

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS
PRÓ-REITORA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SUMAIA ARAÚJO PIRES

**ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO EM LOSARTANO
POTÁSSICO ATRAVÉS DAS TÉCNICAS DE ANÁLISE
TÉRMICA E ESPECTROSCÓPICAS**

Alfenas/MG

2012

SUMAIA ARAÚJO PIRES

**ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO EM LOSARTANO
POTÁSSICO ATRAVÉS DAS TÉCNICAS DE ANÁLISE
TÉRMICA E ESPECTROSCÓPICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em química pela Universidade Federal de Alfenas.

Área de concentração: Química Analítica.

Orientador: Prof. Dr. Marcello G. Trevisan.
Co-orientadora: Profa. Dra. Jerusa S. Garcia

Alfenas/MG

2012

SUMAIA ARAÚJO PIRES

**ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO EM LOSARTANO
POTÁSSICO ATRAVÉS DAS TÉCNICAS DE ANÁLISE
TÉRMICA E ESPECTROSCÓPICAS**

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal de Alfenas.

Área de concentração: Química Analítica.

Aprovada em ____/____/____.

Profº Dr Marcello Garcia Trevisan
Instituição: UNIFAL - MG

Assinatura:

Profº. Dr. Marco Antônio Schiavon
Instituição: UFSJ

Assinatura:

Profª. Drª. Cláudia Torres
Instituição: UNIFAL - MG

Assinatura

Dedico este trabalho a meus familiares
que, mesmo longe, estão sempre
presentes em minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e pelas alegrias que tem concedido por onde quer que eu passe.

A minha família pelo incentivo e pela força que sempre me deram para continuar nessa caminhada.

A Neila, Andréia e Gilmara pela grande ajuda no preparo dos comprimidos e realização dos ensaios de dissolução. E também a Profa Dra Gislaine R. Pereira por ter cedido os equipamentos para realização destes experimentos e auxílio na interpretação dos resultados.

Ao André pela colaboração e importantes sugestões.

Ao Bruno e Leandro pela execução das análises do DRX.

A todos do LACFar pela companhia, incentivo e momentos de descontração.

Aos amigos e colegas do mestrado em química e de ciências farmacêuticas.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcello G. Trevisan, e co-orientadora, Profa. Dra. Jerusa S. Garcia, pela oportunidade e aprendizado.

À UNIFAL-MG e ao Programa de Pós-Graduação em Química pelo apoio técnico e oportunidade.

À agência de fomento CAPES apoio financeiro.

E aos demais que de alguma forma contribuíram no desenvolvimento deste trabalho.

“Sábio é aquele que conhece os limites da própria ignorância.”
Sócrates

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo aplicar técnicas de análise térmica no estudo de compatibilidade fármaco-excipiente de losartano potássico (LST) - um antihipertensivo, da classe dos antagonistas dos receptores de angiotensina II, empregado no tratamento da hipertensão. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria (TG), Difração de raios X em pó, Espectrometria de Absorção na Região do Infravermelho Médio e Microscopia Eletrônica de Varredura foram empregadas na caracterização de losartano potássico. Com a finalidade de avaliar possíveis interações existentes entre os componentes de cada mistura binária 1:1 losartano-excipiente, os excipientes e cada mistura foram avaliados por Difração de raios X em pó, TG, DSC e Espectroscopia Raman. Os excipientes estudados foram o amido, lactose monohidratada (LAC), estearato de magnésio (EM), hidroxipropilcelulose (HPC), croscarmelose sódica (CS), polivinilpirrolidona (PVP), talco, celulose microcristalina (CM), talco, hidroxietilcelulose (HEC), carboximetilcelulose (CMC) e povidona (PD). Os resultados de DSC e TG sugeriram que os excipientes HEC, LAC, CS, HPC, EM, PVP apresentam possíveis interações com LST que foi confirmado através do desaparecimento ou do deslocamento do evento de transição cristalina do fármaco. O estudo de compatibilidade empregando Difração de raios X em pó indicou que LST se manteve na forma polimórfica I mesmo na presença dos excipientes analisados, exceto quando mistura ao talco. As análises por Espectroscopia Raman evidenciaram incompatibilidade química com os excipientes EM, CMC, LAC e HEC. Foram preparados comprimidos contendo a forma I e II que apresentaram perfil de dissolução significativamente diferente. Além disso, pode-se demonstrar, com a construção de uma curva analítica, que o DSC é uma técnica útil também na quantificação polimórfica.

Palavras-chave: Polimorfismo. Losartan. Calorimetria Diferencial de Varredura

ABSTRACT

This study aimed to apply thermal analysis techniques in the study of drug-excipient compatibility losartano potassium (LST) - an antihypertensive, class of antagonists of angiotensin II, used to treat hypertension. Differential Scanning Calorimetry (DSC), thermogravimetry (TG), X-ray diffraction powder Absorption Spectrometry in the Infrared Region East and scanning electron microscopy were used to characterize the losartano potassium. For the purpose of evaluating possible interactions between the components of each binary mixture 1:1 losartano-carriers, excipients and each mixture were evaluated by X-ray diffraction powder, TG, DSC and Raman spectroscopy. The excipients were studied starch, lactose monohydrate (LAC), magnesium stearate (EM), hydroxypropylcellulose (HPC), croscarmellose sodium (CS), polyvinylpyrrolidone (PVP), talc, microcrystalline cellulose (MC), talc, hydroxyethylcellulose (HEC) , carboxymethylcellulose (CMC) and povidone (PD). The results of DSC and TG suggested that the excipients HEC, LAC, CS, HPC, EM, PVP show possible interactions with LST was confirmed by the disappearance of the event or shift transition of crystalline drug. The compatibility study using X-ray diffraction powder indicated that LST remained in the same polymorphic form I in the presence of excipients analyzed, except when mixed with the talc. The analysis by Raman spectroscopy showed chemical incompatibility with excipients EM, CMC, LAC e HEC. Tablets were prepared containing the form I and II which exhibited significantly different dissolution profile. Furthermore, it can be shown, with the construction of a calibration curve, the DSC is a useful technique for quantifying also polymorphic.

Keywords: Polymorphism. Losartan. Differential Scanning Calorimetry

LISTA DE ABREVIações E ACRÔNIMOS

ΔH	-	Variação de entalpia
AGS	-	Amido glicolato Sódico
ALC	-	Álcool etílico
ANOVA	-	Análise de Varência
AP	-	Álcool polivinílico
ANVISA	-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API	-	<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
BRA-II	-	Bloqueadores dos receptores de angiotensina II
CM	-	Celulose microcristalina
CMC	-	Carboximetilcelulose
CPs	-	Componentes Principais
CP1	-	Componente Principal 1
CP2	-	Componente Principal 2
CR	-	Crospovidona
CS	-	Croscarmelose sódica
CV	-	Coefficiente de variação
DMF	-	<i>Drug Master File</i>
DS	-	Dióxido de silício
DSC	-	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
DT	-	Dióxido de titânio
EM	-	Estearato de magnésio
FDA	-	<i>Food and Drug Administration</i>
FF	-	Formulação(s) Farmacêutica(s)
HA	-	Hipertensão Arterial

HEC	-	Hidroxietilcelulose
HPC	-	Hidroxipropilcelulose
HPM	-	Hipromelose
HPMC	-	Hidroxipropilmetilcelulose
ICH	-	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IUPAC	-	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
LA	-	Lactose Anidra
LAC	-	Lactose monohidratada
LST	-	Losartano potássico
MAC	-	Macrogol
MEV	-	Microscopia eletrônica de varredura
MNI	-	Monohidrato de isossorbida
MIRS	-	<i>Middle Infrared Spectroscopy</i>
OMS	-	Organização Mundial de Saúde
P80	-	Polissorbato 80
PCA	-	Análise por Componentes Principais
PEG4	-	Polietilenoglicol 400
PEG6	-	Polietilenoglicol 6000
PD	-	Povidona
PVP	-	Polivinilpirrolidona
SDV	-	Decomposição do Valor Singular
T _{onset}	-	Temperatura de início do evento
TG	-	Termogravimetria
USP	-	<i>United State Pharmacopeia</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química de losartano potássico - $C_{22}H_{22}ClKN_6O$	26
Figura 2 - Tipos de vibrações das ligações em uma dada molécula.....	28
Figura 3 - Processo de preparo dos comprimidos com massas dos componentes correspondentes a uma unidade de comprimido.....	40
Figura 4 - Padrão de difração de raios X de LST na forma I.	44
Figura 5 - Espectro na região do infravermelho médio de losartano potássico.	45
Figura 6 - Curvas TG (preto) e DSC (azul) de losartano potássico.....	47
Figura 7 - Curva DSC do LST com ciclo de aquecimento-resfriamento-reaquecimento obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ usando cadinho de alumínio.....	47
Figura 8 - Padrão de difração de raios X de LST após aquecimento numa razão de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até $260 \text{ }^\circ\text{C}$	48
Figura 9 - Padrão de difração de raios X das formas I e II de LST.....	49
Figura 10 - Microscopia eletrônica de varredura dos polimorfos a) I e b) II de losartano potássico.	51
Figura 11 - Curvas DSC de LST e cada excipiente obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$	52
Figura 12 - Curvas DSC de LST e cada mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$	53
Figura 13 - Curvas DSC de LST, amido e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$	57
Figura 14 - Curvas TG de LST, amido e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$	58
Figura 15 - Curvas DSC de LST, PVP e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$	59
Figura 16 - Curvas TG de LST, PVP e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$	60
Figura 17 - Curvas DSC de LST, CS e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$	61
Figura 18 - Curvas TG de LST, CS e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$	62
Figura 19 - Curvas DSC de LST, talco e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$	63

Figura 20 - Curvas TG de LST, talco e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.	64
Figura 21 - Curvas DSC de LST, lactose monohidratada e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.	65
Figura 22 - Curvas TG de LST, LAC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.	66
Figura 23 - Curvas DSC de LST, HEC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.	67
Figura 24 - Curvas TG de LST, HEC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.	67
Figura 25 - Curvas DSC de LST, povidona e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$	68
Figura 26 - Curvas TG de LST, PD e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.	69
Figura 27 - Curvas DSC de LST, CM e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.	70
Figura 28 - Curvas TG de LST, CM e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.	71
Figura 29 - Curvas DSC de LST, estearato de magnésio e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.	72
Figura 30 - Curvas DSC de LST, estearato de magnésio e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.	73
Figura 31 - Curvas DSC de LST, HPC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.	74
Figura 32 - Curvas TG de LST, HPC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.	74
Figura 33 - Curvas DSC de LST, CMC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.	75
Figura 34 - Curvas TG de LST, CMC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.	76
Figura 35 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, amido e da mistura binária LST:AMD.	77
Figura 36 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, PVP e da mistura binária LST:PVP.	78

Figura 37 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, CS e da mistura binária LST:CS.	79
Figura 38 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, talco e da mistura binária LST:Talco.	80
Figura 39 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, lactose monohidratada e da mistura binária LST:LAC.	81
Figura 40 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, hidroxietilcelulose e da mistura binária LST:HEC	82
Figura 41 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, povidona e da mistura binária LST:PD.	83
Figura 42 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, celulose microcristalina e da mistura binária LST:CM.	84
Figura 43 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, estearato de magnésio e da mistura binária LST:EM	85
Figura 44 - Difratoogramas de raios X de losartano potássico, HPC e da mistura binária LST:HPC.	86
Figura 45 - Difratoogramas de raios X de losartano potássico, CMC e da mistura binária LST:CMC.	86
Figura 46 - Espectro das misturas binárias no tempo inicial.	87
Figura 47 - Dados do espectro das misturas binárias após as amostras serem incubadas em câmara de estabilidade (75 % U.R./ 40 °C) por uma semana.	88
Figura 48 - Carta de controle multivariada dos dados de Raman.	89
Figura 49 - Comprimidos de losartano potássico forma I (esquerda) e forma II (direita).	91
Figura 50 - Varredura espectral do placebo (preto) e de losartano potássico (azul).	92
Figura 51 - Perfil de dissolução de comprimidos contendo 100 mg de losartano potássico forma I (preto) e forma II (vermelho). Amostras analisadas por espectrofotometria UV no comprimento de onda de 284 nm.	92
Figura 52 - Curva DSC de LST forma I obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C.min ⁻¹	96
Figura 53 - Curva DSC de LST forma II obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C.min ⁻¹	97
Figura 54 - Entalpia de transição cristalina da forma I para II como uma função da massa de LST forma I na mistura.	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição das formulações contendo losartano potássico comercializadas no Brasil.....	37
Tabela 2 - Composição teórica de cada sistema binário utilizado na construção da curva analítica para quantificação polimórfica de LST.....	42
Tabela 3 - Ângulos de difração para LST forma I.....	45
Tabela 4 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho médio de losartano potássico.	46
Tabela 5 - Ângulos de difração para LST forma II.	48
Tabela 6 - Ângulos de difração para LST forma I e II.	50
Tabela 7 - Entalpia e T_{onset} para a cristalização de losartano potássico puro.....	52
Tabela 8 - Entalpia e T_{onset} para as misturas binárias com LST.	53
Tabela 9 - ANOVA do efeito das misturas binárias sobre o valor de entalpia.....	55
Tabela 10 - Média dos valores de entalpia para as misturas binárias e para losartano puro. ...	55
Tabela 11 - Misturas binárias que apresentaram (+) ou não (-) interação com o fármaco losartano potássico.....	56
Tabela 12 - Misturas binárias que apresentaram (+) ou não (-) interação com losartano potássico pela análise por espectroscopia Raman.	90
Tabela 13. Determinação do peso médio dos comprimidos de LST forma I e II.....	91
Tabela 14 - Valores de dissolução dos comprimidos contendo diferentes polimorfos de LST.	93
Tabela 15 - T_{onset} e entalpia medida para transição cristalina de LST I para II com base na composição dos sistemas binários preparados diretamente no DSC.....	97

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	18
2.	OBJETIVOS	21
2.1.	OBJETIVOS GERAIS	21
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
3.1.	HIPERTENSÃO ARTERIAL	23
3.2.	FÁRMACOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL	23
3.3.	BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II	25
3.3.1.	Losartano Potássico	26
3.4.	CARACTERIZAÇÃO DE FÁRMACOS	27
3.5.	ESTABILIDADE DE FÁRMACOS E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS	28
3.6.	ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE ENTRE FÁRMACO E EXCIPIENTES	29
3.6.1.	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	30
3.6.2.	Termogravimetria (TG) e Termogravimetria Derivada (DTG)	31
3.6.3.	Difração de Raios X em Pó	32
3.6.4.	Espectroscopia Raman	33
4.	PARTE EXPERIMENTAL	35
4.1.	MATERIAIS E REAGENTES	35
4.2.	CARACTERIZAÇÃO DE LOSARTANO POTÁSSICO	35
4.2.1.	Calorimetria Exploratória Diferencial	35
4.2.2.	Termogravimetria	36
4.2.3.	Difração de Raios X em pó	36
4.2.4.	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	36
4.2.5.	Espectroscopia na região do infravermelho médio	36
4.3.	ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE ENTRE LOSARTANO POTÁSSICO E EXCIPIENTES	37
4.3.1.	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria (TG) e Difração de Raios X	38

4.3.2.	Espectroscopia Raman	38
4.4.	DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS DE LOSARTANO POTÁSSICO	39
4.4.1.	Caracterização tecnológica dos comprimidos	40
4.4.1.1.	Peso médio	40
4.4.1.2.	Teste de dureza	41
4.4.1.3.	Uniformidade de conteúdo	41
4.4.1.4.	Teste de dissolução	41
4.5.	QUANTIFICAÇÃO POLIMÓRFICA	42
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1.	CARACTERIZAÇÃO DE LOSARTANO POTÁSSICO	44
5.1.1.	Difração de Raios X em Pó	44
5.1.2.	Espectroscopia na região do infravermelho médio	45
5.1.3.	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG) .	46
5.1.4.	Microscopia eletrônica de varredura	50
5.2.	ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE ENTRE LOSARTANO POTÁSSICO E EXCIPIENTES	51
5.2.1.	Técnicas Termoanalíticas	51
5.2.1.1.	Estudo de compatibilidade entre losartano e amido	57
5.2.1.2.	Estudo de compatibilidade entre losartano e polivinilpirrolidona (PVP).....	59
5.2.1.3.	Estudo de compatibilidade entre losartano e croscarmelose sódica (CS)	60
5.2.1.4.	Estudo de compatibilidade entre losartano e talco	62
5.2.1.5.	Estudo de compatibilidade entre losartano e lactose monohidratada (LAC)	64
5.2.1.6.	Estudo de compatibilidade entre losartano e hidroxietilcelulose (HEC)	66
5.2.1.7.	Estudo de compatibilidade entre losartano e povidona (PD)	68
5.2.1.8.	Estudo de compatibilidade entre losartano e celulose microcristalina (CM)	69
5.2.1.9.	Estudo de compatibilidade entre losartano e estearato de magnésio (EM)	71
5.2.1.10.	Estudo de compatibilidade entre losartano e hidroxipropilcelulose (HPC)	73
5.2.1.11.	Estudo de compatibilidade entre losartano e carboximetilcelulose (CMC)	75
5.2.2.	Estudo de compatibilidade entre losartano e excipientes farmacêuticos empregando difração de raios X em pó	76
5.2.2.1.	Estudo de compatibilidade entre losartano e amido	77
5.2.2.2.	Estudo de compatibilidade entre losartano e polivinilpirrolidona (PVP).....	78

5.2.2.3.	Estudo de compatibilidade entre losartano e croscarmelose sódica (CS)	78
5.2.2.4.	Estudo de compatibilidade entre losartano e talco	79
5.2.2.5.	Estudo de compatibilidade entre losartano e lactose monohidratada (LAC)	80
5.2.2.6.	Estudo de compatibilidade entre losartano e hidroxietilcelulose (HEC)	81
5.2.2.7.	Estudo de compatibilidade entre losartano e povidona (PD)	82
5.2.2.8.	Estudo de compatibilidade entre losartano e celulose microcristalina (CM)	83
5.2.2.9.	Estudo de compatibilidade entre losartano e estearato de magnésio (EM)	84
5.2.2.10.	Estudo de compatibilidade entre losartano e hidroxipropilcelulose (HPC)	85
5.2.2.11.	Estudo de compatibilidade entre losartano e carboximetilcelulose (CMC)	86
5.2.3.	Estudo de compatibilidade entre losartano potássico e excipientes por Espectroscopia Raman	87
5.3.	DESENVOLVIMENTO E ANÁLISE DOS COMPRIMIDOS	90
5.4.	QUANTIFICAÇÃO POLIMÓRFICA	95
5.4.1.	Quantificação das formas polimórficas de losartano potássico por Calorimetria Exploratória Diferencial	96
6.	CONCLUSÕES	100
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares e, portanto, caracteriza-se como uma das causas de maior redução da qualidade e expectativa de vida dos indivíduos (PASSOS; ASSIS; BARRETO, 2006). Diversas classes de anti-hipertensivos podem ser empregadas no controle e tratamento da HA e, dentre estas, podem ser citados os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA-II) que apresentam menor risco de efeitos adversos e, além de serem eficazes no controle anti-hipertensivo, diminuem eventos cardiovasculares nos pacientes de alto risco (PERROTTI et al, 2007).

Estes fármacos são associados aos excipientes adequados no preparo de formulações farmacêuticas sólidas (comprimidos ou cápsulas) para o tratamento da hipertensão. Comprimidos são preparações sólidas contendo uma dose de uma ou várias substâncias ativas, sendo geralmente obtidos por compressão de um volume constante de partículas, enquanto cápsulas são preparações sólidas constituídas por um invólucro duro ou mole, de forma e capacidade variáveis (FARMACOPEIA PORTUGUESA VIII, 2005).

Uma formulação bem sucedida de uma forma farmacêutica sólida que se mostre estável e eficaz depende da cuidadosa seleção dos excipientes que podem ser utilizados para facilitar a administração, melhorar a adesão do paciente, promover liberação e biodisponibilidade adequada do fármaco e protegê-lo da degradação (TITA et al, 2011; JACKSON, 2000). Portanto, no desenvolvimento de formulações, a etapa de pré-formulação onde, dentre outras análises, se investiga potenciais interações físicas e químicas entre fármaco e excipientes e é uma fase decisiva, pois possíveis interações podem afetar a natureza química, a estabilidade, solubilidade, a absorção *in vivo* e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica e segurança dos medicamentos (MOURA, 2009; PICCIOCHI; DIOGO; PIEDADE, 2010; LACHMAN, LIEBERMEN; KANIG, 2001; LEITE, 2005).

Vários fatores afetam a estabilidade de uma formulação, tais como: estrutura química, tamanho de partícula, armazenamento, umidade e processo de fabricação, presença de solvente ou umidade residual de granulação úmida, a umidade sorvida em excipientes ou no invólucro de uma cápsula e até mesmo a fusão do fármaco ou de algum outro componente da formulação (HUANG; TONG, 2004; ROUMELI, 2012). Estes e outros fatores podem levar a formação de hidratos ou solvatos, transição polimórfica, cristalização de material amorfo, vaporização, dentre outros (ROUMELI, 2012).

Embora os excipientes sejam tradicionalmente conhecidos por serem inertes, estudos têm mostrado que eles podem interagir com o fármaco e afetar a sua absorção e biodisponibilidade. Com bastante frequência, os excipientes são adicionados a uma formulação para tirar vantagem dos resultados de interações específicas entre eles. No entanto, há muitos casos em que uma interação não seria esperada, podendo afetar adversamente a biodisponibilidade de um fármaco (JACKSON, 2000). Sendo assim, o conhecimento prévio do comportamento fármaco-excipiente é considerado fundamental e deve ser examinado na etapa de desenvolvimento de uma formulação (HUANG; TONG, 2004; BRUNI et al, 2002).

Neste sentido, empregar um método de avaliação rápido é considerado essencial pela indústria farmacêutica. Há inúmeras maneiras de avaliar a compatibilidade fármaco-excipiente, e todas elas envolvem a mistura de dois ou mais materiais em conjunto e o monitoramento de possíveis interações. Um estudo mais longo envolve armazenamento de misturas fármaco-excipiente sob condições de estabilidade acelerada de umidade e temperatura que são recomendadas pelas diretrizes de estabilidade de fármacos (ICH, 2003) e posterior avaliação por cromatografia líquida ou espectrofotometria (SHMITT, 2001; VAN DOOREN, 1983; DURIG; FASSIHI, 2003), mas para tal estudo, as reações devem ser monitoradas durante várias semanas e com grande precisão.

Por outro lado, as técnicas de análise térmica, tais como Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG) têm sido utilizadas para detectar interações no estado sólido há muitos anos (JACOBSON; REIER, 1969). As técnicas termoanalíticas apresentam várias vantagens, como o uso de pequena quantidade de amostra para os ensaios, variedade de resultados em um único gráfico, medidas relativamente rápidas e não requer pré-tratamento da amostra (ARAÚJO; MOTHE, 2003), se comparada a técnicas indicativas de estabilidade tradicionais como, por exemplo, a cromatografia (PERES-FILHO et al, 2010; DUDA-SEIMAN et al, 2011). DSC tem sido proposto como um método de avaliação rápida de interações físico-químicas entre os componentes da formulação e de seleção de excipientes adequados (CUNHA-FILHO; MARTINEZ-PACHECO; LANDIN, 2007; BARBOZA et al, 2009; TITA et al, 2010; KISS et al, 2006; BERNARDI et al, 2009).

Algumas condições, tais como um fármaco amorfo ou solúvel no excipiente podem causar alteração na entalpia de fusão do fármaco e isto interferir nos resultados de DSC, portanto, as curvas DSC devem ser interpretadas com cautela. A associação de DSC com outras técnicas como a cromatografia líquida ou difração de raios X, deve fornecer mais

informações de interações no estado sólido. Esta estratégia deve minimizar conclusões errôneas (VERMA; GARG, 2004, JULIO et al, 2012).

Portanto, outras técnicas analíticas têm muitas vezes de ser usadas para interpretação adequada das curvas DSC. Além de técnicas de análise térmica, a espectroscopia na região do infravermelho e difração de raios X em pó têm sido usadas como métodos complementares para a avaliação de possíveis interações entre os componentes (SHAMAMA, 2012; GOHEL; PATEL, 2012; STULZER et al, 2008).

Polimorfismo é um tema importante no controle de qualidade de produtos farmacêuticos. Sabe-se que o monitoramento da forma cristalina é um ponto crucial de um estudo de pré-formulação para garantir que apenas o polimorfo desejado esteja presente na formulação. A formação parcial e inesperada de outro polimorfo pode ocorrer durante o processo de cristalização, por exemplo, como uma consequência de uma alteração acidental de temperatura de algum processo ou ser induzida por tratamentos mecânicos utilizados para preparar a forma farmacêutica. Diante destas informações a possível presença de diferentes formas polimórficas merece ser investigado (BRUNI et al, 2011, BONFILIO et al, 2012).

A existência de polimorfos é uma das principais fontes de variação no comportamento de dissolução dos fármacos, sendo que a influência sobre a velocidade de dissolução é determinada pelas mudanças na solubilidade dos distintos polimorfos (MARTIN; VILADROSA, 2000).

Dentro deste contexto, pretende-se, neste estudo, avaliar a compatibilidade de losartano potássico com diversos excipientes farmacêuticos a fim de garantir maior estabilidade, segurança e eficácia das formulações farmacêuticas. A segunda aplicação desta dissertação trata da quantificação dos polimorfos I e II de losartano potássico através do uso da técnica de DSC. A última aplicação envolve o estudo do perfil de dissolução de comprimidos contendo polimorfos de losartano potássico.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS

O principal objetivo deste trabalho foi realizar estudos de pré-formulação em losartano potássico, um fármaco da classe dos bloqueadores da angiotensina II.

