

Manoela Klüppel Riekes

**NIMODIPINO: DO POLIMORFISMO À OBTENÇÃO DE  
DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS DESTINADAS AO  
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Hellen Karine Stulzer

Florianópolis  
2013

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Riekes, Manoela Klüppel

Nimodipino: do polimorfismo à obtenção de dispersões sólidas amorfas destinadas ao tratamento da hipertensão arterial [dissertação] / Manoela Klüppel Riekes ; orientadora, Hellen Karine Stulzer - Florianópolis, SC, 2013.

285 p. ; 21cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Farmácia.

Inclui referências

1. Farmácia. 2. Nimodipino. 3. Dispersões sólidas. 4. Polimorfismo. 5. Propriedades biofarmacêuticas. I. Stulzer, Hellen Karine. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. III. Título.

**“Nimodipino: Do polimorfismo à obtenção de dispersões sólidas amorfas destinadas ao tratamento da hipertensão arterial”**

**POR**

**Manoela Klüppel Riekens**

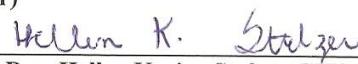
**Dissertação julgada e aprovada em sua forma final pelo(a) Orientador(a) e membros da Banca Examinadora, composta pelos Professores Doutores:**

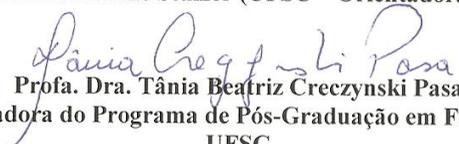
**Banca Examinadora:**

  
\_\_\_\_\_  
**Profa. Dra. Angela Machado de Campos (UFSC – Membro Titular)**

  
\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Jamil Assreuy (UFSC – Membro Titular)**

  
\_\_\_\_\_  
**Profa. Dra. Tania Mari Bellé Bresolin (UNIVALI – Membro Titular)**

  
\_\_\_\_\_  
**Profa. Dra. Hellen Karine Stulzer (UFSC – Orientadora)**

  
**Profa. Dra. Tânia Beatriz Creczynski Pasa**  
**Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da**  
**UFSC**

**Florianópolis, 28 de fevereiro de 2013.**



Dedico este trabalho aos meus queridos pais, Adolpho e Carmen, aos meus avós maternos Newton (*in memoriam*) e Zelândia e à minha irmã Fabiane, pelo amor incondicional.



## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder a vida, bênçãos e oportunidades que contribuíram à obtenção das minhas conquistas e à formação da pessoa que sou hoje;

Aos meus pais Adolpho e Carmen, à minha avó Zelândia e à minha irmã e meu cunhado, Fabiane e Alexandre, por me apoiarem e acreditarem em mim, dividindo os mais de 400 km de saudades que nos separaram durante esta caminhada;

Ao meu avô materno Newton Eduardo Klüppel (*in memoriam*) pela proteção, inspiração e “*por me fazer enxergar através dos seus olhos*” o melhor caminho a seguir;

À minha orientadora, Prof<sup>ª</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Hellen Karine Stulzer, pela oportunidade concedida, pela colaboração no meu crescimento acadêmico, profissional e pessoal, e acima de tudo, pela amizade e confiança no meu trabalho. Espero que tenhamos muitas mais conquistas científicas juntas!

Aos professores do Laboratório de Controle de Qualidade, Marcos Antonio Segatto Silva, Sílvia Lúcia Cuffini e Simone Gonçalves Cardoso pela contribuição no decorrer deste trabalho, tanto científica quanto pessoal;

Ao professor Dr. Rodney Alexandre Ferreira Rodrigues, do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas e Biológicas (CPQBA) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), bem como à sua aluna Katyri Bezerra de Freitas Paganotti, por possibilitarem e auxiliarem na utilização do equipamento *spray dryer*;

Ao professor Dr. Carlos Renato Rambo, do Laboratório de Materiais Elétricos (LAMATE), pertencente ao Departamento de Engenharia Elétrica desta Universidade, bem como ao seu aluno de doutorado, José da Silva Junior, pela contribuição através da utilização do fluido supercrítico;

Ao Dr. Milton Domingues Michel, do Departamento de Engenharia de Materiais da Universidade Estadual de Ponta Grossa

(UEPG) pela realização das análises de microscopia eletrônica de varredura;

Ao professor Dr. Carlos Eduardo Maduro de Campos, do Departamento de Física desta Universidade, pela colaboração através das análises de raios-X de pó e pela utilização do moinho de bolas;

Ao professor Dr. Jamil Assreuy e à doutoranda Regina de Sordi, do Departamento de Farmacologia desta Universidade, e também ao professor Dr. Daniel Fernandes, da UEPG, pelo auxílio com os estudos *in vivo*;

Ao professor Adailton Bortoluzzi, do departamento de Química desta Universidade, pela gentileza na utilização do difratômetro de raios-X de pó, num momento crucial do meu trabalho;

Às grandes amigas e “co-orientadoras” do meu projeto de mestrado, Gabriela Schneider Rauber, Gislaine Kuminek e Monika Piazzon Tagliari, as quais se tornaram a minha família florianopolitana, compartilhando momentos de trabalho e descontração, sempre acompanhados de muitas risadas;

Ao amigo e parceiro no mundo das dispersões sólidas, Thiago Caon, por toda a amizade e ajuda;

À colega de laboratório Larissa Sakis Bernardi por me apresentar à tecnologia de fluido supercrítico, compartilhando conhecimentos e auxiliando na obtenção das dispersões sólidas através desta técnica;

Aos colegas de laboratório Aline, Amarilis, Ana Carolina, Andréa Granada, Andréa Mayumi, Camila, Caroline, Cassiana, Cinira, Juliana, Paola, Paulo, Rafael, Thaís e Viviane pelo coleguismo, convivência e troca de conhecimentos;

Aos colegas do Laboratório de Farmacotécnica desta Universidade, Cristian Rafael Kleeman e Talitha Caldas dos Santos, pelo auxílio em testes realizados neste laboratório;

A todos os professores, servidores e colegas de outros laboratórios do Departamento de Ciências Farmacêuticas, que contribuíram de alguma forma na realização deste trabalho;

À Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC) e ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia (PGFAR) desta universidade, por possibilitarem a realização deste trabalho, através do suporte financeiro e/ou infraestrutura.



O que sentes, revela o rumo para onde  
te diriges.

O que pensas, te aponta o lugar em  
que te encontras.

O que falas, indica o que sabes.

O que fazes, mostra quem és.

(Francisco Cândido Xavier,  
pelo espírito Emmanuel)

## RESUMO

A baixa solubilidade de fármacos apresenta-se como um dos aspectos mais desafiadores no desenvolvimento de novas formulações. O nimodipino é um bloqueador de canais de cálcio utilizado para o tratamento da hipertensão arterial e distúrbios neurológicos que apresenta reduzida solubilidade aquosa e biodisponibilidade. Como um fator agravante, o fármaco apresenta duas formas cristalinas: um racemato metaestável (Mod I) e um conglomerado menos solúvel (Mod II). Nesse sentido, visando contornar as limitações biofarmacêuticas do nimodipino, a obtenção de dispersões sólidas foi proposta. As dispersões sólidas de nimodipino foram divididas em dois grupos, sendo o primeiro (Grupo A) constituído por nove formulações com diferentes proporções de fármaco:PVP K-30 (1:9, 2:8, 3:7, m/m) e obtidas pelas técnicas de moagem em moinho de bolas (M1, M2, M3), evaporação de solvente em *spray dryer* (S1, S2 e S3) e tecnologia de fluido supercrítico (F1, F2 e F3). A técnica mais adequada foi selecionada para obtenção das dispersões sólidas do segundo grupo (Grupo B), as quais foram compostas pelos carreadores PVP/VA S-630<sup>®</sup> (VA1, VA2, VA3), Eudragit EPO<sup>®</sup> (E1, E2, E3) e HPMC (H1, H2, H3), nas mesmas proporções acima mencionadas. Previamente ao desenvolvimento das formulações, estudos de pré-formulação confirmaram a presença de misturas de polimorfos em matérias-primas de nimodipino, sendo seu teor determinado através de um método quantitativo por calorimetria exploratória diferencial. O impacto do polimorfismo no efeito hipotensor do fármaco foi investigado e observou-se atividade significativamente reduzida para Mod II em 30 minutos, correspondente ao tempo de concentração plasmática máxima do fármaco. Ainda, a estabilidade química do nimodipino foi investigada através de degradações forçadas, sendo verificada, através de método indicativo de estabilidade por cromatografia líquida de alta eficiência, a instabilidade do fármaco frente à fotólise e à hidrólise. Para as dispersões sólidas compostas por PVP K-30, observou-se amorfização da maioria das formulações, associada à presença de ligações de hidrogênio estabelecidas entre fármaco e carreador. Entretanto, apenas F2 e F3 apresentaram características semicristalinas, bem como a presença do polimorfo menos solúvel Mod II. Os melhores resultados do Grupo A foram observados para F1, a qual foi capaz de aumentar em até 1300 % a solubilidade do nimodipino, além de promover 100 % de liberação do fármaco em apenas 5 minutos em ensaio de dissolução *in vitro*. A rápida amorfização do fármaco, associada à facilidade de escalonamento e à

ausência da utilização de solventes orgânicos foram determinantes na escolha da técnica de moagem em moinho de bolas para obtenção das dispersões sólidas do Grupo B. Com relação a estas formulações, todas se apresentaram amorfas, porém sem interações químicas entre o nimodipino e os carreadores. Ainda, todas foram capazes de aprimorar as propriedades biofarmacêuticas do fármaco, com aumento da solubilidade do mesmo na faixa de 103 a 1100 %. No ensaio de dissolução *in vitro* o melhor resultado foi atribuído a VA 1, sendo esta formulação capaz de liberar 100 % de fármaco em até 10 minutos. Devido aos bons resultados obtidos em seus respectivos grupos, F1 e VA1 foram submetidas aos estudos *in vivo*, apresentando efeito hipotensor pronunciado durante todo o experimento e mínimas alterações da pressão arterial mesmo quando da administração de fenilefrina. Resultados *in vivo* muito expressivos para F1 foram determinantes na escolha desta como a melhor de todas as formulações obtidas. Ao final, as dispersões sólidas foram submetidas a estudos de estabilidade em dessecador por 90 dias, mantendo-se estáveis química e fisicamente durante todo o tempo analisado. Por outro lado, as formulações H1, H2 e H3, quando submetidas a 40 °C e 75 % de umidade relativa, apresentaram degradação química e recristalização a partir de 30 dias para H2 e H3. Cabe mencionar que todas as formulações apresentaram resultados promissores e inéditos relacionados ao aprimoramento das propriedades biofarmacêuticas do nimodipino, tornando-se sistemas viáveis no tratamento da hipertensão arterial.

**Palavras-chave:** nimodipino, dispersões sólidas, polimorfismo, propriedades biofarmacêuticas

## ABSTRACT

The solubility of drugs molecules remains one of the most challenging aspects in formulation development. Nimodipine is a calcium channel blocker used for the treatment of hypertension and neurological disorders, which shows poor solubility in water and bioavailability. As an aggravating factor, the drug presents two crystalline phases: a metastable racemate (Mod I) and a less soluble conglomerate (Mod II). In this way, aiming at improving the biopharmaceutical limitations of nimodipine, the obtainment of solid dispersions was proposed. Nimodipine solid dispersions were divided in two groups, the first (Group A) being constituted by nine formulations with different ratios of drug:PVP K-30 (1:9, 2:8, 3:7, m/m), and obtained through ball milling (M1, M2, M3), spray drying (S1, S2, S3) and supercritical fluid technology (F1, F2, F3). The most appropriate technique was selected to obtain the solid dispersions of the second group (Group B), which were composed of the carriers PVP/VA S-630<sup>®</sup> (VA1, VA2, VA3), Eudragit EPO<sup>®</sup> (E1, E2, E3) and HPMC (H1, H2, H3), in the same proportions mentioned above. Previously to the development of the formulations, pre-formulation studies confirmed the presence of polymorphic mixtures in nimodipine raw materials, being your content determined through differential scanning calorimetry. The impact of the polymorphism in the hypotensive effect of the drug was investigated and significative lower activity was observed for Mod II, at 30 minutes, which corresponds to the time of nimodipine peak plasma concentration. Also, the chemical stability of nimodipine was investigated through stress conditions, being evidenced, through a stability-indicating high performance liquid chromatography method, the instability of the drug against photolysis and hydrolysis. For solid dispersions composed of PVP K-30, it was observed amorphization for most of formulations, associated with the presence of hydrogen bonds established between drug and carrier. However, only F2 and F3 presented semi-crystalline characteristics, as well as the presence of the less soluble polymorph, Mod II. The best results for Group A were observed for F1, which was able to enhance at up 1300 % the solubility of nimodipine, besides promoting the release of 100 % of the drug within 5 minutes in dissolution studies. The fast amorphization of the drug, associated to the easy scaling up and the absence of organic solvents were decisive in the choice of ball milling as the technique for the obtainment of the Group B solid dispersions. With respect to these formulations, they all showed amorphous, however, without chemical bonds between drug and

carriers. Also, all of them were able to enhance the biopharmaceutical properties of the drug, with increases in the solubility of nimodipine ranging from 103 to 1100 %. In the *in vitro* dissolution assay, the best result was attributed to VA1, which released 100 % of the drug within 10 minutes. Due to the good results obtained, F1 and VA1 were submitted to *in vivo* studies, presenting pronounced hypotensive effect during all the experiment long and minimum changes in the blood pressure even against the administration of phenylephrine. Very remarkable results at *in vivo* assay for F1 were decisive in the choice of this formulation as the best one among all of the solid dispersions obtained. Finally, the solid dispersions were submitted to stability studies at a dessicator during 90 days, keeping themselves chemical and physically stable during the period of analysis. On the other hand, formulations H1, H2 and H3, when submitted to 40 °C and 75 % of relative humidity, presented chemical degradation and recrystallization from 30 days, for H2 and H3. It is worth mentioning that all the formulations developed presented promising and unpublished results related to the enhancement of nimodipine biopharmaceutical properties, becoming useful systems for the treatment of hypertension.

**Keywords:** nimodipine, solid dispersions, polymorphism, biopharmaceutical properties

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) e suas diferentes causas no Brasil, em 2007 (AVE = acidente vascular encefálico; DIC = doença isquêmica do coração; HAS = hipertensão arterial sistêmica).....	41
<b>Figura 2</b>	Estrutura química do NMP.....	46
<b>Figura 3</b>	Empacotamento cristalino de (A) Mod I e (B) Mod II.....	47
<b>Figura 4</b>	Aparatos de dissolução intrínseca do tipo (A) disco rotativo e (B) disco fixo.....	56
<b>Figura 5</b>	Representação esquemática dos sistemas cristalinos fundamentais.....	58
<b>Figura 6</b>	Esquema dos métodos de obtenção de uma amostra amorfa.....	59
<b>Figura 7</b>	Gráfico da energia livre de Gibbs para os sistemas a) enantiotrópico e b) monotrópico.....	63
<b>Figura 8</b>	Representação esquemática do processo tecnológico de <i>spray drying</i> .....	73
<b>Figura 9</b>	Diagrama de fases representativo do estado físico e supercrítico de uma substância inespecífica.....	74
<b>Figura 10</b>	Imagem da visão panorâmica do moinho do tipo <i>Mixer SPEX 8000D</i> (A); detalhe da localização do recipiente no interior do moinho (B) e exemplo de recipiente e bolas utilizadas neste tipo de equipamento (C).....	77
<b>Figura 11</b>	Estrutura química da unidade monomérica da polivinilpirrolidona.....	79
<b>Figura 12</b>	Estrutura química da unidade monomérica do copolímero de polivinilpirrolidona/vinil acetato, com uma proporção de $n$ para $m$ de $n = 1,2$ , para PVP/VA S-630 <sup>®</sup> .....	81
<b>Figura 13</b>	Estrutura química da unidade monomérica do Eudragit EPO <sup>®</sup> ( $l:m:n = 1:1:2$ ).....	81
<b>Figura 14</b>	Estrutura química da unidade monomérica do HPMC, onde R corresponde à H, CH <sub>3</sub> ou CH <sub>3</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> .....	82
<b>Figura 15</b>	Padrões de difração calculados para Mod I (A) e Mod II (B), e referentes ao Mod I comercial (C), ao Mod II recristalizado (D), e às matérias primas NMP	

	1(E), NMP 2 (F) e NMP 3 (G). Os símbolos ★ e ☆ referem-se aos picos característicos dos polimorfos Mod I e Mod II, respectivamente, ambos presentes em todas as matérias-primas analisadas.....	118
<b>Figura 16</b>	Padrões de difração em função da temperatura para Mod I (A) e Mod II. De baixo para cima, os difratogramas representam as temperaturas de 25, 60, 70, 80, 88, 90, 90, 100 e 25°C.....	120
<b>Figura 17</b>	Curvas DSC do polimorfo Mod I obtido comercialmente (A), do polimorfo Mod II recristalizado (B) e das matérias-primas NMP 1 (C), NMP 2 (D) e NMP 3 (E).....	122
<b>Figura 18</b>	Curvas termogravimétricas do polimorfo Mod I obtido comercialmente (A), do polimorfo Mod II recristalizado e das matérias-primas NMP 1 (C), NMP 2 (D) e NMP 3 (E). No quadro ao canto superior direito, observam-se as curvas DTG para os polimorfos Mod I e Mod II.....	124
<b>Figura 19</b>	Espectros Raman dos polimorfos Mod I obtido comercialmente (A) e Mod II recristalizado (B).....	125
<b>Figura 20</b>	Espectros IV dos polimorfos Mod I obtido comercialmente (A) e Mod II recristalizado (B).....	126
<b>Figura 21</b>	Fotomicrografias de (A) polimorfo Mod I obtido comercialmente, (B) Mod II recristalizado, (C) NMP 1, (D) NMP 2 e (E) NMP 3, com aumentos de 2400, 1000, 100, 1000 e 500 x, respectivamente.....	127
<b>Figura 22</b>	Perfis de dissolução intrínseca dos polimorfos Mod I (●) e Mod II (■) a 50 rpm (A), 75 rpm (B) e 100 rpm (C).....	129
<b>Figura 23</b>	Curvas DSC (A) e difratogramas (B) dos polimorfos Mod I e Mod II após mimetizar as condições de VDI. Em B, as flechas apontam a reflexão característica de Mod II, também presente em Mod I, o que o caracteriza como uma mistura polimórfica.	131
<b>Figura 24</b>	Espectro de varredura do meio de dissolução contra o espectro de absorção do NMP, em espectrofotômetro, de 200 a 400 nm.....	133
<b>Figura 25</b>	Curva de calibração média do NMP obtida por espectrofotometria a 240 nm, com sua respectiva equação da reta e coeficiente de correlação ( <i>r</i> ).....	133
<b>Figura 26</b>	Esquema ilustrativo do acompanhamento da PA <sub>m</sub> em	

	ratos. (A) transdutor de pressão, (B) sistema de aquisição de dados e (C) placa de aquecimento. Em (1) a administração das mini cápsulas por via oral, em (2) a administração de fenilefrina na veia femoral esquerda e em (3) a medida da PA <sub>m</sub> na artéria carótida direita.....	143
<b>Figura 27</b>	Alteração da PA <sub>m</sub> frente à administração da fenilefrina para os grupos controle e que receberam NMP sob a forma de Mod I, Mod II e NMP 1, avaliados em diferentes tempos. Os símbolos *, ** e *** correspondem a $p < 0,05$ ; $p < 0,01$ e $p < 0,001$ , respectivamente, comparados ao grupo controle. # corresponde a $p < 0,01$ comparado ao grupo que recebeu Mod I.....	144
<b>Figura 28</b>	Curvas de DSC para uma das matérias-primas de NMP a 2 e 10 °C/min.....	153
<b>Figura 29</b>	Curvas de calibração médias para os polimorfos Mod I (◆) e Mod II (■).....	154
<b>Figura 30</b>	Curvas de DSC das matérias-primas do NMP. Os picos hachurados representam as áreas analisadas referentes ao Mod I.....	157
<b>Figura 31</b>	Curva de calibração média do NMP obtida por CLAE a 235 nm, com sua respectiva equação da reta e coeficiente de correlação ( $r$ ).....	172
<b>Figura 32</b>	Cromatogramas referentes ao NMP (A) e seu comportamento de degradação em 6 horas de hidrólise ácida em HCl 5M, a 90 °C (B), 8 horas de hidrólise alcalina em NaOH 0,1 M, a 90 °C (C), 8 horas de fotólise em metanol (D), 8 horas de fotólise em acetonitrila (E) e em 8 horas de fotólise em solução aquosa (F).....	174
<b>Figura 33</b>	Reações hidrolíticas de primeira ordem para o NMP em condições alcalina (A) e ácida (B), a 70 °C (◆), 80 °C (■) e 90 °C (▲).....	176
<b>Figura 34</b>	Cromatogramas referentes ao (A) NMP, (B) Eudragit EPO <sup>®</sup> , (C) HPMC, (D) PVP K-30 e (E) PVP/VA S-630 <sup>®</sup> .....	193
<b>Figura 35</b>	Curva de calibração média do NMP obtida por CLAE a 235 nm, com sua respectiva equação da reta e coeficiente de correlação ( $r$ ).....	194
<b>Figura 36</b>	Espectros de varredura de soluções dos carreadores	

	frente ao NMP.....	195
<b>Figura 37</b>	Curva de calibração média do NMP obtida por UV a 340 nm, com sua respectiva equação da reta e coeficiente de correlação ( <i>r</i> ).....	195
<b>Figura 38</b>	Plotagem da solubilidade do NMP puro frente às DS, em µg/mL.....	198
<b>Figura 39</b>	Difratogramas referentes ao fármaco (Mod I e Mod II), carreador (PVP K-30), MF composta por fármaco:carreador na proporção 1:9, m/m (MF <sub>PVP1</sub> ) e DS. As flechas em MF <sub>PVP1</sub> indicam os picos indicativos da cristalinidade do fármaco, característicos do polimorfo presente na matéria-prima utilizada, Mod I. A seta em F3 mostra o pico em 9,3 °, característico de Mod I, presente nesta DS e também em F2.....	200
<b>Figura 40</b>	Curvas de DSC referentes ao (A) fármaco, (B) carreador (PVP K-30) e (C) MF composta por fármaco:carreador na proporção 1:9, m/m (MF <sub>PVP1</sub> ). .....	202
<b>Figura 41</b>	Curvas de DSC referentes às DS pertencentes ao Grupo A.....	203
<b>Figura 42</b>	Curvas TG do fármaco, carreador e DS.....	204
<b>Figura 43</b>	Curvas DTG das DS (A) 1:9, (B) 2:8 e (C) 3:7.....	205
<b>Figura 44</b>	Espectros IV referentes ao (A) NMP, (B) PVP K-30, (C) MF <sub>PVP1</sub> , (D) M1, (E) M2, (F) M3, (G) S1, (H) S2, (I) S3, (J) F1, (K) F2 e (L) F3. As bandas circuladas em vermelho são características do fármaco; em (C) referentes ao polimorfo Mod I e em (K) e (L), à forma cristalina Mod II do NMP.....	206
<b>Figura 45</b>	Representação esquemática da possível ligação de hidrogênio formada entre o NMP e o PVP K-30.....	207
<b>Figura 46</b>	Fotomicrografias do NMP (A) e do PVP K-30 (B), em aumentos de 5000 e 500 x, respectivamente.....	208
<b>Figura 47</b>	Fotomicrografias das DS M1 em magnitudes de (A) 500 x, (B) 1000 x e (C) 2400 x; M2 em magnitudes de (D) 500 x, (E) 1000 x e (F) 2400 x e M3 em magnitudes de (G) 500 x, (H) 1000 x e (I) 2400 x.....	209
<b>Figura 48</b>	Fotomicrografias das DS S1 em magnitudes de (A) 1000 x, (B) 2400 x e (C) 5000 x; S2 em magnitudes de (D) 1000 x, (E) 2400 x e (F) 5000 x e S3 magnitudes de (G) 1000 x, (H) 2400 x e (I) 5000 x...	210
<b>Figura 49</b>	Fotomicrografias das DS F1 em magnitudes de (A)	

