima (manitol-MP) e das dispersões sólidas de valsartana:manitol obtidas por comoagem [DS2 (1:3 m/m, 2h, 360 rpm) e DS8 (1:3 m/m, 4h, 560 rpm)].



A Figura 33 mostra que as bandas em 1605 cm⁻¹ e em 1738,5 cm⁻¹, observadas no espectro da VAL-MP, sofreram deslocamento para números de onda mais elevados nos espectros da DS2 e da DS8, conforme foi observado para a VAL submetida a diferentes condições de moagem [VM(2-360) e VM(4-560)] no item 6.4.2.1.4, indicando a presença da forma amorfa AM da VAL nas DS. O quase desaparecimento da banda em 1616,5 cm⁻¹ no espectro da DS8 reforça a hipótese de interação fármaco-carreador nessa DS, o que resultou da maior ativação mecânica durante o processo de moagem, devido às condições de tempo e de velocidade superiores em relação às usadas para a obtenção da DS2.

A DSC é frequentemente utilizada para detectar a quantidade de material cristalino em DS (GURUNATH *et al.*, 2013). A endoterma de transição vítrea, a exoterma de cristalização e a endoterma de fusão podem ser usadas para calcular o grau de cristalinidade do fármaco na amostra. A ausência do pico de fusão do fármaco na curva DSC indica que o fármaco se apresenta amorfo na DS (VO; PARK; LEE, 2013).

As curvas DSC da MF 1:1 e da MF 1:3 [proporção VAL:manitol (m/m) de 1:1 e 1:3, respectivamente] (Figura 34) apresentaram dois picos endotérmicos. O primeiro (\cong 100 °C), de menor intensidade, corresponde ao evento de transição de fase

descrito para a VAL-MP no item 6.4.2.1.3. O segundo pico é relativo à fusão do manitol.

Figura 34 – Curvas DSC da valsartana matéria-prima (VAL-MP), do manitol matéria-prima (manitol-MP) e das misturas físicas MF 1:1 e MF 1:3 (proporções VAL:manitol de 1:1 e 1:3 m/m, respectivamente).



As curvas DSC das DS1 a DS9 são exibidas nos Anexos 1 a 9. Uma síntese dos resultados de DSC, obtidos para a VAL-MP, o manitol-MP, a VAL submetida a diferentes condições de moagem, a MF1:1, a MF1:3 e as DS1 a DS9, é apresentada na Tabela 11.

Tabela 11 – Eventos térmicos presentes nas curvas DSC da valsartana matéria-prima (VAL-MP), do manitol matéria-prima (manitol-MP), da valsartana moída (VM) sob diferentes condições (2 ou 4 horas; 360 ou 560 rpm), das misturas físicas MF1:1 e MF1:3 (VAL:manitol de 1:1 e 1:3 m/m, respectivamente) e das dispersões sólidas DS1 a DS9 (proporções VAL:manitol de 1:1, 1:2 ou 1:3 m/m), obtidas sob diferentes condições de moagem (2, 3 ou 4 horas; 360, 460 ou 560 rpm).

Amostra	T (°C) do 1° pico endotérmico T (°C) do 2° pico endotérmic		
VAL-MP	98,7	105,0	
Manitol-MP	-	170,0	
VM(2-360)	68,7	-	
VM(2-560)	64,7	-	
VM(4-360)	62,7	-	
VM(4-560)	59,3	-	
MF1:1	103,0	167,0	

MF1:3	101,0	167,0
DS1	64,7	166,0
DS2	-	166,0
DS3	61,3	165,0
DS4	-	166,0
DS5	63,3	165,0
DS6	-	165,0
DS7	60,7	165,0
DS8	-	167,0
DS9*	-	167,0

*DS9, DS10 e DS11 são réplicas da mesma formulação [VAL:manitol 1:2 (m/m) / 3h / 460 rpm], correspondentes aos pontos centrais dos fatores no delineamento experimental, portanto apenas a DS9 foi submetida à DSC.

As DS1 a DS9 apresentaram o evento de fusão característico do manitol em \cong 170 °C (Tabela 11). Um evento endotérmico foi apresentado pelas DS1, DS3, DS5 e DS7 (VAL:manitol 1:1 m/m), na mesma faixa de temperatura observada para a VAL após submetida à diferentes condições de moagem. Isso demonstra que a alteração no comportamento térmico observado para a VAL-MP em decorrência da moagem (item 6.4.2.1.3) ocorreu também para essas DS. No entanto, para as DS2, DS4, DS6, DS8 e DS9 não foram observados eventos térmicos provenientes do aquecimento da VAL durante a análise de DSC. Isso ocorreu em função da diluição pela presença do manitol [1:2 ou 1:3 (m/m)].

Da mesma forma que observado para a VAL moída, conforme discutido no item 6.4.2.1, os resultados de DSC e FTIR (Tabela 11 e Figura 33) indicam que houve transição da VAL da forma AR (presente na VAL-MP) para a forma AM (ou G) nas DS VAL-manitol. Uma implicação do fenômeno observado é que a forma AM (ou G) apresenta menor taxa de dissolução do que a forma AR (GUINET *et al.*, 2017; SKOTNICKI *et al.*, 2016).

6.5 RELAÇÃO ENTRE PERFIS DE DISSOLUÇÃO E PROPRIEDADES DO ESTADO SÓLIDO

Um mesmo fármaco ou excipiente farmacêutico pode existir em diferentes formas no estado sólido, tornando necessária a adequada caracterização e a compreensão das propriedades de estado sólido desses materiais para que se possa assegurar o desempenho consistente da formulação (ZHANG *et al.*, 2004).

