



International Conference for
Academia and Industry Co-operation

20/11/2023 – 24/11/2023

São Luis - Maranhão - Brasil



International Meeting in Materials
Science and Engineering of Maranhão

INOVAÇÃO NO TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL: OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UMA NOVA DISPERSÃO SÓLIDA DE OLMESARTAN

INNOVATION IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION: OBTAINING AND CHARACTERIZING A NEW SOLID DISPERSION OF OLMESARTAN

Evelyn Ravena R. Damasceno^{1*}; Liandra de L. Almirante^{1*}; Ayslla C. Moura¹ e Paulo Roberto da S. Ribeiro¹

1. Núcleo de Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ), Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), Centro de Ciências de Imperatriz (CCIM), Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Imperatriz, MA, Brasil, CEP: 65.900-410.

evelyn.ravena@discente.ufma.br

RESUMO

O olmesartan medoxomila (OLM) é um anti-hipertensivo utilizado no tratamento de hipertensão arterial (HA). Ele pertence à Classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), pois possui baixa hidrossolubilidade. A citosina (CIT) é uma base nitrogenada que constitui o DNA e o RNA. Ela pertence à Classe I no SCB, pois possui boa hidrossolubilidade. A obtenção de dispersões sólidas de fármacos (DSFs), tais como os co-amorfos, tem sido atrativa para a melhoria das propriedades físico-químicas destes compostos, tal como a solubilidade aquosa. Esse trabalho objetivou a obtenção de um novo co-amorfo a partir da interação do OLM e CIT. As amostras foram obtidas em diferentes razões molares por evaporação lenta do solvente (ELS). Posteriormente, elas foram caracterizadas por difratometria de Raios X pelo método do pó (DRXP); termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e por calorimetria exploratória diferencial (DSC). Os resultados obtidos por DRXP evidenciaram a formação de um material amorfo de OLM-CIT na razão molar de 1,5:1,0 bem como a ocorrência de interação entre estes compostos. As curvas TG/DTG indicaram boa estabilidade em 106,6°C. As curvas DTA e DSC não mostraram evento de fusão confirmando natureza amorfa. O co-amorfo OLM-CIT (1,5:1,0) favorecerá o aumento da solubilidade aquosa do OLM, pois materiais amorfos tendem a ser mais hidrossolúveis do que cristalinos.

Palavras-chave: Co-amorfo. Olmesartan Medoxomila. Citosina. Dispersão Sólida.

ABSTRACT

Olmesartan medoxomil (OLM) is an antihypertensive used in the treatment of arterial hypertension (AH). It belongs to Class II in the Biopharmaceutical Classification System (SCB), as it has low water solubility. Cytosine (CIT) is a nitrogenous base that makes up DNA and RNA. It belongs to Class I in the SCB, as it has good water solubility. Obtaining solid drug dispersions (DSFs), such as co-amorphous ones, has been attractive for improving the physicochemical properties of these compounds, such as aqueous solubility. This work aimed to obtain a new co-amorphous from the interaction of OLM and CIT. Samples were obtained

at different molar ratios by slow solvent evaporation (ELS). Subsequently, they were characterized by X-ray diffractometry using the powder method (DRXP); thermogravimetry, derivative thermogravimetry and simultaneous differential thermal analysis (TG/DTG-DTA) and differential scanning calorimetry (DSC). The results obtained by XRD showed the formation of an amorphous OLM-CIT material in a molar ratio of 1,5:1,0 as well as the occurrence of interaction between these compounds. The TG/DTG curves indicated good stability at 106.6°C. The DTA and DSC curves did not show a fusion event, confirming its amorphous nature. The co-amorphous OLM-CIT (1,5:1,0) will favor the increase in the aqueous solubility of OLM, as amorphous materials tend to be more water-soluble than crystalline.

Keywords: Co-amorphous. Olmesartan Medoxomil. Cytosine. Solid Dispersion.

INTRODUÇÃO

As dispersões sólidas de fármacos (DSFs) são materiais compósitos e podem ser: cocristais, co-amorfos, solvatos, sais, polimorfos e hidratos [1-3]. Os co-amorfos são produzidos com excipientes de baixo peso molecular para dispersar o fármaco pela formação de dímeros, e são caracterizados pela combinação de dois ou mais componentes que formam um sistema monofásico amorfo e homogêneo, onde um deles é de baixo peso molecular [4]. O material amorfo tem uma taxa de solubilidade e dissolução maior do que o cristalino; esses sistemas tendem a exibir uma maior estabilidade física do que os compostos individuais, pela existência de interações intermoleculares, tais como ligações de hidrogênio [5, 6].