	50 x, (B) 100 x e (C) 500 x; F2 em magnitudes de (D) 100 x, (E) 500 x e (F) 1000 x e F3 em magnitudes de (G) 100 x, (H) 500 x e (I) 1000 x .....	211
<b>Figura 50</b>	Perfis de dissolução das DS obtidas por (A) moagem, (B) <i>spray drying</i> e (C) tecnologia de fluido supercrítico, frente ao NMP puro (●). Formulações nas proporções de 1:9, 2:8 e 3:7 (fármaco:carreador, m/m) são representadas em todos os gráficos por (◆), (■) e (▲), respectivamente.....	213
<b>Figura 51</b>	Comparativo das ED do fármaco puro e DS.....	217
<b>Figura 52</b>	Perfis de dissolução <i>in vitro</i> referentes à F1 (■) e aos comprimidos genéricos comerciais de NMP (●).	218
<b>Figura 53</b>	Plotagem da solubilidade do NMP puro frente às DS, em µg/mL.....	223
<b>Figura 54</b>	Difratogramas referentes ao fármaco (Mod I e Mod II), carreador, misturas físicas e DS obtidas com PVP/VA S-630 <sup>®</sup> . As setas indicam as reflexões características de Mod I, presentes nas misturas físicas.....	224
<b>Figura 55</b>	Difratogramas referentes ao fármaco (Mod I e Mod II), carreador, misturas físicas e DS obtidas com Eudragit EPO <sup>®</sup> . As setas indicam as reflexões características de Mod I, presentes nas misturas físicas.....	225
<b>Figura 56</b>	Difratogramas referentes ao fármaco (Mod I e Mod II), carreador, misturas físicas e DS obtidas com HPMC. As setas indicam as reflexões características de Mod I, presentes nas misturas físicas.....	226
<b>Figura 57</b>	Curvas de DSC referentes ao (A) NMP sob a sua forma cristalina Mod I, (B) PVP/VA S-630 <sup>®</sup> , (C) Eudragit EPO <sup>®</sup> , (D) HPMC, (E) MF <sub>VA</sub> 1, (F) MF <sub>E</sub> 1, (G) MF <sub>E</sub> 2 e (H) MF <sub>H</sub> 1.....	227
<b>Figura 58</b>	Curvas de DSC das DS (A) VA1, (B) VA2, (C) VA3, (D) E1, (E) E2, (F) E3, (G) H1, (H) H2 e (I) H3.....	229
<b>Figura 59</b>	Curvas TG referentes ao fármaco, carreadores e DS do Grupo B.....	230
<b>Figura 60</b>	Espectros IV referentes ao (A) NMP, (B) PVP/VA S-630 <sup>®</sup> , (C) MF <sub>VA</sub> 1, (D) VA1, (E) VA2 e (F) VA3...	231
<b>Figura 61</b>	Espectros IV referentes ao (A) NMP, (B) Eudragit EPO <sup>®</sup> , (C) MF <sub>E</sub> 1, (D) E1, (E) E2 e (F) E3.....	232

<b>Figura 62</b>	Espectros IV referentes ao (A) NMP, (B) HPMC, (C) MF <sub>H1</sub> , (D) H1, (E) H2 e (F) H3.....	<b>233</b>
<b>Figura 63</b>	Fotomicrografias referentes ao (A) PVP/VA S-630 <sup>®</sup> , (B) VA1, (C) VA2, (D) VA3, (E) Eudragit EPO <sup>®</sup> , (F) E1, (G) E2, (H) E3, (I) HPMC, (J) H1, (K) H2 e (L) H3. Todas as fotomicrografias foram obtidas em magnitudes de 100 x, com exceção de Eudragit EPO <sup>®</sup> que se encontra sob visualização de 500 x.....	<b>235</b>
<b>Figura 64</b>	Perfis de dissolução das DS compostas por (A) PVP/VA S-630 <sup>®</sup> , (B) Eudragit EPO <sup>®</sup> e (C) HPMC, frente ao fármaco puro (●). Formulações nas proporções de 1:9, 2:8 e 3:7 (fármaco:carreador, m/m) são representadas em todos os gráficos por (◆), (■) e (▲), respectivamente.....	<b>237</b>
<b>Figura 65</b>	Comparativo das ED do fármaco puro e DS.....	<b>240</b>
<b>Figura 66</b>	Gráficos referentes à (A) PA <sub>m</sub> basal e à (B) alteração da PA <sub>m</sub> frente à administração de fenilefrina, para a DS F1 em comparação ao grupo controle e ao grupo que recebeu NMP puro. Os valores representam a média ± erro padrão da média de 4 animais. *p < 0,05 em relação ao grupo controle e #p<0,05 em relação ao grupo NMP (ANOVA de duas vias seguida pelo teste t de Bonferroni).....	<b>242</b>
<b>Figura 67</b>	Gráficos referentes à (A) PA <sub>M</sub> e à (B) alteração da PA <sub>M</sub> , frente à administração de fenilefrina, para a DS VA1 em comparação ao grupo controle e ao grupo que recebeu NMP puro. Os valores representam a média ± erro padrão da média de 4 animais. *p < 0,05 em relação ao grupo controle e #p<0,05 em relação ao grupo NMP (ANOVA de duas vias seguida pelo teste t de Bonferroni).....	<b>243</b>
<b>Figura 68</b>	Decaimento do teor de NMP nas DS H1 (●), H2 (■) e H3 (▲) ao longo dos 90 dias a 40 °C/75 % U. R....	<b>259</b>
<b>Figura 69</b>	(A) Comparativo entre os cromatogramas referentes à análise de 90 dias da formulação H1 a 40 °C e 75 % U. R (—), à fotólise do NMP em metanol, sob condições de estresse em lâmpada UVC 254 nm, por 4 horas (•••) e à hidrólise do NMP, também sob condições de estresse, em HCl 5 M, por 5 horas (—); (B) Cromatogramas em <i>zoom</i> referentes às formulações H1, H2 e H3, após 90 dias de ensaio de	

	estabilidade a 40 °C e 75 % U. R., demonstrando a presença do produto de degradação X.....	260
<b>Figura 70</b>	Difratogramas das DS pertencentes ao Grupo A após 90 dias em dessecador. A região demarcada refere-se ao pico característico de Mod II, em 9,3 °, presente em F2 e F3.....	262
<b>Figura 71</b>	Difratogramas das DS pertencentes ao Grupo B após 90 dias em dessecador.....	262
<b>Figura 72</b>	Difratogramas das DS H1, H2 e H3, mantidas a 40 °C/75 % U. R., e analisadas em 30, 60 e 90 dias. A seta indica a reflexão em 9,3 °, característica de Mod II e presente em H2 e H3.....	263
<b>Figura 73</b>	Curvas de DSC das DS pertencentes ao Grupo A após 90 dias em dessecador.....	264
<b>Figura 74</b>	Curvas de DSC das DS pertencentes ao Grupo B após 90 dias em dessecador. A região demarcada mostra os eventos endotérmicos presentes em H3.....	265
<b>Figura 75</b>	Curvas de DSC das DS compostas por HPMC submetidas a estudos de estabilidade a 40 °C/75 % U. R., durante 90 dias.....	266
<b>Figura 76</b>	Espectros IV das DS (A) M1, (B) M2, (C) M3, (D) S1, (E) S2, (F) S3, (G) F1, (H) F2 e (I) F3, após 90 dias em dessecador. As bandas assinaladas referem-se ao grupo amina do NMP.....	268
<b>Figura 77</b>	Espectros IV das DS (A) VA1, (B) VA2, (C) VA3, (D) E1, (E) E2, (F) E3, (G) H1, (H) H2 e (I) H3, após 90 dias em dessecador.....	269
<b>Figura 78</b>	Espectros IV das DS (A) H1, (B) H2 e (C) H3, após 30 dias a 40 °C/75 % U. R., e (D) H1, (E) H2, (F) H3, após 90 dias a 40 °C/75 % U. R. As regiões assinaladas demonstram o reaparecimento das bandas relativas ao grupo amina.....	270

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Formas farmacêuticas registradas contendo NMP.....	<b>45</b>
<b>Tabela 2</b>	Características de sistemas amorfos e cristalinos.....	<b>60</b>
<b>Tabela 3</b>	Propriedades físico-químicas que podem diferir entre os diferentes polimorfos.....	<b>62</b>
<b>Tabela 4</b>	Solubilidades descritivas comumente encontradas em monografias oficiais.....	<b>66</b>
<b>Tabela 5</b>	Exemplos de DS disponíveis comercialmente.....	<b>69</b>
<b>Tabela 6</b>	Informações referentes à dissolução intrínseca dos polimorfos NMP sob diferentes condições de rotação.....	<b>128</b>
<b>Tabela 7</b>	Dados de precisão intra e inter-dia para o método de dissolução intrínseca.....	<b>134</b>
<b>Tabela 8</b>	Dados referentes à linearidade dos polimorfos Mod I e Mod II.....	<b>155</b>
<b>Tabela 9</b>	Dados de exatidão referentes ao método de DSC proposto.....	<b>155</b>
<b>Tabela 10</b>	Dados de robustez para determinação dos polimorfos Mod I e Mod II.....	<b>156</b>
<b>Tabela 11</b>	Determinação quantitativa da composição polimórfica das três matérias-primas de NMP.....	<b>157</b>
<b>Tabela 12</b>	Equações para determinação dos parâmetros cinéticos.....	<b>170</b>
<b>Tabela 13</b>	Parâmetros determinados para avaliação do sistema de CLAE para determinação do NMP em presença de seus produtos de degradação.....	<b>171</b>
<b>Tabela 14</b>	Dados referentes à exatidão do método.....	<b>173</b>
<b>Tabela 15</b>	Dados referentes à cinética de fotodegradação do NMP.....	<b>175</b>
<b>Tabela 16</b>	Dados referentes à cinética de degradação hidrolítica do NMP.....	<b>176</b>
<b>Tabela 17</b>	Composição das DS de NMP.....	<b>185</b>
<b>Tabela 18</b>	Valores de rendimento referentes às DS pertencentes ao Grupo A.....	<b>196</b>
<b>Tabela 19</b>	Valores de teor de NMP para DS pertencentes ao Grupo A.....	<b>197</b>
<b>Tabela 20</b>	Proporção de aumento da solubilidade do NMP (em %) referentes às DS do Grupo A.....	<b>199</b>
<b>Tabela 21</b>	Quantidade de NMP dissolvido (em %) em função	

	do tempo para o fármaco puro, em ensaio de dissolução <i>in vitro</i> .....	214
<b>Tabela 22</b>	Quantidade de NMP dissolvido (em %) em função do tempo para as DS obtidas por moagem, em ensaio de dissolução <i>in vitro</i> .....	214
<b>Tabela 23</b>	Quantidade de NMP dissolvido (em %) em função do tempo para as DS obtidas por <i>spray drying</i> , em ensaio de dissolução <i>in vitro</i> .....	215
<b>Tabela 24</b>	Quantidade de NMP dissolvido (em %) em função do tempo para as DS obtidas por fluido supercrítico, em ensaio de dissolução <i>in vitro</i> .....	215
<b>Tabela 25</b>	Valores de rendimento referentes às DS pertencentes ao Grupo B.....	221
<b>Tabela 26</b>	Teor de NMP nas DS pertencentes ao Grupo B.....	222
<b>Tabela 27</b>	Proporção de aumento da solubilidade do NMP (em %) referentes às DS do Grupo B.....	223
<b>Tabela 28</b>	Quantidade de NMP dissolvido (em %) em função do tempo para as DS obtidas com o carreador PVP/VA S-630 <sup>®</sup> , em ensaio de dissolução <i>in vitro</i> ....	237
<b>Tabela 29</b>	Quantidade de NMP dissolvido (em %) em função do tempo para as DS obtidas com o carreador Eudragit EPO <sup>®</sup> , em ensaio de dissolução <i>in vitro</i> .....	238
<b>Tabela 30</b>	Quantidade de NMP dissolvido (em %) em função do tempo para as DS obtidas com o carreador HPMC, em ensaio de dissolução <i>in vitro</i> .....	239
<b>Tabela 31</b>	Teor de NMP nas DS submetidas aos ensaios de estabilidade em dessecador e/ou a 40 °C/75 % U. R. durante 90 dias.....	259

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E UNIDADES

A	Assimetria
Å	Ângstrons
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVE	Acidente vascular encefálico
BPF	Boas práticas de fabricação
C	Celsius
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
cm	Centímetros
cm <sup>2</sup>	Centímetros quadrados
cm <sup>3</sup>	Centímetros cúbicos
DCV	Doenças cardiovasculares
DIC	Doença isquêmica do coração
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
DRX	Difração de raios-X de pó
DS	Dispersões sólidas
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
ED	Eficiência de dissolução
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
g	Gramas
h	Hora
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HPC	Hidróxipropilcelulose
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>
HPMC	Hidróxipropilmetilcelulose
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IV	Espectroscopia na região do infravermelho
J	Joule
K	Kelvin
kcal	Quilocaloria
kg	Quilograma
kJ	Quilojoule
kV	Quilovolt
LD	Limite de detecção
LQ	Limite de quantificação
LSS	Lauril Sulfato de Sódio
m	Massa
mA	Miliampére
MEV	Microscopia eletrônica de varredura

MF	Mistura física
mg	Miligrama
min	Minuto
mJ	Milijoule
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercúrio
Mod I	Modificação cristalina I
Mod II	Modificação cristalina II
MPa	Milipascal
Mw	Miliwatts
N	Número de pratos teóricos
nm	Nanômetro
nmol	Nanomol
NMP	Nimodipino
PA	Pressão arterial
PA <sub>m</sub>	Pressão arterial média
P <sub>c</sub>	Pressão crítica
PC	Ponto crítico
PEG	Polietilenoglicol
pH	Potencial hidrogeniônico
PIB	Produto interno bruto
PT	Ponto triplo
PVC	Cloreto de polivinila
PVP	Polivinilpirrolidona
PVP/VA	Copolímero de polivinilpirrolidona/vinil acetato
R	Resolução
RMNs	Ressonância magnética nuclear em estado sólido
rpm	Rotação por minuto
s	Segundo
SCB	Sistema de classificação biofarmacêutica
SUS	Sistema único de saúde
T <sub>c</sub>	Temperatura crítica
TG	Termogravimetria
T <sub>g</sub>	Temperatura de transição vítrea
T <sub>máx</sub>	Tempo de concentração plasmática máxima
U. R.	Umidade relativa
USP	<i>United States Pharmacopoeia</i>
UV	Ultravioleta
v	Volume
Vis	Visível

VDI	Velocidade de dissolução intrínseca
W	Watt
μg	Micrograma
μL	Microlitro
μm	Micrômetro

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	<b>36</b>
1.1	OBJETIVOS.....	38
1.1.1	Objetivo geral.....	38
1.1.2	Objetivos específicos.....	38
<b>CAPÍTULO I – REVISÃO DE LITERATURA</b>		
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>41</b>
1.1	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	41
1.2	BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO.....	43
1.2.1	<b>Nimodipino</b> .....	44
1.2.1.1	Propriedades físico-químicas.....	46
1.2.1.2	Propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas.....	48
1.3	TÉCNICAS DE ESTADO SÓLIDO PARA CARACTERIZAR FÁRMACOS E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS.....	49
1.3.1	<b>Difração de raios-X de pó (DRX)</b> .....	50
1.3.2	<b>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</b> .....	52
1.3.3	<b>Termogravimetria (TG)</b> .....	53
1.3.4	<b>Espectroscopias vibracionais Raman e na região do infravermelho (IV)</b> .....	53
1.3.5	<b>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)</b> .....	54
1.3.6	<b>Velocidade de dissolução intrínseca (VDI)</b> .....	55
1.4	PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS FÁRMACOS.....	57
1.4.1	<b>Grau de cristalinidade: sólidos cristalinos versus sólidos amorfos</b> .....	57
1.4.1.1	Polimorfismo.....	60
1.4.2	<b>Tamanho de partícula</b> .....	65
1.4.3	<b>Solubilidade</b> .....	65
1.5	DISPERSÕES SÓLIDAS.....	68
1.5.1	<b>Técnicas de obtenção das dispersões sólidas</b> .....	71
1.5.1.1	Evaporação de solvente em <i>spray dryer</i> .....	72
1.5.1.2	Tecnologia de fluido supercrítico.....	73
1.5.1.3	Ativação mecânica através de moinho de bolas.....	76
1.5.2	<b>Carreadores utilizados nas dispersões sólidas</b> .....	78

1.5.2.1	Polivinilpirrolidona (PVP K-30).....	79
1.5.2.2	Copolímero de polivinilpirrolidona/vinil acetato (PVP/VA S-630®).....	80
1.5.2.3	Eudragit EPO® .....	81
1.5.2.4	Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).....	82
<b>2</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>84</b>

## **CAPÍTULO II – CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO DO NIMODIPINO**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>112</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>113</b>
2.1	MATERIAIS.....	113
2.2	MÉTODOS.....	113
<b>2.2.1</b>	<b>Técnica de recristalização para obtenção do polimorfo Mod II</b> .....	<b>113</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Caracterização no estado sólido de matérias-primas e polimorfos do NMP</b> .....	<b>113</b>
2.2.2.1	Difração de raios-X de pó (DRX).....	113
2.2.2.2	Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	114
2.2.2.3	Termogravimetria (TG).....	114
2.2.2.4	Espectroscopias vibracionais Raman e na região do infravermelho (IV).....	114
2.2.2.5	Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	115
2.2.2.6	Velocidade de dissolução intrínseca (VDI).....	115
2.2.2.6.1	<i>Solubilidade e condição “sink”</i> .....	116
2.2.2.6.2	<i>Validação analítica do método de dissolução intrínseca</i> .....	116
2.2.2.6.2.1	Especificidade.....	116
2.2.2.6.2.2	Linearidade, limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ).....	116
2.2.2.6.2.3	Exatidão/Precisão.....	117
2.2.2.6.2.4	Estabilidade no meio de dissolução.....	117
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>118</b>
3.1	DRX.....	118
3.2	DSC.....	121
3.3	TG.....	123
3.4	ESPECTROSCOPIAS VIBRACIONAIS RAMAN E IV.....	124
3.5	MEV.....	126
3.6	VDI.....	128
<b>3.6.1</b>	<b>Solubilidade e condição “sink”</b> .....	<b>132</b>

<b>3.6.2</b>	<b>Validação analítica do método de dissolução intrínseca.....</b>	<b>132</b>
3.6.2.1	Especificidade.....	132
3.6.2.2	Linearidade, LD e LQ.....	133
3.6.2.3	Exatidão/Precisão.....	134
3.6.2.4	Estabilidade no meio de dissolução.....	134
<b>4</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>134</b>
<b>5</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>136</b>

**CAPÍTULO III – AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO POLIMORFISMO NO EFEITO HIPOTENSOR DO NIMODIPINO**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>141</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>142</b>
2.1	ANIMAIS.....	142
2.2	PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	142
2.3	MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA.....	143
<b>3</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>143</b>
3.1	PA <sub>m</sub> EM RESPOSTA À FENILEFRINA.....	143
<b>4</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>145</b>
<b>5</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>146</b>

**CAPÍTULO IV – DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO ANALÍTICO POR CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL PARA QUANTIFICAÇÃO DOS POLIMORFOS DO NIMODIPINO EM MATÉRIAS-PRIMAS**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>149</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>150</b>
2.1	MATERIAIS.....	150
2.2	MÉTODOS.....	150
<b>2.2.1</b>	<b>DSC.....</b>	<b>150</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Validação analítica do método quantitativo por DSC.....</b>	<b>151</b>
2.2.2.1	Especificidade.....	151
2.2.2.2	Linearidade, limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ).....	151
2.2.2.3	Exatidão.....	151
2.2.2.4	Precisão.....	152
2.2.2.5	Robustez.....	152
2.2.2.6	Análise estatística.....	152

2.2.3	<b>Determinação quantitativa da composição polimórfica de matérias-primas comerciais de NMP.....</b>	<b>152</b>
3	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>152</b>
3.1	DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO QUANTITATIVO PARA DETERMINAÇÃO DOS POLIMORFOS DO NMP.....	152
3.2	VALIDAÇÃO ANALÍTICA DO MÉTODO QUANTITATIVO POR DSC.....	154
3.2.1	<b>Especificidade.....</b>	<b>154</b>
3.2.2	<b>Linearidade, LD e LQ.....</b>	<b>154</b>
3.2.3	<b>Exatidão.....</b>	<b>155</b>
3.2.4	<b>Precisão.....</b>	<b>155</b>
3.2.5	<b>Robustez.....</b>	<b>156</b>
3.3	DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DA COMPOSIÇÃO POLIMÓRFICA DE MATÉRIAS-PRIMAS COMERCIAIS.....	156
4	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>158</b>
5	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>159</b>

## **CAPÍTULO V – DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO INDICATIVO DE ESTABILIDADE PARA QUANTIFICAÇÃO DO NIMODIPINO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA**

1	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>164</b>
2	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>165</b>
2.1	MATERIAIS.....	165
2.2	MÉTODOS.....	165
2.2.1	<b>Instrumentação e condições cromatográficas.....</b>	<b>165</b>
2.2.2	<b>Preparo das soluções padrão.....</b>	<b>166</b>
2.2.3	<b>Validação analítica do método de quantificação do NMP por CLAE.....</b>	<b>166</b>
2.2.3.1	Especificidade.....	166
2.2.3.2	Linearidade, limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ).....	166
2.2.3.3	Exatidão.....	167
2.2.3.4	Precisão.....	167
2.2.3.5	Robustez.....	167
2.2.3.6	Análise estatística.....	167
2.2.3.7	Avaliação do sistema cromatográfico.....	168
2.2.4	<b>Estudos de degradação.....</b>	<b>168</b>

2.2.4.1	Preparo da amostra.....	168
2.2.4.2	Fotodegradação.....	168
2.2.4.3	Degradação oxidativa.....	169
2.2.4.4	Degradação térmica.....	169
2.2.4.5	Hidrólise ácida e alcalina.....	169
<b>2.2.5</b>	<b>Cálculos cinéticos.....</b>	<b>169</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>170</b>
3.1	DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO ANALÍTICO POR CLAE.....	170
3.2	VALIDAÇÃO ANALÍTICA DO MÉTODO DE QUANTIFICAÇÃO POR CLAE.....	171
<b>3.1.1</b>	<b>Linearidade, LD e LQ.....</b>	<b>172</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Exatidão.....</b>	<b>172</b>
<b>3.1.3</b>	<b>Precisão.....</b>	<b>173</b>
<b>3.1.4</b>	<b>Robustez.....</b>	<b>173</b>
<b>3.1.5</b>	<b>Especificidade.....</b>	<b>173</b>
3.3	ESTUDOS DE DEGRADAÇÃO.....	174
<b>3.3.1</b>	<b>Determinação da cinética de degradação do NMP.....</b>	<b>175</b>
<b>4</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>176</b>
<b>5</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>178</b>

**CAPÍTULO VI - DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO *IN VITRO* E *IN VIVO* DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE NIMODIPINO, OBTIDAS ATRAVÉS DE DIFERENTES TÉCNICAS E COM DISTINTOS CARREADORES**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>182</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>184</b>
2.1	MATERIAIS.....	184
2.2	MÉTODOS.....	184
<b>2.2.1</b>	<b>Preparo das dispersões sólidas de NMP.....</b>	<b>184</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Preparo das misturas físicas.....</b>	<b>186</b>
<b>2.2.3</b>	<b>Determinação do rendimento das dispersões sólidas.....</b>	<b>187</b>
<b>2.2.4</b>	<b>Determinação do teor de NMP nas dispersões sólidas.....</b>	<b>187</b>
2.2.4.1	Revalidação analítica do método de quantificação do NMP.....	187
2.2.4.1.1	<i>Especificidade.....</i>	187
2.2.4.1.2	<i>Linearidade, LD e LQ.....</i>	188
<b>2.2.5</b>	<b>Avaliação da solubilidade.....</b>	<b>188</b>

<b>2.2.6</b>	<b>Caracterização no estado sólido.....</b>	<b>188</b>
2.2.6.1	Difração de raios-X de pó (DRX).....	188
2.2.6.2	Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	189
2.2.6.3	Termogravimetria (TG).....	189
2.2.6.4	Espectroscopia na região do infravermelho (IV).....	189
2.2.6.5	Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	189
<b>2.2.7</b>	<b>Determinação do perfil de dissolução <i>in vitro</i>.....</b>	<b>189</b>
2.2.7.1	Revalidação analítica do método de quantificação de NMP em ensaios de dissolução <i>in vitro</i> .....	190
2.2.7.1.1	<i>Especificidade</i> .....	191
2.2.7.1.2	<i>Linearidade, LD e LQ</i> .....	191
<b>2.2.8</b>	<b>Avaliação do efeito hipotensor <i>in vivo</i> das dispersões sólidas.....</b>	<b>191</b>
2.2.8.1	Animais.....	192
2.2.8.2	Protocolo experimental.....	192
2.2.8.3	Medida da PA <sub>m</sub> .....	192
<b>3</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>193</b>
3.1	REVALIDAÇÃO ANALÍTICA.....	193
<b>3.1.1</b>	<b>Revalidação analítica do método de quantificação do NMP por cromatografia líquida de alta eficiência.....</b>	<b>193</b>
3.1.1.1	<i>Especificidade</i> .....	193
3.1.1.2	<i>Linearidade, LD e LQ</i> .....	194
<b>3.1.2</b>	<b>Revalidação analítica do método de quantificação de NMP em ensaios de dissolução <i>in vitro</i>.....</b>	<b>194</b>
3.1.2.1	<i>Especificidade</i> .....	194
3.1.2.2	<i>Linearidade, LD e LQ</i> .....	195
3.2	AVALIAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS PERTENCENTES AO GRUPO A.....	196
<b>3.2.1</b>	<b>Determinação do rendimento das dispersões sólidas.....</b>	<b>196</b>
<b>3.2.2</b>	<b>Determinação do teor de NMP nas dispersões sólidas.....</b>	<b>197</b>
<b>3.2.3</b>	<b>Avaliação da solubilidade.....</b>	<b>198</b>
<b>3.2.4</b>	<b>Caracterização no estado sólido.....</b>	<b>199</b>
3.2.4.1	DRX.....	199
3.2.4.2	DSC.....	202
3.2.4.3	TG.....	204
3.2.4.4	Espectroscopia IV.....	205

3.2.4.5	MEV.....	208
3.2.5	<b>Determinação do perfil de dissolução <i>in vitro</i>.....</b>	<b>212</b>
3.3	<b>AVALIAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS PERTENCENTES AO GRUPO B.....</b>	<b>221</b>
3.3.1	<b>Determinação do rendimento das dispersões sólidas.....</b>	<b>221</b>
3.3.2	<b>Determinação do teor de NMP nas dispersões sólidas.....</b>	<b>222</b>
3.3.3	<b>Avaliação da solubilidade.....</b>	<b>222</b>
3.3.4	<b>Caracterização no estado sólido.....</b>	<b>224</b>
3.3.4.1	DRX.....	224
3.3.4.2	DSC.....	227
3.3.4.3	TG.....	229
3.3.4.4	Espectroscopia IV.....	231
3.3.4.5	MEV.....	234
3.3.5	<b>Determinação do perfil de dissolução <i>in vitro</i>.....</b>	<b>236</b>
3.4	<b>AVALIAÇÃO DO EFEITO HIPOTENSOR <i>IN VIVO</i> DAS DISPERSÕES SÓLIDAS.....</b>	<b>242</b>
4	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>244</b>
5	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>247</b>

**CAPÍTULO VII - ESTUDOS DE ESTABILIDADE DAS DISPERSÕES SÓLIDAS DE NIMODIPINO**

1	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>256</b>
2	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>257</b>
2.1	MATERIAIS.....	257
2.2	ESTUDOS DE ESTABILIDADE.....	257
2.2.1	CLAE.....	257
2.2.2	DRX.....	257
2.2.3	DSC.....	258
2.2.4	Espectroscopia IV.....	258
3	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>258</b>
3.1	CLAE.....	258
3.2	DRX.....	261
3.3	DSC.....	264
3.4	ESPECTROSCOPIA IV.....	267
4	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>271</b>
5	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>273</b>
	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>275</b>

<b>ANEXO 1 - PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA NO PERIÓDICO</b>	
<b><i>JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS</i></b> .....	<b>281</b>
<b>ANEXO 2 - PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA NO PERIÓDICO</b>	
<b><i>JOURNAL OF CHROMATOGRAPHIC SCIENCE</i></b> .....	<b>283</b>

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

Em se tratando de administração via oral, é de grande interesse que as propriedades físico-químicas dos princípios ativos sejam conhecidas e monitoradas, tornando-se elementos essenciais no desenvolvimento de formulações farmacêuticas (DRESSMAN et al., 1998; FLORENCE; ATTWOOD, 2003; ASHFORD, 2005). Aspectos como a biodisponibilidade, velocidade de dissolução, procedimentos farmacotécnicos e condições de administração demonstram-se estritamente dependentes destas propriedades, dentre as quais se citam a forma cristalina, no tocante à presença de polimorfos ou sólidos amorfos, tamanho de partícula, constante de dissociação, higroscopicidade e solubilidade, dentre outros (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; ASHFORD, 2005).