Inicialmente foi feita a caracterização completa do losartano potássico (LST) na forma cristalina I e com estas informações, a compatibilidade deste ativo com os excipientes farmacêuticos mais comuns na formulação foi avaliada, empregando Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria (TG), Difração de raios X em pó e Espectroscopia Raman. A forma II foi obtida por cristalização térmica e foi desenvolvida uma metodologia de quantificação de misturas de duas formas polimórficas de losartano potássico empregando a técnica de DSC. Além disso, foram desenvolvidos comprimidos contendo as formas cristalinas I e II de LST e foi realizada a comparação dos perfis de dissolução destes.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar as propriedades físicas de losartano potássico empregando Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria (TG) para melhor compreensão das alterações de sua estabilidade;

- Caracterização das formas polimórficas de LST;

- Investigação do comportamento termoanalítico e avaliação de possíveis interações de losartano potássico quando misturado aos excipientes amido, celulose microcristalina (CM), carboximetilcelulose (CMC), croscarmelose sódica (CS), estearato de magnésio (EM), hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), lactose monohidratada (LAC), polivinilpirrolidona (PVP), povidona (PD) e talco que são utilizados nas formulações farmacêuticas empregando DSC, TG, Difração de raios X em pó e Espectroscopia Raman;

- Construção de uma curva de calibração para avaliação e quantificação das formas cristalinas I e II de LST em misturas binárias destes polimorfos por DSC;

- Desenvolvimento de comprimidos de LST contendo apenas a forma cristalina I e comprimidos contendo apenas LST forma II em escala laboratorial;
- Avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos desenvolvidos.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial pode ser definida como um conjunto de entidades com etiopatologia multifatorial, caracterizado por aumento da pressão arterial sistodiastólicas ou apenas sistólicas, acima da considerada normal para a idade, quando a aferição é feita com metodologia e condições apropriadas ou quando o paciente está tomando medicação anti-hipertensiva (PÉREZ-RIERA, 2000).

Segundo a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010), além da verificação do aumento dos níveis da pressão arterial, deve-se avaliar os fatores de risco constitucionais e ambientais ou de estilo de vida, associados à hipertensão e ao acontecimento de eventos coronarianos. Os fatores constitucionais são representados pela idade, sexo, fatores genéticos (raça e história familiar) e os fatores ambientais incluem a ingestão excessiva de sal e de álcool, gordura, tabagismo, fatores ambientais relacionados ao trabalho e classe social (SIMÃO, 2005).

A hipertensão arterial representa um problema singular na terapêutica. Em geral, trata-se de uma doença permanente, que causa poucos sintomas até o estágio avançado (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2004) e se o paciente não for tratado de modo efetivo, resulta em acentuado aumento da probabilidade de trombose coronariana, acidentes vasculares cerebrais e insuficiência renal (RANG et al, 2004). O uso de fármacos para controlar a hipertensão leve, sem produzir efeitos colaterais inaceitáveis, constitui uma importante necessidade clínica (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2004). A escolha do tratamento farmacológico é determinada pelo nível de pressão arterial, pela presença e gravidade de lesões em órgãos como, por exemplo, rins e presença de outras doenças (SIMÃO, 2005).

3.2. FÁRMACOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

O tratamento medicamentoso é feito atualmente com drogas que podem ser agrupadas

em cinco classes principais: diuréticos, inibidores adrenérgicos, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, vasodilatadores diretos e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II.

Os diuréticos apresentam mecanismo de ação anti-hipertensiva que se relaciona inicialmente aos seus efeitos diuréticos e natriuréticos, com diminuição do volume extracelular. Posteriormente, o volume circulante praticamente se normaliza e há redução da resistência vascular periférica. São eficazes no tratamento da hipertensão arterial, tendo sido comprovada sua eficácia na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares (VI DIRETRIZES, 2010; KOHLMANN et al, 2010). Podem ser exemplificados pelos diuréticos de alça, os poupadores de potássio e os tiazídicos, sendo estes últimos e similares os preferidos para uso na terapia anti-hipertensiva, em baixas doses (VI DIRETRIZES, 2010).

Os inibidores adrenérgicos podem ser classificados como os de ação central, β -adrenérgicos e α -bloqueadores. Os primeiros atuam estimulando os receptores α -2 adrenérgicos pré-sinápticos no sistema nervoso central. Seu efeito hipotensor como monoterapia é, em geral, discreto. Entretanto, podem ser úteis em associação com medicamentos de outros grupos (KOHLMANN et al, 2010). O mecanismo anti-hipertensivo dos β -adrenérgicos envolve diminuição inicial do débito cardíaco, redução da secreção de renina, readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas. Os α -bloqueadores apresentam efeito hipotensor discreto em longo prazo como monoterapia, devendo, portanto, ser associados com outros anti-hipertensivos (VI DIRETRIZES, 2010; KOHLMANN et al, 2010).

Vasodilatadores diretos atuam sobre a musculatura da parede vascular, promovendo relaxamento muscular com conseqüente vasodilatação e redução da resistência vascular periférica. São utilizados em associação (VI DIRETRIZES, 2010).

Antagonistas dos canais de cálcio são anti-hipertensivos eficazes e reduzem a morbidade e mortalidade cardiovasculares. A ação anti-hipertensiva decorre da redução da resistência vascular periférica por diminuição da concentração de cálcio nas células musculares lisas vasculares. Esse grupo é dividido em três subgrupos, as fenilalquilaminas, benzotiazepinas e diidropiridinas. (KOHLMANN et al, 2010).

Já os inibidores da enzima conversora da angiotensina agem pela inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueando a transformação da angiotensina I em II no sangue e nos tecidos, embora outros fatores possam estar envolvidos nesse mecanismo de

ação. São eficazes no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, reduzindo a morbidade e a mortalidade cardiovasculares nos hipertensos (WHITE, 2007).

Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA II) antagonizam a ação da angiotensina II por meio do bloqueio específico de seus receptores AT1. São eficazes no tratamento da hipertensão. No tratamento da hipertensão arterial, especialmente em populações de alto risco cardiovascular ou com comorbidades proporcionam redução da morbidade e mortalidade cardiovascular (SUZUKI; KANNO, 2005; KOHLMANN et al, 2010).

3.3. BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

Alguns dos fármacos utilizados para reduzir a pressão arterial são os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA-II). O mecanismo de ação desses fármacos é baseado no bloqueio dos receptores AT1 da angiotensina II que é um octapeptídeo vasoconstritor extremamente potente, formado a partir da angiotensina I pela enzima conversora de angiotensina (BARREIRO; FRAGA, 2001). O bloqueio seletivo de receptores AT1 é um meio efetivo e altamente específico de inibir os efeitos fisiológicos da angiotensina II (CONLIN, 2001) que ao se ligar no receptor AT1 desencadeia processos celulares produzindo efeitos de vasoconstrição, síntese proteica, crescimento celular, regulação da função renal e do equilíbrio hidroeletrolítico (DE GASPARO, 2000). Portanto, os efeitos são similares aos inibidores da enzima conversora, com as vantagens de não atuar sobre a bradicinina e de atuar sobre o ponto final do eixo renina angiotensina, e, desta maneira, sobre a angiotensina II resultante de vias independentes da enzima conversora de angiotensina (BRASIL, 2012).

Esta classe é particularmente útil para pacientes que não toleram os inibidores da enzima conversora de angiotensina em virtude da ocorrência de tosse (RANG et al., 2004). Oferecem várias vantagens sobre os outros agentes anti-hipertensivos, incluindo: alta seletividade, eficácia clínica, tolerabilidade e a conveniência da administração uma vez ao dia (CONLIN, 2001).

O consumo dos bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II (BRA) aumentou nos últimos anos e esta classe de medicamentos ocupa lugar de destaque, pois além de ser eficaz no controle da hipertensão arterial, tem capacidade de proteção dos órgãos-alvo e apresenta baixa incidência de eventos adversos (JÚNIOR et al, 2006).

Os principais BRA-II comercializados são losartano potássico, valsartana, telmisartana, irbesartana e olmesartana.

3.3.1. Losartano Potássico

O losartano potássico representou uma importante inovação terapêutica. Foi lançado em 1995, na Suécia, pelos laboratórios Du Pont Merck, com o nome fantasia Cozaar® (BARREIRO; FRAGA, 2001). Foi o primeiro antagonista do receptor da angiotensina II, não peptídico e a maioria das estruturas químicas dos fármacos pertencentes a essa classe foram baseadas em alterações na estrutura do losartano (CONLIN, 2001).

O losartano potássico é um derivado imidazólico funcionalizado, 2-n-butil-4-cloro-5-hidroxi metil-1(2'-(1H-tetrazol-5-il)(bifenil-4-il)) metil imidazol, sal potássico (RANDAL, 2006) e sua estrutura química é apresentada na Figura 1. Foi o primeiro fármaco com o anel tetrazólico em sua estrutura, mimetizando uma função ácido carboxílico (BARREIRO; FRAGA, 2001) e é o primeiro membro da classe dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II (MAIO; DIAS; BERGOLD, 2005).

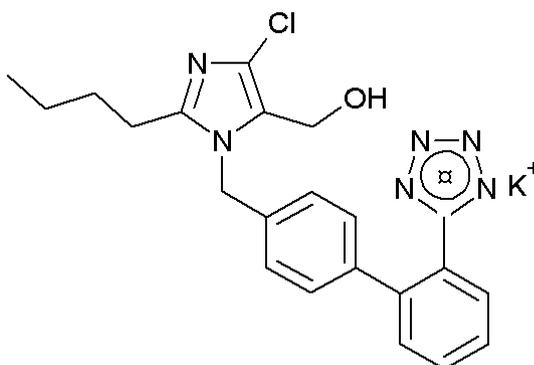


Figura 1 - Estrutura química de losartano potássico - $C_{22}H_{22}ClKN_6O$
Fonte: BONFILIO et al, 2010, p. 1.

Losartano, na forma de base, é um sólido levemente amarelado, de massa molecular 422 g.mol^{-1} , ponto de fusão de $183,5$ a $184,5$ °C, com solubilidade aquosa de $3,3 \text{ mg.mL}^{-1}$ em pH 7,8 apresentando pKa de 4,9 (WILLIAMS, 1996; LASTRA, 2006). Exibe baixa biodisponibilidade oral de, aproximadamente, 33% com alta variação (SOLDNER et al, 2000; LO et al, 1995). Losartano é considerado classe III na classificação biofarmacêutica devido a sua alta solubilidade e baixa permeabilidade (BONFILIO, 2010).

Existem duas formas polimórficas descritas para o losartano potássico na literatura: forma I, empregada pela indústria para fabricação de comprimidos e que apresenta baixa estabilidade frente à temperatura e, a forma II, que apresenta alta estabilidade frente à temperatura (RAGHAVAN, 1993).

3.4. CARACTERIZAÇÃO DE FÁRMACOS

A caracterização das propriedades do estado sólido com o emprego de metodologias analíticas é um pré-requisito essencial para o desenvolvimento de formas de dosagem sólida para atender requisitos da legislação e científicos (GANGHI et al, 2002). Variações nas propriedades físico-químicas do ingrediente farmacêutico ativo pode ter um impacto no processo de fabricação, na terapêutica e comercial (TOMASSETTI et al, 2005).

As técnicas termoanalíticas são amplamente usadas na caracterização térmica de fármacos (SCHIMIDT, 2005; KANAZE et al, 2006; SOUZA; GOMES; MACEDO, 2001; GOMES, 2007).

O método de difração de raios X em pó consiste em um método simples e direto que permite a identificação do fármaco, sem tratamento prévio. Além disso, fornece informações sobre polimorfos, estado de solvatação e grau de cristalinidade (PHADNIS, 1997). Os ângulos de difração característicos e as intensidades dos picos são os resultados diretos das diferentes estruturas cristalinas. Os padrões de difração que apresentam posição e intensidades de picos bem definidos são importantes não somente para a sua identificação, mas também, para determinação da estrutura cristalina da amostra (CASTRO, 2007).

O uso da espectroscopia na região do infravermelho na caracterização de fármacos é bastante difundido na literatura (ABBAS et al, 2008; OLIVEIRA et al, 2010; BERNARDI et al, 2009; OLIVEIRA et al, 2009). A espectroscopia na região do infravermelho fornece evidências da presença de vários grupos funcionais na estrutura orgânica devido à interação das moléculas ou átomos com a radiação eletromagnética em um processo de vibração molecular (BLUM, 2010).

A radiação infravermelha promove alterações nos modos rotacionais e vibracionais das moléculas (BARBOSA, 2007). Por meio desta técnica podem ser observadas as oscilações do eixo (estiramentos) e do ângulo (deformações) das ligações entre os átomos de

um grupamento funcional. Estes grupamentos podem ser identificados no espectro desde que apresentem um momento dipolo - diferença de polaridade entre os átomos de uma molécula (CANELLAS et al, 2008). Os diversos tipos de vibrações moleculares são ilustrados na Figura 2:

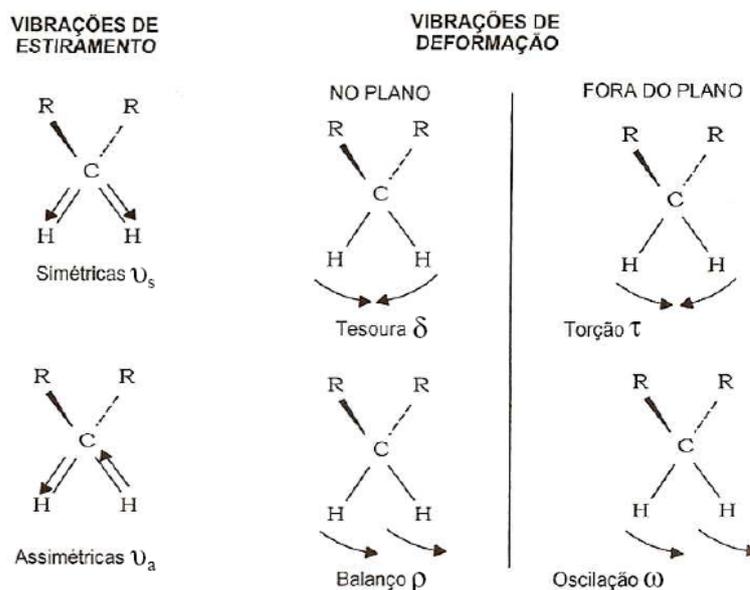


Figura 2 - Tipos de vibrações das ligações em uma dada molécula.
Fonte: CERETTA et al, 2008.

3.5. ESTABILIDADE DE FÁRMACOS E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica como a capacidade do produto farmacêutico manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade (WHO, 1996).

A estabilidade dos produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e de outros fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas das substâncias ativas e dos excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação além do tipo e das propriedades dos materiais de embalagens (RE 01, 2005).

Com a finalidade de garantir a integridade química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica do fármaco e da forma farmacêutica dentro dos limites especificados, sob influência dos fatores ambientais em função do tempo, são preconizados estudos de

estabilidade (LUCAS; BISHARA; SEEVERS, 2004; ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007; MATTHEWS, 1999).

Testes de estabilidade consistem em uma parte importante do processo de desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas (FF). O estudo do prazo de validade, também chamado de estudo de estabilidade, é um dos principais fatores avaliados no desenvolvimento de formulações farmacêuticas. Estes estudos são realizados rotineiramente pela indústria farmacêutica, porém, requerem longos períodos de armazenamento das amostras, sob condições controladas de temperatura e umidade (FDA, 2000). Embora não substituam os estudos convencionais, as técnicas termoanalíticas, como DSC e TG, mostraram-se extremamente úteis em estudos de estabilidade, possibilitando a escolha das formulações mais estáveis com extrema rapidez por meio dos estudos de compatibilidade (OLIVEIRA, IOSHIDA, GOMES, 2011).

3.6. ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE ENTRE FÁRMACO E EXCIPIENTES

Na seleção de excipientes de uma FF é realizada a avaliação de misturas binárias entre o fármaco e os adjuvantes passíveis de serem empregados na obtenção de uma determinada forma farmacêutica, na proporção de 1:1 (m/m) para maximização de interações. Estas misturas binárias são submetidas à posterior análise (COSTA, 2005).

A ocorrência de interações no estado sólido entre fármacos e excipientes em formas farmacêuticas sólidas pode ocasionar mudanças na estabilidade, solubilidade, dissolução e biodisponibilidade dos fármacos. A técnica DSC associada às técnicas TG/DTG tem se mostrado muito úteis nos estudos de pré-formulação na investigação e predição de incompatibilidades físico-químicas entre fármacos e excipientes (ALVES, 2007).

A técnica de DSC permite a rápida avaliação de possíveis interações entre fármacos e excipientes através do aparecimento, deslocamento ou desaparecimento de eventos endotérmicos ou exotérmicos e/ou variações de valores de entalpia nas curvas DSC de misturas de fármaco-excipiente (PERES-FILHO et al, 2010).

A confirmação da natureza de um evento térmico, físico ou químico, é realizada através da curva termogravimétrica (MURA et al, 1998). Se não houver variação de massa na mesma temperatura, nas mesmas condições experimentais em que houve variação do fluxo de

calor na curva DSC, pode-se dizer que se trata de um evento físico, com uma fusão, por exemplo.

3.6.1. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) é uma técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e ao material referência, em função da temperatura enquanto os mesmos são submetidos a uma programação controlada de temperatura (IONASHIRO, 2005).

As medidas obtidas com as curvas DSC fornecem informações qualitativas e quantitativas sobre mudanças químicas e físicas que envolvem processos endotérmicos, exotérmicos ou mudanças na capacidade calorífica. Por meio do DSC podem ser obtidas informações sobre caracterização e medidas específicas como: transição vítrea, ponto de fusão, calor específico, oxidação, pureza, estabilidade térmica, ponto de ebulição, cinética de reação, dentre outras (MOTHÉ; AZEVEDO, 2002).

Algumas vantagens da técnica de DSC são: rápido tempo de análise, fácil preparo da amostra, que pode ser sólida ou líquida, fornece medidas quantitativas e cobre uma larga faixa de temperatura. Algumas limitações são: redução da sensibilidade quando a linha base está em inclinação e necessidade de elevar a razão de aquecimento para aumentar a sensibilidade, porém com perda da resolução (MOTHÉ; AZEVEDO, 2002).

A forma da curva de DSC depende sensivelmente das condições experimentais, tais como taxa de aquecimento e uma umidade relativa na célula DSC: nomeadamente a temperatura e da forma dos picos devido à desidratação são ambos afetadas por estes parâmetros (BRUNI et al, 2010).

Vermal e Garg (2004) utilizaram a calorimetria exploratória diferencial para avaliar a compatibilidade de mononitrato de isossorbida (MNI) com excipientes utilizados no desenvolvimento de formulações, a análise sugeriu incompatibilidade entre MNI e acetato de celulose.

A compatibilidade entre captopril e excipientes foi descrita por Bazzo e Silva (2005) usando calorimetria exploratória diferencial (DSC). Os resultados sugeriram interação entre captopril e estearato de magnésio.

Tita e colaboradores (2010) estudaram a compatibilidade de diversos excipientes com ibuprofeno e as análises por DSC indicaram incompatibilidade com estearato de magnésio, lactose anidra, PVP e dióxido de silício coloidal.

Bruni e colaboradores (2010) avaliaram a compatibilidade de haloperidol em misturas ternárias e binárias com os excipientes PVP, estearato de magnésio e lactose monohidratada. O estudo sugeriu interação entre haloperidol e PVP.

3.6.2. Termogravimetria (TG) e Termogravimetria Derivada (DTG)

A termogravimetria conceitua-se no estudo da variação de massa de uma amostra, resultante de uma transformação física (sublimação, evaporação, condensação) ou transformação química (degradação, decomposição, oxidação) em função do tempo ou da temperatura (MOTHÉ; AZEVEDO, 2002).

O princípio se baseia na obtenção da curva TG plotando-se massa (mg) ou percentual de perda de massa (eixo y) *versus* temperatura ou tempo (eixo x). A amostra é condicionada em recipiente e colocada em termobalança analítica em atmosfera controlada, onde efetua-se o aquecimento programado. Ao sofrer um processo de degradação, por exemplo, a amostra perde massa sob a forma de produtos voláteis e o sensor registra a perda de massa correspondente (LUCAS; SOARES; MONTEIRO, 2001).

A termogravimetria derivada (DTG) é a derivada primeira da curva termogravimétrica, ou seja, a derivada da variação de massa em relação ao tempo ou temperatura. A curva DTG apresenta as informações de uma forma mais visualmente acessível, mostrando com mais clareza os pontos inicial e final do processo, sendo a área diretamente proporcional à variação de massa, levando à pronta determinação da temperatura do pico (LIMA, 2007).

A comparação dos registros dos resultados da TG e do DSC, obtida em condições idênticas, pode ajudar na interpretação dos processos térmicos (BROWN, 1988).

Araújo e colaboradores (2003) estudaram a compatibilidade fármaco-excipiente entre zidovudina e amido, hidroxipropilmetilcelulose, estearato de magnésio, lactose, aerosil e PEG 6000, através das técnicas termoanalíticas - TG e DSC. As misturas binárias com estes excipientes evidenciaram o pico característico referente à fusão do fármaco, exceto para o PEG 6000 sugerindo possíveis interações.

A compatibilidade entre olanzapina e excipientes farmacêuticos foi estudada e foi evidenciada a incompatibilidade por TG com lactose e por DSC com lactose, estearato de magnésio e povidona (PERES-FILHO et al, 2010).

3.6.3. Difração de raios X em pó

A principal aplicação da difração de raios X refere-se à identificação de compostos cristalinos.

Os raios X são radiações eletromagnéticas de mesma natureza que a luz visível, porém, situados entre os raios gama e raios ultravioleta no espectro eletromagnético, abrangendo a faixa de comprimento de onda entre 0,1 Å a cerca de 700 Å (CASTRO, 2007). Quando emitidos por tubos de raios X ou por uma fonte radioativa, os raios X excitam os elementos constituintes, os quais, por sua vez, emitem linhas espectrais com energias características do elemento e cujas intensidades estão relacionadas com a concentração do elemento na amostra (BOUMANS; KLOCKENKÄMPER, 1989).

Polimorfismo pode ser definida como a propriedade que certas substâncias, no estado sólido, apresentam de cristalizar sob distintas formas cristalinas, quimicamente idênticas, mas com diferentes propriedades físicas (ponto de fusão, solubilidade). Tal fato decorre das condições empregadas na síntese e purificação da substância, dependendo, por exemplo, do tipo de solvente utilizado e da temperatura da reação (VIPPAGUNTA; BRITAIN, 2000; MARTÍN; VILADROSA, 2000).

A existência de polimorfismo pode influenciar a biodisponibilidade, a estabilidade química e física do fármaco e ter implicações no desenvolvimento e estabilidade da forma farmacêutica, levando-se em consideração as alterações ocorridas nas características dos cristais (STORPIRTIS, 2011). Portanto, podem ser esperadas diferenças na ação do fármaco, em termos farmacológicos e terapêuticos devido à presença de polimorfos em formas farmacêuticas sólidas, assim como em suspensões líquidas (POPOVICH; ALLEN, 2007; MARTÍN; VILADROSA, 2000). Outro fator importante é que o polimorfo menos estável tende a se transformar no polimorfo mais estável (transição polimórfica), o que pode ocorrer em função do tempo e da temperatura de armazenamento, do tipo de processo de compressão utilizado e da redução do tamanho de partículas (POPOVICH, ALLEN, 2007; SHARGEL, 1999).

Caso no momento da formulação não seja verificado qual será o polimorfo utilizado, pode-se obter um produto ineficaz devido ao comprometimento da dissolução do fármaco e, conseqüentemente, de sua biodisponibilidade (STORPIRTIS, 2011).

A compatibilidade entre captopril foi avaliada e não foram observadas interações por difração de raios X apesar de ter sido evidenciada uma possível incompatibilidade por DSC com estearato de magnésio (STULZER, 2008).

3.6.4. Espectroscopia Raman

A espectroscopia estuda a interação da radiação eletromagnética com a matéria, tendo por objetivo a determinação dos níveis de energia dos átomos e moléculas (SALA, 1995).

Os espectros Raman de uma molécula consistem em uma série de bandas, cada um fornecido por uma frequência vibracional inerente a cada molécula. Em consequência, o Raman fornece a impressão digital de uma substância cuja característica molecular pode ser determinada (LORINCZ et al, 2004). A obtenção dos espectros Raman das amostras são provenientes da irradiação de uma fonte de laser potente, monocromática na região do visível ou infravermelho próximo. A radiação espalhada é medida em cm^{-1} em um determinado ângulo com espectrômetro apropriado (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

A espectroscopia Raman tem sido empregada em análises farmacêuticas, apresentando inúmeras vantagens em relação aos métodos convencionais, principalmente por ser uma técnica rápida e não destrutiva. Permite identificar ativos farmacêuticos e outros componentes da formulação, sem necessidade de tratamento prévio da amostra (DE BEER et al, 2007).

Raman fornece um conjunto de dados complexos constituído pelo espectro das amostras. Estes conjuntos de dados devem ser adequadamente tratados por métodos de análise multivariada (MARENGO et al, 2003). Estes métodos têm recentemente tornado possível modelar propriedades químicas e físicas de sistemas simples e complexos a partir de seus dados espectroscópicos (SABIN; FERRÃO; FURTADO, 2004).

A análise por componentes principais (PCA) é um dos métodos mais comuns empregados na análise de informações (BROWN, 1995; FERREIRA, 2002) sendo, principalmente, utilizada pela sua capacidade de compressão dos dados em função da existência de correlação entre diversas variáveis medidas. Quando aplicamos um algoritmo de PCA num conjunto de variáveis, como por exemplo, espectros obtidos por Raman, o conjunto

original destas variáveis é substituído por um novo conjunto de variáveis denominado de Componentes Principais (CPs). A principal característica deste novo conjunto é a ortogonalidade, porém o mesmo é facilmente reconstruído a partir da combinação linear das variáveis originais (espectros). Como vantagem, o novo conjunto de variáveis (CPs), geralmente concentra a maior parte da informação (variância) em poucas variáveis, diminuindo assim a dimensionalidade dos dados, sem perda significativa da informação química. A maioria dos aplicativos disponíveis utilizam a técnica de decomposição do valor singular (SDV) para obter as CPs, sendo neste caso a primeira componente principal (CP1) definida na direção (eixo) de maior variância do conjunto de variáveis originais. De forma decrescente em termos de variação são definidas as demais componentes principais, porém estas serão sempre ortogonais a CP1 e entre si (FERREIRA, 2002; SABIN; FERRÃO; FURTADO, 2004).

4. EXPERIMENTAL

4.1. MATERIAIS E REAGENTES

- Losartano potássico foi adquirido da empresa Dr. Reddys (Índia);
- Excipientes de grau farmacopéico foram cedidos pelo Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal de Alfenas: celulose microcristalina (CM), amido, carboximetilcelulose (CMC), polivinilpirrolidona (PVP), estearato de magnésio (EM), povidona (PD), talco farmacêutico, lactose monohidratada (LAC), hidroxietilcelulose (HEC), croscarmelose sódica (CS), hidroxipropilcelulose (HPC);
- Agitador vórtex MA162 (Marconi);
- Forno EDG 3P-S 1800 (EDG equipamentos);
- Equipamento Ponto de Fusão PFMII (MS TecnoPON Equipamentos Especiais LTDA)
- Termômetro de mercúrio;
- Balança analítica AY220 (*Shimadzu*);
- Banho de ultra-som com aquecimento Unique® USC 2800 A;
- Cubetas de Quartzo de 1 cm de caminho óptico.