Os sólidos cristalinos são aqueles nos quais átomos, íons ou moléculas apresentam um arranjo periódico, ou seja, que se repete regularmente nas três dimensões. Os sólidos amorfos não contêm ordenação espacial a longa distância, tendem a ser mais energéticos do que os cristalinos e, por isso, normalmente, apresentam propriedades físico-químicas distintas, como maior solubilidade e maior taxa de dissolução. Apesar de exibir propriedades de solubilidade e de dissolução inferiores, os fármacos cristalinos são mais frequentemente utilizados em formulações farmacêuticas porque os amorfos, geralmente, apresentam estabilidade física e química inferiores, com tendência à cristalização e à degradação (PRADO e ROCHA, 2015).

A ocorrência de várias formas cristalinas para um mesmo composto é denominada de polimorfismo. Sabe-se que as diferenças nas formas cristalinas de um fármaco influenciam as suas propriedades físicas, químicas e mecânicas. A existência de diferentes formas polimórficas (polimorfos) de fármacos e excipientes cristalinos é bem conhecida na área farmacêutica, porém a existência de formas poliamórficas (poliamorfos) de materiais farmacêuticos é ainda pouco documentada (HANCOCK; SHALAEV; SHAMBLIN, 2002; SKOTNICKI et al., 2016).

O poliamorfismo, isto é, a possível existência de dois estados amorfos distintos do mesmo material, separados por uma clara transição de fase, é um conceito intrigante. A ocorrência de poliamorfos verdadeiros parece ser bastante rara para os materiais farmacêuticos típicos. No entanto, o impacto significativo que o caráter amorfo pode ter sobre o desempenho do material e as oportunidades potenciais que podem surgir pela exploração de formas poliamórficas tornam o estudo do tema bastante relevante (HANCOCK; SHALAEV; SHAMBLIN, 2002).

No presente trabalho, avaliou-se a aplicabilidade de DS obtidas por comoagem com um carreador hidrofílico, em um moinho de esferas, para melhorar o perfil de dissolução do fármaco VAL. Conforme já discutido, as formulações DS2 e DS8 (condições de moagem de 2h/360 rpm e 4h/560 rpm, respectivamente) e a mistura física MF1:3, que continham a VAL associada ao carreador manitol, na proporção 1:3 (m/m), apresentaram o melhor desempenho no ensaio de dissolução (Figura 35).

Figura 35 – Perfis de dissolução das dispersões sólidas de valsartana:manitol obtidas por comoagem [DS2 (1:3 m/m, 2h, 360 rpm) e DS8 (1:3 m/m, 4h, 560 rpm)] e da mistura física correspondente (MF 1:3).



A caracterização do estado sólido demonstrou que a MF1:3 continha a VAL na forma AR (a mesma da matéria-prima utilizada na formulação), enquanto que a DS2 e a DS8 continham a forma AM do fármaco (originada a partir da AR por meio de uma transição de fase induzida pela moagem). Além disso, ficou demonstrado que a DS2 continha o polimorfo β do manitol (idêntico ao manitol empregado como matéria-prima), enquanto que na DS8 encontrou-se o polimorfo α , resultante da transição polimórfica do carreador, desencadeada pela comoagem com a VAL em condições mais drásticas de tempo e de velocidade, em comparação à DS2.

A VAL é um fármaco que apresenta características atípicas e controversas no estado sólido. Skotnicki e colaboradores (2016) caracterizaram a VAL matéria-prima (forma AR), disponível comercialmente, como sendo amorfa, e relataram a obtenção de uma segunda forma amorfa do fármaco (denominada AM), de menor ordenamento molecular, por aquecimento da forma AR acima de 100° C. Os autores descreveram esse fenômeno como poliamorfismo, e relataram, também, que a forma

AR, ao contrário do esperado, apresenta maior velocidade de dissolução intrínseca e maior taxa de dissolução que a forma AM. Esse comportamento foi associado às diferenças nos arranjos de ligação de hidrogênio presentes nas duas formas (AM e AR) da VAL.

Por outro lado, Guinet e colaboradores (2017) afirmaram que a forma AR da VAL não é amorfa, e sim uma mesofase cristalina, na qual a ordem de longo alcance do cristal é limitada à escala de dezenas de nanômetros, resultando em uma temperatura de fusão inferior à do estado altamente cristalino, o qual é difícil de ser obtido para este fármaco.

Apesar das divergências quanto ao estado sólido da forma AR da VAL, há consenso entre os grupos de Skotnicki e de Guinet de que essa forma apresenta taxa de dissolução superior em relação à AM [denominada de G por Guinet *et al.* (2017)]. Este fenômeno ajuda a explicar o motivo pelo qual o perfil de dissolução da MF1:3 foi melhor que os das DS2 e DS8 (Figura 35), uma vez que a MF continha a forma AR da VAL, enquanto as DS continham a forma AM (G).

Além disso, embora não seja usual as MF de fármacos pouco solúveis com carreadores hidrofílicos apresentarem um incremento tão significativo no perfil de dissolução, o ótimo desempenho da MF1:3 pode ser atribuído a associação da VAL com o manitol. Alguns trabalhos na literatura descrevem melhoras significativas nas taxas de dissolução de fármacos pouco solúveis em água a partir de MF com açúcares hidrofílicos (AL-HAMIDI; OBEIDAT; NOKHODCHI, 2015).

Por fim, a transição polimórfica do manitol, da forma β para a forma α , parece não influenciar o perfil de dissolução do fármaco nas DS, uma vez que a DS8 (contendo a forma α) e a DS2 (contendo a forma α) apresentaram o mesmo perfil de dissolução (Figura 35).