Atualmente, o percentual de compostos ativos que apresentam relevante valor terapêutico e baixa solubilidade aquosa é estimado em torno de 25 a 40% do total de fármacos desenvolvidos (BIKIARIS, 2011). Ressalta-se também que aproximadamente 40% dos novos princípios ativos são rejeitados ou subutilizados pela indústria farmacêutica devido à sua baixa disponibilidade biológica ocasionada por propriedades intrínsecas do estado sólido, como a solubilidade, ou devido à permeabilidade deficiente em membranas biológicas (SVENSON, 2009).

Uma das formas mais racionais de otimização da terapêutica de fármacos de baixa biodisponibilidade ocorre através do aperfeiçoamento de suas propriedades físico-químicas como solubilidade e taxa de dissolução. Para contemplar os interesses da indústria farmacêutica estas estratégias devem estar agregadas a formulações farmacêuticas que apresentem estabilidade física e química, facilidade de escalonamento, simplicidade de produção e controle e retorno financeiro (LIMA, 2006).

Nos últimos anos têm-se demonstrado interesse nas dispersões sólidas (DS) com o intuito de melhorar as propriedades biofarmacêuticas de fármacos pouco solúveis ou difíceis de molhar (CORRIGAN; HEALEY; CORRIGAN, 2003; CHAUHAN; SHIMPI; PARADKAR, 2005). Estes sistemas podem ser definidos como a mistura de, pelo menos, dois componentes sólidos, geralmente um carreador hidrofílico e um fármaco hidrofóbico, sendo desejável que ao final do processo de obtenção o princípio ativo encontre-se molecularmente disperso como partículas amorfas ou semicristalinas (CHIOU; RIEGELMAN, 1969; SHARMA; JAIN, 2011). Desta forma, o objetivo da utilização das DS situa-se na obtenção de um sistema no

qual a cristalinidade do fármaco seja alterada através da interação fraca fármaco-carreador, a ponto de alterar sua velocidade de dissolução e recobrir intimamente o mesmo com material solúvel em água (CORRIGAN, 1995; CRAIG, 2002; ROYALL et al., 2005).

Neste âmbito, o bloqueador de canais de cálcio, nimodipino (NMP), um hipotensor utilizado também no tratamento de distúrbios neurológicos, apresenta-se como um candidato em potencial ao desenvolvimento de DS, uma vez que apresenta reduzida biodisponibilidade (13 % em pacientes normais) e baixíssima solubilidade em água, sendo qualificado como classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (KOROLKOVAS, 2006; SWEETMAN, 2009). Portanto, o aperfeiçoamento da taxa de dissolução do NMP a partir de uma forma farmacêutica sólida torna-se uma questão importante relacionada ao aumento da biodisponibilidade e da eficiência terapêutica deste fármaco (BABU; PRASAD; MURTHY, 2002).

Na literatura são reportados diversos exemplos de DS de NMP (LU et al., 1995; WU; ZHOU; ZHANG, 1998; BABU; PRASAD; MURTHY, 2002; URBANETZ; LIPPOLD, 2005; PAPAGEORGIOU et al., 2006; URBANETZ, 2006; DOCOSLIS et al., 2007; SMIKALLA; URBANETZ, 2007; YUNZHE et al., 2008; ZHENG et al., 2008; KUMAR et al., 2009; PAPAGEORGIOU et al., 2009; ADINARAYANA; RAJENDRAN; RAO, 2010; GORAJANA; RAO; NEE, 2011; JIJUN et al., 2011; KREIDEL et al., 2012). A partir de resultados promissores obtidos nestes estudos, este fármaco foi considerado modelo para obtenção de novas DS através de técnicas inovadoras.

Desta forma, DS contendo NMP foram obtidas através das técnicas de moagem em moinho de bolas, evaporação do solvente em *spray dryer* e tecnologia de fluido supercrítico, utilizando diferentes carreadores. Estes sistemas objetivam promover um aperfeiçoamento da solubilidade, velocidade de dissolução e efeito hipotensor do fármaco, provando a viabilidade da utilização destas DS no tratamento da hipertensão arterial.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Obter dispersões sólidas binárias de nimodipino utilizando distintos carreadores, através das técnicas de moagem em moinho de bolas, evaporação de solvente em *spray dryer* e tecnologia de fluido supercrítico, visando o aperfeiçoamento das características biofarmacêuticas do fármaco.

### 1.1.2 Objetivos específicos

Realizar a caracterização físico-química do fármaco através de técnicas do estado sólido como difração de raios-X de pó (DRX), calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise termogravimétrica (TG), espectroscopia Raman e na região do infravermelho (IV), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e velocidade de dissolução intrínseca (VDI);

Avaliar o impacto do polimorfismo no potencial hipotensor do nimodipino, através de estudos *in vivo* em ratos Wistar;

Desenvolver e validar metodologia analítica por calorimetria exploratória diferencial (DSC) almejando à quantificação dos polimorfos de nimodipino em matérias-primas;

Desenvolver e validar metodologia analítica por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) visando à avaliação da estabilidade química do fármaco e à quantificação do mesmo nas dispersões sólidas;

Obter dispersões sólidas binárias de nimodipino contendo o carreador clássico polivinilpirrolidona (PVP K-30) através das técnicas de moagem em moinho de bolas, evaporação do solvente em *spray dryer* e tecnologia de fluido supercrítico;

Selecionar, a partir da avaliação das dispersões sólidas de NMP com PVP K-30, a técnica mais adequada para obtenção de novas formulações contendo os carreadores PVP/VA S-630<sup>®</sup>, Eudragit EPO<sup>®</sup> e HPMC;

Caracterizar as dispersões sólidas obtidas através das técnicas de estado sólido já mencionadas anteriormente e avaliar parâmetros como rendimento, teor, solubilidade e perfil de dissolução *in vitro* do fármaco nestes sistemas;

Avaliar o efeito da concentração de fármaco, do tipo de carreador e da técnica de obtenção no tocante às características físico-químicas das dispersões sólidas binárias;

Realizar avaliação do efeito hipotensor em modelo *in vivo* das dispersões sólidas que apresentarem os melhores resultados de solubilidade e perfil de dissolução *in vitro*;

Analisar a estabilidade das dispersões sólidas obtidas em dessecador e/ou sob condições drásticas de temperatura e umidade (40 °C e 75 % U.R.) durante 90 dias.

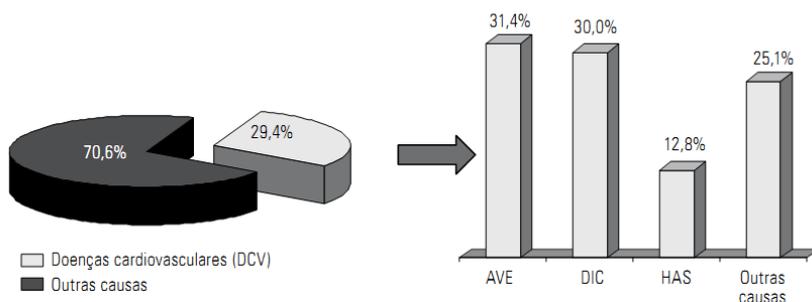
**CAPÍTULO I**  
**REVISÃO DE LITERATURA**

---

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é considerada um dos principais problemas de saúde pública no Brasil, elevando o custo médico-social, principalmente por suas complicações, como doença cerebrovascular, arterial coronariana e insuficiência renal e cardíaca (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2010). Inquéritos populacionais em cidades brasileiras nos últimos 20 anos apontaram uma prevalência de HAS acima de 30% (CESARINO et al., 2008; ROSARIO, et al., 2009), sendo que entre os gêneros a prevalência foi de 35,8 % nos homens e de 30 % em mulheres, semelhante a de outros países (PEREIRA et al., 2009). Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à elevação da pressão arterial (PA) (54 % por acidente vascular encefálico e 47 % por doença isquêmica do coração), sendo a maioria em países de baixo e médio desenvolvimento econômico e mais da metade em indivíduos entre 45 e 69 anos (WILLIAMS, 2010). Em nosso país, as doenças cardiovasculares superaram as outras causas de morte, sendo responsáveis atualmente por quase 30 % dos óbitos (Figura 1) (MALTA et al., 2009).



**Figura 1.** Taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) e suas diferentes causas no Brasil, em 2007 (AVE = acidente vascular encefálico; DIC = doença isquêmica do coração; HAS = hipertensão arterial sistêmica). Fonte: VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010)

Estudos realizados em 2005 estimam que no Brasil o custo anual para o tratamento da HAS no Sistema Único de Saúde (SUS) foi

de aproximadamente R\$ 969.231.436,00 e, no Sistema Suplementar de Saúde, de R\$ 662.646.950, representando 0,08 % do produto interno bruto (PIB) brasileiro neste mesmo ano (DIB et al., 2010). Os gastos com o tratamento desta patologia, além de afetarem o sistema público de saúde, tem grande impacto sobre o orçamento familiar, demonstrando a importância da prevenção primária a fim de minimizar a ocorrência da hipertensão e suas conseqüências (MOREIRA et al., 2008; KEARNEY et al., 2004).

Considerada uma “doença silenciosa”, a hipertensão trata-se na maioria das vezes de uma condição assintomática, mas que produz alterações estruturais progressivas em órgãos vitais, sobretudo no coração, cérebro e rins, que predis põem o paciente a complicações clínicas (LEWINGTON et al., 2002). Quando há relatos de sintomas, estes se caracterizam como vagos e comuns a outras doenças, sendo recorrentes relatos de dores de cabeça, tontura, cansaço, enjôos, falta de ar e sangramento nasal. Definida como uma disfunção vascular multifatorial, a HAS caracteriza-se por uma PA igual ou superior a 140 e 90 mmHg, sistólica e diastólica, respectivamente. Conceitos mais atuais determinam que a HAS não deve ser considerada somente uma condição clínica, com valores tensionais acima dos preestabelecidos, mas como um contexto sindrômico envolvendo alterações hemodinâmicas, tróficas e metabólicas (NOBRE; LIMA, 2010; AMORIM, 2012).

Dentre as condições clínicas associadas à HAS, pode-se citar o acidente vascular encefálico, cuja incidência tende a reduzir-se em 35 a 44 % quando se realiza tratamento anti-hipertensivo adequado (GOLDSTEIN, et al., 2006). Em relação à hemorragia intracerebral, estudos sugerem que a HAS seja responsável pela expansão do hematoma nas primeiras 24 horas e que o seu crescimento seja menor no grupo de pacientes cuja PA determinada foi de 140 mmHg, comparado ao grupo cujo valor foi de 180 mmHg (ANDERSON et al., 2008; TIKHONOFF et al., 2009).

Atualmente, estão disponíveis no mercado inúmeros medicamentos para tratamento da HAS, cada qual com características particulares. O objetivo final da terapia anti-hipertensiva é reduzir a morbimortalidade de pacientes que apresentam elevado risco de doença cardiovascular, como diabéticos, especialmente aqueles com microalbuminúria, pacientes com insuficiência cardíaca, nefropatia ou com vasculopatias periféricas secundárias à hipertensão arterial crônica, além da prevenção primária e secundária do acidente vascular cerebral (HIGGINS; WILLIAMS, 2007).

Dentre os diferentes fármacos existentes, os bloqueadores de canais de cálcio têm exercido um papel importante no tratamento da hipertensão por mais de 20 anos, e figuram entre os medicamentos mais prescritos para o tratamento de doenças cardiovasculares (RIBEIRO E MUSCARA, 2001; TRIGGLE, 2007).

## 1.2 BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO

Os bloqueadores de canais de cálcio constituem um grupo heterogêneo de fármacos capazes de bloquear os canais de cálcio voltagem dependentes do tipo L. Estes canais são responsáveis por mediar a entrada de cálcio extracelular no músculo liso e miócitos cardíacos, bem como nas células nodais sinoatriais e atrioventriculares, em resposta a uma despolarização elétrica (RANG et al., 2007b; GOODMAN; GILMAN, 2008).

A inibição do binômio excitação-contração das células musculares lisas e miocárdicas pelos bloqueadores de canais de cálcio impede a utilização do fosfato energético dependente de cálcio e o consumo de oxigênio, o que promove uma depressão da atividade celular. Na musculatura vascular lisa esta resposta corresponde à vasodilatação, enquanto que no coração efeitos inotrópicos negativos e cronotrópicos também podem ser observados (NAYLER et al., 1987; RADDINO et al., 1987). Desta forma, esta classe de compostos apresenta indicações terapêuticas relacionadas ao tratamento da hipertensão arterial, arritmias, angina e inclusive distúrbios neurológicos, como no caso do nimodipino (RANG et al., 2007b; GOODMAN; GILMAN, 2008).

Uma combinação de critérios eletrofisiológicos e farmacológicos sugere a existência de cinco subtipos de canais de cálcio voltagem dependente, os quais são denominados como L, T, N, P e R. No sistema cardiovascular são encontrados canais do tipo L, responsáveis por gerar uma corrente elétrica de longa duração a qual promove a entrada de cálcio na célula, e do tipo T, caracterizado pela geração de uma corrente transitória e de menor voltagem (DOLLERY, 1991).

A estrutura proteica do canal L é composta por várias subunidades, sendo a principal denominada como  $\alpha_1$ . Esta subunidade ocorre em no mínimo 10 subtipos moleculares, e é associada a outras subunidades conhecidas como  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  (BEAN, 1991; GOODMAN; GILMAN, 2008). Todos os bloqueadores de canais de cálcio ligam-se à

subunidade  $\alpha_1$ , porém em sítios distintos, os quais interagem alostericamente entre si (RANG et al., 2007a).

Os bloqueadores de canais de cálcio compreendem três classes quimicamente distintas, conhecidas como fenilalquilaminas, dihidropiridinas e benzotiazepinas. Os principais representantes destas classes são o verapamil, o nifedipino e o diltiazem, respectivamente. O nimodipino também se encaixa na classe das dihidropiridinas (GOODMAN; GILMAN, 2008; RANG et al., 2007b).

Com relação à farmacodinâmica, embora a absorção destes fármacos seja quase completa após a administração oral, sua biodisponibilidade é reduzida em razão da sua metabolização de primeira passagem pelo fígado. Todos os fármacos pertencentes à classe dos bloqueadores de canais de cálcio são ligados fortemente às proteínas plasmáticas (entre 70 a 99 %) e suas meia-vidas de eliminação variam em torno de 1 a 5 horas (GOODMAN; GILMAN, 2008).

A maioria dos indesejáveis efeitos adversos dos bloqueadores de canais de cálcio são extensões de suas principais ações farmacológicas e demonstram ser dose dependente, sendo frequentemente relatados cefaleia, tontura, rubor facial e edema de extremidades, sobretudo maleolar. À parte destes efeitos previsíveis, a classe dos bloqueadores de canais de cálcio demonstra ser aparentemente livre de efeitos adversos idiossincráticos (RANG et al., 2007b; GOODMAN; GILMAN, 2008; BRASIL, 2010).

Embora tenha ocorrido um aumento do número de bloqueadores de canais de cálcio comercializados (RIBEIRO e MUSCARA, 2001), vários fármacos desta classe ainda apresentam características farmacocinéticas e de estabilidade física e química que dificultam o desenvolvimento de novas formulações, bem como a adesão ao tratamento pelos pacientes usuários dessa medicação (WHITE, 2003). Desta forma, o desenvolvimento de sistemas que promovam uma melhoria nas características de solubilidade e taxa de dissolução destes fármacos tornam-se alternativas promissoras para o tratamento anti-hipertensivo.

### 1.2.1 Nimodipino

Pertencente à classe das dihidropiridinas, este bloqueador de canais de cálcio, conhecido quimicamente como isopropil 2-metóxietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina-3,5-dicarboxilato, foi desenvolvido pela Bayer AG® e licenciado na Alemanha em 1984. Embora tenha sido inicialmente desenvolvido visando apenas o

tratamento da hipertensão arterial, a sua alta lipofilicidade permite que este atravesse a barreira hematoencefálica, sendo atualmente também utilizado em larga escala para a prevenção e tratamento do déficit neurológico causado por vasoespasma após hemorragia subaracnoidea (GRUNENBERG; KEIL; HENCK, 1994; NGUYEN, 2004; PAPAGEORGIOU, 2006).

No Brasil, o nimodipino (NMP) é comercializado sob a forma de comprimidos revestidos, solução oral e solução injetável. As formas farmacêuticas contendo NMP adequadamente registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) até o período atual são listadas na Tabela 1 (ANVISA, 2012).

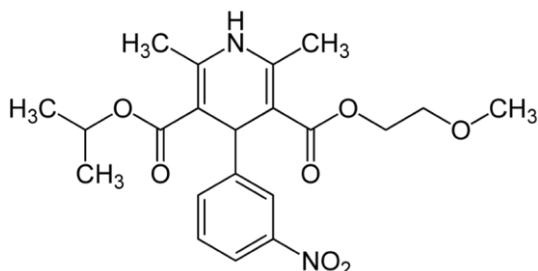
**Tabela 1.** Formas farmacêuticas registradas contendo NMP

<b>Nome comercial</b>	<b>Empresa</b>	<b>Forma farmacêutica e apresentação</b>	<b>Vencimento do registro</b>
Miocardil®	Vitapan Indústria Farmacêutica LTDA	Comprimido revestido (30 mg/30 cpr)	12/2015
Nimodipina®	Laboratórios Baldacci S/A	Comprimido revestido (30 mg/30 cpr) Solução oral (40 mg/mL)	03/2017
Nimodipino	EMS S/A	Comprimido revestido (30 mg/30 cpr)	07/2016
Nimodipino	Garmed Pharmaceutical LTDA	Comprimido revestido (30 mg/30 cpr)	06/2016
Nimovas®	Diffucap – Chemobrás Química e Farmacêutica LTDA	Comprimido revestido (30 mg/30 cpr)	01/2014
Oxigen®	Biosintética Farmacêutica LTDA	Comprimido revestido (30 mg/30 cpr) Solução oral (40 mg/mL) Solução injetável (0,2 mg/mL)	10/2013
Vasodipina®	Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.	Comprimido revestido (30 mg/30 cpr)	08/2013

As monografias detalhadas do fármaco e suas formas farmacêuticas encontram-se disponíveis nas farmacopeias americana (USP, 2011), europeia (FARMACOPEIA EUROPEIA, 2008) e britânica (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2009).

### 1.2.1.1 Propriedades físico-químicas

Apresentando fórmula molecular  $C_{21}H_{26}N_2O_7$ , massa molar de 418,4 g/mol e estrutura química conforme apresentado na Figura 2, o NMP apresenta-se fisicamente como um pó cristalino amarelo ou amarelo claro, praticamente insolúvel em água, ligeiramente solúvel em álcool e facilmente solúvel em acetato de etila. Apresenta instabilidade à luz natural ou artificial em comprimentos de onda menores de 420 nm, sendo esta a condição para formação de seu derivado nitrofenilpiridina. Ainda, apresenta dois valores de pKas: 14,0 e 4,4 (USP, 2011; FARMACOPEIA EUROPEIA, 2008; FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2009; SWEETMAN, 2009).

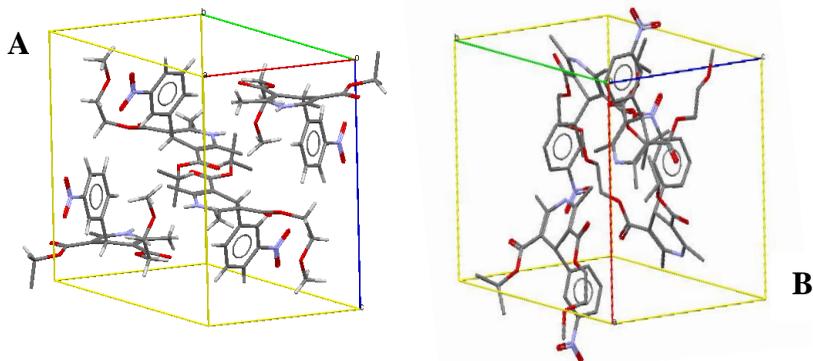


**Figura 2.** Estrutura química do NMP

Devido à sua baixa solubilidade em água e alta permeabilidade entre as membranas biológicas, o NMP pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Esta característica determina que a biodisponibilidade do fármaco seja limitada pela sua baixa solubilidade e velocidade de dissolução (PAPAGEORGIOU et al., 2006).

O NMP pode apresentar-se sob duas formas cristalinas, denominadas Modificação I (Mod I) e Modificação II (Mod II). De acordo com estudos prévios, Mod I, ou forma metaestável, apresenta-se sob a forma de um composto racêmico, de sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2_1/C$ , apresentando 4 moléculas na sua unidade assimétrica. Por outro lado, o polimorfo estável a temperatura

ambiente, Mod II, é um conglomerado ortorrômbico que apresenta grupo espacial  $P2_12_12_1$ , e também 4 moléculas na sua unidade assimétrica. O empacotamento cristalino dos dois polimorfos é apresentado na Figura 3 (GRUNENBERG; KEIL; HENCK, 1994).



**Figura 3.** Empacotamento cristalino e célula unitária de (A) Mod I e (B) Mod II

Distintas propriedades físico-químicas são observadas entre as duas fases cristalinas. Enquanto Mod I apresenta ponto de fusão característico em  $124 \pm 1$  °C, Mod II funde em  $116 \pm 1$  °C. Variações também são observadas em relação à solubilidade em água, sendo maior para Mod I ( $0,0036 \pm 0,007$  mg/100 mL) em comparação à Mod II ( $0,0018 \pm 0,004$  mg/100 mL), entalpia de fusão ( $39 \pm 1$  kJ/mol e  $46 \pm 1$  kJ/mol para Mod I e Mod II, respectivamente) e densidade ( $1,272 \pm 0,008$  g/cm<sup>3</sup> para Mod I e  $1,300 \pm 0,008$  g/cm<sup>3</sup> para Mod II) (GRUNENBERG; KEIL; HENCK, 1994).

Os polimorfos também podem ser visualmente diferenciados, uma vez que Mod I apresenta coloração amarela intensa e Mod II é quase branco. A diferença na posição do grupo nitro em relação ao anel fenil pode explicar esta diferença de aparência física entre as duas formas cristalinas; em Mod I o ângulo formado entre os dois grupamentos é de  $1^\circ$ , enquanto que em Mod II é de  $9^\circ$  (GRUNENBERG; KEIL; HENCK, 1994).