4.2. CARACTERIZAÇÃO DE LOSARTANO POTÁSSICO

4.2.1. Calorimetria Exploratória Diferencial

As curvas DSC foram obtidas mediante o emprego de uma célula calorimétrica, modelo DSC 2910, da marca *TA Instruments*, sob atmosfera dinâmica de gás nitrogênio em um fluxo de 50 mL.min⁻¹ e razão de aquecimento de 10,0 °C.min⁻¹, no intervalo de temperatura de 25 a 300 °C, em cadinhos de Al parcialmente fechados e massas de amostras de 3,0 ± 0,1 mg. Os testes foram realizados com LST puro, cada excipiente e as misturas recentemente preparadas. O equipamento foi calibrado com padrão de Indium.

4.2.2. Termogravimetria

As curvas TG foram obtidas em uma termobalança SDT Q600, marca *TA Instruments*, utilizando cadinhos de platina contendo $6,0 \pm 0,2$ mg de amostra. Os testes foram realizados sob atmosfera dinâmica de gás nitrogênio em um fluxo de $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e razão de aquecimento de $5,0 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ numa faixa de temperatura de 25 a $600 \text{ }^\circ\text{C}$. Os testes foram realizados com LST puro. O equipamento foi calibrado com padrão de zinco e verificado com oxalato de cálcio.

4.2.3. Difração de raios X em pó

A caracterização de losartano potássico puro foi realizada em um difratômetro de raios X Ultima IV - Rigaku com fonte de $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$), de 5 a $55 \text{ }^\circ 2\theta$ utilizando uma voltagem de 40 KV , corrente de 30 mA , velocidade de varredura de $1 \text{ }^\circ 2\theta \text{ min}^{-1}$ e fenda de 10 mm .

4.2.4. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A caracterização dos cristais de LST por MEV foi realizada foram obtidas em um microscópio marca JEOL, modelo JSM-6340F de emissão de campo, utilizando vácuo e cobertura de partículas de ouro, analisadas diretamente em aumentos de $500\times$ e $10.000\times$. AS análises foram realizadas no Laboratório de Quimiometria em Química Analítica situado no Instituto de Química da UNICAMP.

4.2.5. Espectroscopia na região do infravermelho médio

Losartano potássico foi analisado em um espectrofotômetro Shimadzu Prestige,

usando pastilhas de KBr contendo entre 0,5 e 1% em massa de LST, com uma resolução de 4 cm^{-1} , com 20 varreduras e numa faixa de varredura de 4000 a 400 cm^{-1} .

4.3. ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE ENTRE LOSARTANO POTÁSSICO E EXCIPIENTES

Com o objetivo de verificar possíveis interações entre LST e os excipientes selecionados foram preparadas misturas binárias de LST e excipientes na proporção de 1:1 (m/m). Para o preparo das misturas binárias foram pesados em balança analítica cerca de 50 mg de cada excipiente e transferidos individualmente para tubos plásticos de 1,5 mL contendo a mesma massa de LST. As misturas foram então homogeneizadas em misturador vórtex por 2 minutos.

Os excipientes foram escolhidos tendo como base as formulações contendo losartano potássico existentes no mercado brasileiro, como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 - Composição das formulações contendo losartano potássico comercializadas no Brasil.

Função do excipiente	CRISTÁLIA	MEDLEY	EMS	TEUTO	ACHÉ (CORUS®)	MERCK (COZAAR®)
Diluyente	CM	CM	CM	CM	CM	CM
Deslizante	DS	DS	DS	DS	DS	----
Diluyente	LAC	LAC	LAC	----	LA	LAC
Aglutinante	PD	Amido	Amido	Amido	PD	Amido
Lubrificante	EM	EM	EM	EM	EM	EM
Desintegrante	CR	CS	CS	CS	AGS	----
Solubilizante	P80	P80	----	----	----	----
Revestimento	HPMC	HPM	AP	HPM/MAC	----	HPMC
	DT	DT	DT	DT	----	HPMC
	PEG6	MAC	MAC	ALC	----	----
	PEG4	----	Talco	----	----	----

Nota: AGS: amido glicolato sódico; AP: álcool polivinílico; CM: celulose microcristalina; CR: crospovidona; CS: croscarmelose sódica; DS: dióxido de silício; DT: dióxido de titânio; EM: estearato de magnésio; HPM: hipromelose; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; LA: lactose anidra; LAC: lactose monohidratada; MAC: macrogol; PEG4: polietilenoglicol 400; PEG6: polietilenoglicol 6000; PD: povidona; P80: polissorbato 80.

Os excipientes escolhidos para o estudo de compatibilidade com LST foram os seguintes: amido, celulose microcristalina, carboximetilcelulose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, lactose monohidratada, polivinilpirrolidona, povidona e talco farmacêutico.

4.3.1. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria (TG) e Difração de Raios X

As amostras recentemente preparadas foram submetidas aos procedimentos analíticos empregando as mesmas condições utilizadas nas análises de caracterização de losartano potássico.

4.3.2. Espectroscopia Raman

As amostras recentemente preparadas foram analisadas à temperatura ambiente empregando um equipamento modelo *RamanStation 400F*, marca PerkinElmer equipado com laser de diodo de 785 nm e um acessório para sólidos na faixa de 2000 a 200 cm^{-1} , usando 4 *coadd scans* e resolução espectral de 1 cm^{-1} e forma realizadas no Laboratório de Quimiometria em Química Analítica situado no Instituto de Química da UNICAMP.

Em seguida estas mesmas amostras foram incubadas em câmara de estabilidade na condição de 75 % de umidade relativa e a uma temperatura de 40 °C durante uma semana para maximizar a possibilidade de ocorrência de interações entre os componentes das misturas binárias losartano-excipiente.

Após as análises por espectroscopia Raman os dados espectrais obtidos foram analisados por Análise por Componentes Principais (PCA) e Cartas de Controle Multivariadas (Residuals and Hotelling). O modelo multivariado foi construído utilizando 3 PCs sendo capaz de explicar 90 % da variância de X e validação cruzada *leave-one-out*, empregando as amostras do tempo inicial. Um novo conjunto de amostras - amostras após armazenamento em uma câmara de estabilidade (75 % U.R./40 °C) por uma semana - foram inseridas no

modelo desenvolvido e parâmetros estatísticos multivariados (Residuals and Hotelling) foram estabelecidos dentro dos dados.

4.4. DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS DE LOSARTANO POTÁSSICO

Para avaliar a influência do polimorfismo em comprimidos de losartano potássico, foram preparados duas formulações de comprimidos contendo 100 mg de LST. As formulações diferenciavam entre si apenas pela forma cristalina de losartano que continham: a denominada LST1 continha a forma cristalina I de losartano potássico e a LST2 continha a forma II.

Cada formulação foi preparada em escala laboratorial seguindo o seguinte procedimento relatado na literatura para o preparo de comprimidos de losartano, que apresentaram perfil de dissolução e composição semelhante à formulação referência (US2009/0215756 A1):

Passo 1: Mistura de losartano potássico a uma porção de amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, e estearato de magnésio;

Passo 2: Compactação da mistura obtida no Passo 1 para formar um aglomerado;

Passo 3: “Quebrar” o aglomerado obtido até formar um granulado;

Passo 4: Adicionar ao granulado a lactose monohidratada e a segunda porção da celulose microcristalina e do estearato de magnésio e misturar;

Passo 5: Compressão da mistura para obtenção dos comprimidos.

O preparo dos comprimidos pode ser resumido na Figura 3:

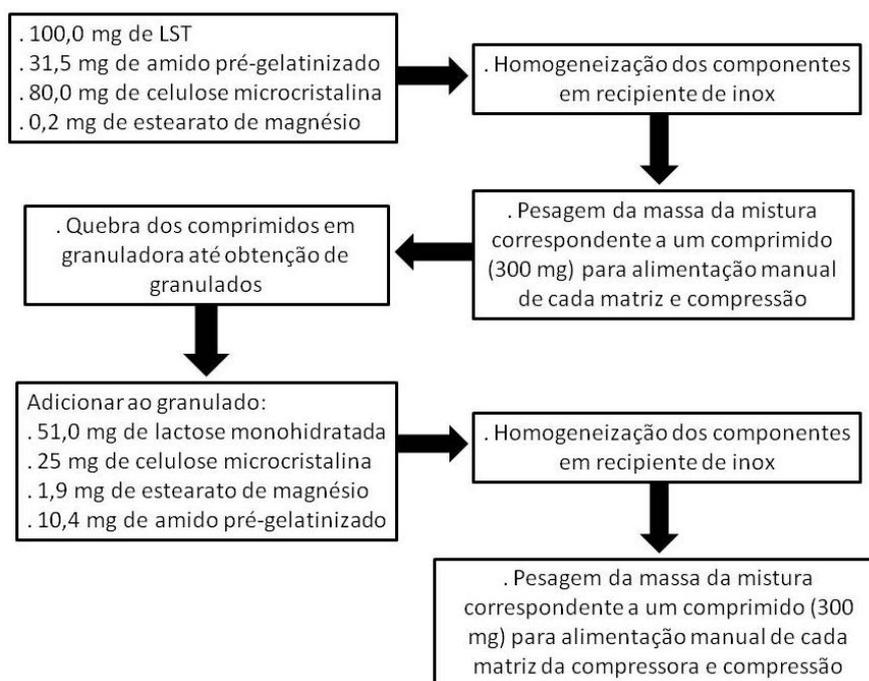


Figura 3 - Processo de preparo dos comprimidos com massas dos componentes correspondentes a uma unidade de comprimido.

Fonte: Do autor.

Os comprimidos foram obtidos com uso de uma compressora da marca Lemaq[®] e modelo LM08B.

4.4.1. Caracterização tecnológica dos comprimidos

Após obtenção dos comprimidos, os mesmos, foram caracterizados tecnologicamente através dos ensaios de determinação de peso médio, dureza e dissolução.

4.4.1.1. Peso médio

Para realização do teste, determinou-se, previamente, o peso médio de unidades do lote. Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos e determinado o peso médio (FARMACOPÉIA, 2010). O limite de tolerância preconizado pela Farmacopéia Brasileira (2010) para a massa total do comprimido, de 300 mg, é de 7,5 % em relação ao peso médio.

Foram determinadas as estimativas dos desvios padrões relativos individuais em relação ao peso médio de cada amostra.

4.4.1.2. Teste de dureza

Este teste visa demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por quedas ou fricção. O teste é realizado com 10 comprimidos, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos são testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação. Expressar o resultado como a média dos valores obtidos nas determinações (FARMACOPEIA, 2010). Para o teste de dureza foi utilizado um durômetro para comprimidos manual portátil, marca Nova ética, modelo 298.

4.4.1.3. Uniformidade de conteúdo

A uniformidade de conteúdo foi realizada utilizando 10 comprimidos, examinados individualmente (FARMACOPÉIA, 2010). Para tanto, cada comprimido foi transferido para um balão volumétrico de 100 mL, o volume foi completado com água purificada e deixado no banho de ultrassom por cerca de 15 minutos para completa dissolução. Em seguida, foram coletados 2,75 mL de cada balão e transferido para um balão de 25 mL e o volume completado com água purificada. A medida foi realizada por espectrofotometria UV no comprimento de onda de 284 nm.

4.4.1.4. Teste de dissolução

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas (FARMACOPEIA, 2010).

O procedimento para realização do teste de dissolução está descrito na Farmacopéia Americana (USP, 2010).

Foram realizados perfis de dissolução, utilizando o aparelho dissolutor de 6 cubas Nova Ética® 299/6, para cada formulação preparada (LST1 e LST2). O meio de dissolução consistiu de 900 mL de água purificada desgaseificada e a agitação foi realizada utilizando o aparato pá numa velocidade de 50 RPM. A temperatura do meio foi mantida a $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ durante todo o teste. Alíquotas de 5 mL foram retiradas após 2, 5, 10, 20, 30, 45 e 60 minutos após o início do teste e o mesmo volume de meio, desgaseificado e aquecido a $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$, foi repostado após cada coleta em todas as cubas para manter constante o volume total de meio. As amostras foram imediatamente filtradas utilizando filtros Millipore® de 45 μm .

Cada amostra foi, em seguida, quantificada utilizando espectrofotômetro UV/visível da marca Shimadzu® modelo UV-2401 PC, e os dados obtidos analisados pelo software Shimadzu UVPC versão 3.9. Uma varredura espectral foi realizada utilizando padrão de losartano potássico para verificar qual o comprimento de onda no qual se observa máxima absorção.

4.5. QUANTIFICAÇÃO POLIMÓRFICA

Sistemas binários de composição conhecida foram preparadas e a entalpia de transição cristalina foi determinada por calorimetria exploratória diferencial (DSC).

Cada sistema binário foi preparado diretamente no cadinho do DSC. As amostras de losartano potássico nas formas cristalinas 1 e 2 foram forma pesadas individualmente em cada cadinho com o propósito de obter amostras com percentuais conhecidos de cada forma cristalina. A composição de cada sistema binário está resumida na Tabela 2.

Tabela 2 - Composição teórica de cada sistema binário utilizado na construção da curva analítica para quantificação polimórfica de LST.

Sistema binário	LST forma I (%)	LST forma II (%)
1	100	---
2	90	10
3	80	20

continua

Tabela 2 - Composição teórica de cada sistema binário utilizado na construção da curva analítica para quantificação polimórfica de LST.

Sistema binário	LST forma I (%)	LST forma II (%)	conclusão
4	70	30	
5	60	40	
6	50	50	
7	40	60	
8	30	70	
9	20	80	
10	10	90	
11	---	100	

Fonte: Do autor.

A partir dos resultados encontrados para a entalpia de transição cristalina foi construída uma curva analítica.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. CARACTERIZAÇÃO DE LOSARTANO POTÁSSICO

A matéria-prima recebida foi caracterizada por difração de raios X em pó, calorimetria exploratória diferencial, termogravimetria, espectroscopia na região do infravermelho médio e microscopia eletrônica de varredura.

5.1.1. Difração de raios X em pó

O padrão de difração de raios X obtido para LST está representado na Figura 4.

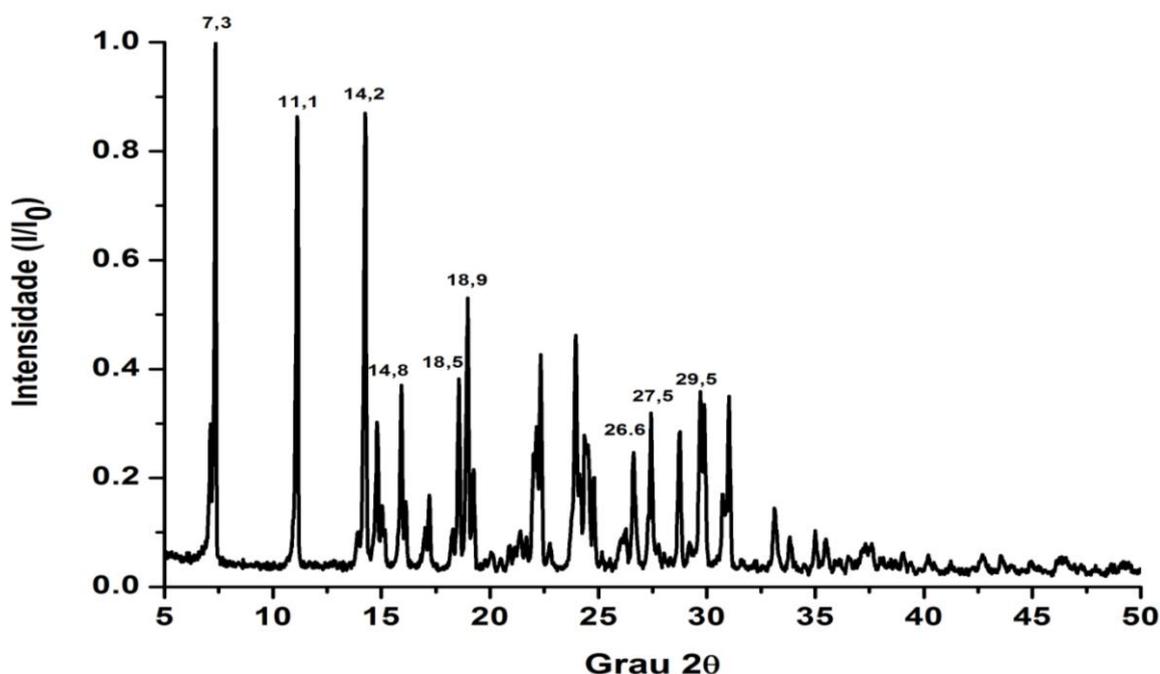


Figura 4 - Padrão de difração de raios X de LST na forma I.

Fonte: Do autor.

Reflexões intensas foram observadas em 7,3°, 11,1°, 14,2°, 14,8°, 18,5°, 18,9°, 26,6°, 27,5° e 29,5° (2θ), sendo estas características da cristalinidade do fármaco LST na forma I e compatível com o padrão cristalográfico descrito na literatura (PI 5.608.065A, 1997) e apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 - Ângulos de difração para LST forma I.

Ângulos de difração (2θ)	
Forma I (literatura)	Forma I (experimental)
7,24°	7,3°
11,02°	11,1°
14,16°	14,2°
15,07°	14,8°
18,46°	18,5°
18,87°	18,9°
26,53°	26,6°
27,30°	27,5°
29,15°	29,5°

Fonte: PI 5.608.065A, 04/03/1997(PI 5.608.065A, 1997).

5.1.2. Espectroscopia na região do infravermelho médio

O espectro de absorção de losartano potássico na região do infravermelho médio (MIRS) foi registrado no intervalo de 4000 a 600 cm^{-1} (Figura 5).

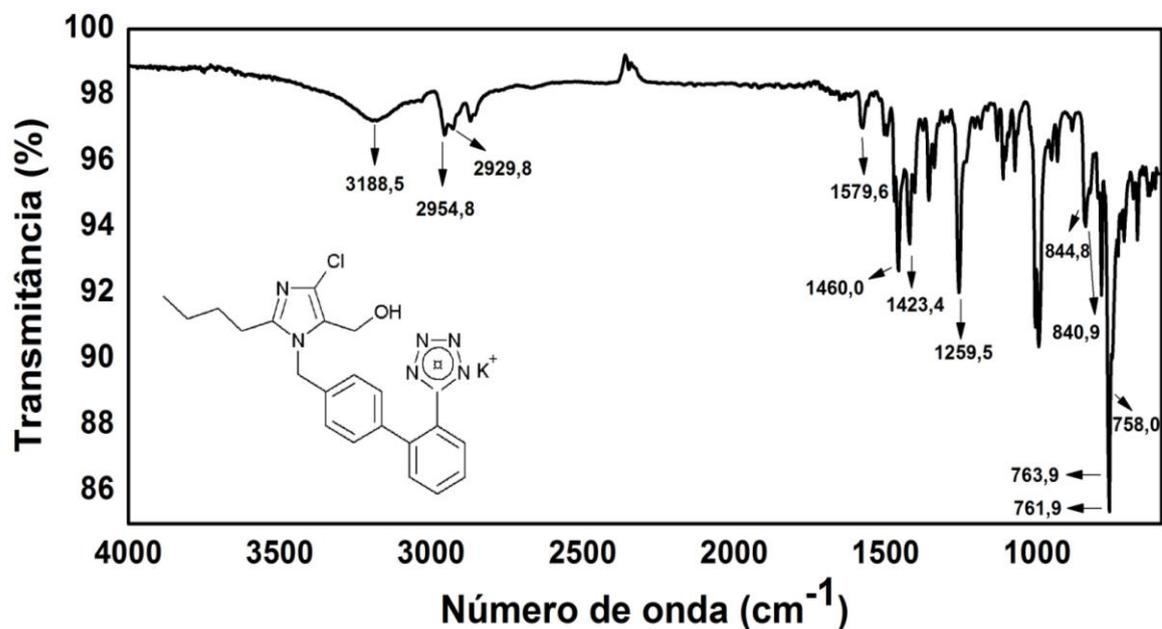


Figura 5 - Espectro na região do infravermelho médio de losartano potássico.

Fonte: Do autor.

As bandas características de LST observados no espectro FTIR (Tabela 4) são concordantes com os relatados na literatura (VEENA; SARITHA, 2011; LATHA et al, 2011).

Tabela 4 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho médio de losartano potássico.

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição
763,9 cm ⁻¹ , 761,9 cm ⁻¹ , 758,0 cm ⁻¹	C-Cl (estiramento)
840,9 cm ⁻¹ , 844,8 cm ⁻¹	Anel aromático (estiramento)
1259,5 cm ⁻¹	C-N (estiramento)
1579,6 cm ⁻¹	C-C (estiramento e deformação)
1423,4 cm ⁻¹ , 1460,0 cm ⁻¹	CH do grupo CH ₃ (deformação)
3188,5 cm ⁻¹	NH (estiramento)
2954,8 cm ⁻¹ , 2929,8 cm ⁻¹	CH do anel aromático (estiramento)

Fonte: Do autor.

5.1.3. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG)

A curva DSC para LST, apresentada na Figura 6, mostra um evento endotérmico entre 236 e 253 °C ($T_{\text{onset}} = 242,4$ °C), com uma entalpia (ΔH) de 9,7 J.g⁻¹ e um segundo evento endotérmico entre 265 e 285 °C ($T_{\text{onset}} = 274,7$ °C), com entalpia (ΔH) de 187,7 J.g⁻¹ seguido por um evento exotérmico entre 285 e 389 °C ($T_{\text{onset}} = 291,59$ °C), com entalpia (ΔH) de 726,7 J.g⁻¹.

Para melhor entendimento dos eventos apresentados na curva DSC fez-se uso da curva TG de LST, também apresentado na Figura 6.

O evento endotérmico observado entre 236 e 253 °C na curva DSC corresponde a um processo de transição cristalina de LST, conforme mencionado na literatura (PI 5.608.065A, 1997).

Já o segundo evento observado entre 265 e 285 °C na curva DSC se trata da fusão de LST sendo que na mesma temperatura não há variação de massa. O pico correspondente à este evento se apresenta bem fino e definido.

O terceiro evento corresponde a processo de decomposição com uma perda de massa de cerca de 26,5 %.

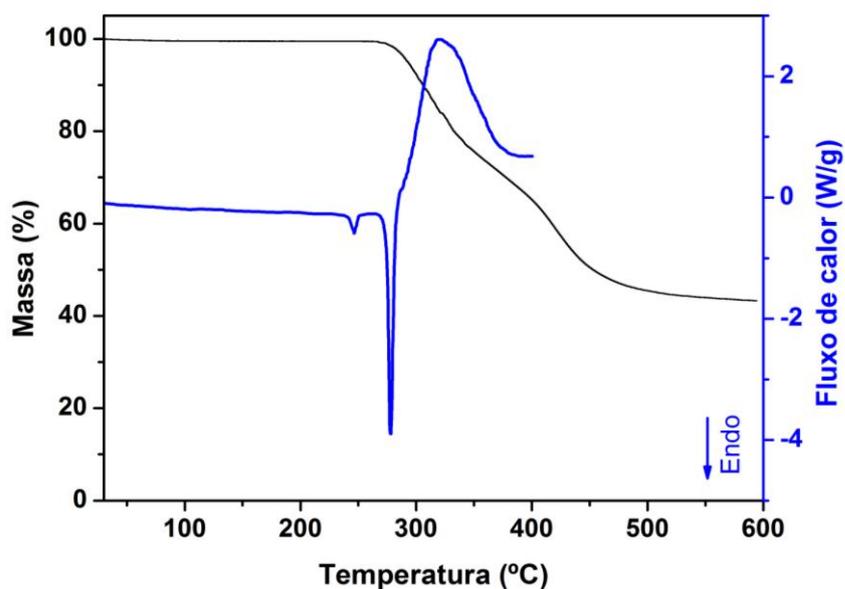


Figura 6 - Curvas TG (preto) e DSC (azul) de losartano potássico.
Fonte: Do autor.

Para confirmação da natureza dos eventos de transição cristalina e de fusão foram realizados os seguintes estudos:

1) Transição cristalina:

Ciclo de aquecimento de LST até 260 °C, resfriamento até 190 °C e reaquecimento até 260 °C numa razão de 10 °C min⁻¹ por DSC de LST, representado na Figura 7.

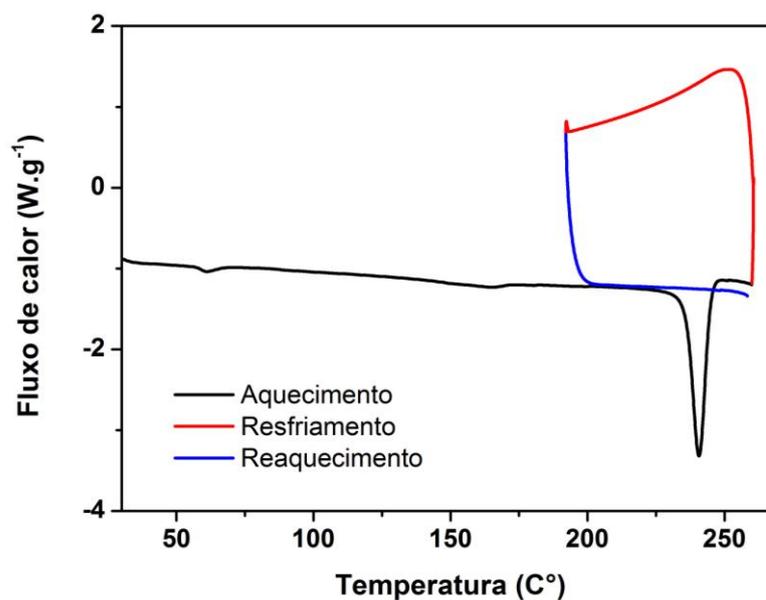


Figura 7 - Curva DSC do LST com ciclo de aquecimento-resfriamento-reaquecimento obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹ usando cadinho de alumínio.

Fonte: Do autor.

Pode-se observar que o pico referente à transição cristalina não aparece na etapa de reaquecimento sugerindo que o LST está em outra forma cristalina.

Após o DSC cíclico a amostra de LST foi submetida a análise por difração de raios X e obteve-se o padrão de difração de raios X apresentado na Figura 8.

