PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COAMORFOS DO ANTI-HIPERTENSIVO OLMESARTANA MEDOXOMILA

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF NEW CO-AMORPHOUS OF THE ANTIHYPERTENSIVE DRUG OLMESARTAN MEDOXOMIL

Karla G. M. de Oliveira[1*], Aysllla C. Moura[1], Vithórya M. dos Reis[1], Luís H. S. Queiroz[1] e Paulo R. S. Ribeiro[1]

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.*
karla.mota@discente.ufma.br

RESUMO

A baixa solubilidade aquosa limita a absorção de fármacos administrados pela via oral. As dispersões sólidas de fármacos (DSFs), tais como os coamorfos, representam uma alternativa para aumentar a hidrossolubilidade destes materiais. A Olmesartana Medoxomila (OLM) é um fármaco anti-hipertensivo de baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade membranar, pertencendo à Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, o que limita sua absorção no organismo e leva à administração de altas doses, causando efeitos adversos nos pacientes. A trometamina (TRIS) é um adjuvante de alta solubilidade aquosa e alta lipossolubilidade, pertencendo à Classe I. Diante disso, neste estudo foram obtidas dispersões sólidas, do tipo coamorfo, da OLM utilizando a TRIS como coformador. As amostras foram preparadas por evaporação lenta do solvente e caracterizadas por difratometria de raios-x pelo método do pó (DRXP), termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Os difratogramas do sistema binário OLM-TRIS evidenciaram a formação de coamorfos nas razões de 2:1 até 1:4, devido à ausência de picos cristalográficos. As curvas TG/DTG-DTA e DSC não apresentaram evento de fusão, confirmando a natureza amorfa desses materiais. Os coamorfos apresentaram eventos de transição vítrea (T_g) entre 65,7 ºC e 114,2 ºC, e, portanto, superior àquela observada para a OLM amorfo. A decomposição dos coamorfos ocorreu a partir de 106,2°C, indicando boa estabilidade térmica desses materiais. Dessa forma, os coamorfos de OLM-TRIS obtidos neste trabalho poderão melhorar a hidrossolubilidade a biodisponibilidade da OLM, contribuindo para uma melhor eficácia terapêutica no tratamento da hipertensão arterial.

Palavras-chave: *Coamorfo, Olmesartana medoxomila, Trometamina, Difratometria de Raios-X, Análises térmicas.*

ABSTRACT

Low aqueous solubility limits the absorption of orally administered drugs. Solid drug dispersions (DSFs), such as coamorphous, represent an alternative to increase the water solubility of these materials. Olmesartan medoxomil (OLM) is an antihypertensive drug with

low aqueous solubility and low membrane permeability, belonging to Class II of the Biopharmaceutical Classification System, which limits its absorption in the body and leads to the administration of high doses, causing adverse effects in patients. Tromethamine (TRIS) is an adjuvant with high aqueous solubility and high liposolubility, belonging to Class I. Therefore, in this study, solid dispersions of OLM were obtained using TRIS as a coformer. The samples were prepared by slow evaporation of the solvent and characterized by powder X-ray diffractometry (PXRD), thermogravimetry, derivative thermogravimetry and simultaneous differential thermal analysis (TG/DTG-DTA) and differential scanning calorimetry (DSC). The diffractograms of the OLM-TRIS binary system showed the formation of coamorphous in ratios of 2:1 to 1:4, due to the absence of crystallographic peaks. The TG/DTG-DTA and DSC curves showed no melting events, confirming the amorphous nature of these materials. The coamorphous showed glass transition events (Tg) between 65.7 ºC and 114.2 ºC, and therefore higher than that observed for amorphous OLM. Decomposition of the coamorphous occurred from 106.2°C onwards, indicating good thermal stability of these materials. Thus, the OLM-TRIS coamorphous obtained in this work could improve the water-solubility and bioavailability of OLM, contributing to better therapeutic efficacy in the treatment of arterial hypertension.

Keywords: *Coamorphous, Olmesartan medoxomil, Thromethamine, X-Ray Diffraction, Thermal analysis.*

INTRODUÇÃO

Os fármacos são materiais destinados ao emprego na formulação de medicamentos que garantem a sua ação terapêutica. A eficiência terapêutica de um fármaco está estreitamente relacionada às suas propriedades físico-químicas, como a solubilidade aquosa, uma vez que a baixa solubilidade resulta na redução da biodisponibilidade dessa substância no trato gastrointestinal, acarretando em falhas no tratamento [1].