Além disso, de acordo com Grunenberg e colaboradores, os dois polimorfos apresentam uma relação enantiotrópica entre si, apresentando uma transição reversível mediada pela temperatura entre 80 a 95 °C. Esta transição requer uma energia de  $7 \pm 2$  kJ/mol favorecendo a formação de Mod I (GRUNENBERG; KEIL; HENCK,

1994; GRUNENBERG; HENCK; SIESLER, 1996). Por outro lado, é relatada transição mediada por solvente de Mod I para Mod II. De acordo com dados descritos em patente, Mod II é obtido através da suspensão de cristais de NMP contendo unicamente Mod I em solventes orgânicos como acetona ou álcoois contendo de 1 a 6 átomos de carbono, preferencialmente em presença de água e entre temperaturas de 0 a 80 °C, seguido de evaporação do solvente e secagem até peso constante entre 20 e 70 °C. O tempo para que a conversão polimórfica ocorra completamente é de 2 a 24 horas, dependendo da natureza do solvente e da temperatura selecionadas (GRUNENBERG et al., 1997).

Os polimorfos de NMP podem ser facilmente diferenciados através de técnicas de caracterização do estado sólido, como difração de raios-X de pó (DRX), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), espectroscopias Raman e na região do infravermelho (IV) e ressonância nuclear magnética no estado sólido (RMNs) (GRUNENBERG; KEIL; HENCK, 1994; CARDOSO et al., 2005; DOCOSLIS et al., 2007; PAPAGEORGIU et al., 2006; RIEKES et al., 2012).

#### 1.2.1.2 Propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas

Tratando-se de um bloqueador seletivo de canais de cálcio, o mecanismo de ação do NMP deve-se à ligação nas subunidades  $\alpha_1$  dos canais de cálcio tipo L, causando redução do influxo de cálcio nesses canais. Desta forma, o fármaco promove um relaxamento da musculatura lisa arterial, gerando o efeito hipotensor (KOROLKOVAS, 2006; RANG et al., 2007b; GOODMAN e GILMAN, 2008). O NMP apresenta-se ainda relativamente seletivo para os vasos cerebrais, sendo muito mais efetivo nas arteríolas com diâmetro menor do que 100  $\mu\text{m}$  (SCHIMIDT et al., 1985; TANAKA et al., 1980)

O potencial do fármaco em reduzir a PA mostra ser de característica dose dependente. Mudanças na PA são mais fáceis de ocorrer em pacientes que apresentam inicialmente elevada PA, como poderia ser esperado na utilização de outros bloqueadores de canais de cálcio (TETTENBORN et al., 1985).

Estudos clínicos comprovam que a infusão intravenosa de 15 a 45  $\mu\text{g}/\text{kg}$  do NMP por um período superior a 3 horas reduz em 16,5 % a pressão sanguínea sistólica em pacientes hipertensos. Ainda, verificou-se que uma dose única oral de 120 mg do fármaco a voluntários saudáveis reduziu em 8 e 20 mmHg a PA sistólica e diastólica, respectivamente. Doses fracionadas de 20 a 40 mg de NMP três vezes

ao dia são capazes de reduzir a média da pressão sanguínea sistólica na posição supina em 14-18 mmHg (DOLLERY, 1999).

Desta forma, determina-se que a dose terapêutica do NMP varia conforme a patologia e o estado clínico do paciente, sendo geralmente administradas doses de 60 mg a cada 4 horas (KOROLKOVAS, 2006; SWEETMAN, 2009).

No tocante à sua farmacocinética, é rapidamente absorvido após administração via oral, embora sua biodisponibilidade seja de apenas 13%, sendo aumentada em pacientes com insuficiência hepática. A ligação a proteínas plasmáticas é muito alta (mais de 95%) e o tempo para atingir a concentração plasmática máxima é de aproximadamente 30 a 60 minutos, sendo sua meia-vida próxima a 1 a 2 horas. Apresentando meia-vida de eliminação de aproximadamente 9 horas, após metabolização hepática, o NMP é excretado nas fezes, via bile, e na urina, como metabólitos (KOROLKOVAS, 2006; SWEETMAN, 2009).

### 1.3 TÉCNICAS DE ESTADO SÓLIDO PARA CARACTERIZAR FÁRMACOS E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

A caracterização de propriedades no estado sólido de fármacos e formulações farmacêuticas é um pré-requisito essencial em estudos de pré-formulação devido às implicações de propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas como solubilidade, taxa de dissolução, biodisponibilidade e estabilidade durante o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas (AGRAWAL et al., 2004; CARINI et al., 2009; CHIENG; RADES; AALTONEN, 2011; SORRENTI et al., 2012). Além disso, o conhecimento e a aplicação das propriedades do estado sólido tem sido rigorosamente exigidos no que se refere a questões regulatórias e relacionadas ao controle de qualidade de medicamentos (VIPPAGUNTA; BRITTAIN; GRANT, 2001; DATTA; GRANT, 2004).

Dentre as características físico-químicas de fármacos que exercem grande influência em formulações farmacêuticas, o polimorfismo exige investigação detalhada, uma vez que diferentes formas cristalinas podem exibir distintas propriedades físico-químicas que se expressam na terapêutica, podendo em alguns casos mais graves alterar a biodisponibilidade (BYRN; XU; NEWMAN, 2001; STEPHENSON; FORBES; REUTZEL-EDENS, 2001; GIRON et al., 2002).

Quando utilizadas para caracterização de fármacos, os resultados obtidos por diversas técnicas servem como parâmetros para a aquisição de matérias-primas com adequada qualidade e para garantir homogeneidade e reprodutibilidade na produção industrial da formulação final, assegurando a sua eficácia, segurança e qualidade (BYRN; XU; NEWMAN, 2001; STEPHENSON; FORBES; REUTZEN-EDENS, 2001; GIRON et al., 2002). Por outro lado, se utilizadas para caracterização de formulações farmacêuticas em desenvolvimento, como no caso das dispersões sólidas (DS), as técnicas de caracterização do estado sólido fornecem informações acerca de possíveis mudanças estruturais (determinando se o sistema encontra-se cristalino, semi-cristalino ou amorfo), interações intra e intermoleculares entre fármaco e carreador, morfologia e estabilidade dos sistemas obtidos (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

Nesse contexto, dentre as técnicas de estado sólido utilizadas para as finalidades acima descritas, citam-se a difração de raios-X de pó (DRX), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), espectroscopias Raman e na faixa do infravermelho (IV), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e no caso da caracterização de fármacos, pode-se incluir ainda a velocidade de dissolução intrínseca (VDI). Cabe ressaltar que nenhuma destas técnicas é efetiva quando tratada isoladamente com o propósito de caracterizar um sistema sólido, sendo, portanto, ideal uma análise conjunta dos resultados obtidos através de diferentes técnicas.

### **1.3.1 Difração de raios-X de pó (DRX)**

A técnica de DRX reflete diferenças decorrentes da estrutura cristalina de compostos (RODRÍGUEZ-SPONG et al., 2004; YU; REUTZEL; STEPHENSON, 1998), sendo largamente mencionada na literatura visando à caracterização da estrutura de materiais e amostras policristalinas, identificação e quantificação de fases cristalinas, avaliação de tamanho de partícula e detecção de defeitos em redes cristalinas. Dentre as vantagens desta técnica, destacam-se a rapidez de obtenção dos dados, simplicidade, confiabilidade e o fato de não ser destrutiva (BARTOLOMEI et al., 2006; MAURIN et al., 2002; SUN; GRANT, 2001; STEPHENSON; FORBES; REUTZEL-EDENS, 2001; VARIANKAVAL; JACOB; DINH, 2000).

A DRX baseia-se em um fenômeno de interação entre o feixe de raios-X incidente e os elétrons dos átomos componentes de um material, a partir do qual se geram feixes de fótons difratados, que serão

posteriormente detectados. O fenômeno de difração está diretamente relacionado com a distância que separa os planos em um cristal, obedecendo à lei de Bragg (Equação 1). Quando um feixe de raios-X incide sobre um cristal constituído de planos atômicos sucessivos, este é difratado gerando um ângulo característico (CULLITY, 1978).

$$n \lambda = 2 d \operatorname{sen} \theta \quad \text{Equação 1}$$

Onde:

$d$  é a distância entre planos do cristal

$\theta$  é o ângulo de difração dos raios-X

$\lambda$  é o comprimento de onda dos raios-X

$n$  é o número de comprimentos de onda utilizados.

Os difratogramas gerados são característicos e distintos para cada substância, bem como os planos de difração e suas respectivas distâncias interplanares e as densidades dos átomos ou elétrons ao longo de cada plano cristalino, determinados como características específicas e únicas de cada cristal (ALBERS, et al., 2002).

No que se refere à identificação de materiais a partir desta técnica, a Farmacopeia Americana define que, para assegurar a identidade entre uma amostra teste e sua referência os valores de  $2\theta$  para as reflexões mais intensas na DRX devem ser reproduzíveis em aproximadamente  $\pm 0,10^\circ$ , podendo as intensidades relativas variarem devido ao preparo da amostra e condições experimentais (USP, 2011).

A DRX é uma das técnicas mais importantes para a caracterização e quantificação de polimorfos (YU; REUTZEL; STEPHENSON, 1998), sendo considerada como padrão ouro em associação à análise térmica para se determinar diferenças de ordem molecular (periodicidade de átomos ou moléculas em cristais), ou visando à diferenciação entre compostos amorfos de compostos cristalinos. Fracas reflexões características de dispersão de materiais não cristalinos resultam em um amplo halo amorfo nos difratogramas. Por outro lado, a repetição de estruturas cristalinas construtivamente difrata os raios-X de modo que picos agudos com ângulos específicos poderão ser observados, facilitando a rápida identificação da amostra (PALERMO; ANDERSON; DRENNEN, 2012).

A técnica de DRX é de extrema importância no monitoramento da forma cristalina de um fármaco durante os vários estágios de desenvolvimento de uma formulação farmacêutica, uma vez que quaisquer mudanças de fase devido a interconversões polimórficas,

dessolvatações, formação de hidratos e mudanças no grau de cristalinidade podem alterar a solubilidade do fármaco, sendo facilmente detectadas através desta técnica (KARJALAINEN et al., 2005).

Apresenta-se também, como uma técnica imprescindível na caracterização de DS, uma vez que permite a determinação do grau de cristalinidade das amostras, que pode ser alterado favoravelmente do estado cristalino para o amorfo durante a sua obtenção, além de revelar eventos de recristalização polimórfica que possam ocorrer durante ou após o processamento (DONG; BOYD, 2011).

### 1.3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

O princípio da DSC situa-se na medida da diferença de energia fornecida à amostra e a um material de referência, em função da temperatura, enquanto estes são submetidos concomitantemente a uma programação controlada de temperatura (IONASHIRO E GIOLITO, 1980; GIRON, 1995; RODRÍGUEZ-SPONG et al., 2004). Através desta técnica, características térmicas dos materiais como fusão, ebulição, sublimação, vaporização, dessolvatação, transição de fase, cristalização e decomposição oxidativa podem ser facilmente detectados (HILFIKER, 2006).

As curvas de DSC são obtidas como fluxo de aquecimento diferencial *versus* temperatura. A área sobre o pico relativo ao evento de fusão é diretamente proporcional à quantidade de calor absorvida ou liberada pelo evento térmico, e, portanto à massa de material analisado, sendo que a integração deste pico fornece a quantidade de calor envolvido na reação (em mJ ou kJ/mol) (AGUIAR, 2009). Desta forma, sistemas cristalinos que apresentem polimorfos com eventos endotérmicos ou exotérmicos distintos e bem resolvidos tornam-se candidatos para quantificação por esta técnica (VITEZ, 2004; PAN; JULIAN; AUGSBURGER, 2006; SHEIKHZADEH et al., 2007; BRUNI et al., 2011; GUO et al., 2011; LI; CHOW; TAN, 2011; RIEKES et al., 2012).

A DSC é largamente utilizada devido à sua ampla aplicabilidade e vantagens que incluem a sua rapidez e simplicidade de obtenção de dados, gerando informações detalhadas e precisas a respeito das propriedades físicas e energéticas das substâncias (GIRON, 1998; WELLS, 2005; PALERMO; ANDERSON; DRENNEN, 2012).

Para materiais polimórficos, a DSC demonstra grande aplicabilidade quanto à identificação de transformações de fase, caracterização de hidratos e sistemas solvatados, assim como na

previsão da estabilidade de compostos (BRITAIN, 1999). Esta técnica possui também importante aplicação na caracterização de DS, auxiliando na investigação de interações intermoleculares e também na amorfização do fármaco. A observação de uma  $T_g$  e a ausência de uma endoterma de fusão suportam a conclusão de que o material é amorfo. Ainda, em sistemas multicomponentes, uma única  $T_g$  pode ser indicativa de miscibilidade entre as fases amorfas (NEWMAN et al., 2008; MAULVI et al., 2011; PALERMO; ANDERSON; DRENNEN, 2012).

### **1.3.3 Termogravimetria (TG)**

A TG mede a variação de massa em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura (FORD; TIMMINS, 1989; BRITAIN, 1999).

O resultado da análise é mostrado sob a forma de uma curva termogravimétrica, a qual fornece informações relativas à composição e à estabilidade térmica da amostra, dos produtos intermediários e do resíduo formado (GIRON, 1995). As curvas termogravimétricas são características de um dado composto, devido ao caráter específico da seqüência de reações físico-químicas ou mudanças de estado que ocorrem ao longo de uma faixa definida de temperatura. As variações de massa resultam da ruptura e/ou formação de diferentes ligações físicas, químicas e mudanças de estado, os quais conduzem à liberação de produtos voláteis ou à formação de produtos de maior massa (FORD; TIMMINS, 1989; SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

### **1.3.4 Espectroscopias vibracionais Raman e na região do infravermelho (IV)**

As técnicas espectroscópicas Raman e na região do infravermelho (IV) estudam as vibrações moleculares fundamentais dos sólidos moleculares (RODRÍGUEZ-SPONG et al., 2004). Alterações nas ligações existentes entre grupos funcionais são detectáveis por estas técnicas, e por serem sensíveis às estruturas, às conformações e ao ambiente de um composto, são técnicas potentes de caracterização e identificação de fármacos e formulações farmacêuticas (YU, REUTZEL; STEPHENSON, 1998; WARTEWIGA; NEUBERT, 2005).

As técnicas espectroscópicas vibracionais fornecem espectros característicos para cada molécula, uma vez que um agrupamento químico produz bandas em regiões características, as quais são a base para interpretação do espectro vibracional. A posição e a intensidade de

uma banda vibracional são características do movimento molecular, e consequentemente, dos átomos que participam de ligações químicas, de sua conformação e do ambiente químico (WARTEWIGA; NEUBERT, 2005).

Na espectroscopia IV as moléculas absorvem a radiação e sofrem rotações ou vibrações, ocasionando mudanças no dipolo. Por outro lado, na espectroscopia Raman as moléculas recebem a radiação, permanecem temporariamente polarizadas para em seguida, reemitir a radiação recebida (HENDRA; JONES; WARNES, 1991). Isto resulta em informações complementares nos espectros Raman e IV, embora nos casos de baixa simetria molecular existam bandas nas mesmas posições, variando somente a intensidade (FINDLAY e BUGAY, 1998; YU, REUTZEL; STEPHENSON, 1998; CHALMERS; DENT, 2006).

As técnicas espectroscópicas tornam-se úteis na obtenção de informações sobre a estrutura e as propriedades de DS, avaliando possíveis alterações nas bandas de absorção dos grupos funcionais das moléculas (VERHEYEN et al., 2002). São também especialmente convenientes na caracterização de polimorfos, pois as ligações normais de hidrogênio (afetando as vibrações O-H, N-H ou C=O), frequentemente diferem entre as formas das estruturas cristalinas e os grupos funcionais afetados (KALINKOVA, 1999; BUGAY, 2001).

### **1.3.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)**

A MEV é uma técnica muito importante para uma análise morfológica preliminar das formas sólidas, pois a partir dela é possível obter informações sobre hábito cristalino e tamanho dos cristais, sendo muito útil em amostras que apresentam polimorfismo. Esta técnica também é utilizada para caracterizar DS, uma vez que torna possível a análise da morfologia das partículas, avaliando alterações de tamanho ou efeitos deletérios provenientes do processamento da amostra (BERNSTEIN, 2002; WON et al., 2005).

Nesta técnica, a superfície da amostra é varrida, sob vácuo, com um padrão de rastreamento composto por um feixe de elétrons energéticos, que geram como sinais, elétrons secundários espalhados. Os sinais gerados na superfície da amostra são recebidos e armazenados em *software* específico, que os converte em imagens em tons de cinza representativos do mapeamento e da contagem de elétrons (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

Esta técnica permite resoluções extremamente altas além de possuir um campo de visualização bastante flexível, sendo bastante

adequada para tamanhos de partícula entre 0,1 e 1000  $\mu\text{m}$  (SHUR; PRICE, 2012).

### 1.3.6 Velocidade de dissolução intrínseca (VDI)

A VDI é definida como a taxa de dissolução de substâncias puras quando submetidas a condições constantes de área superficial, temperatura, agitação, pH e força iônica do meio. Propriedades do estado sólido como cristalinidade, amorfismo, polimorfismo, hidratação, solvatação, tamanho de partícula e área superficial da partícula influenciam a VDI, bem como fatores externos, dentre os quais se citam o tipo de aparato utilizado, a velocidade de rotação do disco, a temperatura, a viscosidade e o fluxo do meio de dissolução, assim como seu pH e força do tampão utilizado (quando aplicável) no caso de compostos ionizáveis (USP, 2011).

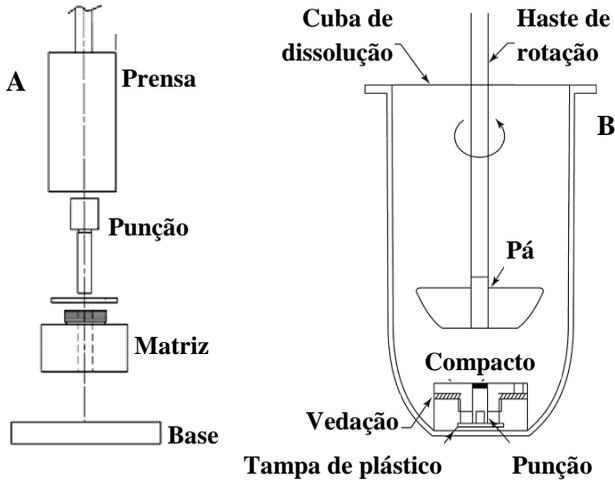
O ensaio de dissolução intrínseca aplica-se à caracterização de fármacos no estado sólido uma vez que possibilita a determinação de parâmetros termodinâmicos associados à transição de fases cristalinas, graus de hidratação, velocidade de dissolução de um fármaco em diferentes meios e a relação entre a velocidade de dissolução de uma substância ativa e sua forma cristalina (YU et al., 2004; BARTOLOMEI et al., 2006).

No método de dissolução intrínseca, o pó é compactado por 1 minuto a 15 MPa e somente uma face do disco é exposta ao meio de dissolução. A vantagem da dissolução intrínseca em disco situa-se na constância da área superficial, de modo que informações adicionais, como tamanho de partícula são eliminadas no preparo do disco e, portanto, não afetam o teste (GRANT e BRITAIN, 1995).

Dois tipos de aparatos podem ser utilizados no ensaio de dissolução intrínseca, sendo eles o sistema de disco fixo, citado apenas na Farmacopeia Americana, e o sistema de disco rotativo, conhecido como *Woods apparatus* e descrito nas farmacopeias Americana, Européia e Britânica (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2008; BIRITISH PHARMACOPOEIA, 2009; USP, 2011).

O sistema de disco rotativo (Figura 4A) é composto por um punção de aço, matriz, haste, um anel de neoprene e a base de apoio, constituída por três entradas de parafusos para fixação da matriz e auxílio na compactação. A matriz possui uma cavidade com diâmetro de 0,8 cm e área superficial de 0,5  $\text{cm}^2$ , na qual o fármaco e o punção serão inseridos de forma a promover a compactação. Após a obtenção

do compactado, a matriz é acoplada na haste de rotação, a qual deve apresentar velocidade variando entre 60 e 300 rpm (USP, 2011).



**Figura 4.** Aparatos de dissolução intrínseca do tipo (A) disco rotativo e (B) disco fixo. Fonte: Adaptado de USP (2011)

No caso do aparato de disco fixo (Figura 4B), o esquema de obtenção do compactado é semelhante ao citado no disco rotativo, e o sistema possui os mesmos componentes do aparato citado anteriormente, diferindo apenas na ausência da haste. Desta forma, este aparato necessita de um suporte para sustentação da matriz e do punção sobre uma cuba de fundo plano, de modo que a área do fármaco fique exposta para cima. Neste caso, o aparato II da dissolução, a pá, exerce esta função, sendo responsável pelo movimento rotacional (USP, 2011).

Na dissolução intrínseca os perfis de dissolução são graficados a partir da quantidade acumulada de fármaco dissolvido (em mg) em função do tempo (em segundos), sendo a relação obtida linear (GRANT e BRITAIN, 1995; YU et al., 2004). Através da equação da reta é possível obter a velocidade de dissolução em unidade de massa por segundo, representada pelo valor do coeficiente angular. A VDI é, então, determinada dividindo-se esse valor pela área superficial do compactado em  $\text{cm}^2$ , gerando dados em unidade de massa/ $\text{cm}^2$ /segundo. Sob condições hidrodinâmicas constantes, a VDI é proporcional à solubilidade do fármaco, de modo que em sistemas polimórficos a

forma mais estável exibe a taxa de dissolução mais lenta (BRITAIN, 2002).

## 1.4 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS FÁRMACOS

Para que um medicamento seja racionalmente desenvolvido, o fármaco deve ser avaliado quanto às suas propriedades físico-químicas especialmente no que concerne ao processamento durante a produção, as especificações de qualidade, as condições de armazenamento e a estabilidade do produto acabado (GIRON, 1998; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; ASHFORD, 2005).

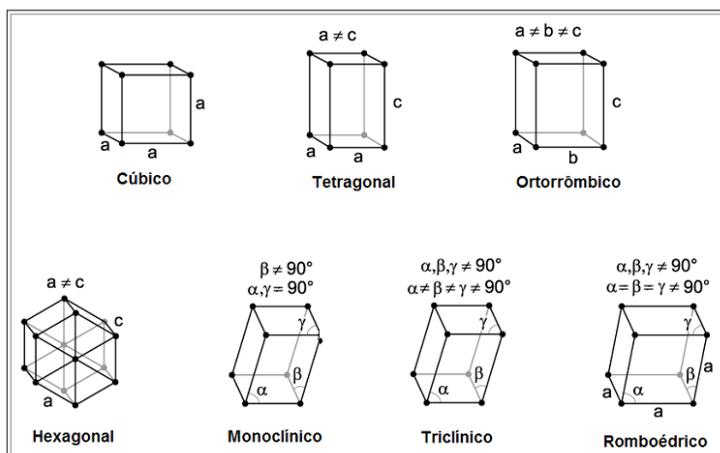
Propriedades físico-químicas relevantes incluem o coeficiente de partição, permeabilidade nas membranas biológicas, constante de ionização, área superficial, densidade, porosidade, ponto de fusão, higroscopicidade, estabilidade em solução e no estado sólido, cristalinidade e presença de polimorfismo, tamanho de partícula e solubilidade em água (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; ASHFORD, 2005; HE, 2009). As três últimas propriedades citadas serão descritas com maiores detalhes nas seções a seguir, devido ao seu grande impacto no desenvolvimento de DS.

### 1.4.1 Grau de cristalinidade: sólidos cristalinos *versus* sólidos amorfos

Os materiais no estado sólido podem apresentar-se como cristalinos, amorfos ou em uma combinação dos dois, dando origem à ocorrência de materiais “parcialmente cristalinos/amorfos”. Desta forma, o termo “grau de cristalinidade” refere-se à proporção de cristalino em relação ao conteúdo amorfo de uma determinada amostra. Através da variação do grau de cristalinidade de alguns sistemas farmacêuticos, suas propriedades podem ser customizadas e direcionadas a uma proposta em particular, como no caso das DS (HANCOCK, 2007; HE, 2009).

Os sólidos cristalinos são aqueles nos quais átomos, íons ou moléculas apresentam um arranjo periódico e bem estruturado que se repete regularmente nas três dimensões. Estes são formados por unidades, denominadas de células unitárias, as quais constituem por repetições, os diferentes retículos cristalinos denominados como triclinico, monoclinico, ortorrômbico, romboédrico, tetragonal, hexagonal e cúbico (Figura 5) (CULLITY, 1978). As dimensões da célula unitária são caracterizadas por parâmetros de rede compostos por

três eixos cristalográficos,  $a$ ,  $b$  e  $c$ , e pelo ângulos entre eles,  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  (CULLITY, 1978; DOUGLAS; HO, 2006).



**Figura 5.** Representação esquemática dos sistemas cristalinos fundamentais. Fonte: Prado (2012)

Os cristais de uma determinada substância podem variar ainda em tamanho, desenvolvimento relativo de uma dada face e no número e tipo de faces presentes; isto é, os cristais podem apresentar diferentes hábitos cristalinos denominados como aciculares (em forma de agulhas), prismáticos, piramidais, tabulares, colunares e lamelares (BERNSTEIN, 2002; FLORENCE; ATWOOD, 2003). Estes apresentam uma grande importância do ponto de vista tecnológico, uma vez que podem influir na facilidade de compressão, na confecção de comprimidos e nas propriedades de fluidez dos fármacos no estado sólido. A obtenção de diferentes hábitos cristalinos para uma mesma molécula é influenciada pelas condições de cristalização, tais como o solvente usado, a temperatura, a concentração e a presença de impurezas (FLORENCE; ATWOOD, 2003).