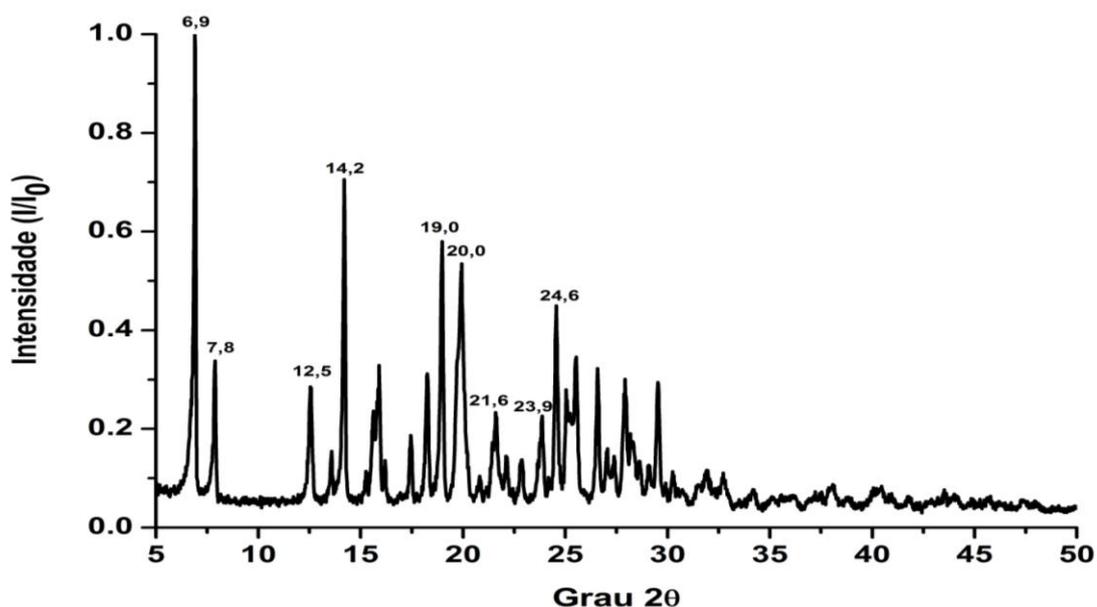


Figura 8 - Padrão de difração de raios X de LST após aquecimento numa razão de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até $260\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Fonte: Do autor.

O padrão de difração observado foi diferente daquele característico da forma I de LST. Foram observados picos em $6,9^{\circ}$, $7,8^{\circ}$, $12,5^{\circ}$, $14,2^{\circ}$, $19,0^{\circ}$, $20,0^{\circ}$, $21,6^{\circ}$, $23,9^{\circ}$ e $24,6^{\circ}(2\theta)$ que são compatíveis com o padrão de difração descrito na literatura (PI 5.608.065A, 1997) para a forma II e apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Ângulos de difração para LST forma II.

continua	
Ângulos de difração (2θ)	
Forma II (literatura)	Forma II (experimental)
$2,95^{\circ}$	--
$6,95^{\circ}$	$6,9^{\circ}$
$7,91^{\circ}$	$7,8^{\circ}$
$12,61^{\circ}$	$12,5^{\circ}$
$14,28^{\circ}$	$14,2^{\circ}$
$18,98^{\circ}$	$19,0^{\circ}$

Tabela 5 - Ângulos de difração para LST forma II.

conclusão	
Ângulos de difração (2θ)	
Forma II (literatura)	Forma II (experimental)
20,01°	20,0 °
21,63°	21,6 °
23,86°	23,9 °
24,62°	24,6 °
35,75°	-

Fonte: PI 5.608.065A, 04/03/1997 (PI 5.608.065A, 1997).

De posse destes dados, pode-se concluir que o primeiro evento endotérmico observado na curva DSC de LST (236-253 °C) é referente à transição cristalina de LST da forma I para forma II.

A diferença nos padrões de difração entre a forma I e a forma II é evidenciada na Tabela 6 e Figura 9 que apresentam os ângulos de difração obtidos para cada forma cristalina de LST.

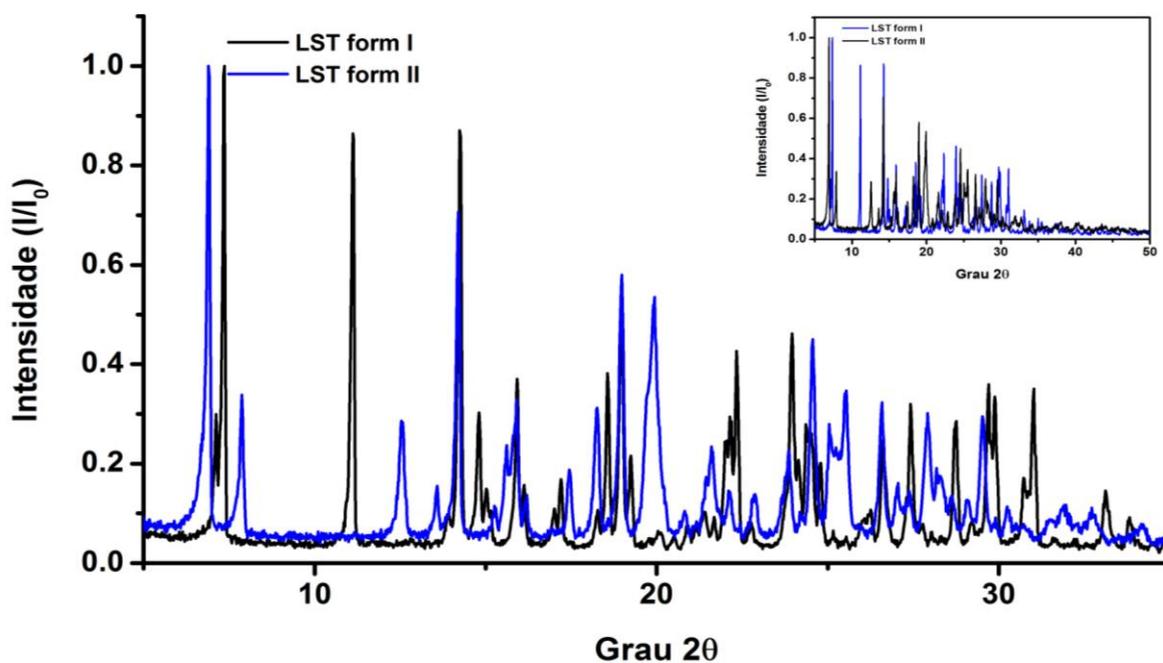


Figura 9 - Padrão de difração de raios X das formas I e II de LST.

Fonte: Do autor.

Tabela 6 - Ângulos de difração para LST forma I e II.

Ângulos de difração (2 θ)	
Forma I	Forma II
-	6,9°
7,3°	-
-	7,8°
11,1°	-
-	12,5°
14,2°	14,2°
18,5°	-
18,9°	19,0°
-	20,0°
-	21,6°
-	23,9°
-	24,6°
26,6°	-
27,5°	-
29,5°	-

Fonte: Do autor.

- 2) Fusão: o ponto de fusão de LST foi medido com auxílio do equipamento ponto de fusão e termômetro de mercúrio.

O valor médio de temperatura encontrado para o início da fusão de losartano no equipamento foi de 274,5 °C, bem próximo ao observado na curva DSC (274 °C). Sendo assim, pode-se confirmar a fusão de LST.

5.1.4. Microscopia eletrônica de varredura

A caracterização da superfície das formas cristalinas I e II de losartano potássico foi realizada através da microscopia eletrônica de varredura (MEV) e mostrado na Figura 10. Pode-se observar uma certa semelhança na forma dos cristais das formas I e II.

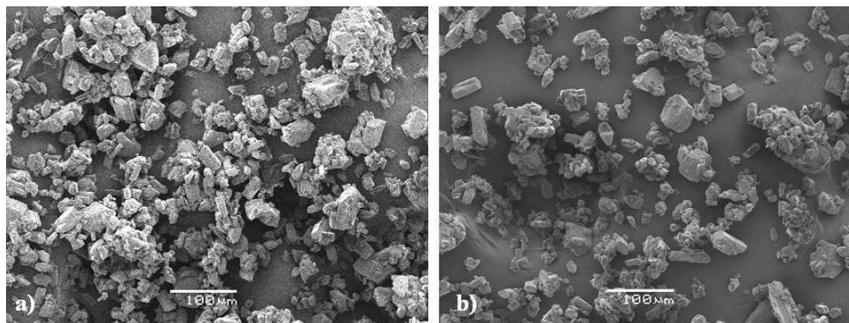


Figura 10 - Microscopia eletrônica de varredura dos polimorfos a) I e b) II de losartano potássico.

Fonte: Do autor.

5.2. ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE ENTRE LOSARTANO POTÁSSICO E EXCIPIENTES

Os excipientes funcionam como um veículo para as substâncias ativas ou suas associações, possibilitando a preparação e estabilidade, modificação das propriedades organolépticas ou determinação de propriedades físico-químicas de medicamentos, alterando também a sua biodisponibilidade (MAMEDE, 2006).

Nos estudos de pré-formulação, o estudo de compatibilidade fármaco-excipiente é de grande importância no ramo farmacêutico, pois o sucesso de uma formulação estável e eficaz depende da forma criteriosa da seleção dos excipientes utilizados na formulação onde melhorias na taxa de dissolução, estabilidade, atividade terapêutica e aumento da biodisponibilidade são benefícios desejados devido ao progresso contínuo de obter formulações cada vez melhores, com elevada qualidade pelas indústrias farmacêuticas (CUNHA-FILHO; MARTINEZ-PACHECO; LANDIN, 2007).

5.2.1. Técnicas termoanalíticas

Foram realizadas análises de losartano, dos excipientes e de cada mistura binária em triplicata e posterior avaliação da alteração ou não dos valores de entalpia e de T_{onset} para o

evento de transição cristalina de LST na forma I para a forma II nas misturas quando comparados com LST puro.

A Tabela 7 apresenta os valores médios de entalpia e de T_{onset} para LST obtidos das curvas adquiridas por DSC.

Tabela 7 - Entalpia e T_{onset} para a cristalização de losartano potássico puro.

	T_{onset} (°C)	Entalpia (J.g^{-1})
Losartano	$242,4 \pm 0,3$	$9,7 \pm 0,5$
C.V. (%)	0,14	2,03

Fonte: Do autor.

Pode-se observar na Tabela 7 que o valor médio da entalpia para o evento endotérmico de transição cristalina de losartano potássico é igual a $9,7 \text{ J.g}^{-1}$.

A Figura 11 mostra o comportamento térmico de cada excipiente, destacando a região em que ocorre a transição cristalina de LST. Pode-se observar que nenhum dos excipientes avaliados apresenta algum evento na região de transição cristalina de LST I para forma II.

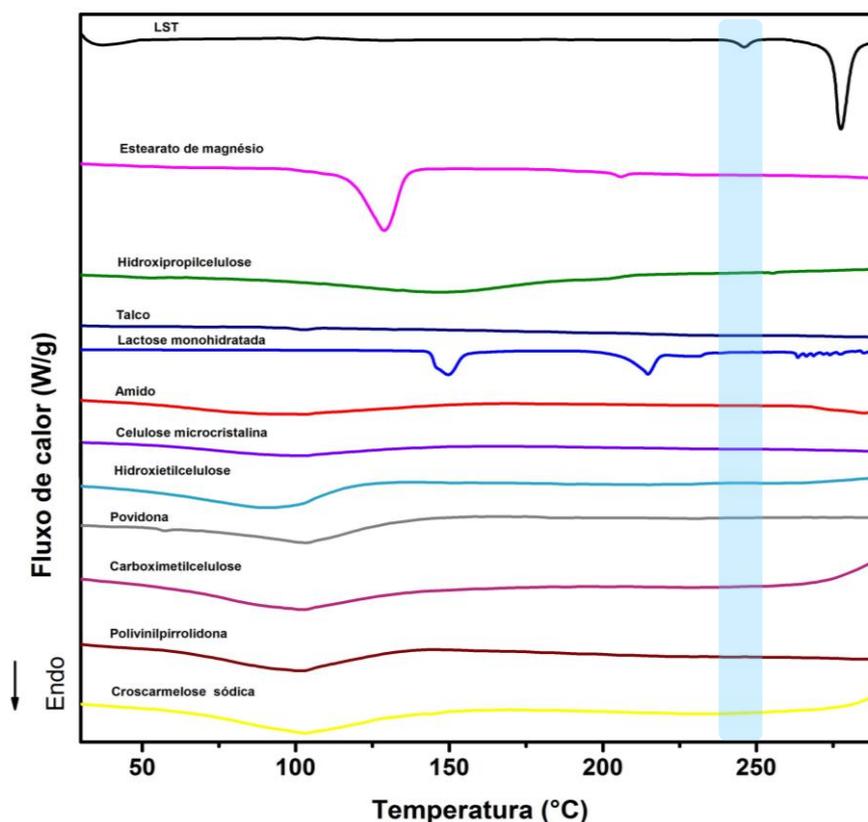


Figura 11 - Curvas DSC de LST e cada excipiente obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min^{-1}) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C.min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A Figura 12 apresenta as curvas DSC de cada mistura binária e de losartano puro. O valor de entalpia esperado para a transição cristalina de LST para forma II em cada mistura binária é de $4,8 \text{ J.g}^{-1}$. Como nas misturas binárias (1:1) a massa de LST está reduzida à metade do valor esperado para entalpia é de aproximadamente $4,8 \text{ J.g}^{-1}$ que corresponde à metade do valor de entalpia para LST puro ($9,7 \text{ J.g}^{-1}$). O destaque na Figura 12 evidencia a região de temperatura onde ocorre o evento de transição cristalina de LST. Pode-se observar o deslocamento deste evento ou seu desaparecimento em algumas misturas binárias.

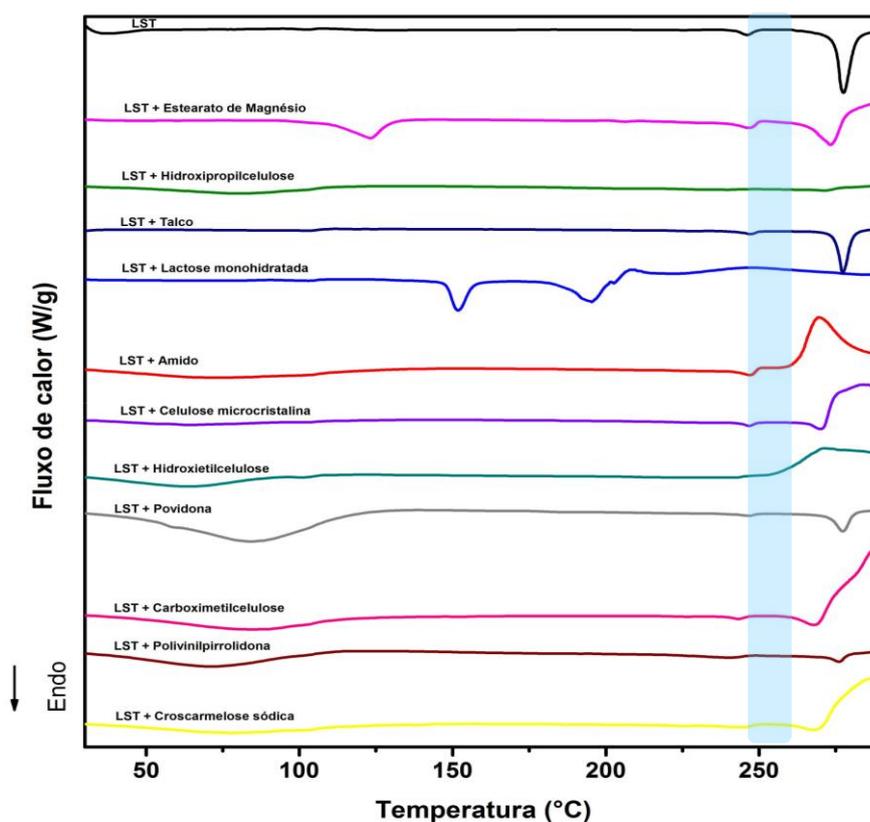


Figura 12 - Curvas DSC de LST e cada mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min^{-1}) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C.min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A Tabela 8 resume os valores de entalpia e de T_{onset} para a transição cristalina de LST nas misturas de cada excipiente com LST obtidos das curvas DSC.

Tabela 8 - Entalpia e T_{onset} para as misturas binárias com LST.

Mistura Binária	$T_{\text{onset}} \text{ (}^\circ\text{C)}$	continua
		Entalpia (J.g^{-1})
LST + Estearato de magnésio	$239,7 \pm 0,06$	$13,8 \pm 0,3$

Tabela 8 - Entalpia e T_{onset} para as misturas binárias com LST.

Mistura Binária	T_{onset} (°C)	continuação
		Entalpia ($\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$)
LST + Hidroxipropilcelulose	$259,3 \pm 0,08$	$14,6 \pm 0,3$
LST + Talco	$242,4 \pm 0,09$	$5,1 \pm 0,3$
LST + Lactose monohidratada	-	-
LST + Amido	$240,6 \pm 0,05$	$13,2 \pm 2$
LST + Celulose microcristalina	$243,1 \pm 0,9$	$4,8 \pm 0,7$
LST + Hidroxietilcelulose	-	-
LST + Povidona	$241,3 \pm 0,8$	$4,5 \pm 0,3$
LST + Carboximetilcelulose	$238,8 \pm 0,7$	$4,6 \pm 0,3$
LST + Polivinilpirrolidona	$224,5 \pm 0,4$	$11,7 \pm 0,7$
LST + Croscarmelose sódica	$233,1 \pm 0,05$	$8,6 \pm 2$

* n=3.

Fonte: Do autor.

De acordo com a Tabela 8, as triplicatas de cada mistura binária levam a valores muito próximos de entalpia e T_{onset} com desvio padrão inferior a 1,0 para os valores de T_{onset} e de no máximo 2,0 para entalpia. A partir disso, pode-se afirmar que qualquer variação observada nesses valores se deve as características da própria amostra e não é decorrente do processo de preparo da mesma, como falta de homogeneidade da amostra, ou variações nas condições experimentais.

Para comparar os valores médios de entalpia e avaliar se estes valores são estatisticamente diferentes ou iguais ao encontrado para LST puro foi realizado o teste de comparação de médias Scott-Knott, conforme Scott e Knott (1974), considerando nível de significância $\alpha = 0,05$. Este teste visa a separação de médias de tratamentos em grupos distintos, através da minimização da variação dentro e maximização da variação entre grupos. Os resultados são facilmente interpretados, devido à ausência de ambiguidade. Desta forma este procedimento resulta em maior objetividade e clareza (BORGES; FERREIRA, 2002).

Para a realização do teste de Scott-Knott deve-se realizar o teste de Análise de Variância (ANOVA) para avaliar se o tipo de mistura binária tem influência sobre o valor da entalpia.

Tabela 9 - ANOVA do efeito das misturas binárias sobre o valor de entalpia.

Fonte de Variação	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	Fc	p-valor
Mistura Binária	10	58,25	1515,4	0,0000
Erro	22	0,04		
Total corrigido	32			
C.V.(%) = 2,42				

Fonte: Do autor.

Pode-se verificar na Tabela 9 que a mistura binária apresenta efeito significativo ($p < 0,05$), ou seja, a composição da mistura binária vai influenciar no valor de entalpia do evento em estudo.

A Tabela 10 apresenta a média dos valores de entalpia das amostras seguidas de letras resultantes do teste de Scott-Knott.

Tabela 10 - Média dos valores de entalpia para as misturas binárias e para losartano puro.

Amostra	Médias das entalpias*
LST:HPC	14,6 a
LST:EM	13,8 b
LST:Amido	13,2 c
LST:PVP	11,7 d
LST:CS	8,6 e
LST:Talco	5,1 f
LST **	4,8 f
LST:CM	4,8 f
LST:CMC	4,6 f
LST:PD	4,5 f

*Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si nas colunas pelo teste de Scott-Knott a 5%.

** Entalpia esperada para LST em cada mistura binária.

Fonte: Do autor.

De acordo com a Tabela 10 pode-se observar que as misturas binárias com talco, celulose microcristalina (CM), carboximetilcelulose (CMC) e povidona (PD) apresentaram entalpias estatisticamente iguais àquela esperada para o losartano puro, sendo iguais entre si.

As misturas com os excipientes hidroxipropilcelulose (HPC), estearato de magnésio (EM), amido, polivinilpirrolidona (PVP) e croscarmelose sódica (CS) apresentaram médias de entalpia superiores e diferentes entre si.

Sabendo-se que se o valor de entalpia do evento endotérmico de transição cristalina do losartano for estatisticamente igual ao da mistura binária indica que não houve interação entre os componentes, pode-se afirmar que os excipientes talco, CM, CMC e PD não apresentaram interação com LST. Já as misturas binárias com HPC, EM, amido, PVP e CS resultaram em valores de entalpia diferentes daquele esperado indicando uma interação entre LST e cada um destes excipientes.

A Tabela 11 resume os resultados sobre a presença ou ausência de interação dos excipientes estudados quando combinados ao losartano potássico.

Tabela 11 - Misturas binárias que apresentaram (+) ou não (-) interação com o fármaco losartano potássico.

Misturas Binárias	Interação
LST:EM	+
LST:HPC	+
LST:Talco	-
LST:LAC	+
LST:Amido	+
LST:CM	-
LST:HEC	+
LST:PD	-
LST:CMC	-
LST:PVP	+
LST:CS	+

Fonte: Do autor.

O comportamento térmico detalhado de cada uma das misturas é discutido a seguir.

5.2.1.1. Estudo de compatibilidade entre losartano e amido

O comportamento térmico do amido e da mistura binária LST:Amido na proporção 1:1 (m/m) são mostrados nas Figuras 13 e 14.

Observando a curva DSC do amido (Figura 13) foi possível verificar que o mesmo sofre gelatinização na faixa de temperatura entre 47 e 165 °C, mantendo-se estável até 263 °C, e em seguida sofre evento endotérmico referente à decomposição do material. Os eventos observados são semelhantes àqueles relatados por Robusti (2001) a curva DSC do amido revela um evento endotérmico largo entre 40 °C e 170 °C, característico de gelatinização do amido; o mesmo é termodinamicamente estável até 270 °C, porém, acima dessa temperatura, entre 270 °C e 330 °C exibe um pico endotérmico referente à decomposição térmica.

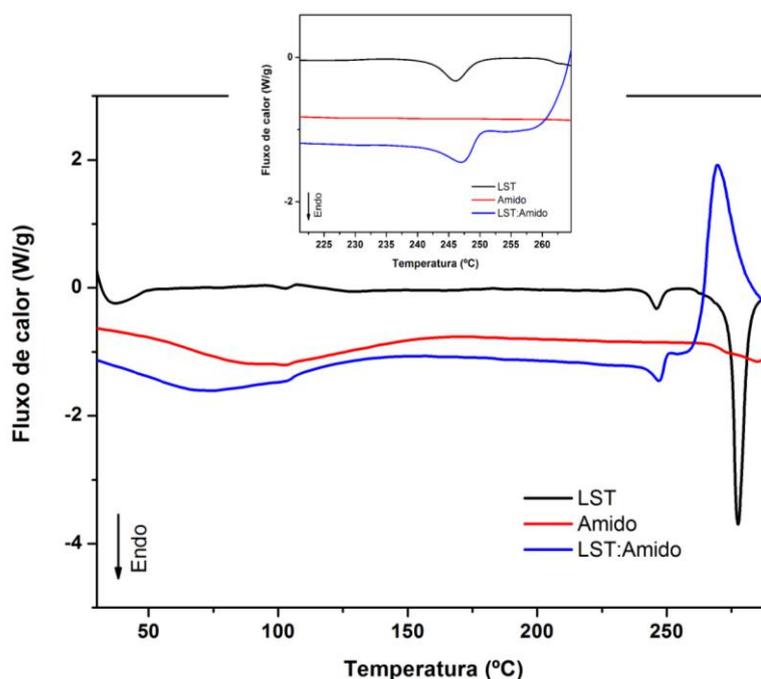


Figura 13 - Curvas DSC de LST, amido e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva DSC da mistura binária LST:Amido (Figura 13) apresentou um evento endotérmico largo entre 25 e 142 °C referente à gelatinização do amido, seguido de evento característico de transição cristalina de LST entre 236 e 253 °C. A sobreposição das curvas DSC de LST, amido e da mistura binária com amido mostrou que o evento térmico correspondente à transição cristalina de LST foi deslocado para temperatura mais baixa, indicando algum tipo de interação entre o fármaco e o excipiente.

A curva TG do amido (Figura 14) apresentou uma perda de massa entre 30,0 e 120,0 °C ($\Delta m = 12,0 \%$), referente à gelatinização; seguido de duas perdas de massas consecutivas, a primeira, mais acentuada, entre 245,0 a 340,0°C ($\Delta m = 68,0 \%$), e segunda, mais lenta, entre 350,0 a 600°C ($\Delta m = 9,0 \%$). Araújo e colaboradores (2003) reportaram a estabilidade térmica do amido até 260°C e apenas uma perda de massa em 311°C. Tibola (2008) evidenciou uma primeira perda de massa entre 32,51 e 151,52 °C ($\Delta m = 12,60 \%$) e duas perdas consecutivas entre 261,05 e 386,97 °C ($\Delta m = 71,48\%$) e entre 386,97 e 600°C ($\Delta m = 18,48 \%$). As curvas TG foram obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($100 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ (TIBOLA, 2008).

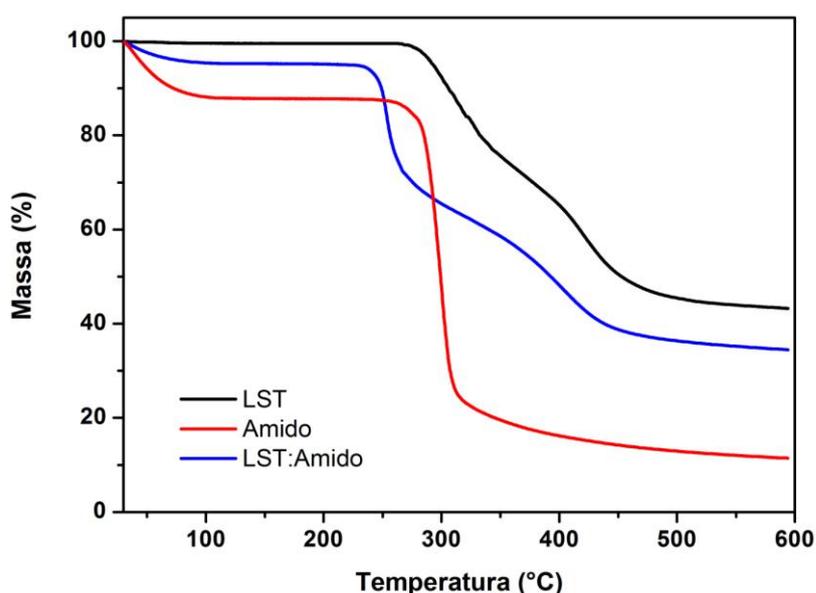


Figura 14 - Curvas TG de LST, amido e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva TG da mistura binária LST:Amido, apresentada na Figura 14, mostrou a decomposição da mistura em 3 eventos principais. O primeiro entre 31,0 e 115,0 °C ($\Delta m = 4,0\%$), relativo à desidratação; o segundo e terceiro eventos são consecutivos e ocorreram entre 180,0 e 285,0 °C ($\Delta m = 27,0 \%$), e 285,0 e 440,0 °C ($\Delta m = 28,0 \%$), atribuídos à decomposição do material.