A hipertensão arterial (HA) é uma doença cardiovascular crônica não transmissível de causa multifatorial que possui níveis altos e contínuos de pressão arterial (PA) [7]. O olmesartan medoxomila (OLM) é um fármaco utilizado como anti-hipertensivo no tratamento de HA. O OLM pertence a Classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), possuindo baixa biodisponibilidade, sendo insolúvel em água e com alta lipofilicidade. Este fármaco caracteriza-se como um pó cristalino branco, inodoro, gosto característico. Ele apresenta ponto de fusão entre 175-180 °C e pKa de 4,3, é fracamente básico [8-9]. O OLM possui várias formas polimórficas, mas a Forma I é a forma mais estável [10].

A citosina (CIT) é uma base nitrogenada encontrada no ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA) [11]. Está pertence a Classe I no SCB e possui boa hidrossolubilidade (7,69 mg/mL) e boa permeabilidade membranar. A CIT apresenta-se como um pó cristalino de coloração branca, solúvel em solventes orgânicos; além disso, apresenta ponto de fusão em 320 e 325 °C, pKa₁ = 4,60 (amina primária) e pKa₂ = 12,16 (amina secundária) [12-13]. A CIT apresenta as formas polimórficas: Ia, Ib e monohidratada [11, 14].

Para tanto, poucos estudos envolvendo a obtenção de DSFs de OLM e de CIT foram relatados. Foram publicados estudos de cocrystal de OLM e hidroclorotiazida [15]; bem como sal, solvatos, híbrido de sal-cocrystal e hidrato de sal de CIT e epalrestat [16]. Logo, não foram relatados trabalhos sobre a interação do OLM com a CIT para a obtenção de DSFs.

Portanto, preparou-se uma nova DSF do tipo co-amorfo de OLM e a CIT utilizando o método evaporação lenta do solvente (ELS). O co-amorfo OLM-CIT foi caracterizado por difração de Raios X pelo método do pó (DRXP), termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) para determinar a estequiometria do co-amorfo.

MATERIAIS E MÉTODOS

PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO CO-AMORFO OLM-CIT (1,5:1,0)

O co-amorfo de OLM-CIT (1,5:1,0) foi obtido com a técnica de evaporação lenta do solvente (ELS). Para tanto, foram pesadas as massas para as misturas binárias com aproximadamente 100,0 mg em diferentes proporções molares como 2,0:1,0; 1,5:1,0; 1,0:1,0 e 1,0:1,5. As amostras pesadas foram transferidas para béqueres de 50 mL e foram adicionados 25,0 mL de MeOH para solubilização dos compostos. As soluções obtidas foram cobertas com filme PVC transparente onde foram feitos pequenos furos aleatórios. As soluções foram colocadas em repouso à temperatura de $35,0 \pm 1,0$ °C até a evaporação completa (sete dias). Afim de garantir a ELS, os materiais resultantes foram submetidos ao processo de secagem em uma estufa de circulação forçada de ar a $50,0 \pm 1,0$ °C por 2 horas e armazenados. As amostras das proporções molares foram caracterizadas por DRXP, TG/DTG-DTA e DSC.

DIFRAÇÃO DE RAIOS X PELO MÉTODO DO PÓ (DRXP)

As amostras obtidas (OLM_{REC}, CIT_{REC} e as misturas binárias de OLM-CIT 2,0:1,0; 1,5:1,0; 1,0:1,0 e 1,0:1,5) foram analisadas em um difratômetro de Raios X marca *PANalytical* modelo *Empyrean*, operando com radiação Cu K α ($\lambda = 1,5418$ Å), tensão de 40 kV, corrente de 30 mA e à temperatura ambiente. Os padrões de difração foram obtidos de 2° a 45° (2 θ), utilizando um detector PIXcel3D com passo de 0,02° e com o tempo de 2,0 segundos por passo. Com o programa *X'pertHighScore Plus* (versão 2.0 da marca *PANalytical*) foi possível obter os valores de picos cristalográficos. A análise e os resultados obtidos dos compostos de partida (OLM e CIT) e comparados com os dados relatados no banco de dados cristalográfico CCDC *ConQuest 2021.3.0* da *Cambridge Structural Database System* utilizando o método de Rietveld usando o *software* GSAS.