As dispersões sólidas de fármacos (DSFs) consistem na dispersão de um fármaco em um carreador ou matriz altamente hidrossolúvel no estado sólido, visando a melhoria da hidrossolubilidade e o aumento da taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis [2]. Além disso, as DSFs são materiais compósitos e, portanto, apresentam características estruturais e químicas diferentes daquelas apresentadas pelo fármaco em sua forma cristalina [3]. Para tanto, as DSFs são constituídas por coformadores, que consistem em substâncias consideradas seguras para o consumo humano, e cuja interação com o fármaco não modifica a sua funcionalidade [4]. A partir dessa interação, são obtidos novos materiais com as mesmas propriedades farmacológicas do fármaco quando considerado isoladamente, mas com diferentes características físico-químicas.

A hipertensão arterial é uma doença crônica de alta prevalência no Brasil, caracterizada pelos níveis elevados da pressão sanguínea nas artérias, sendo o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tais como o AVC e o infarto do miocárdio. A olmesartana medoxomila (OLM) é um fármaco anti-hipertensivo da classe dos bloqueadores seletivos dos receptores da angiotensina II (ARAII) [5]. A OLM é caracterizada fisicamente como um pó cristalino branco, sendo sua fórmula molecular $C_{29}H_{30}N_6O_6$, massa molar igual a 558,59 $g.mol^{-1}$ e com diferentes pKa's (pKa_1 = 0,91 (carboxila); pKa_2 = 4,96 (amina); pKa_3 = 5,57 (amina); pKa_4 = 13,93 (álcool terciário)) [6]. De acordo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), o OLM pertence à Classe II, apresentando baixa hidrossolubilidade (0,0105 $mg.mL^{-1}$) e alta permeabilidade membranar [7]. Dessa maneira, são necessárias doses elevadas da OLM para atingir a efetividade desejada contra a hipertensão, provocando efeitos colaterais diversos nos pacientes.

A trometamina (TRIS, Fig.01b) é um adjuvante quimicamente conhecido como 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol, apresentando, massa molar igual a 121,14 $g.mol^{-1}$ e pKa de 8,08. A trometamina pertencente à Classe I do SCB, apresentando alta solubilidade aquosa e alta permeabilidade membranar. Devido a essas características, a TRIS tem sido amplamente utilizada como coformador para a obtenção de novas DSFs, a fim de aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis [8].

Até o momento não foram relatadas na literatura DSFs do fármaco OLM utilizando a TRIS como coformador. Diante disso, é de suma importância a realização de estudos que visem o aumento da solubilidade aquosa da OLM, favorecendo a melhoria de suas características físico-químicas, tais como o aumento da solubilidade e, consequentemente, o aumento da sua eficácia terapêutica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Obtenção dos coamorfos de OLM-TRIS

Para a obtenção das dispersões sólidas coamorfas, foram pesados 200 mg da OLM (*Iberoquimica*, 99,1% de pureza) e da TRIS (*Sigma-Aldrich*, 99,0% de pureza) nas proporções molares de 3:1 a 1:5 (OLM:TRIS). As massas foram solubilizadas em 40 mL de metanol (MeOH, *Sigma-Aldrich*, 99,0% de pureza) em béqueres. As soluções obtidas foram cobertas com filme PVC contendo pequenos furos aleatórios para a Evaporação do Solvente (ES), realizada a 35 °C ± 1 °C em estufa microbiológica (*Quimis*, modelo Q316M4) até a evaporação completa do solvente. Posteriormente, as amostras foram secas em uma estufa com circulação forçada de ar (SPLABOR, modelo SP 102) a 50 °C ± 1 °C durante duas horas para eliminar possíveis resíduos de solvente. Os compostos de partida foram submetidos ao mesmo processo de recristalização. Os materiais foram armazenados em dessecador a vácuo e caracterizados por DRXP e DSC.