5.2.1.2. Estudo de compatibilidade entre losartano e polivinilpirrolidona (PVP)

O comportamento térmico do PVP e da mistura binária LST:PVP na proporção 1:1 (m/m) são mostrados nas Figuras 15 e 16.

Segundo Vermal e Garg (2004), a curva de DSC da polivinilpirrolidona deve evidenciar um evento endotérmico entre 99 e 149,4°C devido à eliminação da água superficial, mantendo-se termodinamicamente estável a partir desta temperatura. Pode-se observar comportamento semelhante na curva DSC da Figura 16 que apresenta um evento endotérmico entre 53 e 145 °C.

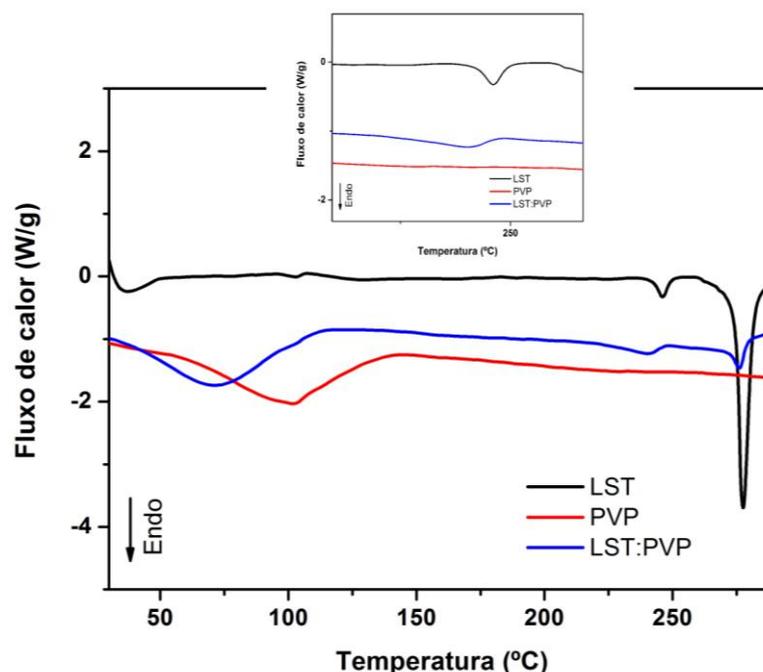


Figura 15 - Curvas DSC de LST, PVP e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.

Fonte: Do autor.

A curva DSC da mistura binária PVP: LST, apresentada na Figura 15, mostrou um evento endotérmico entre 40 e 140 °C - referente à desidratação do material -, seguido de dois eventos endotérmicos entre 219 e 248 °C e entre 266 e 280 °C, provavelmente, devido à transição cristalina e fusão do LST, respectivamente. A sobreposição das curvas DSC referentes à LST, PVP e mistura binária LST:PVP mostrou deslocamento dos eventos térmicos de transição cristalina e fusão de LST na mistura para temperatura mais baixa, sugerindo algum tipo de interação entre o fármaco e o excipiente.

A curva TG da PVP (Figura 16) confirmou as informações obtidas através da curva DSC. Os dois primeiros eventos de perda de massa ocorrem na faixa de temperatura de 30,0 a 198,0 °C ($\Delta m = 8,9\%$), seguido de um patamar de estabilidade até próximo de 279 °C e processo de decomposição térmica que ocorre a partir desta temperatura com resíduo final de cerca de 5%. Os dados são concordantes com aqueles observados por Marini e colaboradores (2003).

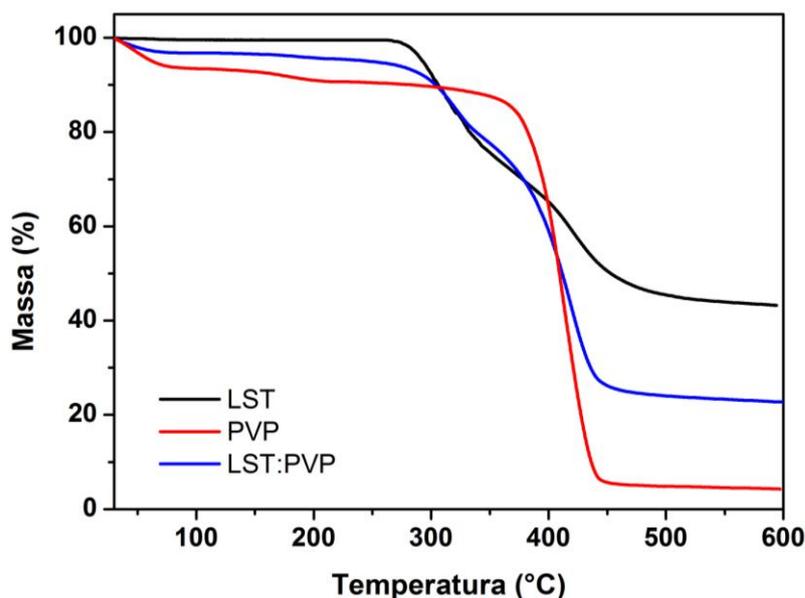


Figura 16 - Curvas TG de LST, PVP e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva TG da mistura binária LST:PVP (Figura 16) mostrou um primeiro evento que corresponde à perda de água entre 30,0 a 199,0 °C ($\Delta m = 6,58\%$), e, em seguida, ocorre a decomposição térmica.

5.2.1.3. Estudo de compatibilidade entre losartano e croscarmelose sódica (CS)

O comportamento térmico de croscarmelose sódica e da mistura binária LST:CS na proporção 1:1 (m/m) são mostrados nas Figuras 17 e 18.

A curva DSC de croscarmelose sódica (Figura 17) mostra um evento endotérmico entre 60 e 140 °C devido à eliminação de água. A curva TG (Figura 18) confirma o processo de desidratação com perda de massa de cerca de 11,0 % de massa na faixa de temperatura

entre 30 e 170 °C. A decomposição térmica da croscarmelose sódica pode ser evidenciada na curva DSC por um evento endotérmico a partir de 180 °C seguida por um evento exotérmico que se inicia em torno de 220 °C. A curva TG (Figura 18) mostra uma perda de massa de cerca de 55,0 % entre 180 e 600 °C devido à decomposição térmica da espécie com carbonização e formação de Na_2CO_3 .

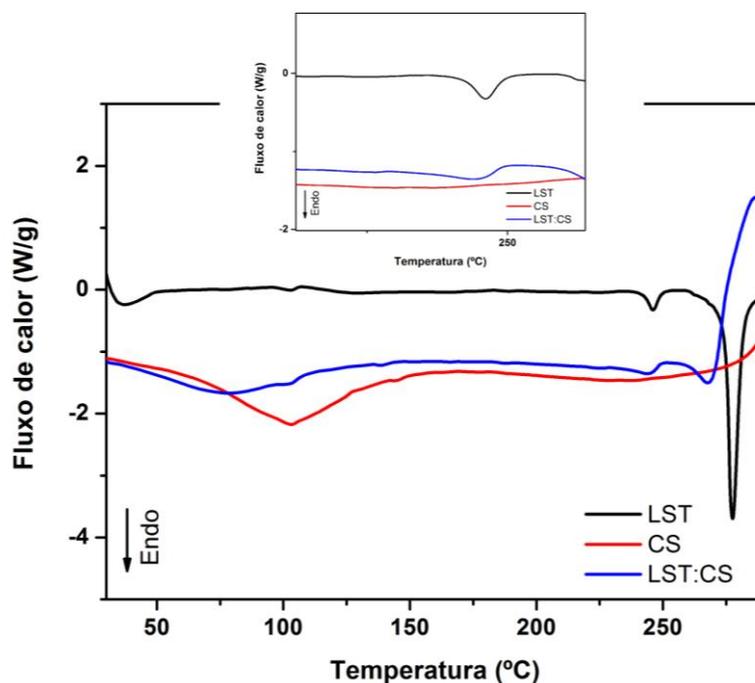


Figura 17 - Curvas DSC de LST, CS e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva DSC da mistura binária LST:CS (Figura 17) mostrou um evento endotérmico entre 30 e 140 °C referente à desidratação. A sobreposição das curvas DSC da LST, da croscarmelose sódica e da mistura binária mostrou que o evento térmico correspondente à transição cristalina para a forma II de losartano potássico foi deslocado na mistura para temperatura mais baixa, sugerindo algum tipo de interação entre o fármaco e o excipiente.

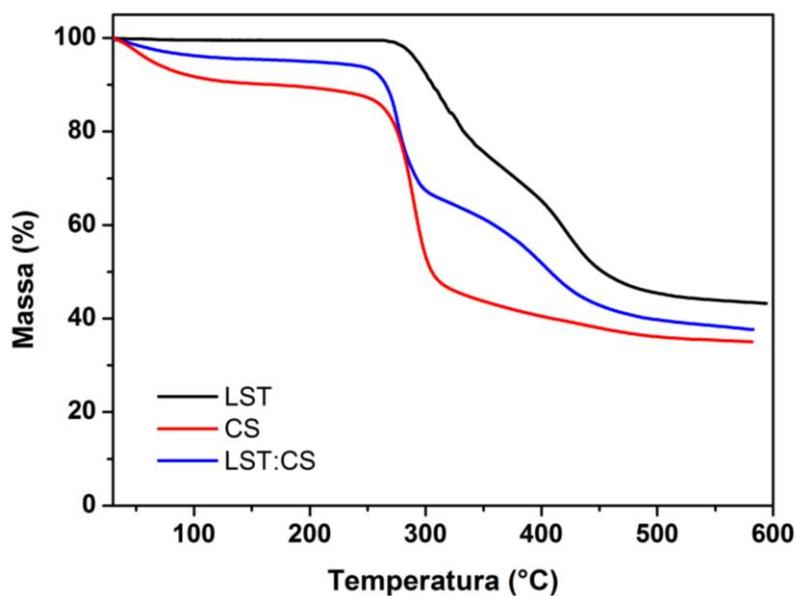


Figura 18 - Curvas TG de LST, CS e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva TG da mistura binária LST:CS (Figura 18) mostrou decomposição em três etapas consecutivas, sendo a primeira etapa entre $160,0$ e $299,0 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\Delta m = 27,0 \text{ }^\circ\text{C}$), a segunda entre $299,0$ e $435,0 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\Delta m = 23,0 \text{ }^\circ\text{C}$), e a terceira etapa entre $435,0$ e $600 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\Delta m = 8,0 \text{ }^\circ\text{C}$).

5.2.1.4. Estudo de compatibilidade entre losartano e talco

O comportamento térmico do talco e da mistura binária LST:Talco na proporção 1:1 (m/m) são mostrados nas Figuras 19 e 20.

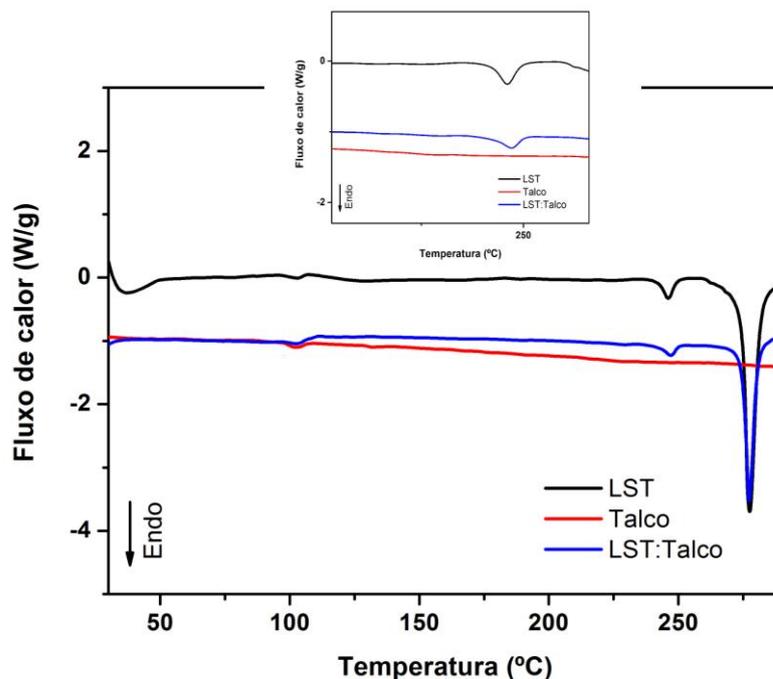


Figura 19 - Curvas DSC de LST, talco e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

O talco é termicamente estável na faixa de temperatura entre 30 a $600 \text{ }^\circ\text{C}$. Segundo relatos da literatura, o talco não mostra qualquer tipo de evento em análises até uma temperatura de 600°C (CESCHEL et al, 2003; BARBOZA et al, 2009; BERTOL, 2010; NUNES et al, 2009). A curva DSC da mistura binária LST:Talco (Figura 19) mostrou comportamento térmico estável até a temperatura de $242 \text{ }^\circ\text{C}$, seguido de um evento endotérmico de transição cristalina - mudança da forma cristalina I para forma II também cristalina - em $242,4 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 5,1 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$). O evento endotérmico de transição cristalina de losartano potássico sobrepõe ao da mistura, indicando que não há interação entre os componentes.

Vários relatos na literatura indicam que o talco não apresenta interação com os fármacos estudados (TITA et al, 2010; BARBOZA et al, 2009; BERTOL et al, 2010, CIDES et al, 2006; OLIVEIRA; FERRAZ; MATOS, 2005; NUNES et al, 2009). Já Schildcrout, Risley e Kleemann (1993) demonstraram a interação do talco com o maleato de seproxetino, fármaco pertencente à classe dos antidepressivos.

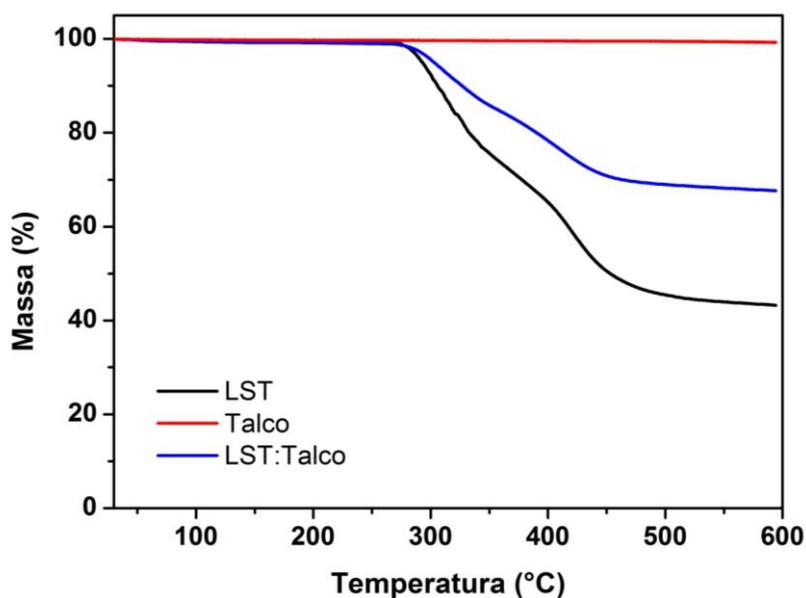


Figura 20 - Curvas TG de LST, talco e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva DSC do talco (Figura 19) não apresentou decomposição térmica na faixa de temperatura entre 30 e 600 °C. A curva TG da mistura binária LST:Talco (Figura 20) mostrou decomposição térmica em duas etapas consecutivas, a primeira entre 269,0 e 349,0 °C ($\Delta m = 13,0 \%$) e a segunda etapa entre 349,0 e 472,0 °C ($\Delta m = 18,0 \%$).

5.2.1.5. Estudo de compatibilidade entre losartano e lactose monohidratada (LAC)

O comportamento térmico da lactose monohidratada e da mistura binária LST:LAC na proporção 1:1 (m/m) são mostrados nas Figuras 21 e 22.

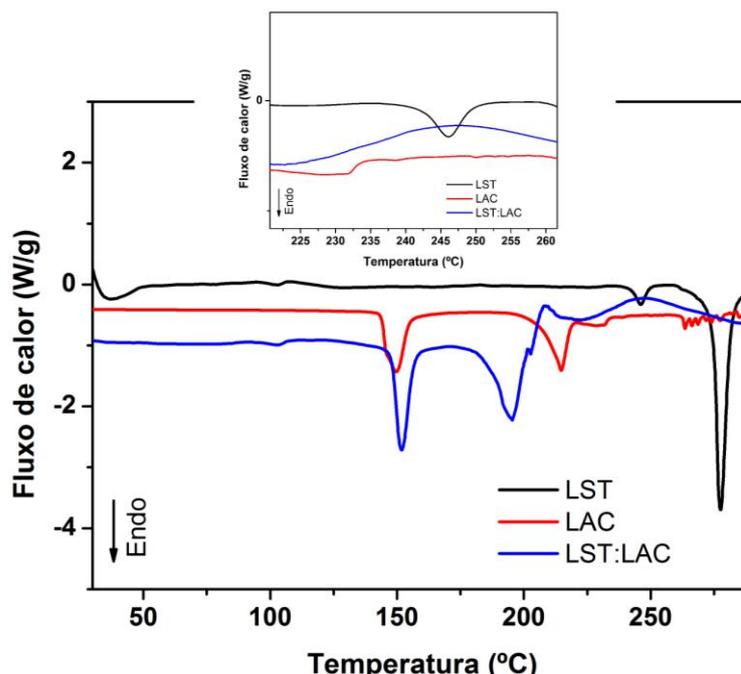


Figura 21 - Curvas DSC de LST, lactose monohidratada e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva de DSC da lactose monohidratada (Figura 21) mostra um primeiro pico endotérmico ($T_{\text{onset}} = 140 \text{ }^\circ\text{C}$) correspondente à desidratação. Este é seguido de dois eventos endotérmicos, o primeiro ($T_{\text{onset}} = 190 \text{ }^\circ\text{C}$) corresponde à de fusão da α -lactose e o segundo ($T_{\text{onset}} = 220 \text{ }^\circ\text{C}$) representa a fusão de β -lactose. Estes resultados são concordantes com os descritos na literatura (BARBOZA et al, 2009; BERTOL et al, 2010; DESAI; SHAIKH; DHARWADKAR, 2003).

A curva DSC da mistura LST:LAC (Figura 21) permitiu evidenciar uma etapa de desidratação na faixa de temperatura entre 70 e $110 \text{ }^\circ\text{C}$, seguido de evento endotérmico entre 138 e $174 \text{ }^\circ\text{C}$ e outro em 190 e $224 \text{ }^\circ\text{C}$. A sobreposição das curvas DSC de LST, LAC e da mistura binária mostra que o evento térmico correspondente à transição cristalina de LST foi deslocado para temperatura mais baixa, indicando algum tipo de interação entre o fármaco e o excipiente, que conduz às diferenças no perfil das curvas DSC da mistura.

De acordo com a curva TG da lactose monohidratada, apresentada na Figura 22, o conteúdo de água ($\Delta m = 6,7 \%$) de α -lactose monohidratada é perdido entre 40 e $160 \text{ }^\circ\text{C}$ e corresponde ao teor de água esperado para a forma mono-hidratada. O composto isento de água se decompõe a partir de $250 \text{ }^\circ\text{C}$. Os dados são concordantes com os relatos da literatura (CIDES et al, 2006; OLIVEIRA; FERRAZ; MATOS, 2005).

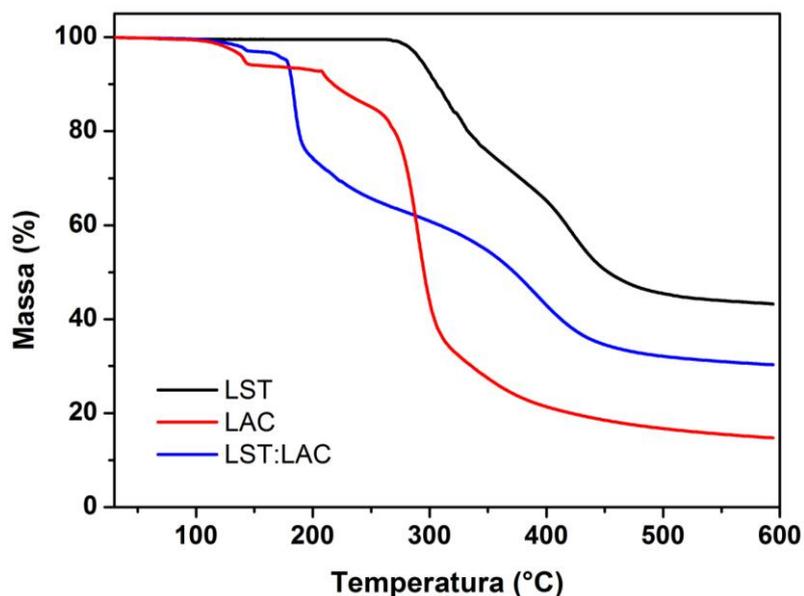


Figura 22 - Curvas TG de LST, LAC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva TG da mistura binária LST:LAC (Figura 22) mostrou decomposição térmica em várias etapas a partir de $93 \text{ }^\circ\text{C}$.

5.2.1.6. Estudo de compatibilidade entre losartano e hidroxietilcelulose (HEC)

O comportamento térmico da hidroxietilcelulose e da mistura binária LST:HEC na proporção 1:1 (m/m) são mostrados nas Figuras 23 e 24.

A curva DSC de hidroxietilcelulose (Figura 23) revela um evento endotérmico largo devido à perda de água adsorvida. Tal comportamento também foi observado por Maximiano e colaboradores (2011). A mistura binária LST:HEC (Figura 23) não apresentou o evento endotérmico correspondente à fusão de LST forma II, como pode ser observado na Figura 23. Este resultado sugere interação entre os componentes.

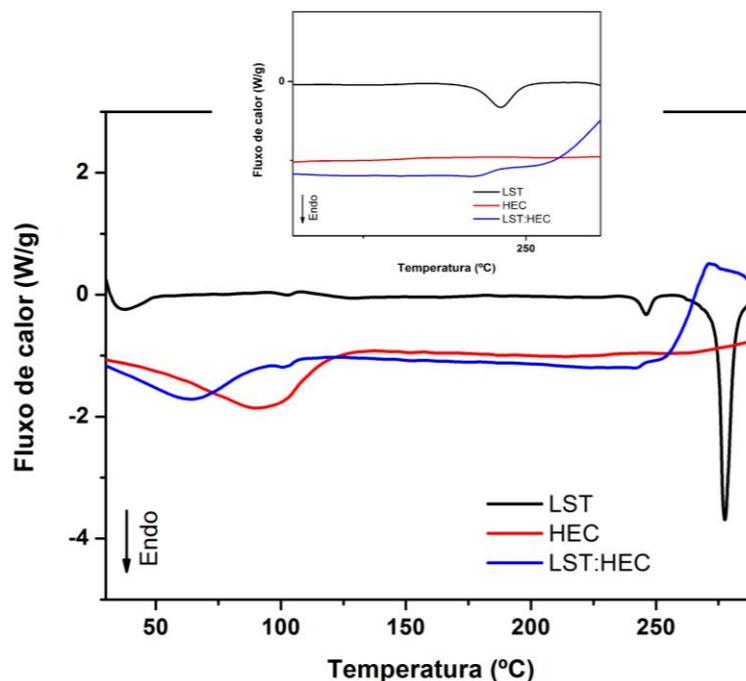


Figura 23 - Curvas DSC de LST, HEC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva TG de hidroxietilcelulose, apresentada na Figura 24, evidencia uma primeira perda de massa ($\Delta m = 10\%$) entre 30 e $90 \text{ }^\circ\text{C}$ devido à perda de água. A partir de $180 \text{ }^\circ\text{C}$ tem início perdas de massas significativas levando a um resíduo final de cerca de 20% . A curva TG da mistura binária (Figura 24) apresenta perdas de massa referente a HEC e LST e não fornece indicativo de interação entre os componentes por TG.

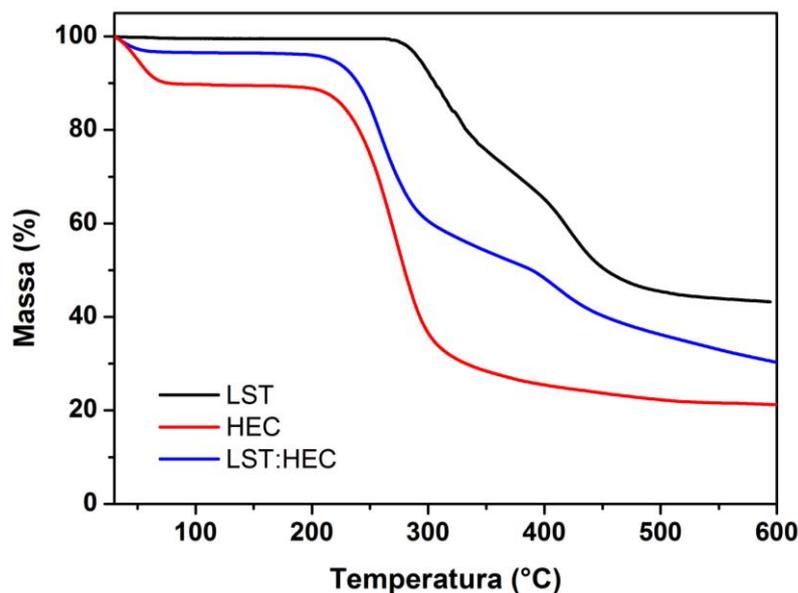


Figura 24 - Curvas TG de LST, HEC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

5.2.1.7. Estudo de compatibilidade entre losartano potássico e povidona (PD)

O comportamento térmico de povidona e da mistura binária LST:PD na proporção 1:1 (m/m) são mostrados nas Figuras 25 e 26.