Os materiais amorfos constituem uma classe distinta de sólidos, os quais a nível molecular, não apresentam a ordem tridimensional de longo alcance, característica dos sólidos cristalinos. Por outro lado, as moléculas constituintes de sólidos amorfos encontram-se aleatoriamente distribuídas no espaço e suas interações com moléculas vizinhas, como pontes de hidrogênio e repulsão eletrostática, não são repetidas com nenhuma regularidade por toda a amostra. Materiais amorfos podem apresentar-se como entidades químicas isoladas, no caso de um

determinado fármaco ou excipiente, ou em misturas de nível molecular de diferentes materiais, através, por exemplo, das interações fármaco-carreador em DS (HILFIKER, 2006; HANCOCK, 2007).

A falta de ordem molecular em sistemas farmacêuticos amorfos pode ser devido à dificuldade de cristalização do material em questão, como no caso de polímeros ou proteínas de alto peso molecular, ou intencionalmente gerada através do processamento da amostra, como demonstrado na Figura 6. Em ambos os casos, os materiais apresentarão um alto nível de mobilidade molecular e uma maior entropia e entalpia do que formas cristalinas do mesmo material (MORRIS et al., 2001; HANCOCK, 2007).



**Figura 6.** Esquema dos métodos de obtenção de uma amostra amorfa. Fonte: Adaptado de Hancock (2007)

Amostras amorfas ou com baixa cristalinidade geralmente exibem maiores valores de solubilidade e uma velocidade de dissolução mais rápida do que as amostras cristalinas devido à sua alta mobilidade molecular e elevadas energias metaestáveis do estado amorfo. Neste ponto se situa, portanto, a grande aplicabilidade dos sólidos amorfos em formulações farmacêuticas (HALEBLIAN, 1975; FORD, 1986; MARKOVICH et al., 1997). Seja sob a forma de DS ou sistemas co-amorfos, são incontáveis os relatos na literatura de fármacos que tiveram suas propriedades biofarmacêuticas aprimoradas através da amorfização (LEUNER; DRESSMAN, 2000; ALLESØ et al., 2009; CHIENG et al., 2009; BIKIARIS, 2011; SHARMA; JAIN, 2011; VAN DEN MOOTER, 2011; LAITINEN et al., 2012; LÖBMANN et al., 2012). Todavia, as formas amorfas são termodinamicamente menos estáveis do que as

cristalinas, sofrendo eventuais recristalizações que podem afetar suas propriedades biofarmacêuticas (HE, 2009).

Ainda, outras características peculiares de formas amorfas e cristalinas são mostradas na Tabela 2, as quais permitem diferenciar estas duas classes de materiais sólidos.

**Tabela 2.** Características de sistemas amorfos e cristalinos. Fonte: Adaptado de Hancock (2007)

<b>Sistemas amorfos</b>	<b>Sistemas cristalinos</b>
A densidade real da forma amorfa é 5 a 20 % menor do que a apresentada pela forma cristalina	A densidade real de cristais farmacêuticos encontra-se na faixa de 1 a 2,5 g/mL
Partículas amorfas não emitem refringência em microscópios de luz polarizada	Partículas cristalinas exibem padrões de birrefringência característicos quando visualizadas em microscópio de luz polarizada
Os raios-X são aleatoriamente difratados em amostras amorfas, resultando em um padrão de difração composto por um halo largo	Os raios-X são difratados de maneira coerente e ordenada em pós cristalinos, produzindo um padrão de difração com picos característicos e bem definidos
Materiais amorfos exibem um aumento significativo na solubilidade em água e na velocidade de dissolução (>> 2x) quando comparados a materiais cristalinos	Amostras cristalinas adsorvem água em pequenas quantidades a menos que formem hidratos cristalinos
Materiais amorfos geralmente exibem uma transição termal aparente de segunda ordem, a transição vítrea, em valores aproximados à dois terços da temperatura de fusão cristalina (medida em Kelvin)	Materiais cristalinos exibem pontos de fusão definidos e associados à entalpia de fusão, e não à temperatura de transição vítrea

#### 1.4.1.1 Polimorfismo

Moléculas que adotam mais de um arranjo e/ou conformação na rede cristalina são definidas como polimorfos. Um estudo recente estimou que de 80 a 90 % dos compostos orgânicos podem existir em diferentes formas polimórficas, e mais da metade dos compostos

farmacêuticos ativos exibem polimorfismo no estado sólido (BYRN, 1999; BERNSTEIN, 2002; STAHLY, 2007; ZUO et al., 2011). Quando as condições de cristalização de um fármaco são modificadas em virtude da presença e velocidade de agitação, utilização de diferentes solventes, umidade, temperatura ou existência de distintas impurezas, é possível que novas formas cristalinas sejam obtidas (BUCKTON, 2001).

O termo solvatomorfismo é utilizado para descrever outras variações do cristal nas quais ocorre a inclusão de uma ou mais moléculas de solvente. Durante o processo de cristalização de uma substância é possível que estas sejam retidas no retículo cristalino, ocupando espaços de cavidades e/ou falhas, no interior do cristal, sem estarem diretamente ligadas à rede cristalina. Se a molécula de solvente que ocupa tal posição for a água, este solvatomorfismo é conhecido como hidrato. Esta captura de moléculas de água acontece, muitas vezes, em uma razão molar exata em relação à substância cristalizada. Assim, é possível que existam diferentes graus de hidratação. Por outro lado, quando o solvente incorporado não é a água, o solvatomorfismo passa a ser chamado de solvato (BRITAIN, 1997; GIRON, 1998; BRITAIN, 1999; VIPAGUNTA; BRITAIN; GRANT, 2001; AULTON, 2005).

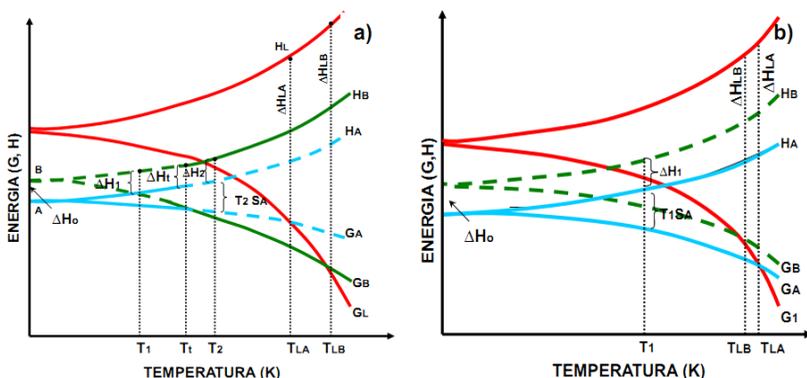
Os polimorfos de uma substância são quimicamente idênticos, porém, podem diferir significativamente em suas propriedades físico-químicas (Tabela 3), uma vez que apresentam diferentes interações em suas estruturas cristalinas e conseqüentemente diferentes energias livres (BRITAIN, 1999). Assim, a existência de polimorfismo pode alterar a estabilidade química e física do fármaco e ter implicações no desenvolvimento e na estabilidade da forma farmacêutica, além de influenciar na biodisponibilidade (GRANT, 1999; KOBAYASHI et al., 2000; BERNSTEIN, 2002; BOGDANOV et al., 2011; XU et al., 2011).

Para fármacos com alta solubilidade em água, a biodisponibilidade não é susceptível a ser limitada pela dissolução, de forma a não ser prevista a influência do polimorfismo neste caso. Por outro lado, fármacos que apresentam baixa solubilidade aquosa devem ter suas formas polimórficas muito bem controladas para garantir que a biodisponibilidade seja a mesma em todas as etapas de desenvolvimento do produto farmacêutico e também durante toda a sua vida de prateleira (BUCKTON, 2001).

**Tabela 3.** Propriedades físico-químicas que podem diferir entre os diferentes polimorfos. Fonte: Adaptado de Brittain (1999)

	<b>Propriedade físico-química</b>
Propriedades de empacotamento	Volume de densidade molar Índice de refração Condutividade elétrica e térmica Higroscopicidade
Propriedades termodinâmicas	Temperatura de fusão e sublimação Energia interna Entalpia Capacidade calorífica Entropia Energia livre e potencial químico Atividade termodinâmica Pressão de vapor Solubilidade
Propriedades espectroscópicas	Transições eletrônicas Transições vibracionais Transições rotacionais Transição de spin nuclear
Propriedades cinéticas	Taxa de dissolução Taxas de reações no estado sólido Estabilidade oxidativa
Propriedades de superfície	Energia livre de superfície Tensão interfacial Morfologia
Propriedades mecânicas	Dureza Força de tensão Compatibilidade Compressão Manuseio, fluxo, manipulação e mistura

Do ponto de vista termodinâmico, há dois tipos principais de pares polimórficos, os quais são conhecidos como monotrópicos e enantiotrópicos (Figura 7). No par monotrópico, uma forma é metaestável em relação à outra em temperaturas abaixo de seus pontos de fusão  $T_{LA}$  e  $T_{LB}$ , sem quaisquer transformações de fases mediadas pela temperatura. Por outro lado, no par enantiotrópico se observa uma transição reversível a uma temperatura definida como temperatura de transição  $T_t$ , no ponto em que as curvas da energia livre de Gibbs se cruzam antes dos pontos de fusão (BRITTAİN, 1999; GIRON, 2001).



**Figura 7.** Gráfico da energia livre de Gibbs para os sistemas a) enantiotrópico e b) monotrópico. Fonte: Amorim (2012)

Em geral, a forma cristalina que apresenta a menor energia livre é considerada o polimorfo mais estável (SHARGEL; YU, 2007). Além disso, existe uma correlação entre o ponto de fusão de diferentes polimorfos e a sua taxa de dissolução, uma vez que aquele que funde a menores temperaturas permitirá mais facilmente que suas moléculas se dissolvam, enquanto que a forma mais estável e com maior ponto de fusão, não liberará suas moléculas para o solvente nas mesmas condições. Poranto, de forma genérica, quanto maior o ponto de fusão, mais resistente será a estrutura molecular do composto, dificultando a remoção das suas moléculas pelas moléculas do solvente, o que resulta em uma baixa taxa de dissolução. A afirmação oposta também é verdadeira (BUCKTON, 2001).

Embora a utilização de polimorfos com maiores taxas de dissolução apresente benefícios clínicos, é importante ressaltar que a forma cristalina com maior solubilidade ou mais rápida taxa de dissolução é também metaestável, tendendo à conversão à sua forma mais estável com o passar do tempo (HE, 2009). A transformação de um polimorfo em outro quimicamente reativo pode resultar não apenas em perda indesejável da atividade do medicamento, mas também gerar níveis elevados de impurezas de degradação (BERNSTEIN, 2002), comprometendo a qualidade do medicamento. Desta forma, normalmente formas cristalinas estáveis são selecionadas por indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novos produtos (HE, 2009).

Outro aspecto importante a ser considerado em se tratando de polimorfismo de espécies orgânicas é a quiralidade das moléculas. A quiralidade de uma substância se origina da assimetria de um

determinado átomo de carbono, denominado como centro quiral ou estereocentro. Cada membro de um par de moléculas de uma substância com átomos de carbono assimétricos é chamado enantiômero, de modo que isômeros são imagens especulares e não superponíveis entre si (ALLINGER, 1976).

Segundo Brittain, as formas sólidas que são geradas pelos enantiômeros podem ser classificadas em conglomerados e misturas racêmicas. O primeiro grupo se caracteriza pela presença de um único enantiômero na cela unitária da estrutura cristalina, como no caso do polimorfo do NMP, Mod II. Já a mistura racêmica, representada pela forma cristalina Mod I do NMP, apresenta cada enantiômero em proporção equimolar na estrutura cristalina, com grupo centro simétrico necessariamente diferente dos enantiômeros individuais (BRITAIN, 1999).

Em termos de polimorfismo, a estreita relação entre as diferentes formas sólidas de um composto quiral e suas estruturas cristalinas deve ser investigada para um melhor entendimento do sistema molecular. Afirma-se ainda, que a quiralidade associada à cristalografia provoca alterações nas propriedades físico-químicas dos sólidos e que desta forma, nem todas as leis de polimorfismo se aplicam a estes sistemas (AMORIM, 2012).

Devido aos impactos do polimorfismo nas propriedades físico-químicas dos fármacos, a avaliação e presença de polimorfos vem sendo fortemente exigida pelas agências regulatórias. De acordo com o guia *Pharmaceutical Solid Polymorphism*, destinado às indústrias farmacêuticas (FDA, 2007), se uma forma polimórfica é desejada para um determinado fármaco, então todos os lotes em desenvolvimento devem apresentar-se em conformidade à especificação polimórfica requerida, a fim de serem liberados pelo controle de qualidade. A liberação de um lote fora da especificação não é permitida de acordo com as boas práticas de fabricação (BPF). Além disso, a caracterização físico-química de polimorfos, bem como seu controle em fármacos, tem sido exigida por agências regulatórias internacionais como descrito no guia Q6A do *International Conference on Harmonisation (ICH)* (ICH, 1999). No Brasil, a investigação do polimorfismo em matérias-primas é exigida em regulamentações da ANVISA destinadas à fabricação e registro de medicamentos novos genéricos e similares (BRASIL, 2003; BRASIL, 2007a; BRASIL, 2007b).

### 1.4.2 Tamanho de partícula

Presumindo-se que cada partícula de fármaco seja molhada de forma completa pelos fluidos gastrointestinais, a superfície efetiva apresentada pelo mesmo será diretamente proporcional ao tamanho das suas partículas (FLORENCE; ATTWOOD, 2003; ASHFORD, 2005). Como consequência, quanto menor o tamanho de partícula, maior será a superfície de contato efetiva apresentada por uma determinada massa de fármaco e maior a sua velocidade de dissolução. Dessa forma, a redução do tamanho de partícula resultará, provavelmente, em um aumento da biodisponibilidade, desde que a absorção do fármaco seja dependente da velocidade de dissolução (ASHFORD, 2005; HE, 2009).

A influência do tamanho de partícula na biodisponibilidade de fármacos tem sua importância aumentada no caso de fármacos que apresentam baixa solubilidade em meio aquoso. Vários fármacos hidrofóbicos, os quais são muito ativos quando administrados pela via parenteral, são praticamente ineficazes quando administrados por via oral, devido a sua baixa velocidade de dissolução e à sua baixa absorção (FLORENCE; ATTWOOD, 2003; ASHFORD, 2005).

A “engenharia de partículas” é um termo que abrange a geração de partículas com morfologia, distribuição de tamanho de partícula e composição definidas e desejadas. De maneira mais estrita, está associada à redução do tamanho de partículas através de meios como moagem e homogeneização, e técnicas de formação de micro e nanopartículas, como *spray drying*, tecnologias de fluido supercrítico e precipitação (FRANCHINI, 2007).

### 1.4.3 Solubilidade

A solubilidade é um parâmetro termodinâmico definido como a máxima quantidade de uma substância sólida que pode ser dissolvida em certa quantidade de solvente ou solução à temperatura e pressão constantes e especificadas (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; SHARGEL; YU, 2007), podendo ser descrita pela equação de van't Hoff (Equação 2).

$$-\log X = \frac{\Delta H_f}{2,303.R} \left[ \frac{T_0 - T}{T.T_0} \right] + \log \gamma \quad \text{Equação 2}$$

Onde:

$X$  corresponde à solubilidade do soluto em fração molar,

$\Delta H_f$  refere-se ao calor de fusão,

$T_0$  é o ponto de fusão do sólido em unidades absolutas,

$T$  é a temperatura da solução e

$\gamma$  corresponde ao coeficiente de atividade, o qual é determinado pelas forças intermoleculares de atração, as quais devem ser capazes de remover uma molécula de soluto da fase sólida para que esta passe ao solvente (HE, 2009).

A solubilidade pode ser expressa através de quaisquer unidades de concentração, as quais relacionam massa de soluto por volume de solvente, ambos nas condições máximas de um determinado sólido. Farmacopeias apresentam solubilidades aproximadas de substâncias oficiais em termos do número de partes de volume de solvente requerido para dissolver uma parte de massa do sólido, ou uma parte por volume de um líquido (Tabela 4). A menos que outra especificação seja informada, os valores de solubilidade expressos em monografias oficiais aplicam-se à temperatura de 20 °C (AULTON, 2001).

**Tabela 4.** Solubilidades descritivas comumente encontradas em monografias oficiais. Fonte: Adaptado de Aulton (2001)

Descrição	Massa aproximada de solvente (g) necessário para dissolver 1 g de soluto
Muito solúvel	< 1
Facilmente solúvel	Entre 1 e 10
Solúvel	Entre 10 e 30
Ligeiramente solúvel	Entre 30 e 100
Pouco solúvel	Entre 100 e 1000
Muito pouco solúvel	Entre 1000 e 10 000
Praticamente insolúvel	> 10 000

Diversos fatores influenciam a solubilidade, dentre os quais podem ser mencionados o solvente, o pH, a temperatura, o tamanho de partícula, a polaridade do soluto e solvente, polimorfos e o fármaco no estado amorfo. Particularmente, para as DS, o aumento da solubilidade pode ser decorrente da redução do tamanho de partícula e conversão do fármaco para o estado amorfo (JAMES, 1986; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

Segundo Florence e Atwood várias são as razões que justificam a importância vital em se conhecer como os fármacos se dissolvem para formar uma solução e os fatores que mantêm a solubilidade ou que causam a precipitação dos fármacos. Entre eles, ressalta-se que a condição mínima para que um fármaco seja absorvido deve-se ao fato deste estar molecularmente disperso (ou seja, em solução) em qualquer que seja a forma farmacêutica, uma vez que, antes da absorção, através das membranas biológicas, o fármaco precisa encontrar-se solubilizado (FLORENCE; ATTWOOD, 2003).

Outro fator agravante é que compostos com baixa solubilidade frequentemente apresentam baixa molhabilidade. Quando adicionados ao solvente aquoso, os compostos geralmente flutam na superfície da solução, com mínima superfície de contato, levando a uma taxa muito baixa de dissolução (JAMES, 1986; AVDEEF, 2007).

A importante influência da solubilidade, associada à permeabilidade, no comportamento *in vivo* de um fármaco formulado, levaram Amidon e seus colaboradores a propor em 1995, o SCB. Neste sistema, os fármacos são qualificados em quatro classe distintas de acordo com as duas propriedades acima mencionadas (AMIDON et al., 1995). A solubilidade e a permeabilidade foram selecionados uma vez que a maioria dos fármacos administrados oralmente são absorvidos via um processo de difusão passiva através do intestino delgado, onde a extensão da absorção oral é largamente influenciada pela solubilidade do fármaco nos fluidos biológicos e pela sua permeabilidade às membranas biológicas (HE, 2009).

Desta forma, as quatro classes são:

- Classe I: alta solubilidade e alta permeabilidade;
- Classe II: baixa solubilidade e alta permeabilidade;
- Classe III: alta solubilidade e baixa permeabilidade;
- Classe IV: baixa solubilidade e baixa permeabilidade.

Para que sejam enquadrados em quaisquer destas classes, estipula-se que a solubilidade do insumo farmacêutico ativo seja determinada pela dissolução da dosagem mais alta de um medicamento em 250 mL de uma solução tampão de pH entre 1,2 e 6,8. O fármaco é considerado altamente solúvel quando a maior dose deste é solúvel em um volume de tampão menor ou igual a 250 mL. Ademais, um composto farmacêutico de alta permeabilidade é aquele cuja fração de

dose absorvida é maior ou igual a 85% da dose administrada (BRASIL, 2011).

Apesar da boa permeabilidade, os fármacos pertencentes à Classe II, como o NMP, apresentam problemas de solubilidade e, dessa maneira, a dissolução torna-se o fator limitante para a sua absorção. Desta forma, ferramentas farmacotécnicas como o desenvolvimento de DS amorfas podem facilitar a dissolução e consequentemente a biodisponibilidade oral (AMIDON et al., 1995; ASHFORD, 2005).

## 1.5 DISPERSÕES SÓLIDAS

Nos últimos anos houve um crescente aumento de interesse na utilização de compostos farmacêuticos ativos sob a forma amorfa em várias formulações, especialmente no caso de fármacos cujas formas cristalinas exibem baixa solubilidade aquosa. Esta propriedade físico-química, quando precária, afeta drasticamente o desempenho de formas farmacêuticas sólidas, uma vez que leva a inadequadas taxas de dissolução e biodisponibilidade oral (SERAJUDDIN, 1999; BROUWERS; BREWSTER; AUGUSTIJNS, 2009; NEWMAN; KNIPP; ZOGRAF, 2012).

Atualmente, umas das estratégias farmacotécnicas mais investigadas visando contornar as limitações acima citadas são as DS (NEWMAN; KNIPP; ZOGRAF, 2012). Além disso, o uso de DS também deve ser considerado como uma alternativa de se diminuir a dose do fármaco a ser administrado, uma vez que a biodisponibilidade pode ser aumentada, especialmente em fármacos categorizados como classe II pelo SCB (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

As DS podem ser definidas como um processo tecnológico no qual um fármaco, geralmente lipofílico, encontra-se disperso em um ou mais carreadores hidrofílicos e biologicamente inócuos, gerando uma mistura dos seus componentes. O objetivo, normalmente, é obter um sistema no qual a cristalinidade do fármaco seja alterada a ponto de se obter sistemas amorfos ou semicristalinos capazes de mudar sua velocidade de dissolução e recobrir intimamente o mesmo com material solúvel em água (PADDEN, et al., 2011).

Atualmente, o termo DS encontra-se mais relacionado às soluções vítreas de compostos pouco solúveis dispersos em carreadores amorfos. Neste sistema, uma fase única é composta por todas as moléculas do fármaco intimamente misturadas com as moléculas do carreador, de modo que esta miscibilidade apresenta-se favorável ao

aperfeiçoamento das propriedades de dissolução (VAN DEN MOOTER, 2011).

O sucesso destes sistemas estimulou o interesse da indústria farmacêutica e motivou a comercialização de DS contendo fármacos de diferentes classes terapêuticas, como demonstrado na Tabela 5.

**Tabela 5.** Exemplos de DS disponíveis comercialmente. Fonte: Adaptado de Van den Mooter (2011)

<b>Nome comercial</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Carreador</b>
Gris-PEG <sup>®</sup>	Pedinol Farmacal INC	Griseofulvina	PEG 6000
Cesamet <sup>®</sup>	Valeant Pharmaceuticals	Nabilona	PVP
Kaletra <sup>®</sup>	Abbott	Lopinavir, Ritonavir	PVP/VA
Sporanox <sup>®</sup>	Jansen Pharmaceutica	Itraconazol	HPMC
Intelence <sup>®</sup>	Tibotec	Etravirina	HPMC
Certican <sup>®</sup>	Novartis	Everolimus	HPMC
Isoptin <sup>®</sup> SR-E	Abbott	Verapamil	HPC/HPMC
Nivadil <sup>®</sup>	Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltda.	Nivaldipina	HPMC
Prograf <sup>®</sup>	Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltda.	Tacrolimus	HPMC
Rezulin <sup>®</sup>	Parke-Davis	Troglitazona	PVP

A melhora da solubilidade e da taxa de dissolução de um fármaco em função da utilização de DS pode ser explicada através da redução do tamanho de partícula e consequente aumento da área superficial, melhora da molhabilidade do fármaco pelo polímero hidrofílico, aumento da porosidade, amorfização do fármaco e presença de interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio entre fármaco e carreador (BLOCK; SPEISER, 1987; CRAIG, 2002; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

Sekiguchi e Obi (1961) propuseram pela primeira vez a formulação de uma mistura eutética visando o aumento da solubilidade de um fármaco pouco solúvel (SEKIGUCHI; OBI, 1961). Estes autores notaram que a formação destes sistemas aumentava a taxa de dissolução e a biodisponibilidade de fármacos hidrofóbicos. Assim, várias dessas misturas foram sintetizadas com este mesmo objetivo, mostrando resultados bastante satisfatórios. Vários carreadores farmacêuticos foram utilizados, dentre os quais se citam a ureia e a sacarose, excipientes cristalinos muito solúveis em água. Nascia nesse momento,

a primeira geração de DS (SERAJUDDIN, 1999; LEUNER; DRESSMAN, 2000).

Atualmente, as DS são classificadas em primeira, segunda e terceira gerações. Encabeçando os sistemas qualificados como de primeira geração estão as DS desenvolvidas em 1961 por Sekiguchi e Obi. Esta classe relaciona-se a formulações de misturas eutéticas de fármacos e carreadores cristalinos, altamente hidrofílicos, como a ureia (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

Já na segunda geração, as DS empregam o uso de polímeros amorfos, sendo observadas vantagens em relação ao aumento da solubilidade. Os polímeros carreadores mais comumente utilizados nesta classe dividem-se em dois grupos, sintéticos e naturais. Os polímeros sintéticos incluem polivinilpirrolidonas (PVP), polietilenoglicol (PEG) e polimetacrilatos. Os polímeros naturais são principalmente compostos derivados de celulose, como a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), etilcelulose, hidroxipropilcelulose, ou derivados de amido, como as ciclodextrinas (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

Por outro lado, a terceira geração de DS envolve o emprego de tensoativos, acarretando melhora pronunciada das propriedades biofarmacêuticas. Como exemplo dos tensoativos utilizados pode-se citar o Poloxamer 407 e o Poloxamer 188, pertencentes à classe dos polietileno-propilenoglicóis. Uma vantagem no emprego de tensoativos como carreadores situa-se no fato de estes estabilizarem as DS, evitando a recristalização do fármaco (SERAJUDDIN; SHEEN; AUGUSTINE, 1990; SHEEN et al., 1995).