Difratometria de raios x pelo método do pó (DRXP)

Os compostos de partida não recristalizados (NREC), recristalizados (REC) e as dispersões sólidas nas diferentes razões molares foram caracterizadas por Difratometria de Raios-X pelo Método do Pó (DRXP), por meio de um difratômetro modelo *Empyrean*, da marca *PANanalytical*, com radiação Cu $K\alpha_1$ (λ= 1,5418 Å), utilizando geometria Bragg-Bretano (θ- θ), operando a uma tensão de 40 kV e corrente de 30 mA. Os padrões de difração foram obtidos no intervalo de 5° a 45°, com varredura angular (2θ), passo de 0,02° e tempo de contagem de 2 segundos de aquisição por passo.

Os valores dos picos cristalográficos foram obtidos a partir do *software X'Pert HighScore Plus* (versão 2.0, marca *PANanalytical*). Os difratogramas da OLM_{REC} e da $TRIS_{REC}$ foram analisados com o método de refinamento de estruturas cristalinas de Rietveld, em que o padrão de difração dado na literatura para os compostos de partida foi ajustado até a obtenção da melhor concordância com os resultados experimentais. Os refinamentos foram realizados no programa GSAS com interface EXPGUI. O grau de cristalinidade da amostra OLM_{REC} foi determinado pela razão entre a área cristalina e a área total do difratograma.

Termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTG-DTA)

As curvas de TG/DTG-DTA foram obtidas simultaneamente utilizando um analisador térmico, marca *Shimadzu Instruments* modelo *DTG-60*, equipado com balança do tipo "Top

plan". As análises foram realizadas com massas das amostras com até 5,00 mg em cadinho de α-alumina e intervalo de temperatura de 30 a 700 ºC com taxa de aquecimento de 10 ºC min^{-1}, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL min^{-1}.

Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As análises de DSC foram obtidas em um analisador térmico *Shimadzu Instruments*, modelo DSC-60, em ciclos únicos de aquecimento na faixa de temperatura adequada para a estabilidade térmica de cada composto, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL min^{-1} e taxa de aquecimento de 10°C min^{-1}. O equipamento DSC foi previamente calibrado para a temperatura e energia, tendo como padrão o ponto e a entalpia de fusão do Índio metálico (156,4°C e ΔH_{fus}= 28,5 J g^{-1}) com pureza de 99,99%. Os fatores de correção foram calculados de acordo com o procedimento e as especificações do fabricante. Todas as medidas foram realizadas sob pressão atmosférica, utilizando-se cerca de 2,00 mg das amostras em cadinho de alumínio aberto e, como referência, um cadinho similar vazio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Difratometria de raios x pelo método do pó (DRXP)

A Fig. 01 apresenta os difratogramas refinados pelo método de Rietveld dos compostos de partida não recristalizados (OLM_{NREC} e $TRIS_{NREC}$) e recristalizados por ELS (OLM_{REC} e $TRIS_{REC}$).

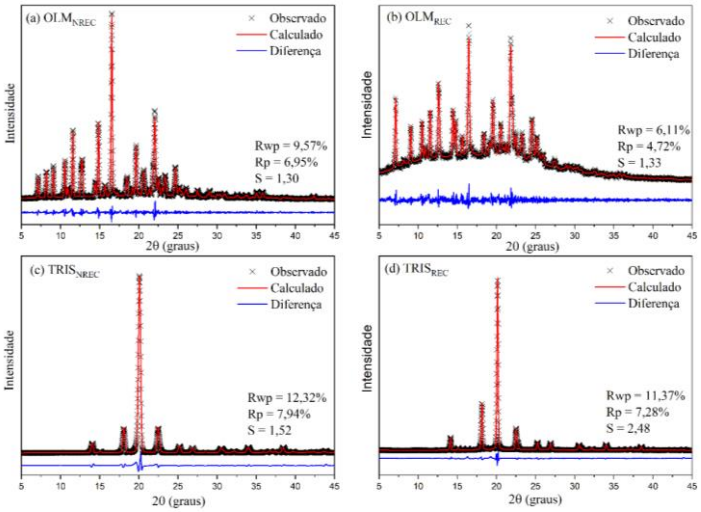


Fig.01 – Padrões de difração de Raios-X dos compostos de partida antes e após recristalização com seus respectivos refinamentos pelo método de Rietveld: (a) OLM_{NREC}, (b) OLM_{REC}, (c) $TRIS_{NREC}$ e (d) $TRIS_{REC}$.