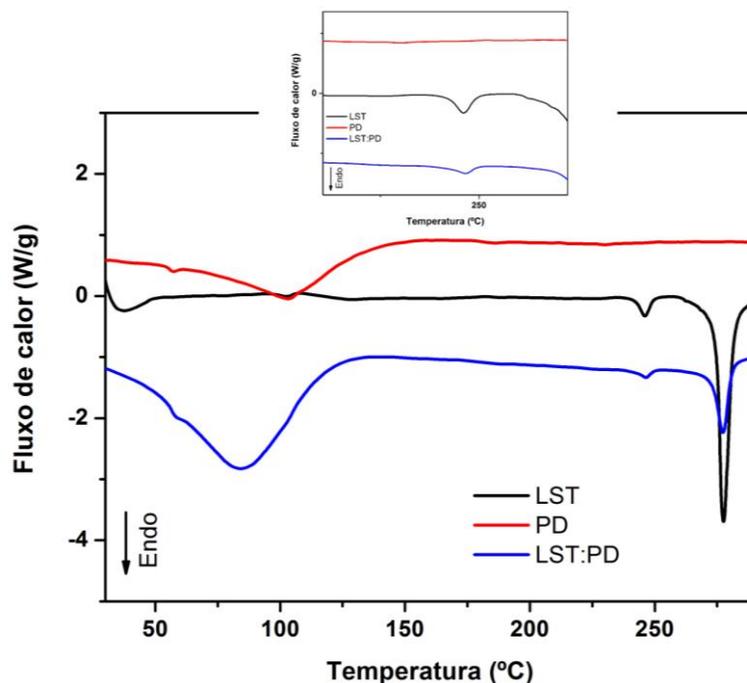


Figura 25 - Curvas DSC de LST, povidona e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva DSC da povidona (Figura 25) mostrou um comportamento típico de uma substância amorfa higroscópica apresentando um amplo evento endotérmico devido à perda de água (MARINI et al, 2003).

A curva DSC da mistura binária LST:PD, apresentada na Figura 25, mostrou um evento endotérmico na região entre 75 e 130 °C e, em sequência, os eventos de transição cristalina e fusão de losartano. A curva DSC da mistura binária não fornece evidências de interação entre povidona e losartano.

Relatos na literatura indicam interação de povidona com os fármacos estudados e redução da temperatura de início do evento analisado e alargamento do pico correspondente. Este comportamento, consequência do processo de maceração, foi escrito para fármacos, tais como, ibuproxam (MURA et al, 1998), piroxicam (STULZER et al, 2008), captopril (STULZER et al, 2008) e olanzapina (PERES-FILHO et al, 2010), mas não necessariamente

indica incompatibilidade farmacêutica entre povidona e estes fármacos (STULZER et al, 2008).

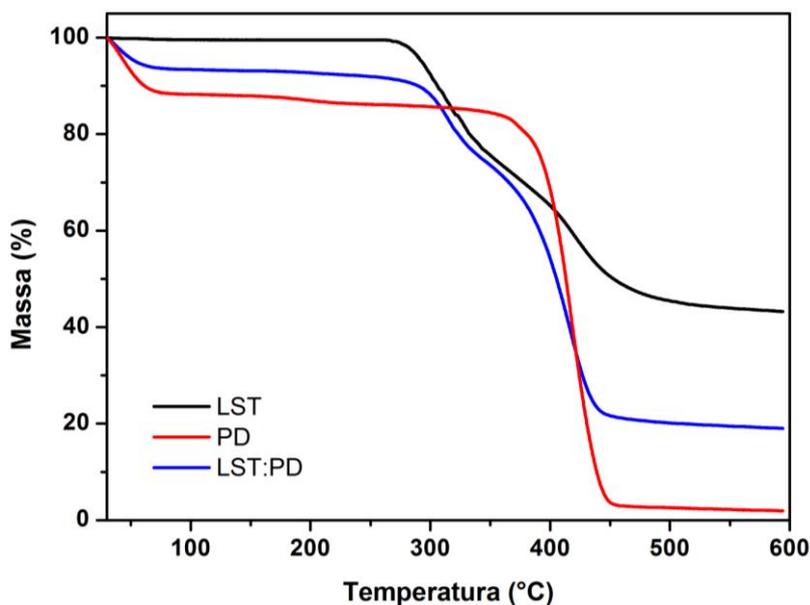


Figura 26 - Curvas TG de LST, PD e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva TG da mistura (Figura 26) não fornece evidência de interação entre LST e povidona.

5.2.1.8. Estudo de compatibilidade entre losartano e celulose microcristalina (CM)

O comportamento térmico da celulose microcristalina (CM) e da mistura binária LST:CM na proporção 1:1 (m/m) são mostrados nas Figuras 27 e 28.

A curva DSC da celulose microcristalina (Figura 27) mostrou um evento endotérmico entre 35 e $160 \text{ }^\circ\text{C}$ - referente à desidratação -, mantendo-se termodinamicamente estável a partir desta temperatura. Segundo Robusti (2001), a celulose microcristalina mostra um evento endotérmico em 110°C - referente à desidratação -, seguido de evento endotérmico em 342°C característico de fusão e eventos exotérmicos em 359 e 382°C , referentes à decomposição térmica da substância. Vermal e Garg (2004) reportaram que a celulose microcristalina é termicamente estável no intervalo de 25 - 300°C .

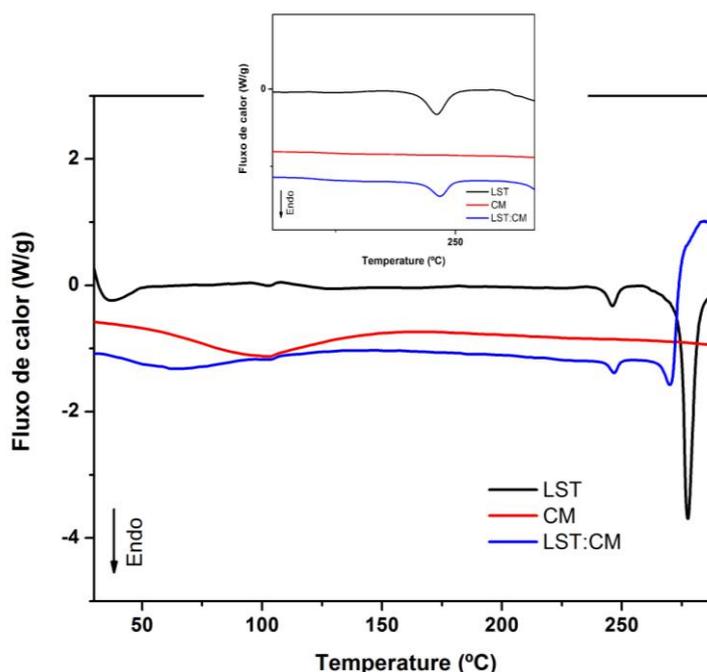


Figura 27 - Curvas DSC de LST, CM e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva DSC da mistura binária LST:CM (Figura 27) apresentou evento endotérmico entre 33 e 135 °C referente a desidratação, seguido de evento endotérmico entre 238 e 251 °C relativo a transição cristalina de LST e a partir de 265 °C apresenta um evento endotérmico seguido de outro exotérmico referente à fusão-decomposição de LST. A sobreposição das curvas DSC da LST, CM e da mistura binária LST:CM permite identificar sobreposição das curvas e não houve deslocamento do evento térmico correspondente à transição LST, sugerindo que não ocorre interação entre o fármaco e o excipiente.

A curva TG da celulose microcristalina, apresentada na Figura 28, apresentou uma primeira perda de massa entre 30 e 90 °C ($\Delta m = 5,8\%$) que corresponde à desidratação do material. A partir de 233 °C iniciou-se um processo de decomposição. A curva TG da mistura binária (Figura 28) apresentou uma perda de massa entre 30,0 e 90,0 °C ($\Delta m = 3,0 \%$) e duas perdas de perda de massa mais acentuadas entre 250,0 e 550,0 °C ($\Delta m = 92,0 \%$).

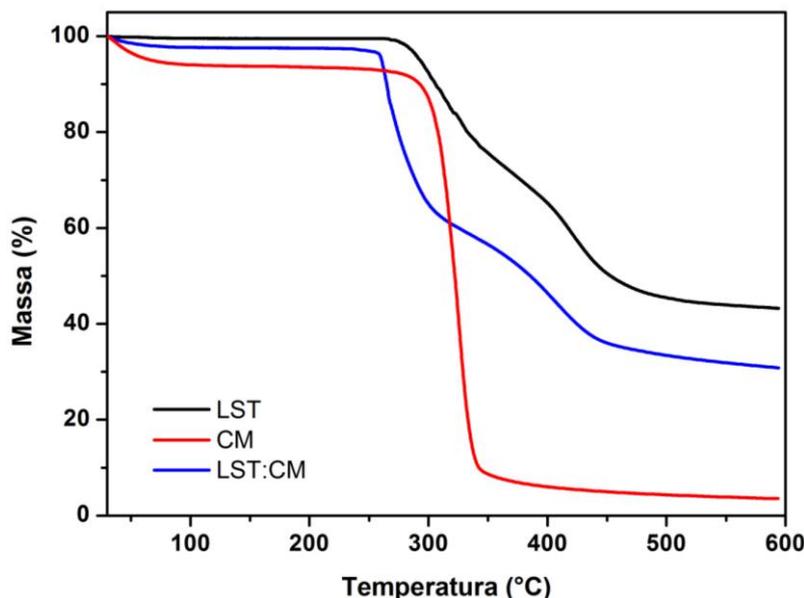


Figura 28 -. Curvas TG de LST, CM e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

5.2.1.9. Estudo de compatibilidade entre losartano e estearato de magnésio (EM)

O comportamento térmico do estearato de magnésio e da mistura binária LST:EM na proporção 1:1 (m/m) são mostrados nas Figuras 29 e 30.

A curva de DSC (Figura 29) do estearato de magnésio mostra uma sequência de eventos entre 50° e 110°C referente a várias etapas de desidratação devido à liberação de pequena quantidade de água de superfície e estrutural.

A curva DSC do EM (Figura 29) apresenta ainda, um evento endotérmico entre $111,3$ e $142,6^\circ \text{C}$ referente à fusão do estearato de magnésio e do palmitato de magnésio (muitas vezes presente como impureza em lotes comerciais de estearato de magnésio). Outro evento endotérmico é observado entre 200°C e 211°C , supostamente derivado das impurezas do palmitato ou possíveis pseudopolimorfos de estearato de magnésio e palmitato de magnésio. Pode-se observar, na Figura 30, que a decomposição da amostra começa cerca de 290°C e até 472°C , $86,3\%$ de massa da amostra é perdida.

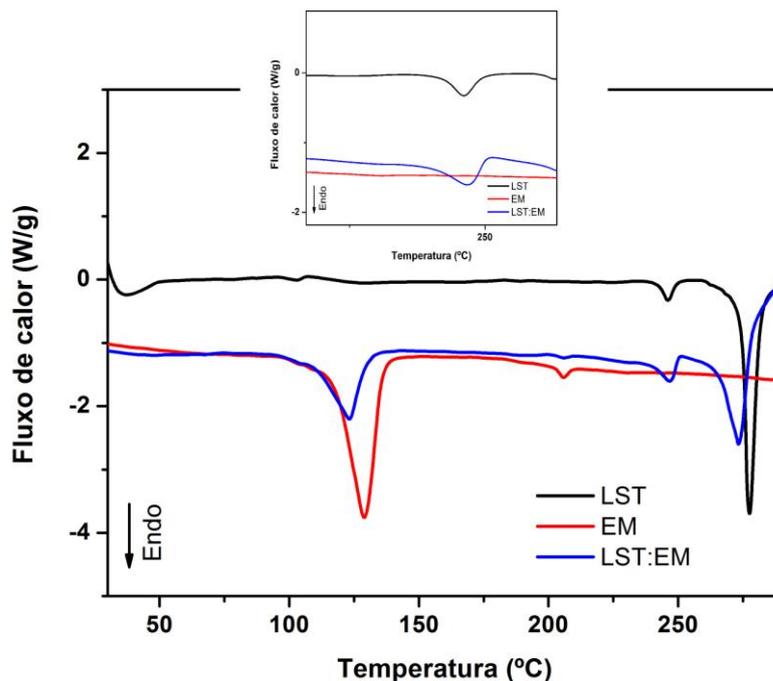


Figura 29 - Curvas DSC de LST, estearato de magnésio e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

Segundo Robusti (2001) o estearato de magnésio mostra eventos endotérmicos em 81 e 110 $^\circ\text{C}$, referente á desidratação do material; o mesmo é termicamente estável entre 130 e 300 $^\circ\text{C}$, porém, acima dessa temperatura - entre 300 e 465 $^\circ\text{C}$ - exibe um pico endotérmico, devido à decomposição térmica. Miller e York (1985) sugerem picos endotérmicos entre 90 e 132 $^\circ\text{C}$, referentes à fusão do estearato de magnésio.

A curva DSC da mistura binária LST:EM (Figura 29) mostrou eventos endotérmicos entre 40 e 105 $^\circ\text{C}$ referente a desidratação do material seguido de evento endotérmico entre 107 $^\circ\text{C}$ e 140 $^\circ\text{C}$ referente à fusão do estearato de magnésio e do palmitato de magnésio. Um terceiro evento observado entre 237,9 $^\circ\text{C}$ e 251,3 $^\circ\text{C}$ ($T_{\text{onset}} = 239,7 \text{ }^\circ\text{C}$) apresentou entalpia de $\Delta H = 13,8 \text{ J g}^{-1}$ referente à transição cristalina de LST e é um indicativo de interação entre LST e EM.

A curva TG do estearato de magnésio (Figura 30) mostrou desidratação do excipiente (água ligada) entre 30 e 100 $^\circ\text{C}$ ($\Delta m = 2,7 \%$), seguido de etapas de decomposição térmica entre 262 e 478 $^\circ\text{C}$ ($\Delta m = 84,5 \%$). Os resultados são concordantes com aqueles observados por Araújo e colaboradores (2003). A curva TG da mistura binária LST:EM (Figura 30) mostrou decomposição térmica em várias etapas a partir de 245 $^\circ\text{C}$.

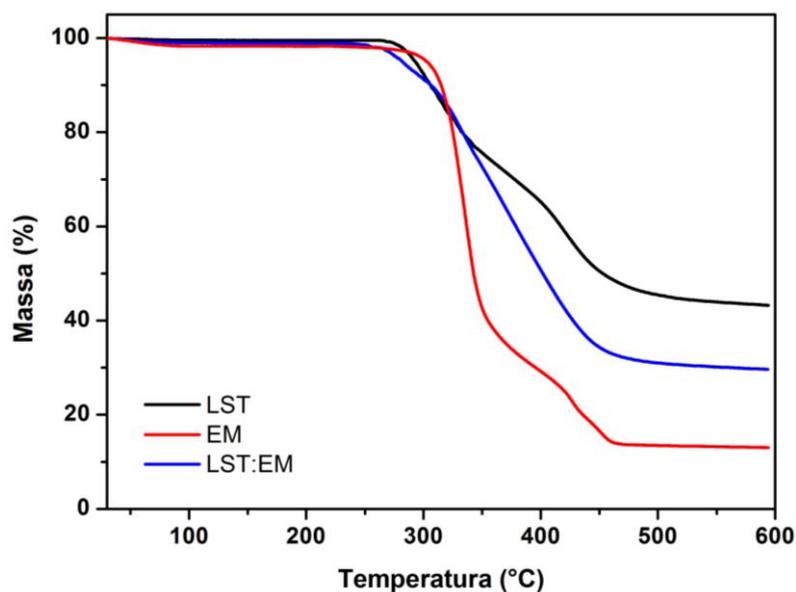


Figura 30 - Curvas DSC de LST, estearato de magnésio e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

5.2.1.10. Estudo de compatibilidade entre losartano e hidroxipropilcelulose (HPC)

O comportamento térmico do HPC e da mistura binária LST:HPC na proporção 1:1 (m/m) são mostrados nas Figuras 31 e 32.

A curva DSC de HPC (Figura 31) apresentou um amplo pico de desidratação entre 60 e 187 °C e permanece praticamente estável após este evento até a temperatura estudada. A curva DSC da mistura binária (Figura 31) apresentou um pico referente à desidratação entre 37 e 116 °C e em seguida um evento endotérmico entre 259 e 280 °C relativo à transição cristalina de LST. Este último evento apresentou deslocamento para uma temperatura mais elevada quando comparado com a curva de LST puro evidenciando algum tipo de interação entre estes compostos.

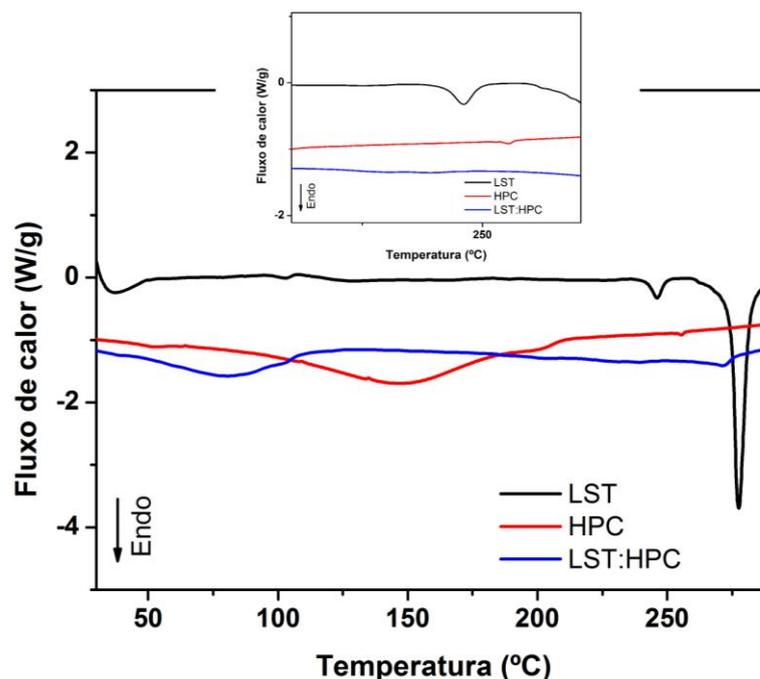


Figura 31 - Curvas DSC de LST, HPC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva TG de HPC (Figura 32) apresenta uma perda de massa inicial de cerca de 3 % entre 30 e $100 \text{ }^\circ\text{C}$ referente à desidratação e é seguida de um processo de decomposição que tem início em cerca de $200 \text{ }^\circ\text{C}$ gerando um resíduo final com massa de cerca de 6 %.

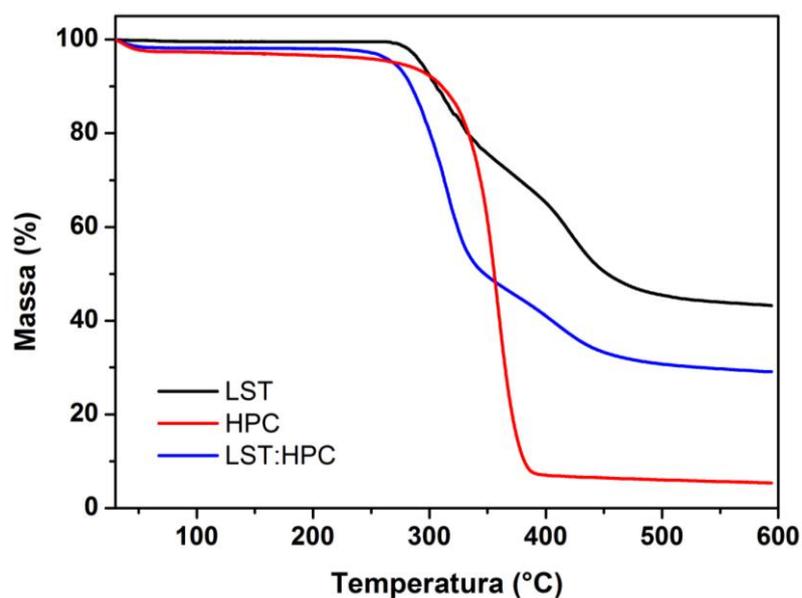


Figura 32 - Curvas TG de LST, HPC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva TG da mistura binária LST:HPC (Figura 32) mostrou uma primeira perda de massa de cerca de 3 % entre 30 e 70 °C e, em sequência, perdas de massa que resultam em um resíduo de cerca de 6% de massa.

5.2.1.11. Estudo de compatibilidade entre losartano e carboximetilcelulose (CMC)

O comportamento térmico do CMC e da mistura binária LST:CMC na proporção 1:1 (m/m) são mostrados nas Figuras 33 e 34.

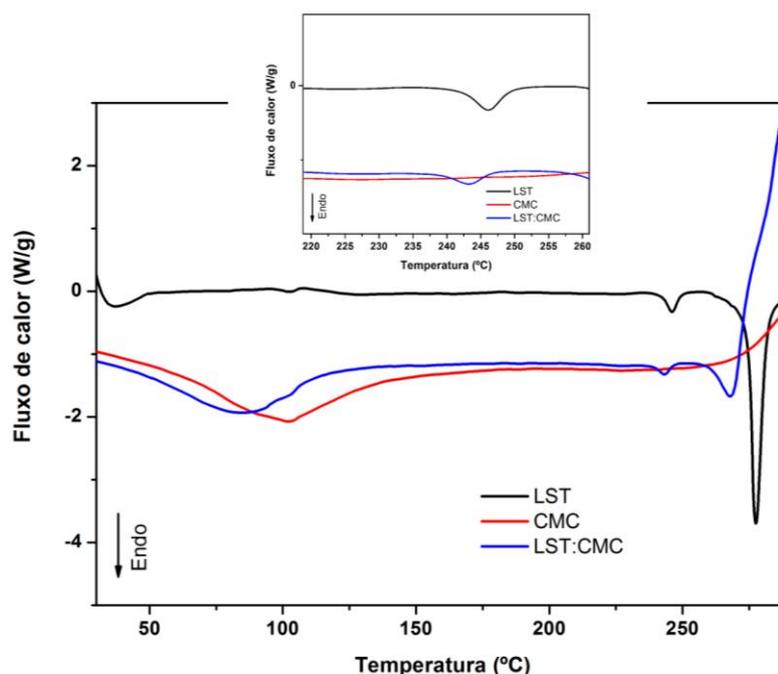


Figura 33 - Curvas DSC de LST, CMC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

Pode-se observar, na Figura 33, que a curva de DSC de carboximetilcelulose apresentou um amplo evento endotérmico entre 30 e 170 °C referente à desidratação do material e a partir de cerca de 250 °C tem início um evento exotérmico. Na mistura binária LST:CMC (Figura 33) têm-se também um amplo evento endotérmico entre 30 e 140 °C referente à desidratação que é seguido de dois eventos endotérmicos referentes à transição cristalina de LST e fusão da forma II de LST que é seguido de um evento exotérmico de decomposição. A curva DSC da mistura não apresentou alterações quando comparado com a curva de LST puro e isto indica que não houve interação entre os componentes.

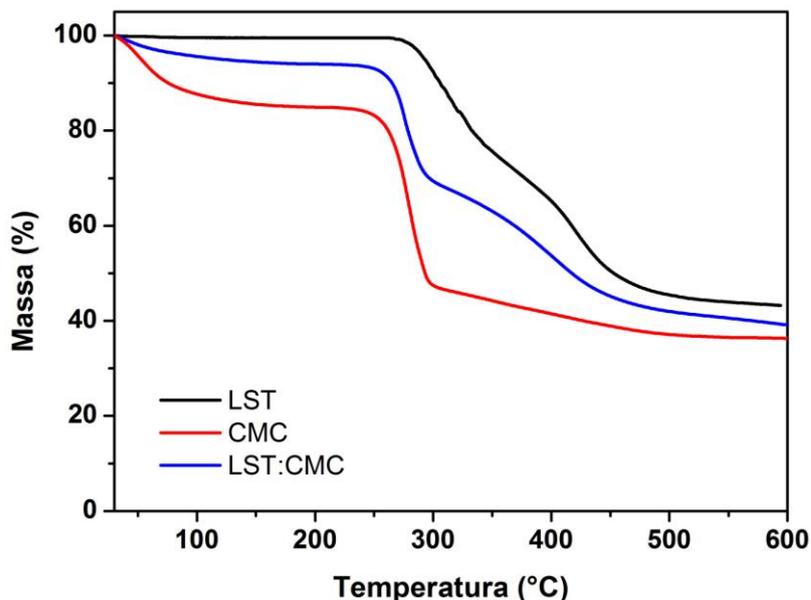


Figura 34 - Curvas TG de LST, CMC e da mistura binária obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A curva TG de carboximetilcelulose, apresentada na Figura 34, apresenta um perda de massa de cerca de 15 % entre 30 e 170 °C referente à desidratação. A partir de 230 °C apresenta perdas de massa significativas referente à decomposição em etapas. A curva TG da mistura binária LST:CMC (Figura 34) apresenta um perda de massa entre 30 e 180 °C ($\Delta m = 6 \%$) referente à perda de água e a partir de cerca de 230 °C têm início perdas de massa consecutivas relativas à decomposição.

5.2.2. Estudo de compatibilidade entre losartano e excipientes farmacêuticos empregando difração de raios X

A difração de raios X é a técnica de escolha na identificação de produtos cristalinos, sendo que numa mistura de pó cada fase cristalina produz o seu padrão independente dos outros componentes da mistura sem a necessidade de separar o ingrediente ativo dos excipientes (PHADNIS; CAVATUR; SURYANARAYANAN, 1997). Várias estratégias de identificação de compostos em misturas podem ser empregadas, sendo que a dificuldade de identificação aumenta progressivamente com a elevação do número de fases cristalinas presentes na amostra.

O estudo de compatibilidade entre losartano e excipientes empregando a técnica de difração de raios X em pó não indicou interação entre os componentes capaz de modificar a forma cristalina de losartano potássico em quase todas as misturas binárias, exceto a mistura com o excipiente talco. Ou seja, LST se manteve na forma polimórfica I, exceto quando misturado ao talco, na presença dos excipientes analisados.

O comportamento de cada excipiente analisado e das respectivas misturas binárias com LST é discutido a seguir.

5.2.2.1. Estudo de compatibilidade entre losartano e amido

Os difratogramas de raios X de losartano potássico, amido e mistura binária LST:Amido estão representados na Figura 35.