Em geral, quantidades relativamente pequenas de polímero em várias DS tem demonstrado uma inibição significativa da cristalização tanto no estado sólido antes da administração quanto após a introdução da DS no meio de dissolução e fluidos gastrintestinais (ALONZO, et al., 2010). A habilidade dos polímeros de inibir a cristalização pode ser associada à  $T_g$  do polímero relativa à  $T_g$  do fármaco e também à habilidade do polímero de elevar a  $T_g$  global da dispersão, a qual reduz a mobilidade molecular a temperaturas e umidades relativas normalmente encontradas sob condições de armazenamento (BHUGRA; PIKAL, 2008).

É importante ressaltar que o desenvolvimento racional de DS deve ser acompanhado da avaliação de diferentes propriedades pertinentes às suas características físicas como a escolha detalhada do carreador, de sua proporção em relação ao fármaco e da sua miscibilidade em relação ao composto farmacêutico, bem como o processo de obtenção das DS (NEWMAN; KNIPP; ZOGRAF, 2012).

São reportadas na literatura DS de NMP obtidas por técnicas convencionais como fusão simples da mistura física entre fármaco e carreador (LU et al., 1995; WU; ZHOU; ZHANG, 1998; URBANETZ; LIPPOLD, 2005; PAPAGEORGIOU et al., 2006; URBANETZ, 2006; DOCOSLIS et al., 2007; SMIKALLA; URBANETZ, 2007; KUMAR et al., 2009; ADINARAYANA; RAJENDRAN; RAO, 2010; GORAJANA; RAO; NEE, 2011; KREIDEL et al., 2012), fusão seguida de extrusão (YUNZHE et al., 2008; ZHENG et al., 2008; JIJUN et al., 2011;) e evaporação de solvente orgânico, à temperatura ambiente ou através de rotaevaporação (WU; ZHOU; ZHANG, 1998; BABU; PRASAD; MURTHY, 2002; PAPAGEORGIOU et al., 2006; KUMAR et al., 2009; PAPAGEORGIOU et al., 2009; KREIDEL et al., 2012) objetivando um aperfeiçoamento da solubilidade e da velocidade de dissolução do fármaco. Todavia, embora os resultados sejam promissores, não observa-se a utilização de técnicas inovadoras para obtenção das DS. Desta forma, serão utilizadas neste trabalho técnicas como moagem em moinho de bolas, evaporação do solvente em *spray dryer* e tecnologia de fluido supercrítico, de modo a avaliar o impacto destas nas propriedades biofarmacêuticas do NMP.

### 1.5.1 Técnicas de obtenção das dispersões sólidas

Os processos tecnológicos disponíveis para obtenção de DS são classificados em três principais grupos, sendo eles o método de fusão, o método de evaporação do solvente e uma combinação de ambos os métodos (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

No método de fusão, fármaco e carreador são fundidos juntos, a uma temperatura ligeiramente superior ao maior ponto de fusão, sendo a mistura posteriormente resfriada sob agitação constante e pulverizada até obtenção de pó com granulometria variando entre 125 a 250  $\mu\text{m}$  (SAERS et al., 1993). Uma variação conhecida deste método é denominada como fusão seguida de extrusão, patenteada como *Meltrex*<sup>®</sup>. Neste método, a mistura contendo fármaco e carreador é simultaneamente fundida, homogeneizada e então extrusada em um extrusor de rosca especial e dois funis independentes, em uma ampla faixa de temperatura por apenas um curto espaço de tempo (em torno de 1 minuto) (LEUNER; DRESSMAN, 2000). Os métodos envolvendo fusão são adequados para fármacos e carreadores que se misturam no estado líquido após a fusão de ambos, sendo por outro lado limitada devido à possibilidade de ocorrência de sublimação, transformação polimórfica e degradação térmica, as quais podem afetar negativamente

as propriedades físico-químicas do fármaco (GOLDBERG; GIBALDI; KANIG, 1965; LEUNER; DRESSMAN, 2000).

Devido a estas limitações, o método de evaporação do solvente tornou-se bastante popular na obtenção de DS entre os anos de 1970 e 1980. Contudo, o uso de solventes orgânicos tem limitado o uso desta técnica e dificultado sua aplicação industrial. Neste método, especialmente indicado para fármacos termolábeis, fármaco e carreador são dissolvidos em um mesmo solvente, geralmente orgânico, sendo este removido através de diferentes processos, como a secagem a vácuo, evaporação lenta a baixas temperaturas, uso de rotaevaporador, liofilização, *spray drying* e fluido supercrítico (BETAGERI, MAKARLA, 1995; LEUNER; DRESSMAN, 2000; SETHIA; SQUILLANTE, 2004; DURET et al., 2012). A dificuldade deste método incide na busca por um solvente que dissolva tanto o fármaco como o carreador. Além disso, o uso de diferentes solventes pode induzir o aparecimento de diferentes polimorfos (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

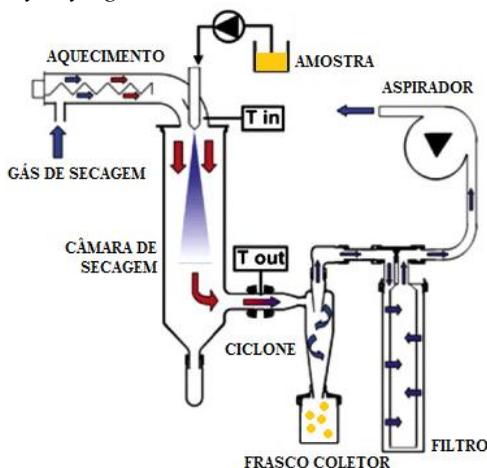
Uma combinação entre os métodos de fusão e evaporação do solvente, conhecida como co-solvente fusão ou fusão-evaporação, é indicada para fármacos que tenham elevado ponto de fusão ou que sejam termolábeis. Neste caso, a solução contendo o fármaco é incorporada ao carreador previamente fundido. Se o carreador é capaz de reter certa proporção do solvente mantendo suas propriedades sólidas, ou se este é inócuo, a remoção do solvente é desnecessária. Contudo, há a possibilidade da formação de solvatos (SINGLA; VIJAN, 1990; FERNANDEZ et al., 1992).

Embora estes sejam os métodos tradicionais para obtenção de DS, outros como a moagem em moinhos de alta energia também se mostram eficientes na geração de sistemas amorfos, apresentando a vantagem de não utilizarem solventes orgânicos (PATTERSON et al., 2007; MALLICK et al., 2008; BALANI et al., 2010a; BALANI et al., 2010b; DANTU; DERI; HARI, 2012; AL-HAMIDI et al., 2013).

#### 1.5.1.1 Evaporação do solvente em *spray dryer*

A utilização da tecnologia de secagem por pulverização, conhecida como *spray drying* (Figura 8), é, atualmente, um dos métodos mais utilizados para obtenção de DS. Baseia-se na evaporação do solvente, empregado para solubilização ou dispersão do fármaco e do carreador, por intermédio da pulverização do material em uma câmara que recebe uma contracorrente de ar aquecido, promovendo assim, sua

rápida secagem (FERRAZ, 2009). Fármacos como dutasterida (BEAK; KIM, 2012), itraconazol (CHOI et al., 2012; DURET et al., 2012), telmisartan (MARASINI, et al., 2012), cloridrato de raloxifeno (OH et al., 2012; SHIM et al., 2013) e glicazida (JONDALE; BHISE; PORE, 2012) são alguns dos vários exemplos de fármacos que tiveram suas propriedades biofarmacêuticas aprimoradas sob a forma de DS obtidas através de *spray drying*.



**Figura 8.** Representação esquemática do processo tecnológico de *spray drying*.  
Fonte: Adaptado de Aghbashlo et al. (2012)

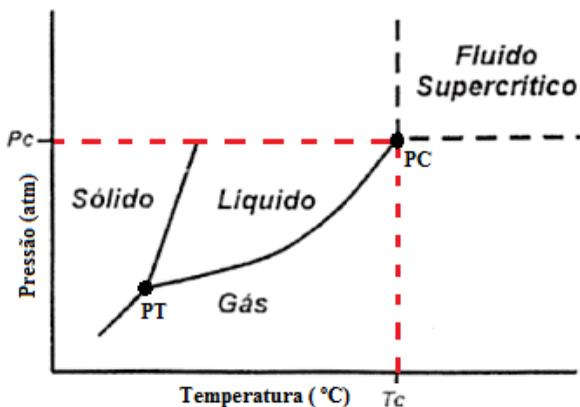
Mais detalhadamente, o processo de *spray drying* consiste em quatro etapas principais: atomização da solução contendo a amostra, mistura da solução com o gás de secagem (oxigênio ou nitrogênio, para o caso de soluções compostas majoritariamente ou completamente por solvente orgânico), evaporação da fase líquida e separação das partículas secas do gás. A rápida evaporação do solvente é uma das características atrativas deste tipo de técnica de obtenção de DS, uma vez que decorre disto um aumento rápido da viscosidade da solução nebulizada, permitindo a incorporação do fármaco na matriz do carreador e gerando sistemas amorfos (LEUNER; DRESSMAN, 2000; PAUDEL et al., 2012).

### 1.5.1.2 Tecnologia de fluido supercrítico

Dentre todos os procedimentos técnicos empregados para obtenção de DS, a tecnologia de fluido supercrítico oferece vantagens

consideráveis para a formação de micro e nanopartículas de fármacos e excipientes farmacêuticos, incluindo a uniformidade granulométrica, o alto grau de pureza dos produtos, o controle do aparecimento de polimorfos, a possibilidade de processar moléculas termolábeis e o processo em única escala de produção das partículas. Esta tecnologia é tida como ecologicamente aceitável e de fácil transposição de escala (SETHIA; SQUILLANTE, 2003; YILDIZ et al., 2007).

Define-se como supercrítico, qualquer fluido que esteja a uma temperatura e pressão acima de seus valores críticos (MAJERIK et al., 2007), ou seja, fluidos tornam-se supercríticos quando são comprimidos além de sua pressão crítica ( $P_c$ ) e simultaneamente aquecidos além de sua temperatura crítica ( $T_c$ ) (Figura 9) (GUPTA; SHIM, 2007). Desta forma, os fluidos supercríticos apresentam características inerentes aos líquidos, como seu poder de solvatação, e aos gases, expressa pela sua capacidade de compressibilidade máxima (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002). Em um diagrama de fases, a linha líquido-gás que explica este fenômeno estende-se de um ponto triplo (PT) até um ponto crítico (PC), no qual as propriedades de líquido e vapor chegam a ser idênticas. Acima deste ponto encontra-se a região denominada de supercrítica (DE LIMA, 2009).



**Figura 9.** Diagrama de fases representativo do estado físico e supercrítico de uma substância inespecífica

Dentre os fluidos supercríticos utilizados o dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) é o de primeira escolha devido às suas características físico-químicas mais adequadas, como temperatura e pressão críticas de  $31,3^\circ\text{C}$  e  $7,4\text{ MPa}$ , respectivamente (PASQUALI; BETTINI; GIORDANO,

2008), associadas ao fato deste ser atóxico, não inflamável, facilmente removível de materiais poliméricos, apresentar baixa reatividade química, alto grau de pureza e baixo custo (TAYLOR, 1996). Na área farmacêutica o CO<sub>2</sub> supercrítico tem sido apontado como o fluido supercrítico mais vantajoso, seja para a micronização, controle de polimorfismo ou obtenção de DS (MORIBE et al., 2008).

O CO<sub>2</sub> supercrítico pode ser descrito como um solvente hidrofóbico com polaridade comparável ao hexano. Desta forma, moléculas apolares ou de baixo peso molecular dissolvem-se facilmente em CO<sub>2</sub> supercrítico, como é o caso do NMP, cuja solubilidade foi determinada por Medina e Bueno, em 2001 (MEDINA; BUENO, 2001). Além disso, alguns solventes orgânicos como acetona, metanol, etanol, tolueno e hexano são usados como cossolventes visando um aumento da solvatação do pó e da polaridade do CO<sub>2</sub> (GUPTA; SHIM, 2007).

No tocante à aplicação farmacêutica, existem diversos processos baseados em fluidos supercríticos, os quais podem ser divididos em dois grupos principais:

a) *Processos que utilizam o fluido supercrítico como solvente:*  
- Expansão rápida de solução supercrítica (RESS, do inglês *Rapid Expansion of Supercritical Solutions*): neste tipo de processo o soluto é primeiramente dissolvido em um fluido supercrítico, seguindo por uma rápida expansão da solução gerada por uma súbita descompressão (PASQUALI; BETTINI; GIORDANO, 2008). Para processos farmacêuticos, a RESS tem ampla aplicação para compostos de baixa polaridade (solubilidade razoável em CO<sub>2</sub> supercrítico) (JUNG; PERRUT, 2001). Esse processo, uma nova tecnologia frente às convencionais, não utiliza solventes orgânicos, é de fácil medição e, devido às características do fluido supercrítico, produz partículas com diâmetros uniformes (PASQUALI; BETTINI; GIORDANO, 2008);

b) *Processos que utilizam o fluido supercrítico como antissolvente:*  
- Gás antissolvente ou Recristalização antissolvente supercrítico (GAS/SAS, do inglês *Gas Anti-Solvent e Supercritical Anti-Solvent*, respectivamente): neste método, uma parte da solução é expandida e misturada com um gás denso em um recipiente até que a mistura comece a supersaturar precipitando o soluto em

micropartículas (PASQUALI; BETTINI; GIORDANO, 2008; DE LIMA, 2009);

- Sistema de extração do solvente por aerossol (ASES, do inglês *Aerosol Solvent Extraction System*): através desta metodologia, os substratos em solução são nebulizados no fluido supercrítico por período de tempo pré-determinado, seguido pela passagem de CO<sub>2</sub> supercrítico para extrair e remover o solvente e secar o produto precipitado (PASQUALI; BETTINI; GIORDANO, 2008; DE LIMA, 2009);

- Dispersão da solução expandida pelo fluido supercrítico (SEDS, do inglês *Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids*): este método foi baseado no conceito de simultaneidade, ou seja, uso de um fluido supercrítico como agente dispersante, por meio de bocal coaxial, e seu uso simultâneo como antissolvente e veículo para extrair o solvente da solução do fármaco (PASQUALI; BETTINI; GIORDANO, 2008; DE LIMA, 2009).

Na literatura são encontrados diversos relatos de DS obtidas através da tecnologia de fluido supercrítico, as quais se demonstraram capazes de aprimorar as propriedades biofarmacêuticas de compostos farmacêuticos ativos como carbamazepina (MONEGHINI et al., 2001; SETHIA, SQUILLANTE, 2004), indometacina (GONG et al., 2005), itraconazol (LEE et al., 2005), cetoprofeno (MANNA et al., 2007), piroxicam (WU et al., 2008), oxeglitazar (BADENS et al., 2009), praziquantel (DE LIMA, 2009), cefuroxime axetil (JUN et al., 2010), paclitaxel (SHANMUGAM et al., 2011), oridonina (LI et al., 2011), furosemida (DE ZORDI et al., 2012), e da molécula farmacêutica em desenvolvimento YNS3107 (BRION et al., 2009).

#### 1.5.1.3 Ativação mecânica através de moinho de bolas

A moagem é um processo mecânico geralmente utilizado na indústria farmacêutica visando à redução do tamanho de partícula de fármacos. Todavia, devido ao estresse gerado nas partículas sólidas pelos altos níveis de energia mecânica, decorrem fraturas e modificações na estrutura cristalina do fármaco, levando à formação de polimorfos e sólidos amorfos (BUCKTON et al., 1988; MALLICK et al., 2008).

A amorfização decorrente da moagem deve-se a uma inicial desordem na estrutura cristalina do fármaco, particularmente em sua superfície. Estas regiões amorfas são instáveis, podendo sofrer migração, transformação e modificações em seu teor e natureza (VIPAGUNTA; BRITTAIN; GRANT, 2001; BALANI et al., 2010a). Após a moagem, as desordens amorfas, não estando em seu equilíbrio termodinâmico, podem ser revertidas ao estado cristalino, afetando as propriedades físico-químicas do fármaco como distribuição de tamanho de partícula, área superficial, estabilidade química e física, velocidade de dissolução, e também o desempenho do produto farmacêutico (BALANI et al., 2010a).

Visando estabilizar a forma amorfa instável, pesquisadores relatam na literatura a moagem de fármacos como ezetimibe, carbamazepina, dipiridamol, sulfato de salbutamol, ibuprofeno, sulindaco e nimesulida associados a carreadores hidrofílicos como polivinilpirrolidona (PVP) (PATTERSON et al., 2007; BALANI et al., 2010b), Pluronic F127<sup>®</sup> (GULSUN; GURSOY; ONER, 2011), caolim (MALLICK et al., 2008), Neusilin US2<sup>®</sup> (BAHL; BOGNER, 2006; MACLEAN et al., 2011), Eudragit EPO<sup>®</sup> (DANTU; DEVI; HARI, 2012) e manitol (DANTU; DEVI; HARI, 2012), promovendo inclusive o aperfeiçoamento das suas propriedades biofarmacêuticas.

A moagem pode ser realizada em diferentes tipos de moinhos, dentre os quais se citam os moinhos de bolas do tipo *Mixer*, planetários, de atrito, dentre outros. O moinho utilizado neste trabalho, do tipo *Mixer*, trata-se de um moinho de pequena escala mais utilizado para investigações laboratoriais (Figura 10).



**Figura10.** Imagem da visão panorâmica do moinho do tipo *Mixer* SPEX 8000D (A); detalhe da localização do recipiente no interior do moinho (B) e exemplo de recipiente e bolas utilizadas neste tipo de equipamento (C)

Este equipamento confina bolas e pós no interior de recipientes, os quais são agitados milhares de vezes por minuto. Movimentos para frente e para trás são combinados a movimentações laterais, de modo que os recipientes descrevem uma trajetória em forma de número 8. A cada movimentação, as bolas impactam contra a amostra, promovendo simultânea moagem e homogeneização da mesma. Quando duas bolas de aço colidem, estima-se que 1000 partículas com peso de aproximadamente 0,2 mg são aprisionadas entre elas. Devido à amplitude (em torno de 5 cm) e à velocidade (na ordem de 1200 rpm) da trava de movimento, a velocidade das bolas é alta (aproximadamente 5 m/s) e a conseqüente força de impacto é também muito grande. Desta forma, este moinho pode ser considerado de alta energia. Energias altas de moagem normalmente induzem uma maior amorfização, porém, estas são frequentemente associadas a um aumento da temperatura, que pode levar a recristalização e/ou termodegradação do material (CONCAS et al., 2006; SURYANARAYANA, 2001).

Após certo tempo de moagem, um estado de equilíbrio é atingido. Neste estágio, cada partícula contém substancialmente todos os ingredientes de partida, nas suas proporções de mistura homogênea, e as partículas atingem uma resistência de saturação devido à acumulação de energia gerada pelo estresse mecânico (SURYANARAYANA, 2001).

O processo de moagem é complexo e envolve a otimização de numerosas variáveis até se atingir a estrutura desejada dos materiais de partida. Alguns dos importantes parâmetros que influenciam a constituição dos pós submetidos à moagem são o tipo de moinho, o recipiente de moagem, a velocidade e o tempo de moagem, o tipo e a distribuição de tamanho de partícula da amostra, a taxa de bola:pó (BPR, do inglês *ball:powder ratio*), o preenchimento do recipiente de moagem, a atmosfera de moagem, a temperatura e a utilização de agentes controladores do processo, como os carreadores hidrofílicos (SURYANARAYANA, 2001).

### **1.5.2 Carreadores utilizados nas dispersões sólidas**

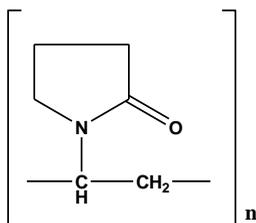
A escolha do carreador é um ponto crucial no desenvolvimento das DS, uma vez que suas propriedades, associadas à natureza do fármaco, exercem grande influência nas características de dissolução do composto farmacêutico ativo disperso (BLOCK; SPEISER, 1987).

Para que seja adequado à finalidade proposta de aumentar a taxa de dissolução e solubilidade de fármacos pouco solúveis, o carreador deve atender aos seguintes requisitos:

- Ser facilmente solúvel em água;
- Ser atóxico e farmacologicamente inerte;
- Ser termooestável com baixo ponto de fusão, quando se desejar obter DS através do método de fusão;
- Ser solúvel em uma grande variedade de solventes e ser capaz de passar pelo estado vítreo quando utilizado na obtenção de DS pelo método de evaporação do solvente;
- Ser capaz de preferencialmente aumentar a solubilidade aquosa do fármaco e
- Ser quimicamente compatível com o fármaco, não formando fortes e complexas ligações com o mesmo, o que dificultaria sua dissolução e solubilização (LEUNER; DRESSMAN, 2000; VADNERE, 2007).

#### 1.5.2.1 Polivinilpirrolidona (PVP K-30)

Conhecidas quimicamente como 1-etenil-2-pirrolidinona homopolímero, as polivinilpirrolidonas ou povidonas (PVP), constituem um grupo de polímeros sintéticos constituídos essencialmente de grupos lineares de 1-vinil-2-pirrolidinonas (Figura 11) (KIBBE, 2009; USP, 2011).



**Figura 11.** Estrutura química da unidade monomérica da polivinilpirrolidona

A PVP apresenta-se como um pó fino, higroscópico, de coloração branca a creme, inodoro ou quase inodoro, facilmente solúvel em ácidos, clorofórmio, etanol (95 %), cetonas, metanol e água, e praticamente insolúvel em éter, hidrocarbonetos e óleo mineral. É utilizado como desintegrante e agente suspensor (ambos em concentrações acima de 5 %), aglutinante (entre 0,5 e 5 %) e também no aperfeiçoamento da dissolução de fármacos pouco solúveis, na faixa de 10 a 25 %. É atóxico quando administrado oralmente, pelo fato de não

ser absorvido pelo trato gastrointestinal ou membranas mucosas. (KIBBE, 2009).

O grau de polimerização da PVP é determinante na obtenção de diferentes pesos moleculares variando entre 2500 a 3000, associados aos seus valores de K, os quais são calculados através da equação de Fikentscher e encontram-se na faixa de 12 a 120 (LEUNER; DRESSMAN, 2000). O polímero empregado neste estudo apresenta valor de K de 30 e peso molecular médio equivalente a 50.000 g/mol (KIBBE, 2009). O mesmo tem sido associado a uma enorme variedade de fármacos em DS, promovendo aperfeiçoamento de suas propriedades biofarmacêuticas (LEUNER; DRESSMAN, 2000; CRAIG, 2002; NEWMAN; KNIPP; ZOGRAFI, 2012).

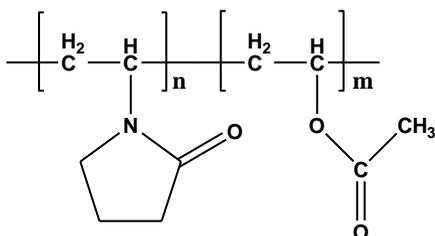
Este apresenta alta  $T_g$ , de aproximadamente 150 °C, de forma que seu uso torna-se limitado para obtenção de DS obtidas pelo método de fusão. Por outro lado, devido à sua alta solubilidade em uma grande variedade de solventes orgânicos, é particularmente adequado na preparação de DS pelo método de evaporação do solvente. De maneira similar à maioria dos carreadores, DS preparadas com altas proporções de PVP tendem a garantir ao fármaco uma maior solubilidade e taxa de dissolução do que aquelas preparadas com menores proporções deste ou composição majoritária do fármaco (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

#### 1.5.2.2 Copolímero de polivinilpirrolidona/vinil acetato (PVP/VA S-630<sup>®</sup>)

Conhecido como copovidona, ou através de seu nome químico éster de etenil ácido acético, polímero com 1-etenil-2-pirrolidinona, é comercializado sob os nomes de PVP/VA S-630<sup>®</sup>, Plasdone S-630<sup>®</sup>, PVP/VA 64<sup>®</sup> e Kollidon VA 64<sup>®</sup> (Figura 12) (ABUBAKER, 2009). Apresenta-se como um copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona e vinil acetato, na proporção de massa de 3:2 (USP, 2011). A incorporação da vinilpirrolidona e do monômero vinil acetato em uma mesma cadeia de polímero confere ao PVP/VA S-630<sup>®</sup> a combinação de características hidrofílicas e hidrofóbicas que o tornam um carreador com características de agente tensoativo e estabilizante (GOUVEIA, 2011).

Apresenta valor de K variando entre 25,4 e 34,2, sendo este associado à sua viscosidade em soluções aquosas. É utilizado como aglutinante (em concentrações variando de 2 a 5 %), formador de filme (0,5 a 5 %) (ABUBAKER, 2009) e mais recentemente como carreador em DS, promovendo o aperfeiçoamento das propriedades

biofarmacêuticas de diversos fármacos (LEUNER;DRESSMAN, 2000; CRAIG, 2002; NEWMAN; KNIPP; ZOGRAFI, 2012).