6.6 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS CONTENDO DISPERSÃO SÓLIDA (DS) OU MISTURA FÍSICA (MF) DE VALSARTANA E MANITOL

As DS e as MF são produtos intermediários e, para que possam ser caracterizadas como produtos finais, devem ser incorporadas em uma forma farmacêutica. Os comprimidos são o tipo preferido de forma farmacêutica sólida de uso oral, tanto do ponto de vista terapêutico, como do tecnológico. Essa preferência

decorre de uma série de vantagens apresentadas pelos comprimidos, tais como a facilidade de utilização pelo paciente, a homogeneidade e a estabilidade elevadas, o baixo custo e o elevado rendimento de produção.

Um estudo preliminar de formulação foi realizado, neste trabalho, visando avaliar se a DS2, a DS8 e a MF1:3 poderiam ser satisfatoriamente incorporadas em comprimidos. As formulações de comprimidos obtidas a partir dessas DS e MF, bem como outra contendo a VAL-MP (produzida para fins de comparação), são apresentadas na Tabela 7. Todos os comprimidos foram obtidos com a mesma massa e sob as mesmas condições de compressão para possibilitar comparações entre os desempenhos das formulações em ensaios físicos e de dissolução. Os resultados de variação de massa, de dureza e de friabilidade dos comprimidos produzidos são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 – Valores de massa, espessura, diâmetro, dureza e friabilidade dos comprimidos.

Formulação	Massa (mg)	Espessura (mm)	Diâmetro (mm)	Dureza (N)	Friabilidade (%)
C_VAL	0,2477±0,0013	$2,64 \pm 0,038$	$10,05 \pm 0,014$	102,7 ± 3,84	0,31
C_DS2	0,2477±0,0021	2,58 ± 0,015	10,02 ± 0,005	106,9 ± 23,09	1,98
C_DS8	0,2473±0,0011	2,55 ± 0,019	10,02 ± 0,011	104,4 ± 15,36	0,35
C_MF1:3	0,2483±0,0008	$2,53 \pm 0,022$	$10,05 \pm 0,004$	45,9 ± 5,44	0,94

*Média ± desvio padrão (DP)

Os resultados de massa (Tabela 12) apresentaram baixa variação para todas as formulações, o que era esperado, uma vez que o pó para a obtenção de cada comprimido foi individualmente pesado, em balança analítica, antes da compressão em prensa hidráulica.

As determinações de diâmetro e de espessura (Tabela 12) são apenas informativas. O diâmetro dos comprimidos corresponde ao diâmetro interno da matriz usada para a produção da forma farmacêutica e a espessura é determinada pela massa do comprimido (quanto maior a massa, maior a espessura) e pela força de compressão empregada (quanto maior a força de compressão, menor a espessura).

Os comprimidos de todas as formulações se mantiveram íntegros durante a realização do teste de friabilidade, sem quebrar, lascar ou rachar. As perdas de massa, durante o teste, foram inferiores ao limite farmacopeico máximo de 1,0% (USP 36, 2013) para as formulações C_VAL, C_DS8 e MF1:3, indicando baixa

friabilidade. A formulação C_DS2 teve friabilidade acima da aceitável, o que demonstra baixa resistência mecânica à abrasão.

As formulações mais friáveis (C_DS2 e C_MF1:3) continham o polimorfo β do manitol. Dessa forma, parece que a presença do polimorfo α do excipiente na DS8 contribui para a baixa friabilidade dos comprimidos C_DS8.

Os resultados de dureza (Tabela 12) indicaram elevada resistência mecânica ao esmagamento/quebra sob pressão radial para C_VAL, C_DS2 e C_DS8, porém os comprimidos C_MF1:3 mostram-se menos resistentes.

A elevada dureza e a baixa friabilidade dos comprimidos C_VAL são resultantes do uso de alta concentração de celulose microcristalina (79%, em contraste com 31% usados nas outras formulações). Esse excipiente, amplamente utilizado para a obtenção de comprimidos, apresenta excelente compactabilidade, originando comprimidos de elevada resistência mecânica.

As formulações C_DS2, C_DS8 e C_MF1:3 continham a mesma proporção VAL:manitol e igual conteúdo de celulose microcristalina, porém a dureza dos comprimidos contendo a MF foi de menos que a metade em relação aos comprimidos contendo as DS, os quais apresentaram valores de dureza bem próximos entre si. Isso sugere que a forma AM da VAL promoveu uma maior dureza dos comprimidos em relação à forma AR.

Além da baixa variação de peso, dureza suficiente, baixa friabilidade, entre outras propriedades, comprimidos de qualidade satisfatória devem apresentar um adequado perfil de liberação do fármaco. Os perfis de dissolução dos comprimidos C_VAL, C_MF1:3, C_DS2 e C_DS8 são apresentados na Figura 36.



Figura 36 – Perfis de dissolução dos comprimidos C_VAL, C_MF1:3, C_DS2 e C_DS8.

Os perfis de dissolução dos comprimidos C_DS2 e C_DS8 foram semelhantes entre si e inferiores ao obtido para a formulação C_VAL (Figura 36). Por outro lado, o perfil de dissolução dos comprimidos C_MF1:3 apresentaram excelente perfil de dissolução, com mais de 90% de fármaco dissolvido em 30 minutos, muito superior em relação aos C_VAL.