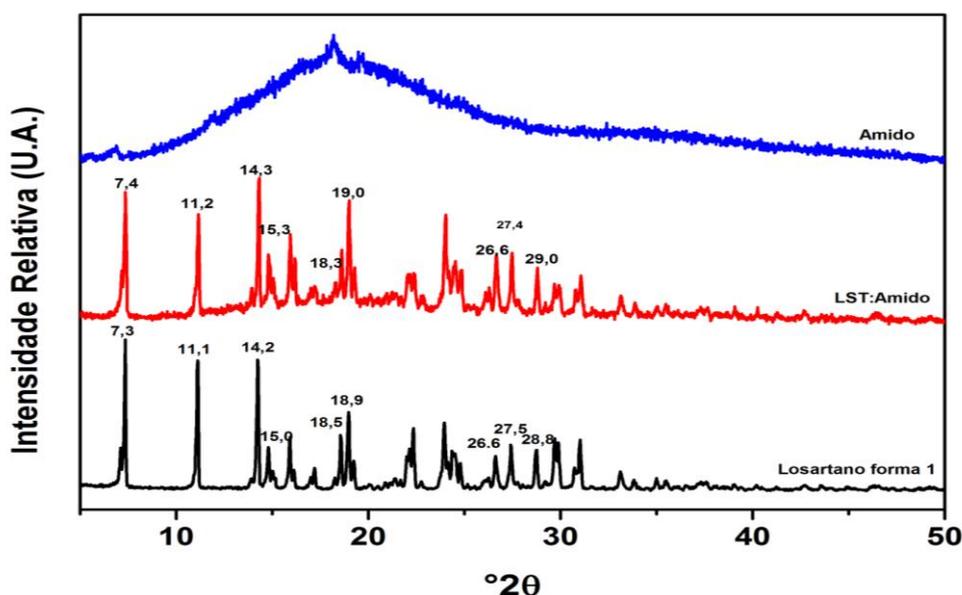


Figura 35 - Difratograma de raios X de losartano potássico, amido e da mistura binária LST:AMD.

Fonte: Do autor.

O difratograma do amido (Figura 35) apresenta uma estrutura amorfa com halos amorfos entre 8,0 e 29,0° (2θ). Segundo Wang e colaboradores (2009) no núcleo do grânulo do amido ocorre crescimento dos anéis amorfos, enquanto no exterior dos grânulos há crescimento de anéis semi-cristalinos. No difratograma da mistura binária LST:Amido, foram observadas reflexões intensas nas posições 7,4°, 11,2°, 14,3°, 15,3°, 18,3°, 19,0°, 26,6°, 27,4° e 29,0° (2θ).

5.2.2.2. Estudo de compatibilidade entre losartano e polivinilpirrolidona (PVP)

Os difratogramas de raios X de losartano potássico, polivinilpirrolidona (PVP) e mistura binária LST:PVP estão representados na Figura 36.

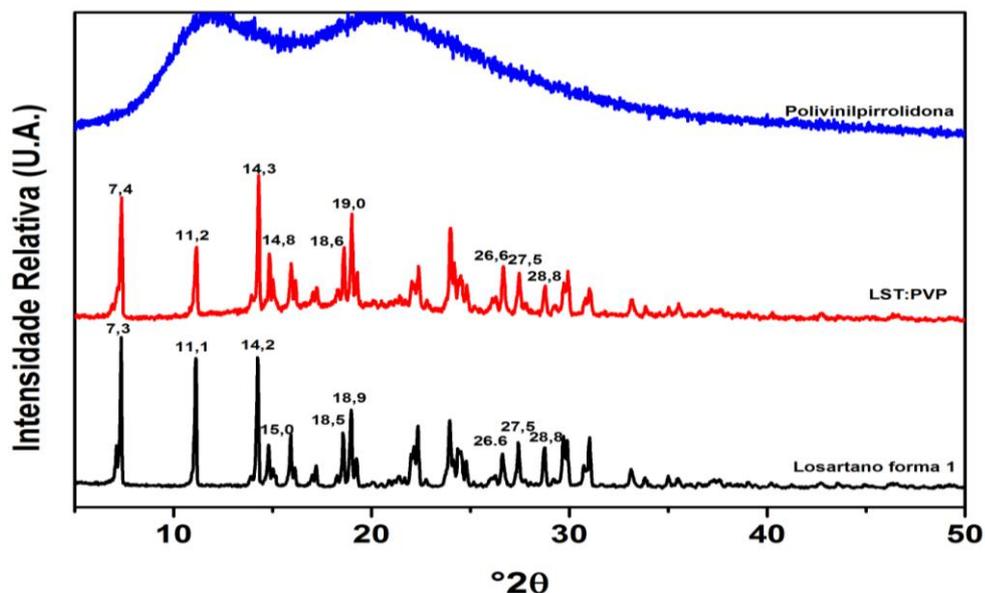


Figura 36 - Difratograma de raios X de losartano potássico, PVP e da mistura binária LST:PVP.

Fonte: Do autor.

O difratograma de raios X do PVP (Figura 36) apresentou dois halos amorfos entre 5° e 34° (2θ). Segundo Wiria e colaboradores (2008), o PVP apresenta estruturas amorfas, com dois halos amorfos entre a região de 10° e 20° (2θ). Não foram observadas mudanças significativas no difratograma da mistura.

5.2.2.3. Estudo de compatibilidade entre losartano e croscarmelose sódica (CS)

Os difratogramas de raios X de losartano potássico, croscarmelose sódica (CS) e mistura binária LST:CS estão representados na Figura 37.

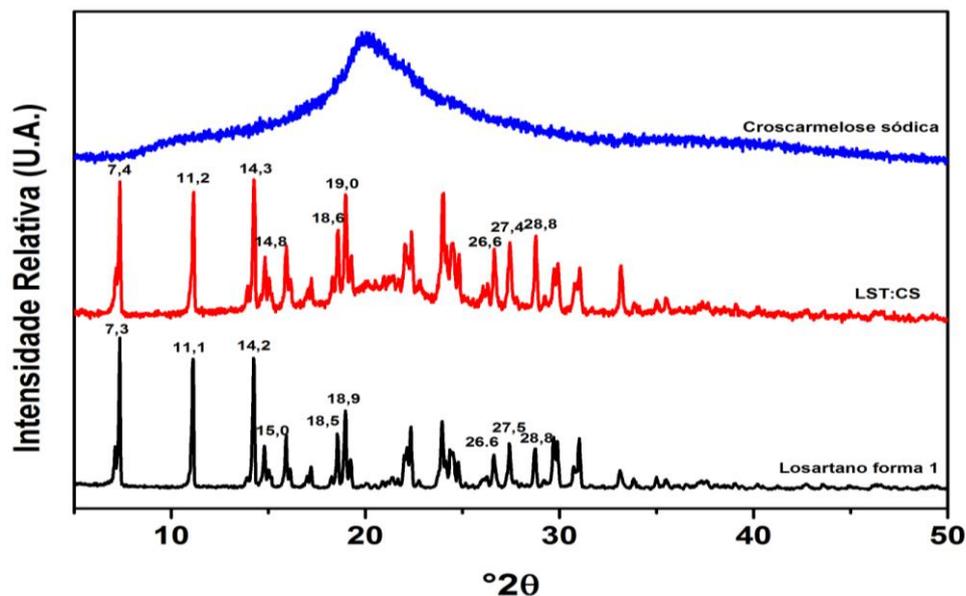


Figura 37 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, CS e da mistura binária LST:CS.

Fonte: Do autor.

O difratograma da croscarmelose sódica apresenta uma estrutura amorfa com halo amorfo entre a posição de 15° e 26° (2θ). O difratograma da mistura binária LST:CS mostrou reflexões intensas em $7,4^\circ$, $11,2^\circ$, $14,3^\circ$, $14,8^\circ$, $18,6^\circ$, $19,0^\circ$, $26,6^\circ$, $27,4^\circ$ e $28,8^\circ$ (2θ), característicos de LST.

5.2.2.4. Estudo de compatibilidade entre losartano e talco

Os difratogramas de raios X de losartano potássico, talco e mistura binária LST:Talco estão representados na Figura 38.

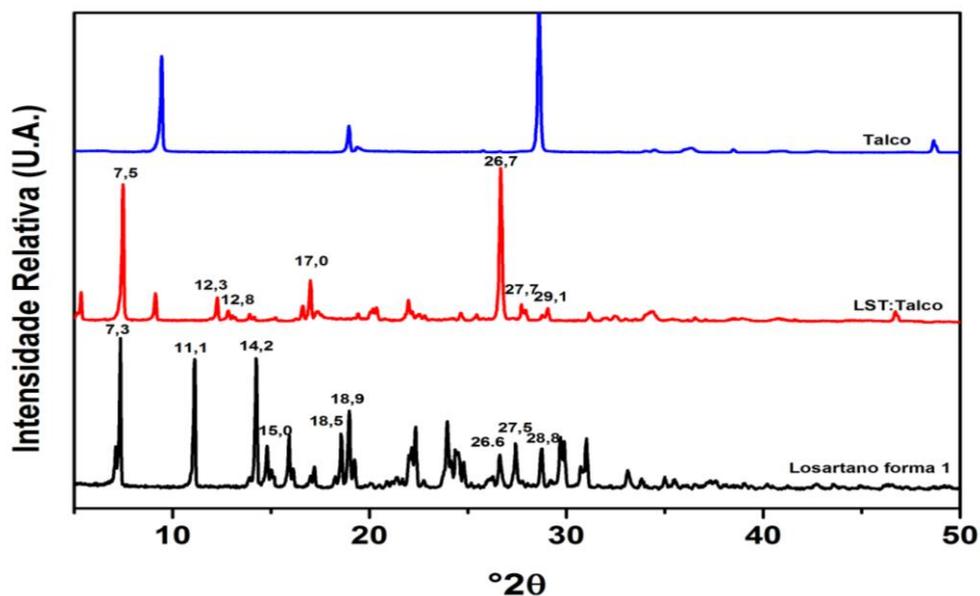


Figura 38 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, talco e da mistura binária LST:Talco.

Fonte: Do autor.

O difratograma do talco (Figura 38) apresentou picos de maior intensidade em $9,4^\circ$, $19,0^\circ$, $28,6^\circ$ e $48,7^\circ$ (2θ). O difratograma da mistura binária LST:Talco apresentou picos que não se sobrepõem as reflexões do losartano forma I nem do talco puro, evidenciando algum tipo de interação entre estes componentes.

5.2.2.5. Estudo de compatibilidade entre losartano e lactose monohidratada (LAC)

Os difratogramas de raios X de losartano potássico, lactose monohidratada (LAC) e mistura binária LST:LAC estão representados na Figura 39.

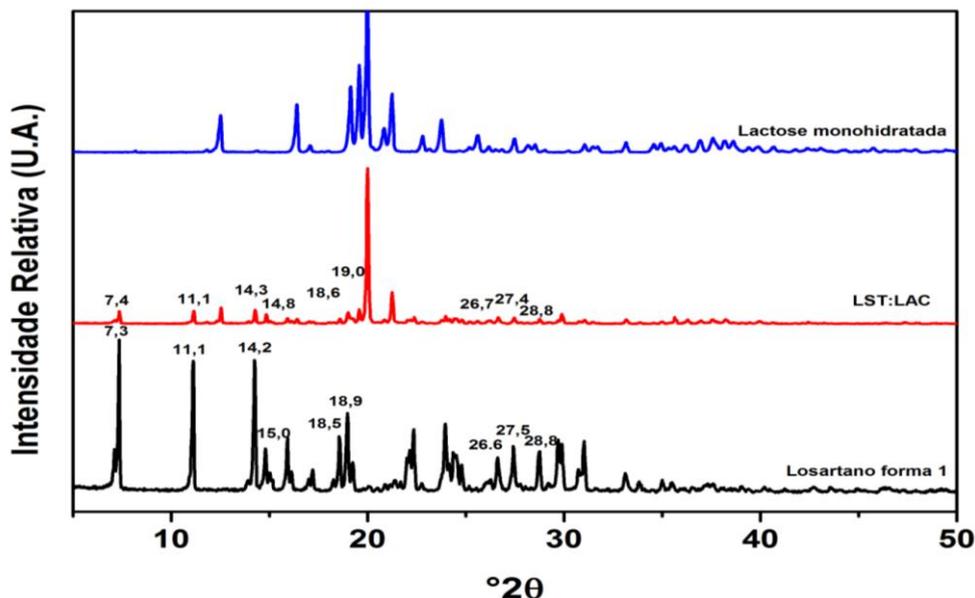


Figura 39 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, lactose monohidratada e da mistura binária LST:LAC.

Fonte: Do autor.

O difratograma da lactose monohidratada (Figura 39) apresenta picos de maior intensidade em $12,5^\circ$, $16,4^\circ$, $19,1^\circ$, $19,6^\circ$, $20,0^\circ$, $21,3^\circ$ e $23,8^\circ$ (2θ). Segundo Haque e Ross (2005) a lactose apresenta dois isômeros diferenciados pela orientação da hidroxila no grupo do carbono da glicose, e a razão destes isômeros na mistura é normalmente de 60% da β -lactose e 40% da α -lactose. O produto apresenta uma matriz amorfa de 15-20% do seu peso. Os ângulos (2θ) característicos da α -lactose monohidratada estão localizados na região de $12,5^\circ$, $16,4^\circ$ e $20,0^\circ$, enquanto os picos de difração de maior intensidade estão localizados na região de $10,5^\circ$, $20,1^\circ$, $20,9^\circ$, $21,0^\circ$ (2θ) para a β -lactose anidra. Na razão 5:3 - α -lactose anidro: β -lactose anidro - os ângulos de difração estão na região de $19,1^\circ$, $20,1^\circ$, $20,0^\circ$ (2θ), enquanto na proporção 4:1 dos produtos anidros, o pico de maior intensidade está na região de $19,5^\circ$ (2θ).

O difratograma da mistura binária LST:LAC mostrou picos em $7,4^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $14,8^\circ$, $18,6^\circ$, $19,0^\circ$, $26,7^\circ$, $27,4^\circ$ e $28,8^\circ$ (2θ) característicos do LST e picos em $12,2^\circ$, $15,5^\circ$, $16,8^\circ$, $19,6^\circ$, $25,2^\circ$ e $27,4^\circ$, característicos da lactose.

5.2.2.6. Estudo de compatibilidade entre losartano e hidroxietilcelulose (HEC)

Os difratogramas de raios X de losartano potássico, hidroxietilcelulose (HEC) e mistura binária LST:HEC estão representados na Figura 40.

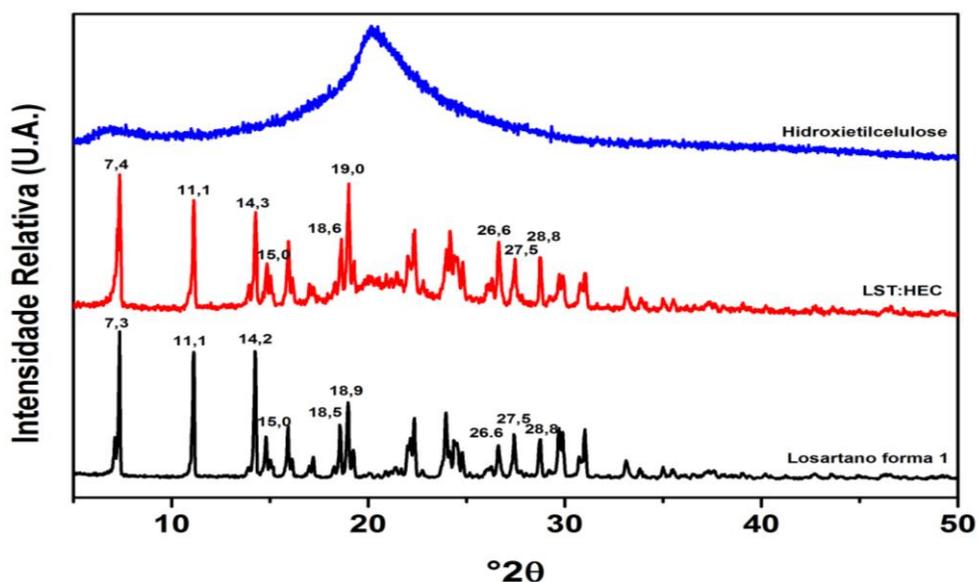


Figura 40 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, hidroxietilcelulose e da mistura binária LST:HEC

Fonte: Do autor.

O difratograma do excipiente HEC (Figura 40) apresentou dois halos amorfos entre $5,4^\circ$ a $29,0^\circ$ (2θ). O difratograma da mistura binária LST:HPC mostrou reflexões intensas nas posições de $7,4^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $18,6^\circ$, $19,0^\circ$, $26,6^\circ$, $27,5^\circ$ e $28,8^\circ$ (2θ), característicos de LST, evidenciando que o excipiente não altera a cristalinidade do fármaco.

5.2.2.7. Estudo de compatibilidade entre losartano e povidona (PD)

Os difratogramas de raios X de losartano potássico, povidona (PD) e mistura binária LST:PD estão representados na Figura 41.

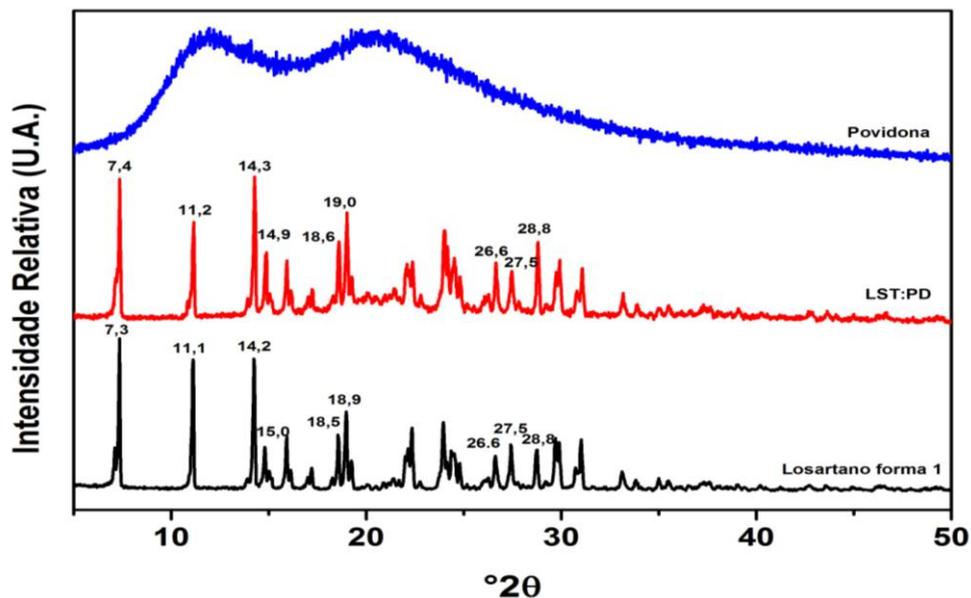


Figura 41 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, povidona e da mistura binária LST:PD.

Fonte: Do autor.

Povidona é uma substância amorfa e apresenta dois halos amorfos entre 7,2° a 30,0° (2θ). O difratograma da mistura binária LST:PD mostrou reflexões intensas nas posições de 7,4°, 11,2°, 14,3°, 14,9°, 18,6°, 19,0°, 26,6°, 27,5° e 28,8° (2θ), característicos de LST, evidenciando que o excipiente não altera a forma cristalina do fármaco.

5.2.2.8. Estudo de compatibilidade entre losartano e celulose microcristalina (CM)

Os difratogramas de raios X de losartano potássico, celulose microcristalina (CM) e mistura binária LST:CM estão representados na Figura 42.

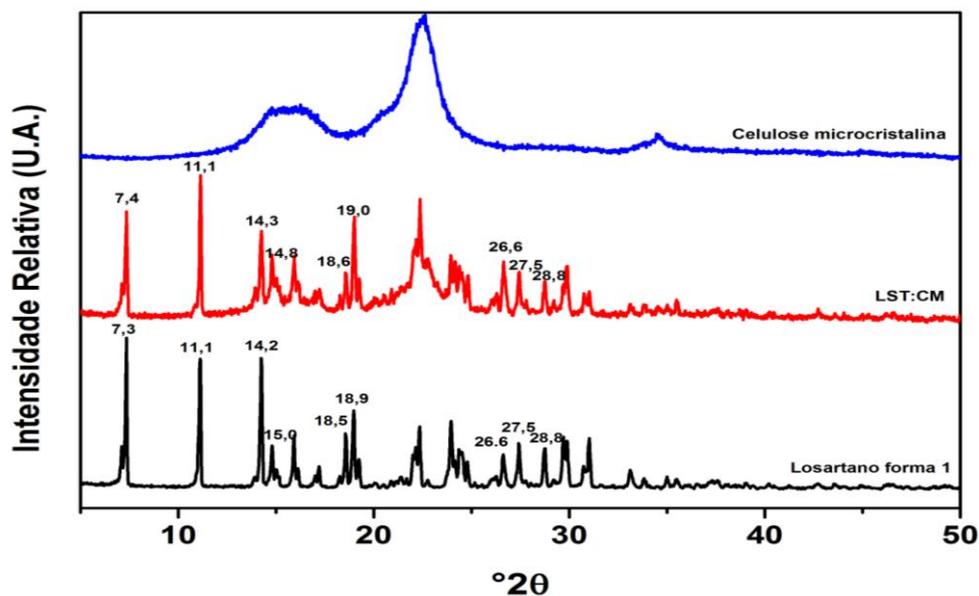


Figura 42 - Difratograma de raios X de losartano potássico, celulose microcristalina e da mistura binária LST:CM.

Fonte: Do autor.

O difratograma da celulose microcristalina apresenta uma estrutura amorfa com dois halos amorfos entre 13 e 25° (2θ) e outro menor entre 33 e 36° (2θ). Segundo Phadnis e colaboradores (1997), a celulose microcristalina apresenta estrutura amorfa e um halo amorfo amplo na posição de 18° e 25° (2θ).

A mistura binária apresentou todos os picos característicos de losartano potássico na forma I indicando que não houve alteração da forma cristalina de LST.

5.2.2.9. Estudo de compatibilidade entre losartano e estearato de magnésio (EM)

Os difratogramas de raios X de losartano potássico, estearato de magnésio (EM) e mistura binária LST:EM estão representados na Figura 43.

O difratograma do estearato de magnésio mostrou halos amorfos em 5,48°, 9,2°, 21,6°. A estrutura cristalina do estearato de magnésio foi estudada por Rajala e Laine (2007). O produto apresentou-se amorfo, no entanto apresentou cristalinidade próximo a posição de 20° (2θ) caracterizado pela alta pureza do magnésio.

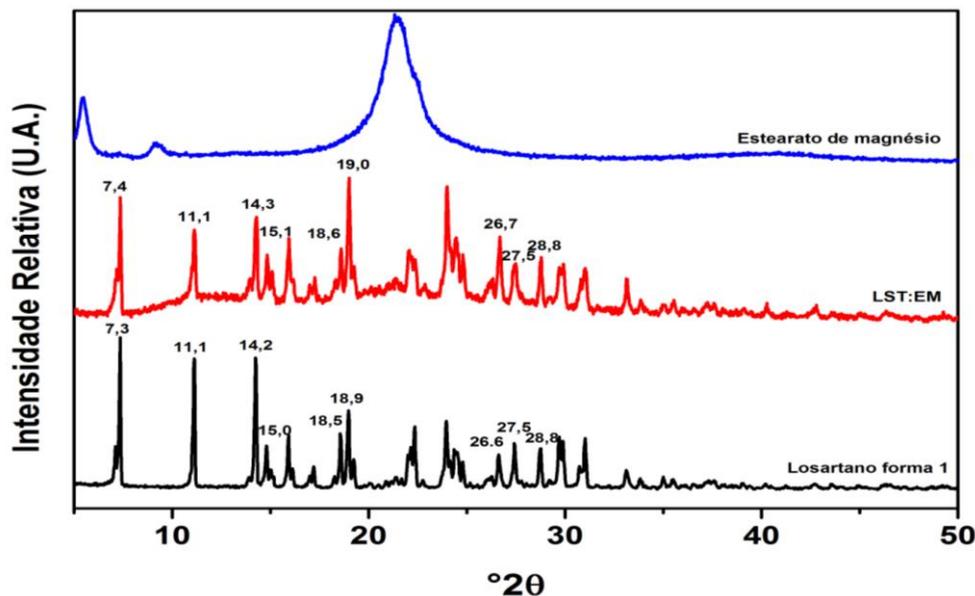


Figura 43 - Difratoograma de raios X de losartano potássico, estearato de magnésio e da mistura binária LST:EM

Fonte: Do autor.

Os picos de difração de raios X da mistura binária LST:EM sobrepõem ao difratograma do fármaco e do excipiente isoladamente.

5.2.2.10. Estudo de compatibilidade entre losartano e hidroxipropilcelulose (HPC)

Os difratogramas de raios X de losartano potássico, hidroxipropilcelulose (HPC) e mistura binária LST:HPC estão representados na Figura 44.

O HPC é uma substância amorfa e apresenta dois halos amorfos entre $5,2^\circ$ a $28,0^\circ$ (2θ). O difratograma da mistura binária LST:HPC (Figura 44) mostrou reflexões intensas nas posições de $7,4^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $14,8^\circ$, $18,5^\circ$, $18,8^\circ$, $26,6^\circ$, $27,4^\circ$ e $28,7^\circ$ (2θ), característicos de LST, evidenciando que o excipiente não altera a cristalinidade do fármaco.