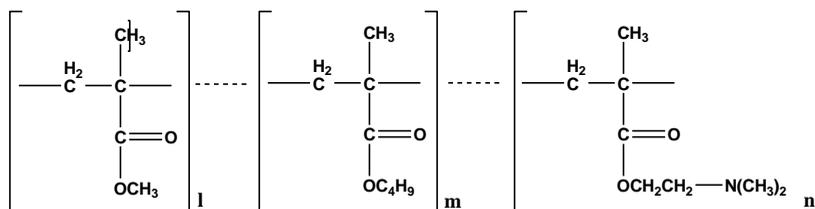


**Figura 12.** Estrutura química da unidade monomérica do copolímero de polivinilpirrolidona/vinil acetato, com uma proporção de  $n$  para  $m$  de  $n = 1,2$ , para PVP/VA S-630<sup>®</sup>

Este é definido como um pó amorfo branco ou creme, higroscópico, atóxico, com ligeiro odor e leve gosto. Possui solubilidade maior do que 10 % em 1,4 butanodiol, glicerol, butanol, clorofórmio, diclorometano, etanol (95 %), metanol, polietilenoglicol 400, 2-propanol, propanol, propilenoglicol e água. É solúvel em menos de 1 % de ciclohexano, dietiléter, parafina líquida e pentano. Apresenta valor de  $T_g$  de 106 °C, o que permite a sua aplicação na obtenção de DS por métodos de fusão a baixas temperaturas (ABUBAKER, 2009).

### 1.5.2.3 Eudragit EPO<sup>®</sup>

O Eudragit EPO<sup>®</sup> (Figura 13) é um polímero pertencente à família dos polimetacrilatos e é conhecido quimicamente como poli(butil metacrilato, (2-dimetilaminoetil) metacrilato, metil metacrilato) (USP, 2011).



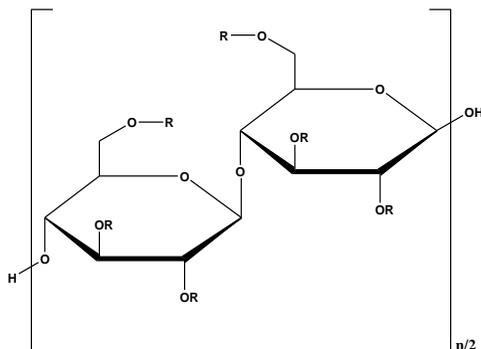
**Figura 13.** Estrutura química da unidade monomérica do Eudragit EPO<sup>®</sup> ( $l:m:n = 1:1:2$ )

No que se diz respeito à sua descrição física, trata-se de um pó branco, fino, com um mínimo de 95 % de polímero seco. É um polímero catiônico, solúvel em fluidos gástricos e soluções tamponadas fracamente ácidas (com pH máximo de 5), cetonas e álcoois. É atóxico, com massa molar aproximada de 47.000 g/mol e  $T_g$  em torno de 48 °C (CHANG et al., 2009).

Mais recentemente, tem sido utilizado na obtenção de DS, promovendo melhorias na solubilidade e velocidade de dissolução de fármacos como indometacina (CHOKSHI et al., 2008), itraconazol (BADAWI et al., 2011), ácido mefenâmico (KOJIMA et al., 2012), celecoxibe (PARK et al., 2012), efavirenz (SATHIGARI et al., 2012), nimesulida (DANTU; DEVI; HARI, 2012) e tranislatol (ONOUÉ et al., 2012).

#### 1.5.2.4 Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

Também conhecida como hipromelose, ou através de seu nome químico celulose hidróxipropil metil éter, a HPMC (Figura 14) é um polímero não-iônico solúvel em água que pode apresentar diferentes graus de viscosidade e pesos moleculares variando de 10.000 a 1.500.000 g/mol (ROGERS, 2009; USP, 2011).



**Figura 14.** Estrutura química da unidade monomérica do HPMC, onde R corresponde à H, CH<sub>3</sub> ou CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>

A HPMC é um pó insípido, inodoro, de coloração branca a creme e aspecto granuloso. É solúvel em água gelada, praticamente insolúvel em água quente, clorofórmio, etanol (95 %) e éter, mas solúvel em misturas de etanol e diclorometano, metanol e diclorometano, e soluções hidroalcoólicas. Apresenta alta temperatura de transição vítrea,

entre 170 e 180 °C. É atóxica e não irritante, embora o excessivo consumo oral resulte em efeitos laxativos (ROGERS, 2009).

Apresenta vasta aplicação em formulações farmacêuticas, apresentando propriedades bioadesivas, formadoras de filme, dispersantes, aglutinantes, incrementadoras de viscosidade, emulsificantes, suspensoras, sendo também capaz de promover melhorias nas propriedades biofarmacêuticas de fármacos quando aplicada à obtenção de DS (ROGERS, 2009). Fármacos como etavirina (QI et al., 2012), fenofibrato (KALIVODA; FISCHBACH; KLEINEBUDDE, 2012), mesalazina (UGANDHAR, 2012), tacrolimus (YOSHIDA et al., 2012) cloridrato de raloxifeno (SHIM et al., 2013) e resveratrol (WEGIEL et al., 2013), são alguns dos vários exemplos de fármacos submetidos a esta aplicação com HPMC.

## 2. REFERÊNCIAS

ABUBAKER, O. Copovidone. In: ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6 ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, p. 196-198.

ADINARAYANA, G.; RAJENDRAN, A.; RAO, N.K. Preparation and in vitro evaluation of solid dispersions of nimodipine using PEG 4000 and PVP K30. **Journal of Pharmaceutical Research and Health Care**, v. 2, p. 163-169, 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, **Consulta de Produtos: Nimodipino**. Disponível em: > [http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta\\_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentosPersistir.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentosPersistir.asp)<. Acesso em 13 dez. 2012.

AGHBASHLO, M.; MOBLI, H.; RAFIEE, S.; MADADLOU, A. Energy and exergy analyses of the spray drying process of fish oil microencapsulation. **Biosystems Engineering**, v. 111, p. 229-241, 2012.

AGRAWAL, S.; ASHOKRAJ, Y.; BHARATAM, P. V.; PILLAI, O.; PANCHAGNULA, R. Solid-state characterization of rifampicin samples and its biopharmaceutic relevance. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22, p. 127-144, 2004.

AGUIAR, F. A. **Caracterização das propriedades do estado sólido do diclofenaco de sódio e avaliação destas propriedades no perfil *in vitro* de dissolução e no efeito farmacológico**. 2009. 104 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

ALBERS, A. P. F; MELCHIADES, F. G.; MACHADO, R. Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X. **Cerâmica**, v. 48, n. 305, p. 34-37, 2002.

AL-HAMIDI, H.; EDWARDS, A. A.; DOUROUMIS, D.; ASARE-ADDO, K.; NAYEBI, A. M.; REYHANI-RAD, S.; MAHMOUDI, J.; NOKHODCHI, A. Effect of glucosamine HCl on dissolution and solid state behaviours of piroxicam upon milling. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 103, p. 189-199, 2013.

ALLESØ, M.; CHIENG, N.; REHDER, S.; RANTANEN, J.; RADES, T.; AALTONEN, J. Enhanced dissolution rate and synchronized release of drugs in binary systems through formulation: Amorphous naproxen-cimetidine mixtures prepared by mechanical activation. **Journal of Controlled Release**, v. 136, p. 45-53, 2009.

ALLINGER, N. L. **Química orgânica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1976, p. 256.

ALONZO, D. E.; ZHANG, G. G. Z.; ZHOU, D.; GAO, Y.; TAYLOR, L. S. Understanding behavior of amorphous pharmaceutical systems during dissolution. **Pharmaceutical Research**, v. 27, p. 608–618, 2010.

AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**. v.12, p.413-420, 1995.

AMORIM, P. H. O. **Caracterização térmica e estudo de polimorfismo de fármacos anti-hipertensivos da classe dos  $\beta$ -bloqueadores: nadolol e atenolol**. 2012. 95 f. Dissertação (Mestrado em Química) Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.

ANDERSON, C. S.; HUANG, Y.; WANG, J. G.; ARIMA, H.; NEAL, B.; PENG, B. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial: a randomised pilot trial. **Lancet Neurology**, v. 7, p. 391-399, 2008.

ASHFORD, M. Biodisponibilidade – Fatores físico-químicos e relacionados à forma farmacêutica. In: AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2005, p. 245 – 263.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2005.

AULTON, M. E. Dissolution and solubility. In: AULTON, M. E. **Pharmaceutics: The science of dosage form design**. 2 ed. London: Churchill Livingstone Publishers, 2001, p. 15-32.

AVDEEF, A. Solubility of sparingly-soluble ionizable drugs. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, p. 568-590, 2007.

BABU, G. V.; PRASAD, C. D. S.; RAMANA MURTHY, K. V. Evaluation of modified gum karaya as carrier for the dissolution enhancement of poorly water-soluble drug nimodipine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 234, p. 1-17, 2002.

BADAWI, A. A.; EL-NABARAWI, M. A.; EL-SOTOUHY, D. A.; ALSAMMIT, S. A. Characterization and stability testing of itraconazole solid dispersions containing crystallization inhibitors. **American Journal of Drug Discovery and Development**, v. 3, p. 144-159, 2011.

BADENS, E.; MAJERIK, V.; HORVÁTH, G.; SZOKONYA, L.; BOSCH, N.; TEILLAUD, E.; CHARBIT, G. Comparison of solid dispersions produced by supercritical antisolvent and spray-freezing technologies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 377, p. 25-34, 2009.

BAHL, D.; BOGNER, R. H. Amorphization of indomethacin by co-grinding with Neusilin US2: Amorphization kinetics, physical stability and mechanism. **Pharmaceutical Research**, v. 23, p. 2317-2325, 2006.

BALANI, P.; NG, W. K.; TAN, R. B. H.; CHAN, S. Y. Influence of excipients in comilling and mitigating milling-induced amorphization or structural disorder of crystalline pharmaceutical actives. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, p. 2462-2474, 2010a.

BALANI, P. N.; WONG, S. Y.; NG, W. K.; WIDJAJA, E.; TAN, R. B. H.; CHAN, S. Y. Influence of polymer content on stabilizing milled amorphous salbutamol sulphate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 391, p. 125-136, 2010b.

BARTOLOMEI, M.; BERTOCCHI, P.; ANTONIELLA, E.; RODOMONTE, A. Physico-chemical characterization and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 40, p. 1105-1113, 2006.

BEAK, I. H.; KIM, M. S. Improved supersaturation and oral absorption of dutasteride by amorphous solid dispersions. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 11, p. 1468-1473, 2012.

BEAN, B. P. Pharmacology of calcium channels in cardiac muscle, vascular muscle, and neurons. **American Journal of Hypertension**, v. 4, p. 406-411, 1991.

BERNSTEIN, J. **Polymorphism in molecular crystals**. Oxford: Oxford University Press, 2002. 410 p.

BETAGERI, G. V.; MAKARLA, K. R. Enhancement of dissolution of glyburide by solid dispersion and lyophilization techniques. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 126, p. 155-160, 1995.

BHUGRA, C.; PIKAL, M. J. Role of thermodynamic, molecular and kinetic factors in crystallization from the amorphous state. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, p.1329–1349, 2008.

BIKIARIS, D.N. Solid dispersions, part II: new strategies in manufacturing methods for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 8, p. 1663-1680, 2011.

BLOCK, D. W; SPEISER, P.P. Solid Dispersions – Fundamental and Examples. **Pharmaceutica Acta Helveticae**. v. 62, p. 23-27, 1987.

BOGDANOV, N. Y.; GORCHAKOV, K. A.; PUCHNIN, V. S.; STEPANOV, V. A.; KHMELEVSKAYA, V. S. Structural polymorphism and solubility of medicinal drugs (Using Perindopril as an Example). **Crystallographic Reports**, v. 56 , p. 608–610, 2011.

BRASIL. Resolução nº 136, de 29 de maio de 2003. **Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Novos ou Inovadores com Princípios Ativos Sintéticos ou Semi-Sintéticos**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2007. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/136\\_03rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/136_03rdc.htm)>. Acesso em: 17 dez. 2012.

BRASIL. Resolução nº 16, de 02 de março de 2007a. **Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos**. Diário Oficial

da União, Brasília, DF, 2007. Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/105013-29.html>>. Acesso em: 05 nov. 2010.

BRASIL. Resolução nº 17, de 02 de março de 2007b. **Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Similares**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2007. Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/105013-29.html>>. Acesso em: 10 nov. 2010.

BRASIL. Resolução nº 37, de 03 de agosto de 2011a. **Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2011. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0037\\_03\\_08\\_2011.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0037_03_08_2011.html)>. Acesso em: 20 nov. 2011.

BRASIL. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 17, p. 9-69, 2010.

BRION, M.; JASPART, S.; PERRONE, L.; PIEL, G.; EVRARD, B. The supercritical micronization of solid dispersions by Particles from Gras Saturated Solutions using experimental design. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 51, p. 50-56, 2009.

BRITISH PHARMACOPOEIA, The Department of Health. London, 2009.

BRITAIN H. G. Polymorphism: Pharmaceutical Aspects. In: SWARBRICK, J. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. 2 ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 2002. p. 2239-2249.

BRITAIN, H. G. Structural methods for the characterization of polymorphs and solvates. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 86, p. 405-412, 1997.

BRITAIN, H. G.; BYRN, S. R. Structural aspects of polymorphism. In: BRITAIN H. G. **Polymorphism in Pharmaceutical Solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. p. 73-124.

BROUWERS, J.; BREWSTER, M. E.; AUGUSTIJNS, P. Supersaturating drug delivery systems: Answer to solubility-limited oral bioavailability. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, p.2549–2572, 2009.

BRUNI, G.; BERBENNI, V.; MILANESE, C.; GIRELLA, A.; CARDINI, A.; LANFRANCONI, S.; MARINI, A. Determination of the nateglinide polymorphic purity through DSC. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 54, p. 1196-1199, 2011.

BUCKTON, G. Solid-state properties. In: AULTON, M. E. **Pharmaceutics: The science of dosage form design**. 2 ed. London: Churchill Livingstone Publishers, 2001, p. 141-151.

BUCKTON, G.; CHOULARTON, A.; BEEZER, A. E.; CHATHAM, S. M.. The effect of the comminution technique on the surface energy of a powder. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 47, p. 121-128, 1988.

BUGAY, D.E. Characterization of the solid-state: spectroscopic techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 43–65, 2001.

BYRN, S. R.; PFEIFFE, R. R.; STOWELL, J. G. **Solid-State chemistry of Drugs**. Indiana: SSCI, 1999. 574 p.

BYRN, S.R.; XU, W.; NEWMAN, A.W. Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: formulation implications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 115–136, 2001.

CARDOSO, T. M.; RODRIGUES, P. O.; STULZER, H. K.; SILVA, M. A. S. Physical-chemical characterization and polymorphism determination of two nimodipine samples deriving from distinct laboratories. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 31, p. 631-637, 2005.

CARINI, J. P.; PAVEI, C.; SILVA, A. P. C.; MACHADO, G.; MEXIAS, A. S.; PEREIRA, V. P.; FIALHO, S. L.; MAYORGA, P. Solid state evaluation of some thalidomide raw materials. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 372, p. 17-23, 2009.

CESARINO, C. B.; CIPULLO, J. P.; MARTIN, J. F. V.; CIORLIA, L. A.; GODOY, M. R. P.; CORDEIRO, J. A. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, p. 31-35, 2008.

CHALMERS, J. M.; DENT, G. Vibrational spectroscopy methods in pharmaceutical solid-state characterization. In: HILFIKER, R. **Polymorphism in the pharmaceutical industry**. Weinheim: Wiley-VCH, 2006. p. 95-138.

CHANG, R. K.; PENG, Y.; TRIVEDI, N.; SHUKLA, A. J. Polymethacrylates. In: ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6 ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, p.

CHAUHAN, B; SHIMPI, S; PARADKAR, A. Preparation and evaluation of glibenclamide-polyglcolized glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spray drying technique. **European Journal of Pharmaceutics Sciences**, v. 26, p. 219-230, 2005.

CHIENG, N; AALTONEN, J.; SAVILLE, D.; RADES, T. Physical characterization and stability of amorphous indomethacin and ranitidine hydrochloride binary systems prepared by mechanical activation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, p. 47-54, 2009.

CHIENG, N.; RADES, T.; AALTONEN, J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 55, p. 618-644, 2011.

CHIOU, W.L.; RIEGELMAN, S. Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, p. 1505-1510, 1969.

CHOI, Y. K.; POUDEL, B. K.; MARASINI, N.; YANG, K. Y.; KIM, J. W.; KIM, J. O.; CHOI, H. G.; YONG, C. S. Enhanced solubility and oral bioavailability of itraconazole by combining membrane emulsification and spray drying technique. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 434, p. 264-271, 2012.

CHOKSHI, R. J.; SHAH, N. H.; SANDHU, H. K.; MALICK, A. W.; ZIA, H. Stabilization of low glass transition temperature indomethacin formulations: Impact of polymer-type and its concentration. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, p. 2286-2298, 2008.

CONCAS, A.; LAI, N.; PISU, M.; CAO, G. Modelling of comminution processes in Spex Mixer/Mill. **Chemical Engineering Science**, v. 61, p. 3746-3760, 2006.

CORRIGAN, D.O; HEALY, A.M; CORRIGAN, O.I. The effect of spray drying solutions of bendroflumethiazide/polyethyleno glycol on the physicochemical properties of the resultant materials. **International Journal of Pharmaceutics**, v.262, p.125-137, 2003.

CORRIGAN, O.I. Thermal analysis of spray dried products. **Thermochimica Acta**, v. 248, p.245-258, 1995.

CRAIG, D.Q.M. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 231, p.131-144, 2002.

CULLITY, B. D. **Elements of X-Ray Diffraction**. 2 ed. Massachusetts: Addison-Wesley, 1978. 555 p.

DANTU, A. S.; DEVI, D. R.; HARI, B. N. V. Enhancement of solubility of nimesulide in the presence of polymer with milling technique. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 4, p. 1907-1914, 2012.

DATTA, S.; GRANT, D. J. W. Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, p. 42-57, 2004.

DE LIMA, A. C. **Preparação de dispersões sólidas de praziquantel com polivilpirrolidona pelo processo do fluido supercrítico**. 2009. 124 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2009.

DE ZORDI, N.; MONEGHINI, M.; KIKIC, I.; GRASSI, M.; CASTILLO, A. E. D. R.; SOLINAS, D.; BOLGER, M. B. Applications

of supercritical fluids to enhance the dissolution behaviors of Furosemide by generation of microparticles and solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, p. 131-141, 2012.

DIB, M. H.; RIERA, R.; FERRAZ, M. B. Estimate of the annual cost of arterial hypertension treatment in Brazil. **Pan American Journal of Public Health**, v. 27, p. 125-131, 2010.

DOCOSLIS, A.; HUSZARIK, K. L.; PAPAGEORGIOU, G. Z.; BIKIARIS, D.; STERGIU, A.; GEORGARAKIS, E. Characterization of the distribution, polymorphism, and stability of nimodipine solid dispersions in polyethylene glycol by micro-Raman spectroscopy and powder X-ray diffraction. **AAPS Journal**, v. 9, p. E361-E370, 2007.

DOLLERY, C. Clinical pharmacology of calcium antagonists. **American Journal of Hypertension**, v. 4, p. 88-95, 1991.

DOLLERY, C. **Therapeutic Drugs**. London: Churchill Livingstone Publishers, 1999, p. N96-N100.

DONG, Y. D.; BOYD, B. J. Applications of X-ray scattering in pharmaceutical science. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 417, p. 101-111, 2011.

DOUGLAS, B. E.; HO, S. M. **Structure and Chemistry of Crystalline Solids**. Pittsburg: Springer, 2006. 355 p.

DRESSMAN, J.B.; AMIDON, G.L.; REPPAS, C.; SHAH, V.P. Dissolution testing as a prognostics tool for oral absorption immediate dosage forms. **Pharmaceutical research**, v. 15, p.11-22, 1998.

DURET, C.; WAUTHOZ, N.; SEBTI, T.; VANDERBIST, F.; AMIGHI, K. Solid dispersions of itraconazole for inhalation with enhanced dissolution, solubility and dispersion properties. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 428, p. 103-113, 2012.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. Suplemento 6.2. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2008.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry: ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism: Chemistry, Manufacturing and Controls Information**, 2007. 13p. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072866.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2010.

FERNANDEZ, M.; RODRIGUEZ, I. C.; MARGARIT, M.V., CERESO, A. Characterization of solid dispersions of piroxicam/polyethyleneglycol 4000. **International Journal of Pharmaceutics**, v.84, p.197-202. 1992.

FERRAZ, H. G. Novas ferramentas farmacotécnicas para modular a biodisponibilidade de medicamentos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. **Ciências Farmacêuticas: Biofarmacotécnica**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, p. 66-71.

FINDLAY, W. P.; BUGAY, D. E. Utilization of Fourier transform-Raman spectroscopy for the study of pharmaceutical crystal forms. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 16, p. 921-930, 1998.

FLORENCE, A. T; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia**. 3 ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003, p. 29-65.

FORD, J. L., TIMMINS, P. **Pharmaceutical thermal analysis: technique and application**. New York: Willey Interscience, 1989, 313 p.

FORD, J. The current status of solid dispersions. **Pharmaceutical Acta Helvetiae**, v. 61, p. 69-88, 1986.

FRANCHINI, M. K. Particle engineering. In: SWARBRICK, J. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. 3 ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 2007, p. 2567-2581.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v. 248, p. 1-59, 1995.

GIRON, D. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals. **Pharmaceutical Sciences and Technology**, v. 1, p. 191-199, 1998.

GIRON, D. Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. **Journal of Thermal Analysis**, v. 64, p. 37-60, 2001.

GIRON, D.; GOLDBRONN, C.; MUTZ, M.; PFEFFER, S.; PIECHON, P.; SCHWAB, P. Solid state characterizations of pharmaceutical hydrates. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 453 – 465, 2002.

GOLDBERG, A.H.; GIBALDI, M.; KANIG, J.L. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solution and eutetic mixture I. Theoretical consideration and discussion of the literature. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, p.1145-1148, 1965.

GOLDSTEIN, L. B.; ADAMS, R.; ALBERTS, M. J.; APPEL, L. J.; BRASS, L. M.; BUSHNELL, C. D. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. **Stroke**, v. 37, p. 1583-1633, 2006.

GONG, K.; VIBOONKIAT, R.; REHMAN, I. U.; BUCKTON, G.; DARR, J. A. Formation and characterization of porous indomethacin-PVP coprecipitates prepared using solvent-free supercritical fluid processing. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 94, p. 2583-2590, 2005.

GOODMAN, L. S; GILMAN, A. Treatment of myocardial ischemia. In: **Manual of Pharmacology and Therapeutics**. 11<sup>a</sup> ed. New York: Mc Graw Hill Medical, 2008, p. 532-538.

GORAJANA, A.; RAO, N. K.; NEE, W. Y. Physicochemical characterization and in vitro evaluation of solid dispersions of nimodipine. **Asian Journal of Chemistry**, v. 23, p. 2857-2859, 2011.

GOUVEIA, M. A. **Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de nimesulida**. 2011. 123 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

GRANT, D. J. W. Theory and origin of polymorphism, in: BRITAIN, H. G. **Polymorphism in Pharmaceutical Solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. p. 1-34.

GRANT, D. J. W.; BRITAIN, H. G. Solubility of Pharmaceutical Solids. In: BRITAIN H. G. **Physical Characterization of Pharmaceutical Solids**. New York: Marcel Dekker, 1995, p. 322-386.

GRUNENBERG, A.; FRANCKOWIAK, G.; HEGASY, A.; KANIKANT, R.R.; MUCK, W. Pharmaceutical preparation containing a specific crystal modification of isopropyl-(2-methoxyethyl) 1,4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate. **US patent 5599824**, 4 fev. 1997.

GRUNENBERG, A.; HENCK, J. O.; SIESLER, H. W. Theoretical derivation and practical application of energy/temperature diagrams as an instrument in preformulation studies of polymorphic drug substabnces. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 129, p. 147-158, 1996.

GRUNENBERG, A.; KEIL, B.; HENCK, J. O. Polymorphism in binary mixtures, as exemplified by nimodipine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 118, p. 11-21, 1995.

GULSUN, T.; GURSOY, R. N.; ONER, L. Design and characterization of nanocrystal formulations containing ezetimibe. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 59, p. 41-45, 2011.

GUO, Z.; MA, M.; WANG, T.; CHANG, D.; JIANG, T.; WANG, S. A kinetic study of the polymorphic transformation of nimodipine and indomethacin during high shear granulation. **AAPS PharmSciTech**, v. 12, p. 610-619, 2011.

GUPTA, R. B.; SHIM, J.J. **Solubility in supercritical carbon dioxide**. New York: CRC Press, 2007.

HALEBLIAN, J. Characterization of habits and crystalline modifications of solids and their pharmaceutical applications. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 64, p. 269-1288, 1975.

HANCOCK, B. C. Amorphous pharmaceutical systems. In: SWARBRICK, J. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. 3 ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 2007, p. 83-91.

HE, X. Integration of physical, chemical, mechanical, and biopharmaceutical properties in solid oral dosage form development. In: QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G. G. Z.; LIU, L.; PORTER, W. R. **Developing solid oral dosage forms**. 1 ed. Burlington: Academic Press, 2009, p. 410-441.

HENDRA, P.; JONES, C.; WARNES, G. **Fourier transform Raman spectroscopy: instrumentation and chemical applications**. New York: Ellis Horwood. 1991, p. 11-43.