Parâmetros estatísticos aceitáveis foram obtidos nos refinamentos apresentados na Fig. 01, cujos índices de qualidade de ajuste (Rwp) ficaram abaixo de 20%. A recristalização da OLM resultou na parcial amorfização da sua forma I (código ZOGTAQ) [9]. Essa forma polimórfica apresenta sistema cristalino monoclínico (grupo espacial P21/c). O grau de cristalinidade da OLM_{REC} foi igual a 51,5%. A TRIS não sofreu polimorfismo após a ELS, encontrando-se na Forma α (código THXMAM01) [10], com sistema cristalino ortorrômbico (grupo espacial $Pna2_1$).

Os difratogramas obtidos para as sete misturas binárias de OLM-TRIS investigadas podem ser observados na Fig. 02.

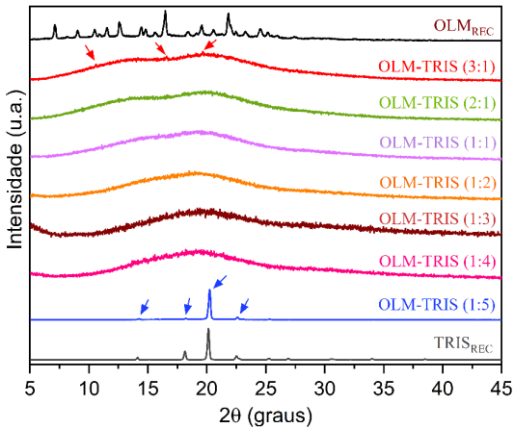


Fig. 02 –Padrões de difração de Raios-X da OLM$_{REC}$, das misturas binárias de OLM-TRIS em 7 proporções e da TRIS$_{REC}$.

Foram obtidas dispersões sólidas do tipo coamorfo de OLM-TRIS nas razões molares de 2:1 a 1:4, confirmadas pela ausência de picos cristalográficos nessas proporções. Apesar da natureza amorfa, a razão de 3:1 apresentou picos referentes à OLM$_{REC}$ nas posições 10,59°, 16,60° e 19,64°, indicando o excesso do fármaco nessa mistura binária. Além disso, a razão molar de 1:5 se apresentou totalmente cristalina, com a presença dos picos de difração do coformador nas posições 14,26°, 18,21°, 20,25° e 22,60°.

Termogravimetria, termogravimetria derivativa e análise térmica diferencial (TG/DTG-DTA)

Na Fig. 03, são apresentadas as curvas TG/DTG-DTA dos compostos de partida (OLM$_{REC}$ e TRIS$_{REC}$) e do coamorfo OLM-TRIS na proporção molar de 1:1 obtido por ELS.

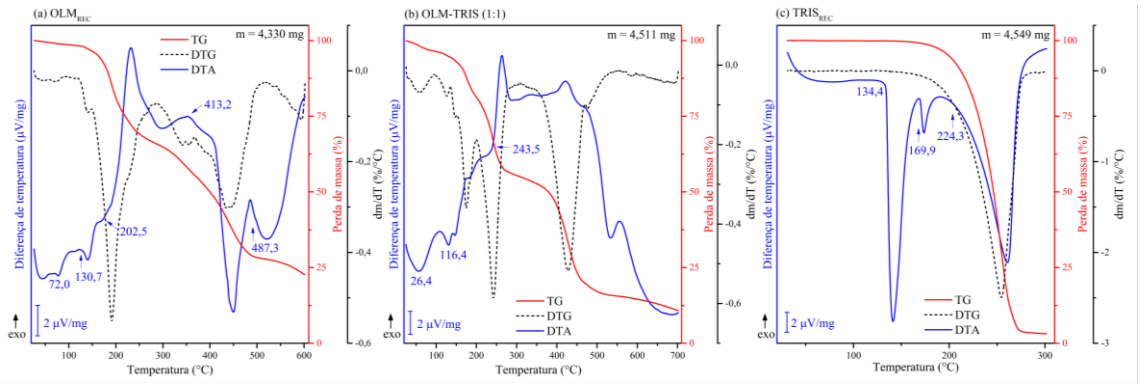


Fig. 03 – Curvas TG/DTG-DTA da (a) OLM$_{REC}$, do (b) coamorfo OLM-TRIS (1:1) e da (c) TRIS$_{REC}$.