TERMOGRAVIMETRIA, TERMOGRAVIMETRIA DERIVATIVA E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL SIMULTÂNEAS (TG/DTG-DTA)

As curvas TG/DTG-DTA das amostras (OLM_{REC}, CIT_{REC} e as misturas binárias de OLM-CIT 2,0:1,0; 1,5:1,0; 1,0:1,0 e 1,0:1,5) foram obtidas utilizando um analisador térmico da marca *Shimadzu Instruments*, modelo DTG-60 com balança do tipo Top plan de guia diferencial paralela. A partir da estabilidade térmica dos compostos, foram realizados os ciclos únicos de aquecimento sob atmosfera dinâmica de ar seco com vazão de 50 mL min⁻¹ e razão de aquecimento de 10°C min⁻¹. O suporte para a amostra utilizado foi de alfa-alumina e a massa de amostra foi entre 3,0 e 6,0 mg. Utilizou-se o *software* TA-60 versão 2.1 da *Copyright Shimadzu Scientific Instruments* para interpretar as inflexões de perdas de massas e das diferenças de temperatura nas curvas.

CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

As curvas de DSC das amostras (OLM_{REC}, CIT_{REC} e as misturas binárias de OLM-CIT 2,0:1,0; 1,5:1,0; 1,0:1,0 e 1,0:1,5) foram obtidas em um analisador térmico da marca *Shimadzu Instruments* DSC-60. Os ciclos únicos de aquecimentos dentro da faixa de temperatura estavam de acordo com a estabilidade térmica de cada composto, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL.min⁻¹ e com taxa de aquecimento de 10°C min⁻¹. Foram utilizados um cadinho de alumínio com tampa prensada como suporte e como referência, um cadinho similar, porém vazio para realização das análises. Os cálculos realizados dos fatores de correção estavam de acordo com procedimento e especificação do fabricante, sendo que todas as medidas foram obtidas sob pressão atmosférica, utilizando-se massas de amostras na faixa de 2,00 mg. O equipamento de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foi previamente calibrado para a

temperatura e energia utilizando como padrão o ponto e entalpia de fusão do índio metálico ($156,4\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\Delta H_{\text{fus}} = 28,5\text{ J g}^{-1}$) com pureza de 99,9%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

DIFRATOMETRIA DE RAIOS X PELO MÉTODO DO PÓ (DRXP)

A Fig. 1 apresenta os padrões de difração de Raios X pelo método do pó (DRXP) para o OLM_{REC}, CIT_{REC} e misturas binárias de OLM-CIT nas proporções molares de 2,0:1,0; 1,5:1,0; 1,0:1,0; 1,0:1,5.

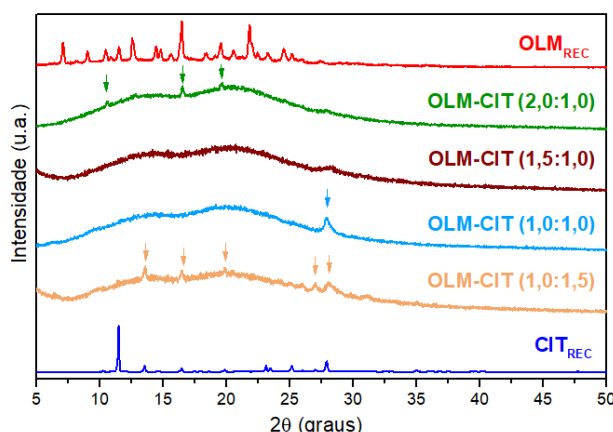


Fig. 1 – (a) Difratogramas do OLM_{REC}, proporções molares investigadas e da CIT_{REC}.

Os resultados obtidos através dos difratogramas das misturas binárias do OLM-CIT nas proporções molares investigadas mostraram a ocorrência de picos de difração (indicados por setas) em todas estas amostras, exceto na mistura binária OLM-CIT (1,5:1,0). Assim, o OLM-CIT (2,0:1,0) apresentou o excesso do fármaco OLM cujos picos de difração foram observados em $16,5$; $19,6$ e $27,9^{\circ}$ 2θ . O OLM-CIT (1,0:1,0) apresentou dois halos e apenas um pico de difração em $27,8^{\circ}$ 2θ devido ao excesso da CIT. O excesso deste material também foi observado no OLM-CIT (1,0:1,5) cujos picos de difração encontraram-se em $9,7$; $13,5$; $16,4$; $27,0$; $28,0$ e $31,0^{\circ}$ 2θ . Enquanto que o OLM-CIT (1,5:1,0) apresentou um perfil de difração característico de materiais amorfos devido a presença de halos largos e ausência de picos cristalográficos. Assim, foi possível confirmar a ocorrência de interações intermoleculares entre o OLM e a CIT e a formação da DSF (co-amorfo) deste fármaco na razão molar estequiométrica de 1,5:1,0.