HIGGINS, B.; WILLIAMS, B. Guideline Development Group: Pharmacological management of hypertension. **Clinical Medicine**. v.7, p.612-616, 2007.

HILFIKER, R. **Polymorphism in the pharmaceutical industry**. Weinheim: WILLWY-VHC, 2006, p. 433

ICH. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. **Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical Substances, Q6A**, 1999. Disponível em: <[www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf)>. Acesso em 16 dez. 2012.

IONASHIRO, M. A.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, v. 26, p.17-24, 1980.

JAMES, K. **Solubility and related properties**. New York: Marcel Dekker Inc., 1986, p. 127-146.

JIJUN, F.; LISHUANG, X.; XIAOGUANG, T.; MIN, S.; MINGMING, Z.; HAIBING, H.; XING, T. The inhibition of high storage temperature on the recrystallization rate during dissolution of nimodipine-Kollidon VA64 solid dispersions (NM-SD) prepared by hot melt extrusion. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, p. 1643-1647, 2011.

JONDHALE, S.; BHISE, S.; PORE, Y. Physicochemical investigations and stability studies of amorphous glicazide. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, p. 448-459, 2012.

JUN, S. W.; KIM, M. S.; JO, G. H.; LEE, S.; WOO, J. S.; PARK, J. S.; HWANG, S. J. Cefuroxime axetil solid dispersions prepared using solution enhanced dispersion by supercritical fluids. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 57, p. 1529-1537, 2005.

JUNG, J.; PERRUT, M. Particle design using supercritical fluids: literature and patent survey. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 20, p. 179-219, 2001.

KALINKOVA, G. N. Infrared spectroscopy in pharmacy. **Vibrational spectroscopy**, v.19, p.307-320, 1999.

KALIVODA, A.; FISCHBACH, M.; KLEINEBUDDE, P. Application of mixtures of polymeric carriers for dissolution enhancement of fenofibrate using hot-melt extrusion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 429, p. 58-68, 2012.

KARJALAINEN, M.; AIRAKSINEN, S.; RATANEN, J.; AATONEN, J.; YLIRRUSI, J. Characterization of polymorphic solid-state using variable temperature X-ray powder diffraction. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 39, p. 27-32, 2005.

KEARNEY, P.M.; WHELTON, M.; REYNOLDS, K.; WHELTON, P.K.; HE, J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. **Journal of Hypertension**. v. 22, p. 11–19, 2004.

KIBBE, A. H. Povidone. In: ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6 ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, p. 581-585.

KOBAYASHI, Y.; ITO, S.; ITAI, S.; YAMAMOTO, K.Y. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dehydrate. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 193, p. 137-146, 2000.

KOJIMA, T.; HIGASHI, K.; SUZUKI, T.; TOMONO, K.; MORIBE, K.; YAMAMOTO, K. Stabilization of a supersaturated solution of mefenamic acid from a solid dispersion with Eudragit® EPO. *Pharmaceutical Research*, v. 29, p. 2777-2791, 2012.

KOROKOLVAS, A. Nimodipino. In: **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Edição 2006/2007. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 8.44-8.45.

KREIDEL, R. N.; DUQUE, M. D.; SERRA, C. H. R.; VELASCO, M. V. R.; BABY, A. R.; KANEKO, T. M.; CONSIGLIERI, V. O. Dissolution enhancement and characterization of nimodipine solid dispersions with Poloxamer 407 or PEG 6000. *Journal of Dispersion Science and Technology*, v. 33, p. 1354-1359, 2012.

KUMAR, S.; KUMAR, P.; CHANDERPARKASH; SINGH, S. K. Evaluation of some novel techniques for dissolution enhancement of poorly water soluble drug nimodipine. *International Journal of PharmTech Research*, v. 2, p. 950-959, 2010.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANING, J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste, 2001, p. 295-339.

LAITINEN, R.; LÖBMANN, K.; STRACHAN, C. J.; GROHGANZ, H.; RADES, T. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, *In Press*, 2012.

LEE, S.; NAM, K.; MIN, S. K.; SEOUNG, W. J.; PARK, J. S.; JONG, S. W.; HWANG, S. J. Preparation and characterization of solid dispersions of itraconazole by using aerosol solvent extraction system for improvement in drug solubility and bioavailability. *Archives of Pharmacal Research*, v. 28, p. 866-874, 2005.

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.

LEWINGTON, S.; CLARKE, R.; QIZILBASH, N.; PETO, R.; COLLINS, R.; for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**. v.360, p.1903-1193, 2002.

LI, S.; LIU, Y.; LIU, T.; ZHAO, L.; ZHAO, J.; FENG, N. Development and *in-vivo* assessment of the bioavailability of oridonin solid dispersions by the gas anti-solvent technique. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 411, p. 172-177, 2011.

LI, Y.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. H. Quantification of polymorphic impurity in an enantiotropic polymorph system using differential scanning calorimetry, X-ray powder diffraction and Raman spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 415, p. 110-118, 2011.

LIMA, A. C. **Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de praziquantel**. 2006. 83 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.

LÖBMANN, K.; STRACHAN, C.; GROHGANZ, H.; RADES, T.; KORHONEN, O.; LAITINEN, R. Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, p. 159-169, 2012.

LU, J.; WANG, M.; DING, P.; PAN, Z. Preparation and dissolution of nimodipine-PEG solid dispersion. **Chinese Pharmaceutical Journal**, v. 30, p. 23-25, 1995.

MACLEAN, J.; MEDINA, C.; DAURIO, D.; ALVAREZ-NUNEZ, F.; JONA, J.; MUNSON, E.; NAGAPUDI, K. Manufacture and performance evaluation of a stable amorphous complex of an acidic drug molecule and Neusilin. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, p. 3332-3344, 2011.

MAJERIK, V.; CHARBIT, G.; BADENS, E.; HORVÁTH, G.; SZOKONYA, L.; BOSCH, N.; TEILLAUD, E. Bioavailability enhancement of an active substance by supercritical antisolvent precipitation. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 40, p. 101–110, 2007.

MALLICK, S.; PATTANAIK, S.; SWAIN, K.; DE, P. K.; SAHA, A.; GHOSHAL, G.; MONDAL, A. Formation of physically stable amorphous phase of ibuprofen by solid state milling with kaolin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, p. 346-351, 2008.

MALTA, D. C.; MOURAM L.; SOUZA, F. M.; ROCHA, F. M.; FERNANDES, F. M. Doenças crônicas não transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Saúde Brasil 2008**. Brasília, 2009, p. 337-362.

MANNA, L.; BANCHERO, M.; SOLA, D.; FERRI, A.; RONCHETTI, S.; SICARDI, S. Impregnation of PVP microparticles with ketoprofen in the presence of supercritical CO<sub>2</sub>. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 42, p. 378-384, 2007.

MARASINI, N.; TRAN, T. H.; POUDEL, B. K.; CHO, H. K.; CHOI, Y. K.; CHI, S. C.; CHOI, H. G.; YONG, C. S.; KIM, J. O. Fabrication and evaluation of pH-modulated solid dispersion for telmisartan by spray-drying technique. **International Journal of Pharmaceutics**, *In Press*, 2012.

MARKOVICH, R. J.; EVANS, C. A.; COSCOLLUELA, S. A.; ZIBAS, J.; ROSEN, J. Spectroscopic identification of an amorphous-to-crystalline drug transition in a solid dispersion SCH 48461 capsule formulation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 16, p. 661-673, 1997.

MAULVI, F. A. DALWADI, S. J.; THAKKAR, V. T.; SONI, T. G.; GOHEL, M. C.; GANDHI, T. R. Improvement of dissolution rate of aceclofenac by solid dispersion technique. **Powder Technology**, v. 207, p. 47-54, 2011.

MAURIN, M. B.; VICKERY, R. D.; RABIL, S. R.; ROWE, S. M.; EVERLOF, J. G.; NEMETH, G. A.; CAMPBELL, G. C.; FORIS, C. M.

Polymorphism of roxifiban. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, p. 2599-2604, 2002.

MEDINA, I.; BUENO, J. L. Solubilities of zopiclone and nimodipine in supercritical carbon dioxide. **Journal of Chemical and Engineering Data**, v. 46, p. 1211-1214, 2001.

MONEGHINI, M.; KIKIC, I.; VOINOVICH, D.; PERISSUTTI, B.; FILIPOVIC-GREIC, J. Processing of carbamazepine-PEG 4000 solid dispersions with supercritical carbon dioxide: preparation, characterisation, and in vitro dissolution. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 222, p. 129-138, 2001.

MOREIRA, L.B.; FUCHS, S.C.; WIEHE, M.; GUS, M.; MORAES, R.S.; FUCHS, F.D. Incidence of hypertension in Porto Alegre, Brazil: a population-based study. **Journal of Human Hypertension**. v.22, p. 48–50, 2008.

MORIBE, K.; TOZUKA, Y.; YAMAMOTO, K. Supercritical carbon dioxide processing of active pharmaceutical ingredients for polymorphic control and for complex formation. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.60, p. 328-338, 2008.

MORRIS, K. R.; GRIESSER, U. J.; ECKHARDT, C. J. STOWELL, J. G. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 91–114, 2001.

NAYLER, W. G.; PANAGIOTOPOULOS, S.; ELZ, J. S.; STURROCK, W. J. Fundamental mechanisms of action of calcium antagonists in myocardial ischemia. **American Journal of Cardiology**, v. 59, p. 75-83, 1987.

NEWMAN, A.; ENGERS, D.; BATES, S.; IVANISEVIC, I.; KELLY, R. C.; ZOGRAFI, G. Characterization of amorphous API: polymer mixtures using X-ray powder diffraction. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, p. 4840-4856, 2008.

NEWMAN, A.; KNIPP, G.; ZOGRAFI, G. Assessing the performance of amorphous solid dispersions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, p. 1355-77, 2012.

NGUYEN, H. Bioequivalence reviews: ANDA 76, In: **Division of Bioequivalence Review**, U.S Food and Drug Administration, 2004.

NOBRE, F.; LIMA, N. K. C. Hipertensão arterial: conceito, classificação e critérios diagnósticos. In: CHAGAS, A. C. P.; LAURINDO, F. R. M.; FRANCISCO PINTO, I. M. **Manual de cardiologia SOCESP**. São Paulo: Editora Atheneu, 2000, p. 150-152.

OH, M. J.; SHIM, J. B.; YOO, H.; LEE, G. Y.; JO, H.; JEONG, S. M.; YUK, S. H.; LEE, D.; KHANG, G. The dissolution property of raloxifene HCl solid dispersion using hydroxypropyl methylcellulose. **Macromolecular Research**, v. 20, p. 835-841, 2012.

ONOUÉ, S.; KOJO, Y.; AOKI, Y.; KAWATABA, Y.; YAMAUCHI, Y.; YAMADA, S. Physicochemical and pharmacokinetics characterization of amorphous solid dispersion of tranilast with enhanced solubility in gastric fluid and improved oral bioavailability. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 27, p. 379-387, 2012.

PADDEN, B. E.; MILL, J. M.; ROBBINS, T.; ZOCHARSKI, P. D.; PRASAD, L.; SPENCE, J. K.; LA FOUNTAINE, J. Amorphous solid dispersions as enabling formulations for discovery and early development. **American Pharmaceutical Reviews**, v. 1, p.66–73, 2011.

PALERMO, R.N.; ANDERSON, C.A.; DRENNEN, J.K. Review: use of thermal, diffraction, and vibrational analytical methods to determine mechanisms of solid dispersion stability. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v. 7, p. 2-12, 2012.

PAN, X.; JULIAN, T.; AUSGBURGER, L. Quantitative measurement of indomethacin crystallinity in indomethacin-silica gel binary system using differential scanning calorimetry and X-ray powder diffraction. **AAPS PharmSciTech**, v.7, p. 1-7, 2006.

PAPAGEORGIU, G. Z.; DOCOSLIS, A.; GEORGARAKIS, M.; BIKIARIS, D. The effect of physical state on the drug dissolution rate: miscibility studies of nimodipine with PVP. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 95, p. 903-915, 2009.

PAPAGEORGIU, G.Z.; BIKIARIS, D.; KARAVAS, E.; POLITIS, S.; DOCOSLIS, A.; PARK, Y.; STERGIOU, A.; GEORGARAKIS, E.

Effect of physical state and particle size distribution on dissolution enhancement of nimodipine/PEG solid dispersions prepared by melt mixing and solvent evaporation. **AAPS Journal**, v. 8, p. E623-E631, 2006.

PARK, C.W.; TUNG, N.T.; SON, D. D.; KIM, J. Y.; RHEE, Y. S.; KANG, S. Y.; PARK, S. A.; HWANG, K. M.; OH, T. O.; HA, J. M.; CHI, S. C.; PARK, E. S. Preparation and in vivo evaluation of immediate-release pellet containing celecoxib solid dispersion. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 42, p. 121-126, 2012.

PASQUALI, I.; BETTINI, R.; GIORDANO, F. Supercritical fluid technologies: An innovative approach for manipulating the solid-state of pharmaceuticals. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, p. 399-410, 2008.

PATTERSON, J. E.; JAMES, M. B.; FORSTER, A. H.; LANCASTER, R. W.; BUTLER, J. M.; RADES, T. Preparation of glass solutions of three poorly water soluble drugs by spray srying, melt extrusion and ball milling. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 336, p. 22-34, 2007.

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**, *In Press*, 2012.

PEREIRA, M.; LUNET, N.; AZEVEDO, A.; BARROS, H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. **Journal of Hypertension**, v. 27, p. 963-975, 2009.

PRADO, L. D. **Preparação e caracterização de polimorfos de mebendazol e carvedilol**. 2012. 173 f. Dissertação (Mestrado em Química) Centro de Estudos Gerais, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2012.

QI, S.; ROSER, S.; EDLER, K. J.; PIGLIACELLI, C.; ROGERSON, M.; WEUTS, I.; VAN DYCKE, F.; STOKBROEKX, S. Insights into the role of polymer-surfactant complexes in drug solubilisation/satbilisation

during drug release from the solid dispersions. **Pharmaceutical Research, In Press**, 2012.

RADDINO, R.; POLI, E.; FERRARI, R.; VISIOLI, O. Effects of calcium entry blockers not connected with calcium channels inhibition. **Genetic Pharmacology**, v. 18, p. 431-436, 1987.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. How drugs act: cellular aspects-excitation, contraction and secretion. In: **Rang and Dale's Pharmacology**. 6 ed. London: Churchill Livingstone Publishers, 2007a, p. 54-71.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. The heart: drugs that affect cardiac function. In: **Rang and Dale's Pharmacology**. 6 ed. London: Churchill Livingstone Publishers, 2007b, p. 286-297.

RIBEIRO, W.; MUSCARA, M.N.. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humanos. **Revista Brasileira de Hipertensão**. v. 8, p.114-24, 2001

RIEKES, M. K.; PEREIRA, R. N.; RAUBER, G. S.; CUFFINI, S. L.; DE CAMPOS, C. E. M.; SILVA, M. A. S.; STULZER, H. K. Polymorphism in nimodipine raw materials: Development and validation of a quantitative method through differential scanning calorimetry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 70, p. 188-193, 2012.

RODRÍGUEZ-SPONG, B. et al. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 241-274, 2004.

ROGERS, T. L. Hypromellose. In: ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6 ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, p. 326-329.

ROSÁRIO, T. M.; SCALA, L. C. N. S.; FRANÇA, G. V. A.; PEREIRA, M. R. G.; JARDIM, P. C. B. V. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, p. 672-678, 2009.

ROYALL, P.G; HUANG, C; TANG, S.W; DUNCAN, J; VAN-DE-VELDE, G; MARC, B. B. The development of DMA for the detection of amorphous content in pharmaceutical powdered materials. **International Journal of Pharmaceutics**, v.301, 181-191, 2005.

SAERS, E.S.; NYSTROM, C.; ALDEN, M. Physicochemical aspects of drug release: The effect of storage on drug dissolution from solid dispersions and the influence of cooling rate and incorporation on surfactant. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 90, p.105-118, 1993.

SATHIGARI, S. K.; RADHAKRISHNAN, V. K.; DAVIS, V. A.; PARSONS, D. L.; BABU, R. J. Amorphous-state characterization of efavirenz – Polymer hot-melt extrusion systems for dissolution enhancement. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, p. 3456-3464, 2012.

SCHIMIDT, J.; SANTILLAN, G.G.; SAEED, M.; DALMIERI, D.; BING, P.J. The effect of nimodipine, a calcium antagonist on intracortical arterioles in the cat brain. **Current Therapeutic Research**, v. 38, p. 94-103, 1985.

SERAJUDDIN, A.T. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, p. 1058-66, 1999.

SERAJUDDIN, A.T.M.; SHEEN, P.C.; AUGUSTINE, M.A. Improved dissolution of a poorly water-soluble drug from solid dispersions in polyethylene glycol: polysorbate 80 mixtures. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.79, p.463-464, 1990.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions of carbamazepine in PVP K 30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 19, p. 1-10, 2004.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Critical Review on Therapy and Drug Carrier Systems**, v.20, p. 215-247, 2003.

SHANMUGAM, S.; PARK, J. H.; CHI, S. C.; YONG, C. S.; CHOI, H. G.; WOO, J. S. Physicochemical stability, pharmacokinetic, and biodistribution evaluation of paclitaxel solid dispersion prepared using supercritical antissolvent process. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 37, p. 628-637, 2011.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. Biopharmaceutics. In: SWARBRICK, J. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. 3 ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 2007, p. 208-227.

SHARMA, A.; JAIN, C.P. Solid dispersion: a promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drug. **International Journal of Drug Delivery**, v. 3, p. 149-170, 2011.

SHEEN, P. C.; KHETARPAL, V. K.; CARIOLA, C. M.; ROWLINGS, C. E. Formulation studies of a poorly soluble drug in solid dispersion to improve bioavailability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 118, p. 221-227, 1995.

SHEIKHZADEH, M.; ROHANI, S.; JUTAN, A.; MANIFAR, T. Quantitative and molecular analysis of buspirone hydrochloride polymorphs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p. 569-583, 2007.

SHIM, J. B.; LEE, J. K.; JO, H.; HWANG, J. H.; JEONG, S. M.; JO, J. I.; LEE, D.; YUK, S. H.; KHANG, G. Effect of acidifier on the dissolution property of a solid dispersion of raloxifene HCl. **Macromolecular Research**, *In Press*, 2013.

SHUR, J.; PRICE, R. Advanced microscopy techniques to assess solid-state properties of inhalation medicines. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, p. 369-383, 2012.

SINGLA, A. K.; VIJAN, T. Dissolution of sulfamethoxazole from polyethyleneglycols and polyvinylpyrrolidone solid dispersion. **Drug Delivery and Industrial Pharmacy**, v.16, p.875-872, 1990.

SKOOG, A. D.; HOLLER F. J.; NIEMAN, T.A. **Princípios de Análise Instrumental**. 5 ed., Porto alegre: Bookman, 2002, p. 488-492.

SMIKALLA, M. M.; URBANETZ, N. A. The influence of povidone K17 on the storage stability of solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 66, p. 106-112, 2007.

SORRENTI, M.; CATENACCI, G.; BRUNI, B.; LUPPI, B.; BIGUCCI, F.; BETTINETTI, G. Solid-state characterization of tacrine hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 63, p. 53-61, 2012.

STAHLY, G. Diversity in single -and multiple- component crystals. The search for prevalence of polymorphs and cocrystals. **Crystal Growth Design**, v. 7, p. 1007-1016, 2007.

STEPHENSON, G. A.; FORBES, R. A.; REUTZEL-EDENS, S. M. Characterization of the solid state: quantitative issues. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 67-90, 2001.

SUN, C.; GRANT, D. J. W. Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs. **Pharmaceutical Research**, v. 18, p. 274-280, 2001.

SURYANARAYANA, C. Mechanical alloying and milling. **Progress in Materials Science**, v. 46, p. 1-184, 2001.

SVENSON, S. Dendrimers as versatile platform in drug delivery applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, p. 445-462, 2009.

SWEETMAN, S. C. Nimodipine. In: **Martindale: The complete drug reference**. 36 ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, p. 1357-1358.

TANAKA, K.; GOTOH, F.; MURAMATSU F.; et al. Effects of nimodipine (BAYe9736) on cerebral circulation in cats. **Arzneimittel-Forschung**, v. 30, p. 1494-1497, 1980.

TAYLOR, L. T. **Supercritical fluid extraction**. New York: Wiley Interscience Publications, 1996.

TETTENBORN, D.; DYCKA, J.; VOLBERG, E.; DUDDEN, P. Blood pressure and heart rate during treatment with nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. **Neurochirurgia**, v. 28, p. 84-86, 1985.

TIKHONOFF, V.; ZHANG, H.; RICHART, T.; STAESSEN, J. A. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. **Lancet Neurology**, v. 8, p. 938-948, 2009.

TRIGGLE, DJ. Calcium channel antagonists: clinical uses--past, present and future. **Biochemical Pharmacology**. v.4, p.1-9, 2007.

UGANDHAR, C. Formation and evaluation of mesalazine solid dispersion. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 5, p. 809-812, 2012.

URBANETZ, N. A. stabilization of solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 28, p. 67-76, 2006.

URBANETZ, N. A.; LIPPOLD, B. C.; Solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000: Dissolution properties and physico-chemical characterization. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 59, p. 107-118, 2005.

USP. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA. 34 ed. United States Pharmacopeial Convention: Rockville, 2011.

VADNERE, M. K. Coprecipitates and melts. In: SWARBRICK, J. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. 2 ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 2002. P. 774-781.

VAN DEN MOOTER, G. The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 9, p. e79-e85, 2011.

VARIANKAVAL, N. E.; JACOB, K. I.; DINH, S. M. Characterization of crystal form estradiol – thermal analysis, Raman microscopy, X-ray analysis and solid-state NMR. **Journal of Crystal Growth**, v. 217, p. 320-331, 2000.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v. 12, p. 1068-1075, 2007.

VERHEYEN, S. ; BLATON, N.; KINGET, R.; VAN DEN MOOTER, G. Mechanism of increased dissolution of diazepam and temazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 249, p. 45-58, 2002.

VIPPAGUNTA, S. R.; BRITAIN, H. G.; GRANT, D. J. Crystalline solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 3-26, 2001.

VITEZ, I. M. Utilization of DSC for pharmaceutical crystal form quantitation . **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 78, p. 33-45, 2004.

WARTEWIGA, S.; NEUBERT, R. H. H. T. Pharmaceutical applications of Mid-IR and Raman spectroscopy. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, p. 1144-1170, 2005.

WEGIEL, L. A.; MAUER, L. J.; EDGAR, K. J.; TAYLOR, L. S. Crystallization of amorphous solid dispersions of resveratrol during preparation and storage – Impact of different polymers. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, p. 171-184, 2013.

WELLS, J. Pré-formulação Farmacêutica. In: AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p. 125 – 148.

WHITE, W.B. Clinical trial experience around the globe: focus on calcium-channel blockers. **Clinical Cardiology**. v.26, p.7-11, 2003.

WILLIAMS, B. The year in hypertension. **JACC**, v. 55, p. 66-73, 2010.

WON, D. H.; KIM, M. S.; LEE, S.; PARK, J. S.; HWANG, S. J. Improved physicochemical characteristics of felodipine solid dispersion particles by supercritical anti-solvent precipitation process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 301, p. 199-208, 2005.

WU, K.; LI, J.; WANG, W.; WINSTEAD, D. A. Formation and characterization of solid dispersions of piroxicam and

polyvinylpyrrolidone using spray drying and precipitation with compressed antisolvent. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, p. 2422-2431, 2008.

WU, W.; ZHOU, Q.; ZHANG, H. Preparation and in vitro evaluation of nimodipine solid dispersions. **Chinese Pharmaceutical Journal**, v. 33, p. 29-32, 1998.

XU, C.; ZOU, M.; LIU, Y.; REN, J.; TIAN, Y.; YAN, J.; WANG, Y.; CHENG, G. Pharmacokinetics of carbamazepine polymorphs and dehydrate in rats, related to dogs and humans. **Archives of Pharmaceutical Research**, v. 34, p. 1973–1982, 2011.

YILDIZ, N., TUNA, S., DOKER, O., ÇALIMI, A. Micronization of salicylic acid and taxol (paclitaxel) by rapid expansion of supercritical fluids. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 41, p. 440-451, 2007.

YOSHIDA, T.; KURIMOTO, I.; YOSHIHARA, K.; UMEJIMA, H.; ITO, N.; WATANABE, S.; SAKO, K.; KIKUCHI, A. Aminoalkyl methacrylate copolymers for improving the solubility of tacrolimus. I: Evaluation of solid dispersion formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 428, p. 18-24, 2012.

YU, L. X.; CARLIN, A. S.; AMIDON, G. L.; HUSSAIN, A. S. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 270, p. 221-227, 2004.

YU, L.; REUTZEL, S. M.; STEPHENSON, G. A. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 1, n. 3, p. 118-127, 1998.

YUNZHE, S.; RUI, Y.; WENLIANG, Z.; TANG, X. Nimodipine semi-solid capsules containing solid dispersion for improving dissolution. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 359, p. 144-149, 2008.

ZHENG, X.; YANG, R.; TANG, X.; ZHENG, L. Part I: Characterization of solid dispersions of nimodipine prepared by hot-melt extrusion. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 34, p. 232-233, 2008.