É importante observar que os perfis de dissolução dos comprimidos C_VAL e C_MF1:3 (Figura 36) foram superiores em relação aos obtidos para a VAL-MP (Figura 17) e MF1:3 (Figura 35), respectivamente. Isso ocorreu, provavelmente, porque a VAL-MP e a MF1:3 foram submetidas ao ensaio de dissolução contidas em cápsulas gelatinosas, sem a presença de um agente desintegrante, uma vez que o objetivo era caracterizar o perfil de dissolução do fármaco puro e do fármaco em MF com o manitol, sem a presença de outros adjuvantes de formulação. Por outro lado, as formulações C_VAL e C_MF1:3 continham o agente desintegrante crospovidona (Kollidon CL-SF), o qual tem a capacidade de melhorar o perfil de dissolução de fármacos a partir de comprimidos (NEDURI; BONTHA; VEMULA, 2013).

Por outro lado, os comprimidos C_DS2 e C_DS8, mesmo contendo crospovidona, apresentaram perfis de dissolução inferiores (Figura 36), respectivamente, aos obtidos para a DS2 e a DS8, contidas em cápsulas gelatinosas sem agente desintegrante (Figura 35). Este pode ser um efeito da dureza dos

comprimidos contendo as DS, que foi bastante superior em relação aos comprimidos C_MF1:3, e pode ter impactado negativamente nos processos de desintegração da forma farmacêutica e liberação do fármaco. Outra hipótese é ter havido a cristalização da VAL a partir da forma AM, desencadeada pelo processo de compressão, com conseqüente redução do perfil de dissolução dos comprimidos contendo as DS. A possibilidade de cristalização de fármacos amorfos durante a compressão é bem documentada na literatura (THAKRAI *et al.*, 2015).

7 CONCLUSÃO

Dispersões sólidas (DS) obtidas por comoagem com o carreador hidrofílico manitol podem ser empregadas para melhorar o perfil de dissolução da valsartana (VAL), quando proporções fármaco:carreador adequadas são utilizadas. Por outro lado, alterar a velocidade e o tempo de moagem da mistura, dentro das condições estudadas neste trabalho, causa pouco efeito sobre a dissolução do fármaco.

Na proporção VAL:manitol 1:1 (m/m) não há incremento da taxa de dissolução do fármaco a partir das DS estudadas, mas uma melhora significativa do perfil de dissolução é atingida a partir da proporção 1:2. No entanto, a simples mistura física (MF) entre a VAL e o manitol é mais eficiente para melhorar as propriedades de dissolução da VAL, sendo este efeito já observado a partir da proporção fármaco:carreador 1:1.

O desempenho abaixo do esperado das DS VAL:manitol, em relação a misturas físicas (MF) correspondentes, foi provavelmente devido à transição, induzida pela moagem, da forma AR da VAL, presente na matéria-prima empregada nas formulações, para a AM, que apresenta solubilidade e taxa de dissolução inferiores. A forma AM da VAL é completamente amorfa e sua obtenção, até então, era descrita apenas por aquecimento acima de 100 °C. Portanto, a possibilidade de obtenção da forma AM da VAL por moagem, sem envolver aquecimento, é uma descoberta do presente trabalho. O processo de moagem, em condições mais drásticas de tempo e de velocidade, também levou à transição polimórfica do manitol da forma β para a α , porém isso parece não impactar a dissolução da VAL a partir das DS.

O estudo preliminar de formulação mostrou que, embora as formulações C_MF1:3, C_DS2 e C_DS8 contivessem os mesmos componentes, nas mesmas quantidades, o processamento prévio da VAL e do manitol por simples MF ou por comoagem (sob condições distintas de tempo e de velocidade, originando a DS2 e a DS8) teve grande impacto sobre as propriedades mecânicas e de dissolução dos comprimidos.

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). 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 obtidos a partir das DS quanto à dissolução do fármaco (em torno de 35-40% de dissolução em 60 minutos).

Ao comparar a DS2, a DS8 e a MF1:3, a viabilidade de obtenção de comprimidos é superior para a MF, uma vez que a formulação C_MF1:3 apresentou liberação completa e rápida do fármaco, com dissolução em torno de 80% já em 20 minutos. Porém, mesmo com um excelente perfil de dissolução, a MF1:3 apresenta dois fatores que dificultam a obtenção de comprimidos viáveis: do ponto de vista tecnológico, a baixa resistência mecânica dos comprimidos compromete a qualidade; e do ponto de vista terapêutico, a elevada quantidade de manitol requerida para promover a adequada dissolução do fármaco pode dificultar a deglutição, em função do tamanho da forma farmacêutica, para comprimidos contendo dosagens maiores do fármaco.

REFERÊNCIAS

AL-HAMIDI, H.; OBEIDAT, W. M.; NOKHODCHI, A. The dissolution enhancement of piroxicam in its physical mixtures and solid dispersion formulations using gluconolactone and glucosamine hydrochloride as potential carriers. **Pharmaceutical Development Technology**, v. 20, n. 1, p. 74–83, 2015.

ALMEIDA, M. S.; GONÇALVES, P. A.; OLIVEIRA, E. I.; CARVALHO, H. C. Renal denervation for resistant hypertension. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 34, n.2, p. 125–135, 2015.

ALVES, L. D. S.; LYRA, M. A. M de; ROLIM, L. A.; PRESMICH, G. M. A.; ROLIM-NETO, P. J. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n.1, p. 17–25, 2012.

ANDRADE, S. S. de A.; STOPA, S. R.; BRITO, A. S.; CHUERI, P. S.; SZWARCWALD, C. L.; MALTA, D. C. Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 297–304, abr-jun, 2015.

ANSELMO, A. C.; MITRAGOTRI, S. An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 190, p. 15–28, 2014.

BHARATE, S. S.; VISHWAKARMA, R. A. Impact of preformulation on drug development. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 10, n. 9, 2013.

BHATTACHARYA, S.; SURYANARAYANAN, R. Local mobility in amorphous pharmaceuticals — characterization and implications on stability. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 9, set., 2009.