A OLM$_{REC}$ apresentou três estágios de perda de massa, conforme as curvas TG/DTG-DTA da Fig. 03(a). O primeiro estágio representa 1,3% de perda da massa total, com faixa de temperatura entre 26-96 °C. Os demais estágios de perda de massa ocorrem na faixa de decomposição do fármaco. O segundo estágio ocorre entre 120-287 °C, com perda de 32,4% da massa total, e a terceira etapa de massa ocorre entre 293-514 °C. A curva DTA desse fármaco apresentou um evento em 72,0 °C (T_{onset}), que pode ser atribuído à temperatura de transição vítrea (T_g) da parte amorfa do fármaco. Até o momento, o comportamento térmico detalhado da OLM$_{REC}$, envolvendo análises térmicas simultâneas, não foi relatado.

A TRIS$_{REC}$ apresentou um único evento de perda de massa, com faixa de temperatura de 183-278 °C e 94,3% de perda da massa inicial. A curva DTA apresentou três eventos térmicos característicos da TRIS. O primeiro evento, que ocorre a 134,4 °C (T_{onset}), é

atribuído à transição de fase sólido-sólido ($\alpha \rightarrow \gamma$) [10]. Posteriormente, inicia-se a fusão em 169,9 °C [11] e, por fim, a decomposição do material em 224,3 °C (ver Fig. 03).

As curvas TG/DTG-DTA do coamorfo OLM-TRIS (1:1) são apresentadas na Fig. 03(b). Observa-se que o primeiro evento térmico do coamorfo corresponde à uma perda de massa a 26,4°C, o que se assemelha ao observado para o OLM_{REC}. No entanto, o segundo evento, que ocorre a 116,4 °C, pode ser atribuído à T_g do material amorfo, pois não apresenta perda de massa.

Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas DSC dos compostos de partida e das misturas binárias de OLM-TRIS são apresentadas na Fig.04(a), com as temperaturas de início (T_{onset}) de cada evento térmico indicadas. A Fig. 04(b) mostra uma ampliação das curvas DSC das amostras OLM-TRIS (2:1) e OLM-TRIS (1:2), para melhor visualização dos eventos térmicos.

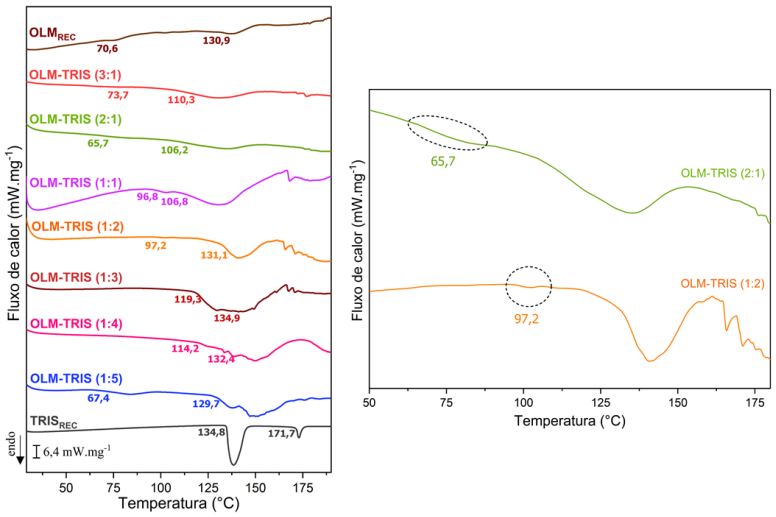


Fig.04 – (a) Curvas DSC da OLM_{REC}, das misturas binárias de OLM-TRIS e da $TRIS_{REC}$, e (b) eventos de transição vítrea em destaque para as razões molares de 2:1 e 1:2.

A OLM_{REC} apresentou dois eventos endotérmicos, sendo o primeiro a 70,6 °C (T_{onset}), referente à T_g desse fármaco, e o segundo a 130,9 °C correspondente ao início da decomposição. A $TRIS_{REC}$ também apresentou dois eventos endotérmicos, atribuídos à transição de fase sólido-sólido a 134,8 °C e à fusão a 171,7 °C [10; 11]. Esses resultados corroboram com aqueles obtidos pelas curvas TG/DTG-DTA.