TERMOGRAVIMETRIA, TERMOGRAVIMETRIA DERIVATIVA E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL SIMULTÂNEAS (TG/DTG-DTA)

A Fig. 2 apresenta as curvas TG/DTG-DTA do OLM_{REC}, do co-amorfo OLM-CIT (1,5:1,0) e da CIT_{REC} com os parâmetros termodinâmicos descritos nas Tabelas 1 e 2.

A curva DTA para o OLM_{REC} apresentou cinco eventos endotérmicos e um evento exotérmico. O primeiro evento é a transição vítrea em $72,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ (T_{onset}). O segundo evento é a decomposição tem início (T_{onset}) em $129,7\text{ }^{\circ}\text{C}$; esse evento tem perda de massa de $0,715\text{ mg}$ ($16,5\%$) conforme as curvas TG/DTG. O terceiro evento atribuído a decomposição tem início (T_{onset}) em $210,6\text{ }^{\circ}\text{C}$; as curvas TG/DTG apresentam perda de massa bem definida de $0,397\text{ mg}$ ($9,1\%$). O quarto evento é referente à decomposição tem início (T_{onset}) em $256,2\text{ }^{\circ}\text{C}$; as curvas TG/DTG apresentaram perda de $0,429\text{ mg}$ ($9,9\%$) da massa total. O quinto evento é característico da decomposição tem início (T_{onset}) em $415,6\text{ }^{\circ}\text{C}$; esse evento apresenta perda de massa de $0,809\text{ mg}$ ($18,6\%$) como mostrado nas curvas TG/DTG. Por fim, o sexto evento tem

início (T_{onset}) em 486,9 °C; pelas curvas TG/DTG, a quinta massa perdida é de 0,201 mg (4,6%); resultando em cerca de 41,3% de resíduo carbonáceo.

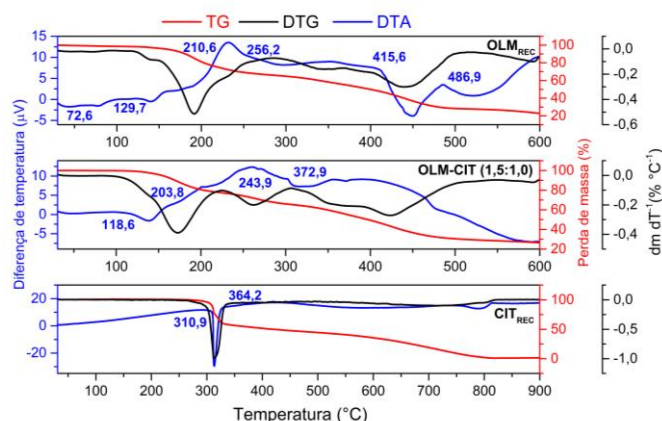


Fig. 2 – Curvas TG/DTG-DTA do OLM_{REC} , co-amorfo OLM-CIT (1,5:1,0) e CIT_{REC}

Tabela 1: Eventos térmicos nas curvas TG/DTG do OLM_{REC} , OLM-CIT (1,5:1,0) e CIT_{REC}

Amostras	Perdas de massas	Temperatura (°C)			Δm		Resíduo (%)
		T_{onset}	T_{peak}	T_{endset}	mg	%	
OLM_{REC}	I	160,4	160,3	206,4	0,71	16,5	41,3
	II	207,1	208,0	248,5	0,39	9,1	
	III	314,7	314,6	380,2	0,42	9,9	
	IV	409,7	409,7	485,5	0,80	18,6	
	V	486,2	486,8	581,2	0,20	4,6	
OLM-CIT (1,5:1,0)	I	106,6	106,5	165,0	0,38	8,1	35,1
	II	167,7	167,5	238,6	0,70	14,8	
	III	242,8	242,8	315,1	0,50	10,6	
	IV	339,0	339,0	504,5	1,42	31,4	
CIT_{REC}	I	306,8	306,8	326,9	1,04	33,0	44,9
	II	340,5	340,5	600,5	0,70	22,1	