BORBA, P. A. A.; PINOTTI, M.; CAMPOS, C. E. M.; PEZZINI, B. R.; STULZER, H. K. Sodium alginate as a potential carrier in solid dispersion formulations to enhance dissolution rate and apparent water solubility of BCS II drugs. **Carbohydrate Polymers**, v. 137, p. 350–359, 2016.

BURGER, A.; HENCK, J.; HETZ, S.; ROLLINGER, J. M.; WEISSNICHT, A. A.; STO TTNER, H. Energy/Temperature Diagram and Compression Behavior of the Polymorphs of D-Mannitol. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 89, n., 4, apr. 2000.

BURNIER, M.; BRUNNER, H. R. Angiotensin II receptor antagonists. **The Lancet**, v. 355, feb. 19, 2000.

BRASIL, Resolução (RE) nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". Diário Oficial da Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF, 02 de junho de 2003. Disponível em <<u>http://portal.anvisa.gov.br/legislacao</u>> Acesso em 26 de janeiro de 2017.
BRASIL. Lista A de medicamentos de referência. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<u>http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-de-referencia/lista</u>>. Acesso em: 10 de janeiro de 2017.

BRITISH PHARMACOPOEIA 2013. London: Medicines and health care products regulatory agency, The Stationery Office, 2013. 6 v.

BRITTAIN, HY. G.; BOGDANOWICH, S. J.; BUGAY, D. E.; DEVICENTIS, J.; LEWEN, G.; NEWMAN, A. W. Physical characterization of pharmaceutical solids. **Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 8, 1991.

BROMAN, E.; KHOO, C.; TAYLOR, L. S. A comparison of alternative polymer excipients and processing methods for making solid dispersions of a poorly water soluble drug. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 222, n. 1, p. 139–51, 2001.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA Jr, J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: Desafios. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78 (Suplemento 1), p. 98–106, 2008.

CAO, Q.-R.; LIUA, Y.; XUA, W.-J.; LEEB, B.-J.; YANGC, M.; CUIA, J.-H. Enhanced oral bioavailability of novel mucoadhesive pellets containing valsartan prepared by a dry powder-coating technique. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 434, p. 325–333, 2012.

CARES-PACHECO, M. G. VACA-MEDINA, G.; CALVET, R.; ESPITALIER, F.; LETOURNEAU, J. J.; ROUILLY, A.; RODIER, E. Phisicochemical characterization of D-mannitol polymorphs: the challenging surface energy determination by inverse gas chromatography in the infinite dilution region. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 475, n. 1/2, p. 69–81, 2014.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National, state, and local area vaccination coverage among children aged 19-35 months – United States, 2011. **MMWR**, v. 61, n. 35, p. 689–690, 2012.

CICCARELLI, M.; FINELLI, R.; RIVERA, N.; SANTULLI, G.; IZZO, R; DE LUCA, N.; ROZZA, F.; CECCARELLI, M.; PAGNOTTA, S.; ULIANO, F.; TREMIGLIOZZI, R.; CONDORELLI, G.; TRIMARCO, V.; IACCARINO, G. **Journal of Human Hypertension**, v. 31, P. 37–42, 2017.

CUE, B. W; ZHANG, J. Green process chemistry in the pharmaceutical industry. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 2, n. 4, p. 193–211, dez. 2009.

CUFFINI, S. L.; PITALUGA JUNIOR, A.; TOMBARI, D. Polimorfismo em fármacos. In: STORPITIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. **Biofarmacotécnica.** Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 21–31, 2011.

DI, L.; FISH, P. V.; MANO, T. Bridgingn solubility between drug discovery and development. **Drug Discovery Today**, v, 17, n. 9/10, p. 486–495, 2012.

DIAZ, M. A. P. Guías en el manejo de la hipertensión. **Semergen**, v. 40, n. 2, p. 2–10, 2014.

DIGNE-MALCOLM, H.; FRISE, M. C.; DORRINGTON, K. L. How do antihypertensive drugs work? Insights from studies of the renal regulation of arterial blood pressure. **Frontiers in Physiology**, v. 7, n. 320, jul., 2016.

DUNN, P. J.; WELLS, A. S.; WILLIAMS, M. T. **Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry**. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010. Weinheim. ISBN:978-3-527-32418-7

FARIAS, L.; FÁVARO, D. I. T. Vinte anos de Química Verde: conquistas e desafios. **Química Nova**, v. 34, n. 6, p. 1089–1093, 2011.

U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. F.D.A, p. 17, 1997a.

U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for Industry: Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations. F.D.A., p 27, 1997b.

U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). U.S. Department of Health and Human Services Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Drug Approval Reports by Month. Disponível em:<<u>http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/</u>> Acesso em: 19 de janeiro de 2017.

GIROTTO, E.; ANDRADE, S. M. de; CABRERA, M. A. S.; MATSUO, T. Adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico e fatores associados na atenção primária da hipertensão arterial. **Revista Ciência &Saúde Coletiva**, v.18 n. 6, Rio de Janeiro, jun, 2013.

GOODMAN, L. S.; BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, J. C. (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman.** 12. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2012. 1 DVD ISBN 9788580551167

GUINET, Y., PACCOU, L., DANGRAVEEDE, F., DEROLLEZ, P., HEDOUX, A. Structural description of the marketed form of valsartan: A crystalline mesophase characterized by nanocrystals and conformational disorder. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 526, n. 1/2, p. 209–216, 2017. DOI: <u>http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.067</u>.

GUO, Y; SHALAEV, E; SMITH, S. Physical stability of pharmaceutical formulations: solid-state characterization of amorphous dispersions. **Trends in Analytical chemistry**, v. 49, p. 137–144, 2013.