As misturas binárias de OLM-TRIS apresentaram dois eventos endotérmicos a diferentes temperaturas para cada razão molar, sendo o primeiro relacionado à T_g e o segundo ao início da decomposição desses materiais. A Fig.04(b) evidencia os eventos de T_g para as razões 2:1 e 1:2. As razões de 1:3 e 1:4 apresentaram as temperaturas mais elevadas para o evento de T_g, respectivamente a 119,3 e 114,2 °C, superando em até 48,7 °C a T_g da OLM_{REC}. Essas proporções também foram mais estáveis termicamente, assim como o coamorfo OLM-TRIS (1:2), com decomposição acima de 131,1 °C, também superior ao da OLM_{REC}. Esses resultados indicam uma melhora na solubilidade e estabilidade térmica dos coamorfos obtidos em relação ao fármaco isolado [12].

CONCLUSÃO

Neste trabalho, foram obtidas dispersões sólidas do tipo coamorfo da olmesartana medoxomila (OLM) utilizando a trometamina (TRIS) como coformador. Os difratogramas dos coamorfos apresentaram ausência de picos de cristalográficos, indicando a ocorrência de interação intermolecular da OLM com a TRIS nas razões molares de 2:1 a 1:4, e de excesso dos compostos de partida nas razões de 3:1 e 1:5. As curvas TG/DTG-DTA da razão 1:1 revelaram ocorrência da transição vítrea (T_g) do material a 116,4 °C, seguida de sucessivos eventos de perda de massa. As curvas de DSC desses materiais não apresentaram eventos de fusão, confirmando sua natureza amorfa. Os eventos de T_g dos coamorfos OLM-TRIS nas razões de 2:1 a 1:4 foram observados entre 65,7 ºC e 114,2 ºC, sendo a proporção 1:3 a de T_g mais elevada. O início da decomposição se deu entre 106,2 e 134,9 °C, indicando boa estabilidade térmica para os materiais. Diante disso, os novos coamorfos de OLM-TRIS obtidos apresentam grande potencial para contribuir com o aumento da hidrossolubilidade da OLM, além de favorecer o aumento da sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica no tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), ao Conselho de Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM)/UFMA – Campus Imperatriz e ao Núcleo de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ).

REFERÊNCIAS

[1] XU, Z. et al. *Pak. J. Pharm.*, v. 35, n. 1, p. 95-113, 2022. doi: 10.36721/PJPS.2022.35.1.REG.095-n2.1

[2] CID, A. G. et al. *Ther Deliv.*, v. 10, n. 6, p. 363-382, 2019. doi: 10.4155/tde-2019-0007

[3] PAUDWAL, G. et al. *Curr. Pharm*. Des.v. 25, n. 13, p. 1524-1535, 2019. doi: 10.2174/1381612825666190618121553

[4] LIU, J. et al. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 3, p. 389, 2021. doi: 10.3390/pharmaceutics13030389

[5] BRUNNER, H. R. *J. Hum. Hypertens.* v. 16, n. 2, p. S13-S16, 2002. doi: 10.1038/sj.jhh.1001391

[6] AL-MAJED, A. A. et al. Olmesartan. In: (Ed.). *Profiles Drug* Subst Excip Relat Methodol. Elsevier, v.42, 2017. p.241-286. doi: 10.1016/bs.podrm.2017.02.005

[7] QI, M. H. et al. *Cryst. Res. Technol.* v. 52, n. 4, p. 1700038, 2017. doi: 10.1002/crat.201700038

[8] BRUNI, G. et al. *Drug Dev Ind Pharm.*, v. 44, n. 2, p. 243-250, 2018. doi: 10.1080/03639045.2017.1386208

[9] BETZ, R. et al. *Z KRIST-NEW CRYST ST***,** v. 228, n. 1, p. 141-143, 2013. doi: 10.1524/ncrs.2013.0073

[10] SÁ, M. R. et al. *Int. J*. Pharm. v. 615, p. 121500, 2022. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.121500
'

[11] EILERMAN, D.; RUDMAN, R. *J. Chem. Phys.* v. 72, n. 10, p. 5656-5666, 1980. doi: 10.1063/1.438982

[12] QUEIROZ, Luís Henrique Silva. Obtenção e caracterização de um novo co-amorfo de Rifampicina utilizando a Trometamina como coformador. 2020. 92 f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais/CCSST) - Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, 2020. disponivel em: https://tedebc.ufma.br/jspui/handle/tede/tede/4368