Tabela 2: Eventos térmicos nas curvas DTA do OLM_{REC} , OLM-CIT (1,5:1,0) e CIT_{REC}

Amostras	Evento	Tipo	Temperatura (°C)			Calor (KJ/mol)
			T_{onset}	T_{peak}	T_{endset}	
OLM_{REC}	I	Transição vítrea	72,6	77,5	88,0	-33,2
	II	Decomposição	129,7	151,7	139,8	-78,7
	III	Decomposição	210,6	245,4	231,9	-0,0
	IV	Decomposição	256,2	297,2	340,1	-0,0
	V	Decomposição	415,6	449,7	462,0	-0,0
OLM-CIT (1,5:1,0)	I	Desidratação	118,6	138,3	156,2	-0,0
	II	Decomposição	203,8	238,8	236,8	14,2
	III	Decomposição	243,9	259,9	307,4	0,0
	IV	Decomposição	372,9	388,6	471,8	0,0
CIT_{REC}	I	Fusão	310,9	313,2	321,6	-425,5
	II	Decomposição	364,2	427,8	562,4	-513,3

A curva DTA da mistura binária OLM-CIT (1,5:1,0) apresenta quatro eventos térmicos bem definidos. O primeiro evento iniciou-se em 118,6 °C (T_{onset}) foi atribuído a perda de massa

devido a desidratação do material amorfo; onde a curva TG/DTG mostra perda de massa de 0,38 mg (8,1%). O segundo evento é referente ao início da decomposição do fármaco OLM em 203,8 °C (T_{onset}), apresentando perda de massa de 0,70 mg (14,8%) pelas curvas TG/DTG. O terceiro evento da curva DTA tem início em 243,9 °C (T_{onset}), onde mostra perda de massa de 0,50 mg (10,6%) nas curvas TG/DTG. O quarto evento da curva DTA inicia-se em 372,9 °C (T_{onset}), com perda de massa 1,42 mg (31,4%) na TG/DTG.

Para a CIT_{REC}, nas curvas TG/DTG a ocorrência do primeiro evento em 306,8 °C (T_{onset}) com perda de 1,049 mg de amostra (33,0%) da fusão da CIT. O segundo evento em 340,5 °C (T_{onset}) que corresponde a perda de massa de 0,703 mg (22,1%), caracterizando sua decomposição térmica. A curva DTA da CIT_{REC}, apresenta o primeiro evento de fusão em 310,9 °C (T_{onset}). O segundo evento em 364,2 °C (T_{onset}) de decomposição.

CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

A caracterização por DSC dos compostos de partida recristalizados (OLM_{REC} e CIT_{REC}) e das proporções molares de OLM-CIT (2,0:1,0; 1,5:1,0; 1,0:1,0; e 1,0:1,5) estão sendo apresentados na Fig. 3 e os parâmetros termodinâmicos de cada evento térmico encontram-se sumarizados na Tabela 3.

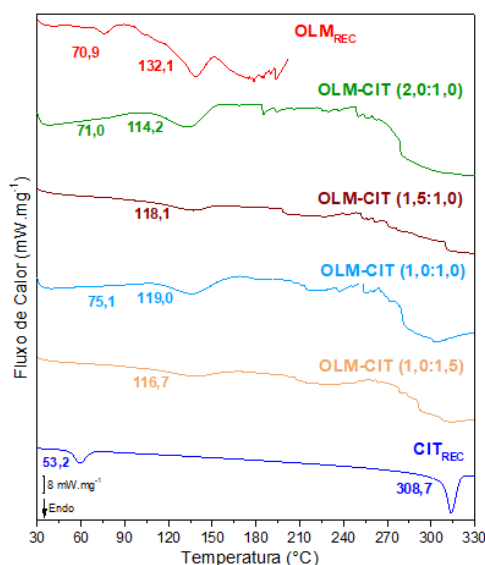


Fig. 3 – Curvas de DSC obtidas para OLM_{REC}, CIT_{REC} e proporções molares investigadas.

Tabela 3: Parâmetros termodinâmicos nas curvas DSC das proporções molares investigadas.