GURRAPU, A.; JUKANTI, R.; BOBBALA, S.R.; KANUGANTI, S.; JEEVANA, J. Improved oral delivery of valsartan from maltodextrin based proniosome powders. **Advanced Powder Technology**, v. 23, 583–590, 2012.

GURUNATH, S.; KUMAR, S.; BASAVARAJ, N. K.; PATIL, P. A. Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly water soluble e drugs. **Journal of Pharmacy Research**, v. 6 p. 476–480, 2013.

HA, N. S., TRAN, T. T-D.; TRAN, P. H-L.; PARK, J. B.; LEE, B-J. Dissolutionenhancing mechanism of alkalizers in poloxamer-based solid dispersions and physical mixtures containing poorly water-soluble valsartan. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 59, n. 7, p.844–850, 2011.

HAN, Y., K.; FAUDONE, S. N.; ZITTO, G.; BONAFEDE, S. L.; ROSASCO, M. A.; Segall, A. I. Physicochemical characterization of physical mixture and solid dispersion of diclofenac potassium with mannitol. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 7, V. n. 1, р. 204-208, 2017. jan., DOI:10.7324/JAPS.2017.70130

HANCOCK, B. C.; SHALAEV, E. Y.; SHAMBLIN, S. L. Polyamorphism: a pharmaceutical science perspective. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 54, p. 1151–1152, 2002.

HANCOCK, B.; ZOGRAFI, G. The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids. **Pharmaceutical Research**, v. 11, n. 4, 1994.

HORTER, D.; DRESSMAN, J. B. Influence of physic chemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, p. 75–87, 2001.

HUANG, Y.; DAI, W. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**. v. 4, n. 1, p. 18–25, 2014.

ISAAC, J.; GANGULY, S.; GHOSH, A. Co-milling of telmisartan with poly(vinylalcohol) – An alkalinizer free green approach to ensure its bioavailability. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 101, p. 43–52, 2016.

JAIPAL,A.; PANDEY, M. M.; CHARDE, S.Y.; RAUT, P.P.; PRASANTH, K. V.; PRASAD, R. G. Effect of HPMC and mannitol on drug release and bioadhesion behavior of buccal discs of buspirone hydrochloride: In-vitro and in-vivo pharmacokinetic studies. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 23, n. 3, p. 315–326, 2015.

JAMBHEKAR, S. S.; BREEN, P. J. Drug dissolution: significance of physicochemical properties and physiological conditions. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 23/24, p. 1173–1184, 2013.

JANSSENS, S.; VAN DEN MOOTER, G. Review: physical chemistry of solid dispersions. **Journal of Pharmacy Pharmacology**, v. 61, p. 1571–1586, 2009.

JASKIRAT, S.; MANPREET, W.; HARIKUMAR, S. L. Solubility enhancement by solid dispersion method: a review. **Journal of Drug Delivery &Therapeutics**, v. 3, n. 5, p. 148–155, 2013.

KALEPU, S.; NEKKANTI, V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 5, p. 442–453, 2015.

KAROLEWICZ, B.; GORNIAK, A.; OWCZAREK, A.; NARTOWSKI, K.; ŻURAWSKA-PŁAKSEJ, E.; PLUTA, J. Solid dispersion in pharmaceutical technology. Part II. The methods of analysis of solid dispersions and examples of their application. **Polimers in Medicine**, v. 42, n. 2, p. 97–107, 2012.

KASPER, J. C.; WINTER, G.; FRIESS, W. Recent advances and further challenges in lyophilization. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, p.162–169, 2013.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e** clínica. 12. ed., Porto Alegre: AMGH, 2014.

KAWABATA, Y.; WADA, K.; NAKATANI, M.; YAMADA, S.; ONOUE, S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practicals applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 420, p. 1–10, 2011.

KUBO, H.; OSAWA, T.; TAKASHIMA, K.; MIZOBE, M. Enhancement of oral bioavailability and pharmacological effect of 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3-bis(methoxycarbonyl)-4-hydroxy-6,7,8- trimethoxynaphthalene (TA-7552), a new hypocholesterolemic agent, by micronization in co-ground mixture with D-mannitol. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 19, n. 5, p. 741–747, 1996.

KÜRTI, L.; KUKOVECZ, Á.; KOZMA, G.; AMBRUS, R.; DELI, M. A.; SZABÓ-RÉVÉSZ, P. Study of the parameters influencing the co-grinding process for the production of meloxicam nanoparticles. **Powder Technology**, v. 212, p. 210–217, 2011.

LAURENT, S.; BOUTOUYRIE, P. The Structural Factor of Hypertension: Large and Small Artery Alterations. **Circulation Research**, v. 16, p. 1007–1021, 2015.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, p. 47–60, 2000.

LOH, Z. H.; SAMANTA, A. K.; HENG, P. W. S. Over view of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, p. 255–274, 2015.

MA, Q.; SUN, H.; ZHENG, CHE, E.; ZHENG, X.; JIANG, T.; SUN, C.; WANG, S. Uniform nano-sized valsartan for dissolution and bioavailability enhancement:

Influence of particle size and crystalline estate. International Journal of Pharmaceutics, v. 441, p. 75–81, 2013.

MICHEL, M. C.; FOSTER, C.; BRUNNER, H. R., LIU, L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. **Pharmacological Reviews**, n. 65, p. 809–848, apr., 2013.

MILLS, K. T.; BUNDY, J. D.; KELLY, T. N.; REED, J. E.; KEARNEY, P. M.; REYNOLDS, K.; CHEN, J.; HE, J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. **Circulation**, v. 134, p. 441–450, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. Nota técnica nº 76/2012, Brasília, 2012.