Amostras	Eventos	Temperatura (°C)			ΔH_f (KJ/mol)
		T_{onset}	T_{peak}	T_{endset}	
OLM-CIT (2,0:1,0)	Transição vítrea	71,0	90,7	86,3	-2,9
	Desidratação	114,2	133,3	145,2	-91,6
OLM-CIT (1,5:1,0)	Desidratação	118,1	137,0	149,9	-66,9
OLM-CIT (1,0:1,0)	Transição vítrea	75,1	95,4	94,6	-2,8
	Desidratação	119,0	136,1	152,8	-63,5
OLM-CIT (1,0:1,5)	Desidratação	116,7	138,5	150,3	-0,0

A partir dos resultados obtidos pelo DSC, observou-se nas misturas binárias (2,0:1,0 e 1,0:1,0) apresentaram uma endoterma em torno de 67,0 °C (T_{onset}) referente à transição vítrea do OLM. Em seguida, em torno de 114,0 °C (T_{onset}) relativo ao início da perda de massa devido a desidratação do material amorfo; enquanto que em temperaturas superiores à 180,0 °C (T_{onset})

observa-se eventos seguidos que são característicos da decomposição do fármaco OLM. Já em torno de 260,0 °C (T_{onset}) temos um evento atribuído ao excesso da CIT. Vale ressaltar que no co-amorfo OLM-CIT (1,5:1,0) não foi detectado transição vítrea utilizando o equipamento de DSC, com a metodologia ELS.

CONCLUSÃO

Neste estudo foi possível obter um novo co-amorfo de OLM-CIT na razão molar de 1,5:1,0, devido a ocorrência de interações intermoleculares entre os compostos de partida. A caracterização deste material por DRXP confirmou a sua natureza amorfa e a relação estequiométrica entre os compostos de partida.

As curvas TG/DTG indicaram boa estabilidade deste co-amorfo em até 106,6°C. As curvas DTA e DSC do OLM-CIT (1,5:1,0) não mostraram evento de fusão, confirmando natureza amorfa desta DSF. O material obtido neste estudo é muito atrativo para a produção de medicamentos mais eficazes no tratamento da hipertensão, pois o co-amorfo de OLM-CIT (1,5:1,0) favorecerá o aumento da solubilidade aquosa do OLM, pois materiais amorfos tendem a ser mais hidrossolúveis do que materiais cristalinos.

AGRADECIMENTOS

À FAPEMA, ao CNPq e à CAPES pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- [1] AALTONEN, J., et al. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 71, n. 1, p. 23-37, 2009.
- [2] LU, J. Afr J Pharm Pharmacol, v. 6, p. 581-91, 2012.
- [3] DE MOHAC, L.M., et al. J of Drug Delivery Science and Technology, v. 57, p. 101-750, 2020.
- [4] GOOD, D. J.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. Crystal Growth and Design, v. 9, n. 5, p. 2252-2264, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1021/cg801039j>.
- [5] DENGALÉ, S. J. et al. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 100, p. 116-125, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.009>.
- [6] MOINUDDIN, S. M. et al. International Journal of Pharmaceutics, v. 532, n. 1, p. 393-400, 2017.
- [7] PEZZI JUNIOR, S.A., et al. Research, Society and Development, v. 11, n. 4, 2022.
- [8] PRAJAPATI, S.T., et al. J Drug Deliv, p. 870579, 2013.
- [9] TIMALSINA, AMRIT. Karnataka Bangalore. Tese de Doutorado. Rajiv Gandhi University of health Sciences. 2015. Tese (Doutorado). Rajiv Gandhi University of health Sciences. Department of Pharmaceutics Sac College Of Pharmacy B.G.Nagara, Karnataka.
- [10] QI, M.-H., ET AL. Crystal Research and Technology, v. 52, n. 4, p. 1700038, 2017.
- [11] SRIDHAR, B.; J.B. NANUBOLU; K. RAVIKUMAR. Acta Crystallogr C Struct Chem, v.71, n. 2, p. 128-35, 2015.
- [12] MASOOME, S., et al. Russian J of Physical Chemistry A, v. 93, n. 12, p. 2429-2443, 2019.
- [13] KUNDU, S.G.K.K. Indian Journal of Chemistry, 1995.
- [14] KINOSHITA, B.G.A.J.A.Y. Acta Cryst., 1963.
- [15] ABDELQUADER, M.M.; ESSA, E.A.; EL MAGHRABY, G.M. AAPS PharmSciTech, v. 20, n. 1, p. 3, 2018.
- [16] ASHWINI NANGIA, A.B.S. Crystal Growth Design, 2017.