MION, D. J.; SILVA, G. V.; ORTEGA, K. C.; NOBER, F. A importância da medicação anti-hipertensiva na adesão ao tratamento. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 13, n. 1, p. 55–58, 2006.

MOURA, A. A.; GODOY, S. de; CESARINO, C. B.; MENDES, I. A. C. Fatores da não adesão ao tratamento da hipertensão arterial. **Enferemría Global**, v. 43, p. 14, jul, 2016.

NART, V.; FRANÇA, M. T.; ANZILAGGO, D.; RIEKES, M. K.; KRATZ, J. M.; CAMPOS, C. E. M. de; SIMÕES, C. M. O.; STULZER, H. K. Ball-milled solid dispersions of BCS Class IV drugs: Impact on the dissolution rate and intestinal permeability of acyclovir. **Materials Science and Engineering: C**, v. 53, p. 229–238, 01 ago., 2015.

NEDURI, K.; BONTHA, V. K.; VEMULA, S. K. Different techniques to enhance the dissolution rate of lovastatin: formulation and evaluation. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 6, n. 1, p. 56–60, 2013

OLIVEIRA, P. S. M. de; FERREIRA, V.F.; SOUZA, M. V. N. de. Utilização do Dmanitol em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 32, n. 2, p. 441–452, 2009.

OLIVEIRA, M. A. de.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p.1224–1230, 2011.

OLIVEIRA, R. S. de.; BOFFO, E. F.; REIS, F. C. C.; NIKOLAOU, S.; ANDRIANII, K.; CARAMORI, G. F.; DORO, F. G. A ruthenium polypyridyl complex with the antihypertensive drug valsartan: Synthesis, theoretical calculations and interaction studies with human serum albumin. **Polyhedron**, v. 114, p. 232–241, ago., 2016.

OPARIL, S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. **American Journal of Hypertension**, v. 13, n. 1, part 2, jan. 2000.

OSORIO, F. A.; MOLINAA, P.; MATIACEVICHA, S.; ENRIONEA, J.; SKURTYS, O. Characteristics of hydroxyl propyl methyl cellulose (HPMC) based edible film developed for blueberry coatings. **Procedia Food Science**, v. 1, p. 287–293, 2011.

PAUDEL, A.; WORKU, Z. A.; MEEUS, J.; GUNS, S.; VAN DEN MOOTER, G. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, p. 253–284, 2013.

PRADO, L. D.; ROCHA, H. V. A. Estado sólido na indústria farmacêutica: uma breve revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 2080–2112, 2015.

PUNCOCHOVÁ, K. HENG, J. Y.Y.; BERANEK, J. STEPANEK, F. Investigation of drug–polymer interaction in solid dispersions by vapour sorption methods. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 469, p. 159–167, 2014.

RAMOS, J. J. M.; DIOGO, H. P. Thermal behavior and molecular mobility in the glassy state of three anti-hypertensive pharmaceutical ingredients. **Royal Society of Chemistry Adv**., v. 7, p. 10831–10840, 2017.

RAO, K. S.; JENA, N.; RAO, M. E. B. Development and validation of a specific stability indicating high performance liquid chromatographic method for valsartan. **Journal of Young Pharmacists**, v. 2, n. 2, p. 183–189, 2010.

RIEKES, M. K.; KUMINEK, G; RAUBER, G. S.; CAMPOS, C. E. M.; BORTOLUZZI, A. J.; STULZER, H. K. HPMC as a potential enhancer of nimodipine biopharmaceutical properties via ball-milled solid dispersions. **Carbohydrate Polymers**, v. 99, p. 474–482, 2014.

ROSENDORFF, C.; LACKLAND, D. T.; ALLISON, M.; ARONOW, W. S.;BLACK, H. R.; BLUMENTHAL, R. S.; CANNON, C. P.; LEMOS, J. A.;LLIOTT, W. J.; OR, L. .; IND ISS, L.; O' ONNOR, M.; O' ARA, P.T.; GERSH, B. J.; LONG, J. B.; OGEDEGBE, O.; OPARIL, S.; WHITE, W.B., on behalf of the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American College of Cardiology, and American College of Society of Hypertension. Journal of the American Society of Hypertension, V.9, n. 6, p. 453–498, 2015.

ROWE, R. C.;SHESKEY, P. J.; QUINN,M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 6^a ed., Pharmaceutical press and American pharmacists association, p. 224-228, 2009.

SANTOS, A. B. V. dos; BARRETO, V. P.; OLIVEIRA, S. M.; GOMES, C. A. M.; VIANA, K. M.; BRASIL, B. O.; ABRANTES, T. G. Perfil epidemiológico da hipertensão arterial sistêmica na população de Cajazeiras, Paraíba. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 17, n. 3, p. 253–262, 2013.

SHANBHAG, A; RABEL, S.; NAUKA, E.; CASADEVALL, G.; SHIVANAND, P.; EICHENBAUM, G.; MANSKY, P. Method for screening of solid dispersion formulations of low-solubitity compounds – Miniaturization and automation of solvent

casting and dissolution testing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 351, p. 209–218, 2008.

SMITH, R. R.; SHAH, U. V.; PARAMBIL, J. V.; BURNETT, D. J.; THIELMANN, F.; HENG, J. Y. The effect of polymorphism on surface energetics of D-mannitol polymorphs. **American Association of Pharmaceutical Scientists Journal**, v. 19, n.1, p. 103–109, 2016. DOI: 10.1208/s12248-016-9978-y

SRIDHAR, I.; DOSHI, A.; JOSHI, B.; WANKHEDE, V.; DOSHI, J. Solid dispersions: an approach to enhance solubility of poorly water soluble drug. **Journal of Scientific and Innovative Research**, v. 2, n. 3, p. 685–694, 2013.

SILVA. S. M.C.; PINTO, F. V.; ANTUNES, F. E.; MIGUEL, M. G.; SOUSA, J. J.S.; PAIS, A. A. C. C. Aggregation and gelation in hydroxypropylmethylcellulose aqueous solutions. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 327, p. 333–340, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.101, n. 3, suplemento 3, p. 1–82, 2016.

SOUSA-AGUIAR, E. F., ALMEIDA, J. M. A. R. de; ROMANO, P. N.; FERNANDES, R. P.; CARVALHO, Y. Química verde: a evolução de um conceito. **Química Nova**, v. 37, n. 7, p. 1257–1261, 2014.

STEGEMANN, S.; LEVEILLER, F.; FRANCHI, D.; JONG, H. de; LINDÉN, H. When poor solubility becomes an issue: From early stage to proof of concept. **European Journal of Pharmaceutical Science**, v. 31, n. 5, p. 249–261, ago, 2007.

SKOTNICKI, M.; GAWEŁ, A.; CEBE, P.; PYDA, M. Thermal behavior and phase identification of Valsartan by standard and temperature-modulated differential scanning calorimetry. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 30, n 10, p. 1508–1514, 2013.

SKOTNICKI, M. Characterisation of valsartan and its compatibility with bisoprolol studied by differential scanning calorimetry and solid-state nuclear magnetic resonance [tese]. Poznań: Poznań University of Medical Sciences, 2014.

SKOTNICKI, M.; AGUILAR, J. A.; PYDA, M.; HODGKINSON, P. Bisoprolol and bisoprolol-valsartan compatibility studied by differential scanning calorimetry, nuclear magnetic resonance and x-ray powder diffractometry. **Pharmaceutical Research**, v. 32, p. 414–429, 2015. DOI 10.1007/s11095-014-1471-7.

SKOTNICKI, M.; APPERLEY, D. C.; AGUILAR, J. A.; MILANOWSKI, B.; PYDA, M.;HODGKINSON, P. Characterization of two distinct amorphous forms of valsartan by solid-state NMR. **Molecular Pharmaceutics**, v. 13, n. 1, p. 211–222, 2016.

THAKRAL, N. K.; MOHAPATRA, S.; STEPHENSON, G. A.; SURYANARAYANAN, R. Compression-induced crystallization of amorphous indomethacin in tablets: characterization of spatial heterogeneity by two- dimensional X-ray diffractometry. **Molecular Pharmaceutics**, v.12, n.1, p.253–63, 2015.

TALAVIYA, S.; MAJMUDAR, F. Green chemistry: A tool in Pharmaceutical Chemistry. **NHL Journal of Medical Sciences**, v. 1, n. 1, jul, 2012.

TAMBOSI, G.; Dispersões sólidas de felodipino e cloridrato de quitosana visando aprimorar as propriedades biofarmacêuticas do fármaco. Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente)-Universidade da Região de Joinville, Joinville, 2016.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA: **The National Formulary Rockville**, Md.: United States Pharmacopeia Convention, Inc., 2013. 3 v.

YAN, Y.-D.; SUNGA, J. H.; KIMA, K. K., KIM, D. W.; KIMA, J. O.; LEEC, B.-J.; YONGA, C. S.; CHOIB, H.G. Novel valsartan-loaded solid dispersion with enhanced bioavailability and no crystalline changes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 422, p 202–210, 2012.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v. 12, n. 23/24, dez, 2007.

VASCONCELOS, T.; MARQUES, S.; NEVES, J. das; SARMENTO, B. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 100, p. 85–101, 2016.

VO, C. L.; PARK, C.; LEE, B. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, p. 799–813, 2013.

WANG, Jian-ronget al. Highly crystalline forms of valsartan with superior physicochemical stability. **Crystal Growth& Design,** [s.l.], v. 13, n. 7, p.3261-3269, 3 jul. 2013. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/cg400762w.

WATSON, D. G. Pharmaceutical analysis: A textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists. Churchill Livingstone, 1999.

ZHANG, G.G. Z.; LAW, D.; SCHMITT, E. A.; QIU, Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, p. 371–390, 2004.

ZHANG, Y.; CHE, E.; ZHANG, M.; SUN, B. GAO, J.; HAN, J.; SON, Y. Increasing the dissolution rate and oral bioavailability of the poorly water-soluble drug valsartan using novel hierarchical porous carbon monoliths. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 473, p. 375–383, 2014.

ZHANG, F.; NGOC, N. T.; TAY, B. H.; MENDEYK, A.; SHAO, Y. H. LAU, R. Roughness-controlled self-assembly of mannitol/LB agar microparticles by polymorphic transformation for pulmonary drug delivery. Molecular Pharmaceutics, v. 12, n.1, p. 223–231, 2015. DOI: doi.org/10.1021/mp5005614

ZHONG, L.; ZHU, X.; LUO, X.; SU, W. Dissolution properties and physical characterization of telmisartan–chitosan solid dispersions prepared by mechanochemical activation. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 14, n. 2, jun., 2013.



Anexo 1 – Curva DSC da DS1.



Anexo 2 – Curva DSC da DS2.



Anexo 3 – Curva DSC da DS3.



Anexo 4 – Curva DSC da DS4.



Anexo 5 – Curva DSC da DS5.



Anexo 6 – Curva DSC da DS6.



Anexo 7 – Curva DSC da DS7.



Anexo 8 – Curva DSC da DS8.



Anexo 9 – Curva DSC da DS9.