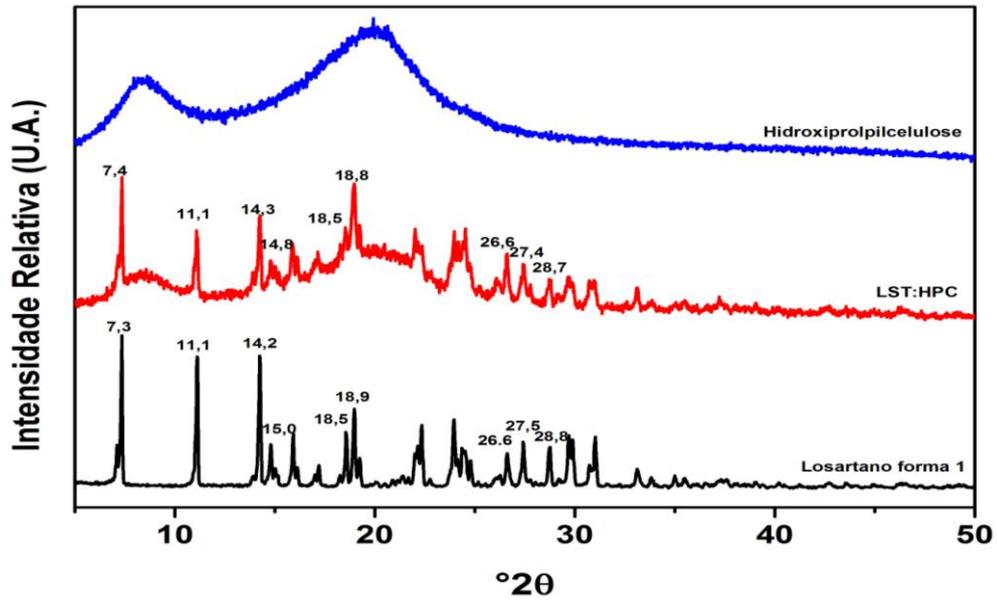


Figura 44 - Difratoformas de raios X de losartano potássico, HPC e da mistura binária LST:HPC.

Fonte: Do autor.

5.2.2.11. Estudo de compatibilidade entre losartano e carboximetilcelulose (CMC)

Os difratogramas de raios X de losartano potássico, carboximetilcelulose (CMC) e mistura binária LST:CMC estão representados na Figura 45.

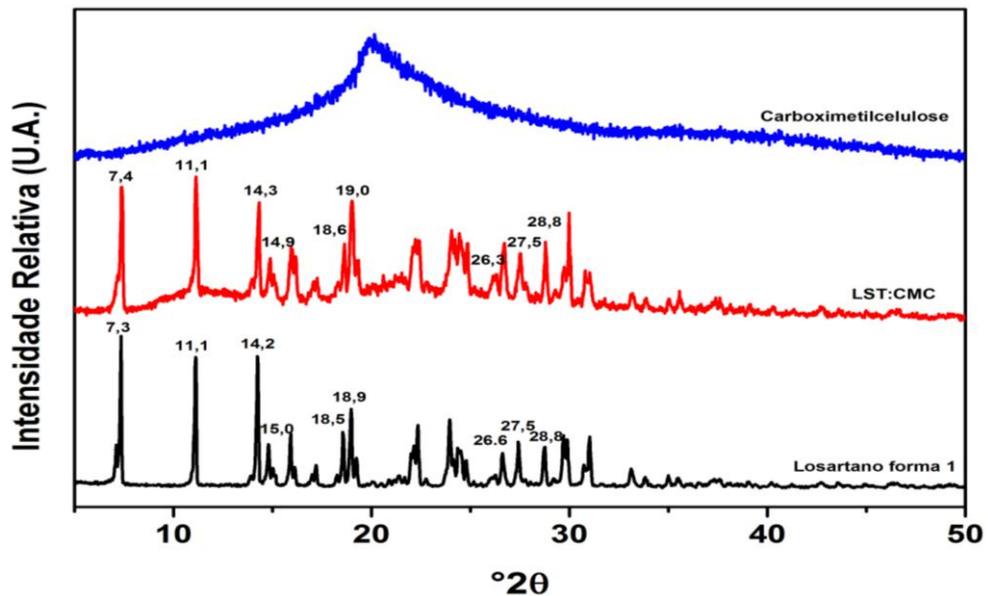


Figura 45 - Difratoformas de raios X de losartano potássico, CMC e da mistura binária LST:CMC.

Fonte: Do autor.

Carboximetilcelulose é uma substância amorfa e apresenta uma halo amorfo entre $8,0^\circ$ a $31,0^\circ$ (2θ). O difratograma da mistura binária LST:CMC mostrou reflexões intensas nas posições de $7,4^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $14,0^\circ$, $18,6^\circ$, $19,0^\circ$, $26,3^\circ$, $27,5^\circ$ e $28,8^\circ$ (2θ), característicos de LST, evidenciando que o excipiente não altera a cristalinidade do fármaco.

5.2.3. Estudo de compatibilidade entre losartano potássico e excipientes por Espectroscopia Raman

Análises por Espectroscopia Raman foram também conduzidas nas misturas binárias com o propósito de confirmar as possíveis interações sugeridas nas análises empregando análise térmica e difração de raios X.

As amostras foram analisadas no tempo inicial (Figura 46) e após serem submetidas a armazenamento em uma câmara de estabilidade (75 % U.R./40 °C) por uma semana (Figura 47) para maximizar a ocorrência e visualização de possíveis interações.

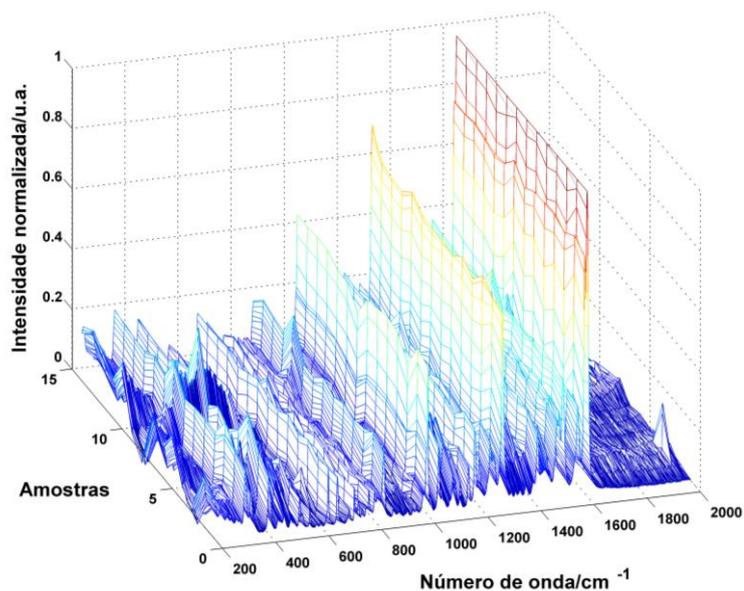


Figura 46 - Espectro das misturas binárias no tempo inicial.
Fonte: Do autor.

Não se podem observar mudanças significativas entre o espectro das misturas binárias do tempo inicial e as mesmas misturas após uma semana nas condições de estabilidade. Para avaliar grande quantidade de informações dos dados espectroscópicos e inferir sobre possíveis

modificações e interações nas amostras, métodos multivariados para redução de variáveis correlacionadas foram empregados.

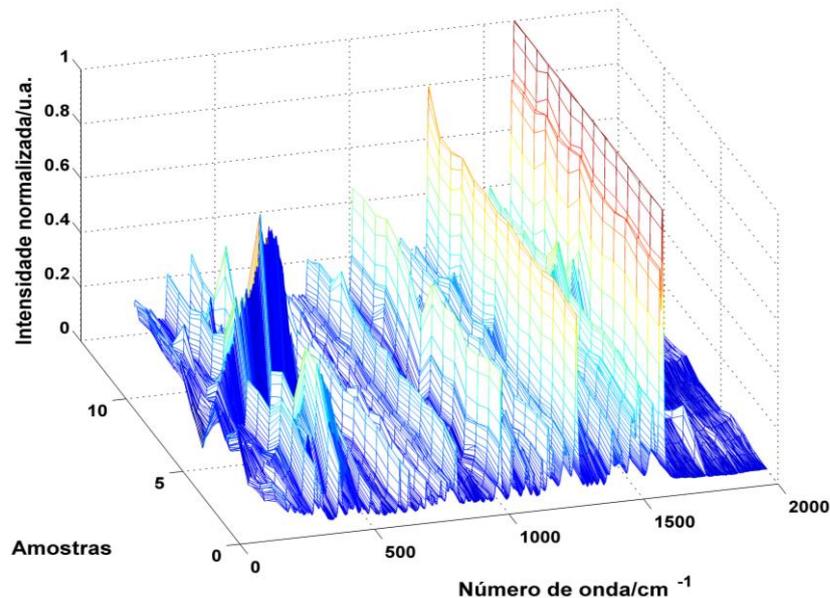


Figura 47 - Dados do espectro das misturas binárias após as amostras serem incubadas em câmara de estabilidade (75 % U.R./ 40 °C) por uma semana.

Fonte: Do autor.

Neste estudo, os dados espectrais obtidos foram analisados por Análise por Componentes Principais (PCA) e Cartas de Controle Multivariadas (Residuals and Hotelling). O modelo multivariado foi construído utilizando 3 PCs sendo capaz de explicar 90 % da variância de X e validação cruzada *leave-one-out*, empregando as amostras do tempo inicial. Um novo conjunto de amostras - amostras após armazenamento em uma câmara de estabilidade (75 % U.R./40 °C) por uma semana - foram inseridas no modelo desenvolvido e parâmetros estatísticos multivariados (Residuals and Hotelling) foram estabelecidos dentro dos dados, como mostra a Figura 48.

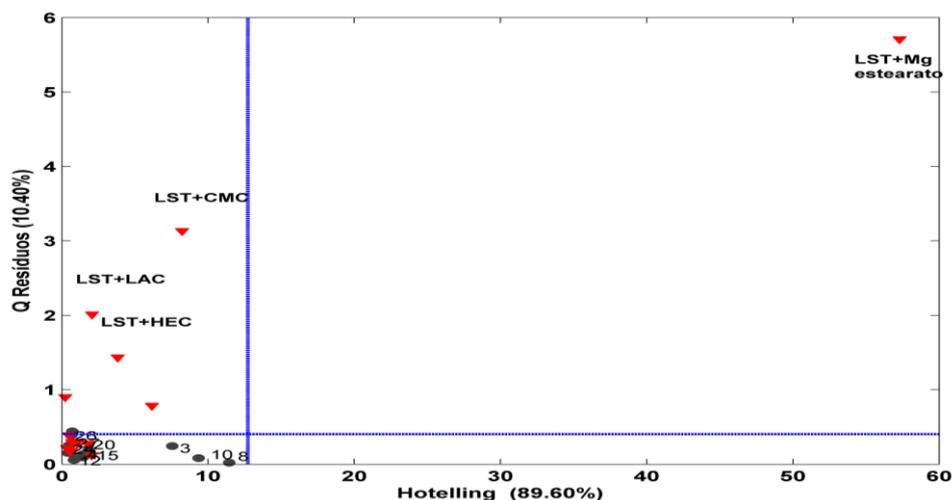


Figura 48 - Carta de controle multivariada dos dados de Raman.
Fonte: Do autor.

Pode-se observar na Figura 48 que as misturas binárias de losartano potássico com estearato de magnésio (LST:EM), carboximetilcelulose (LST:CMC), lactose monohidratada (LST:LAC) e com hidroxietilcelulose (LST:HEC) estão fora dos limites residuais calculados. Isto pode ser evidenciado pela diferença do espectro e indica possíveis incompatibilidades.

Neste estudo, apenas alguns dos indicativos de interação observados por DSC foram detectadas por espectroscopia Raman.

Segundo Halon e colaboradores (2000) cada tipo de molécula tem sua própria energia de vibração o espectro Raman de cada espécie consistirá de bandas deslocadas para cada uma das frequências vibracionais características daquela molécula. Em resumo, a espectroscopia Raman permite obter informações sobre a estrutura molecular e ligações químicas. Diante desta informação e das modificações ocorridas no espectro das misturas com os excipientes CMC, EM, HEC e LAC pode-se concluir que nestas misturas ocorreu algum tipo de interação química que promoveu a alteração do espectro Raman.

Segundo Matthews (1999), alterações químicas geram instabilidade farmacêutica que pode se manifestar através da diminuição do teor e formação de produtos de degradação com potencial tóxico. Estes fatores estão diretamente relacionados com a perda do efeito terapêutico e possíveis efeitos tóxicos (KOMMANABOYINA; RHODES, 1999).

Mamede e colaboradores (2006) avaliaram, por espectroscopia Raman, o comportamento de duas formulações farmacêuticas contendo o fármaco ácido acetilsalicílico à temperatura ambiente e do fármaco ácido acetilsalicílico puro à temperatura ambiente (25 °C) e após sofrer tratamento térmico a 200 e 300 °C. Os resultados demonstraram que o fármaco mantém sua integridade à temperatura ambiente. As amostras de ácido acetilsalicílico tratadas nas temperaturas de 200 e 300 °C confirmam sua decomposição devido a alterações

no espectro. O espectro Raman das formulações farmacêuticas estudadas não apresentou evidências de interações entre os componentes.

A Tabela 12 resume os resultados sobre a presença ou ausência de interação dos excipientes estudados quando combinados ao losartano potássico.

Tabela 12 - Misturas binárias que apresentaram (+) ou não (-) interação com losartano potássico pela análise por espectroscopia Raman.

Misturas Binárias	Interação
LST:EM	+
LST:HPC	-
LST:Talco	-
LST:LAC	+
LST:Amido	-
LST:CM	-
LST:HEC	+
LST:PD	-
LST:CMC	+
LST:PVP	-
LST:CS	-

Fonte: Do autor.

5.3. DESENVOLVIMENTO E ANÁLISE DOS COMPRIMIDOS

Os comprimidos produzidos apresentaram superfícies e bordas lisas (Figura 49), não sendo detectada nenhuma alteração visual. Não foi verificada a ocorrência do fenômeno de *capping*, que vem a ser o desprendimento da parte superior do comprimido, tão pouco o surgimento de rachaduras ou laminação, fenômenos frequentes na obtenção de comprimidos por compressão direta (AULTON, 2005)



Figura 49 - Comprimidos de losartano potássico forma I (esquerda) e forma II (direita).
Fonte: Do autor.

A determinação de peso médio (Tabela 12) demonstrou que os comprimidos LST I apresentaram peso médio de $312,4 \pm 2,9$ mg e os comprimidos LST II apresentaram peso médio de $308,5 \pm 2,4$ mg. O coeficiente de variação do peso médio dos comprimidos foi de 2,3 % e 0,8% para LST I e LST II, respectivamente. Os valores de peso médio das amostras atenderam aos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2010), onde formas farmacêuticas sólidas com peso nominal em até 300 mg podem variar em $\pm 7,5\%$.

Tabela 13. Determinação do peso médio dos comprimidos de LST forma I e II.

	LST I	LST II
Peso médio (mg)	$312,4 \pm 2,9$	$308,5 \pm 2,4$
Coefficiente de variação (C.V.)	2,3 %	0,8 %

Fonte: Do autor.

Os comprimidos apresentaram valor de dureza de 4 Kgf e se encontra dentro do especificado na Farmacopeia Brasileira (2010). Os resultados para a uniformidade estão de acordo com especificação, encontram-se dentro da variação de 85% a 115% e o desvio padrão é menor que 6,0.

Para avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos preparados, as amostras após o teste de dissolução, foram analisadas por espectrofotometria no UV. Para isto, o equipamento foi zerado antes de todas as análises utilizando água purificada como branco. Uma varredura espectral foi realizada utilizando padrão de losartano potássico e placebo. O placebo é uma mistura preparada com os excipientes na mesma proporção que foi empregada no preparo dos comprimidos. Pode-se observar (Figura 50) que o comprimento de onda que losartano potássico apresentou máxima absorção foi de 284 nm e que o placebo não tem absorção significativa neste comprimento de onda.

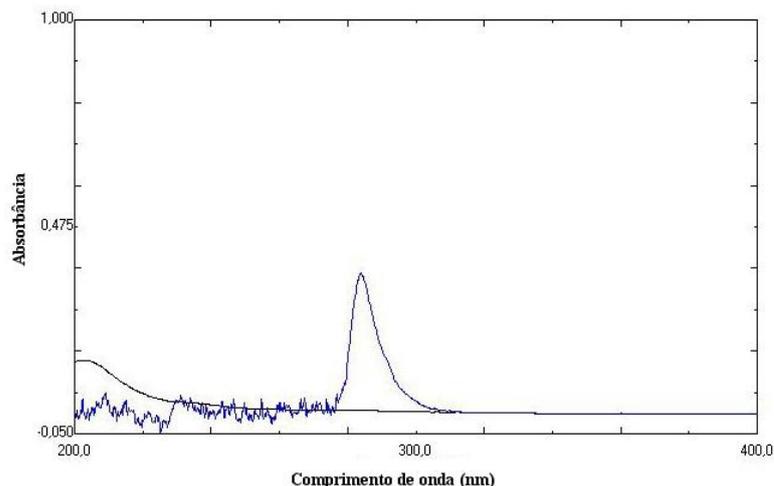


Figura 50 - Varredura espectral do placebo (preto) e de losartano potássico (azul).

Fonte: Do autor.

Os perfis de dissolução de cada formulação preparada foram analisados em espectrofotômetro a 284 nm e estão apresentados na Figura 51 e Tabela 14. Os resultados são expressos como percentual de losartano potássico dissolvido versus tempo em minutos.

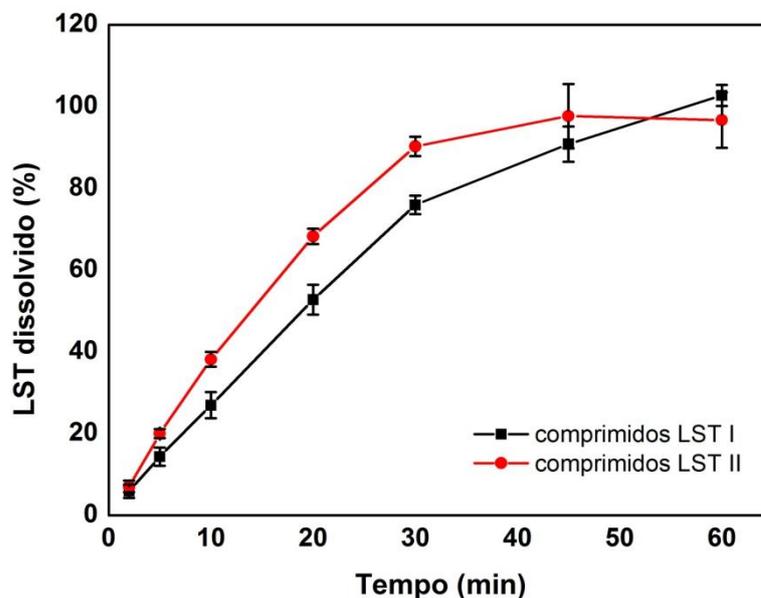


Figura 51 - Perfil de dissolução de comprimidos contendo 100 mg de losartano potássico forma I (preto) e forma II (vermelho). Amostras analisadas por espectrofotometria UV no comprimento de onda de 284 nm.

Fonte: Do autor.

A monografia para comprimidos de losartano potássico da Farmacopéia Americana estabelece que após 30 minutos, no mínimo, 75 % do fármaco se dissolva. Pode-se observar, na Tabela 14, que ambas as formulações atenderam a este critério.

Tabela 14 - Valores de dissolução dos comprimidos contendo diferentes polimorfos de LST.

Tempo (min)	Losartano potássico dissolvido (%)	
	LST I	LST II
2	5,89 ± 1,64	7,05 ± 1,42
5	14,33 ± 2,20	20,00 ± 1,16
10	26,93 ± 3,18	38,17 ± 1,85
20	52,78 ± 3,64	68,25 ± 1,87
30	75,93 ± 2,28	90,27 ± 2,37
45	90,84 ± 4,32	97,69 ± 7,87
60	102,74 ± 2,55	96,71 ± 6,80

Nota: Os valores representam a média e os desvios de 6 determinações.

Fonte: Do autor.

A avaliação de perfis de dissolução é útil para selecionar formulações durante o processo de desenvolvimento farmacotécnico, avaliar a estabilidade, otimizar formulações, avaliar o efeito de determinadas alterações na composição de produtos já comercializados e como ferramenta no controle de qualidade, por exemplo. A limitação em relação à comparação entre uma nova formulação e uma formulação referência, por exemplo, é quantificar o grau em que dois perfis de dissolução são ou não semelhantes (ADAMS et al, 2001; MOORE; FLANNER, 1996).

Existem vários métodos propostos na literatura para a realização da comparação de perfis de dissolução. O fator de semelhança é de fácil aplicação e interpretação, razões que levam vários órgãos regulatórios, como FDA, ANVISA, European Medicines Agency (EMA), a adotá-lo como indicativo de semelhança entre perfis de dissolução. O fator de semelhança foi proposto por Moore e Flanner (1996) e é uma equação que avalia diferença entre a porcentagem de fármaco dissolvido por unidade de tempo entre um produto teste e outro de referência.

Após a realização dos testes de dissolução, realizou-se a comparação dos perfis de dissolução obtidos entre as formulações com diferentes polimorfos (LST I e LST II) por meio do cálculo do fator de semelhança (F2) (BRASIL, 2004). De acordo com Brasil (2004) e Moore e Flanner (1996), este fator F2 pode ser calculado pela Equação 1, apresentada a seguir:

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \times \sum_{i=1}^n (R_f - T_i)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\} \quad \text{Equação (1)}$$

Em que:

n = número de coletas

Rt = a porcentagem de fármaco dissolvida do produto de referência em um tempo t

Tt = valor de porcentagem dissolvida do produto teste no tempo t.

Esta equação é uma transformação logarítmica da soma do quadrado do erro. O resultado é 100 quando as curvas são idênticas e diminui, podendo chegar à zero, conforme a diferença entre os perfis aumenta (MOORE; FLANNER, 1996). Dois perfis serão considerados semelhantes caso o valor de F2 for superior a 50 (BRASIL, 2004).

O valor calculado de F2 foi de 46,03 e isto indica que os perfis de dissolução das formulações estudadas são considerados não semelhantes, ou seja, diferentes ($F2 < 50$).

Estes resultados demonstram a influência significativa de polimorfismo sobre as propriedades de dissolução de comprimidos contendo losartano potássico e mostra o poder discriminatório do método farmacopéico.

Esta diferença pode estar fundamentada na diferença de solubilidade entre as duas formas. A solubilidade de fármacos geralmente é determinada a uma temperatura definida, quando um equilíbrio entre a quantidade de fármaco dissolvido e a não dissolvido é estabelecido, formando-se uma solução saturada. A concentração desta solução saturada é conhecida como solubilidade. É possível obter soluções supersaturadas, porém estas são instáveis e o excesso de soluto precipita rapidamente (AULTON, 2005; JAMZED, FASSIHI, 2006; LOFTSSON; HREINSDÓTTIR, 2006).

Testes de solubilidade para confirmação desta conclusão não se aplicam neste caso, pois o losartano já apresenta alta solubilidade ($3,3 \text{ mg.mL}^{-1}$) e o seu sal, losartano potássico, o qual foi empregado nas análises apresenta, por ser um sal, solubilidade tão alta que não se pode obter uma solução supersaturada para realização do teste.

Estes resultados indicaram a necessidade de controle de qualidade de polimorfismo de LST durante o processamento farmacêutico, pois as taxas de dissolução variam para polimorfos diferentes de LST e isto pode conduzir a graus de biodisponibilidade diferentes do ideal.

Estudos relatados na literatura foram realizados neste mesmo sentido com outros fármacos. Bonfilio et al (2012) estudou o comportamento de duas formas polimórficas de glimepirida utilizado no tratamento de diabetes tipo 2 e observou diferenças significativas no perfil de dissolução nos comprimidos de cada forma. Neste caso a solubilidade do polimorfo II era cerca de quatro vezes maior que o I.

Park et al (2010) relata maior taxa de dissolução para a forma II anidra de fluconazol quando comparada com a de forma I anidra e a monohidrato de fluconazol,

Hisazumi et al (2011) estudou a teofilina, um fármaco utilizado no tratamento da asma. A teofilina apresenta uma forma anidra e uma forma monohidratada e a taxa de dissolução da forma anidra se mostrou maior do que a da forma monohidratada.

Mahalaxmi et al (2009), estudaram o efeito de diversos fatores no perfil de dissolução de carbamazepina, entre eles o polimorfismo. Os autores relataram diferenças significativas na taxa de dissolução dos polimorfos estudados.

Portanto, os resultados sugerem que a forma polimórfica na matéria-prima devem ser rigorosamente controlada, porque a utilização de uma forma polimórfica diferente do utilizado durante o processo de formulação irá alterar significativamente as propriedades de dissolução dos comprimidos (BONFILIO et al, 2012). Estes resultados são muito relevantes quando se considera que losartano potássico é um agente anti-hipertensivo que atua na diminuição e controle dos níveis de pressão arterial. Sendo assim, um decréscimo significativo na dissolução do fármaco pode prejudicar o tratamento e um aumento significativo pode causar o efeito de hipotensão e taquicardia (BRASIL, 2012).

5.4. QUANTIFICAÇÃO POLIMÓRFICA

Como visto na segunda aplicação, a alteração polimórfica de losartano potássico pode ocasionar alterações na solubilidade que irão afetar o desempenho do produto final.

Polimorfos são materiais que podem ser cristalizados em mais de uma estrutura cristalina no estado sólido. Uma vez que cristais podem exibir diferentes propriedades, tais como morfologia, temperatura de fusão, dissolução, biodisponibilidade, a produção de formulações farmacêuticas contendo uma mistura de polimorfos pode causar desafios significativos na seleção da forma cristalina que será empregada no desenvolvimento da formulação.

Esta compreensão é necessária não só para minimizar o tempo de desenvolvimento, mas também para assegurar que a forma cristalina mais estável e/ou a mais apropriada ou um sal da substância de droga tiver sido selecionado. Desde que as formas cristalinas podem exibir variadas propriedades físicas, estas diferenças podem ser detectados utilizando um número de técnicas analíticas.

Se a técnica for eficiente na diferenciação entre as formas cristalinas, pode também ser utilizados para a quantificação, como exemplificado na literatura: difração de raios X (TAKAHASHI; TAKENISHI; NAGASHIMA, 1962; KIDD; VARLASHKIN; LI, 1993; MANISHA; CHAWLA; BANSAL, 2007; TOZUKA et al, 2002; TIAN et al, 2007; NÉMET et al, 2009; CROKER et al, 2012), espectroscopia na região do infravermelho (CROKER et al, 2012; PATEL; LUNER; KEMPER, 2000; HELMY et al, 2003), espectroscopia Raman (CROKER et al, 2012; NÉMET et al, 2009; TIAN et al, 2007; LANGKILDE et al, 1997) e DSC (BRUNI et al, 2011).

5.4.1. Quantificação das formas polimórficas de losartano potássico por Calorimetria Exploratória Diferencial

As curvas DSC das formas polimórficas I e II de LST são apresentadas nas Figuras 52 e 53, respectivamente. Pode-se observar na Figura 52 que LST na forma I apresenta um evento endotérmico referente à transição polimórfica para forma II e, em seguida, a forma II passa pelo processo de fusão.

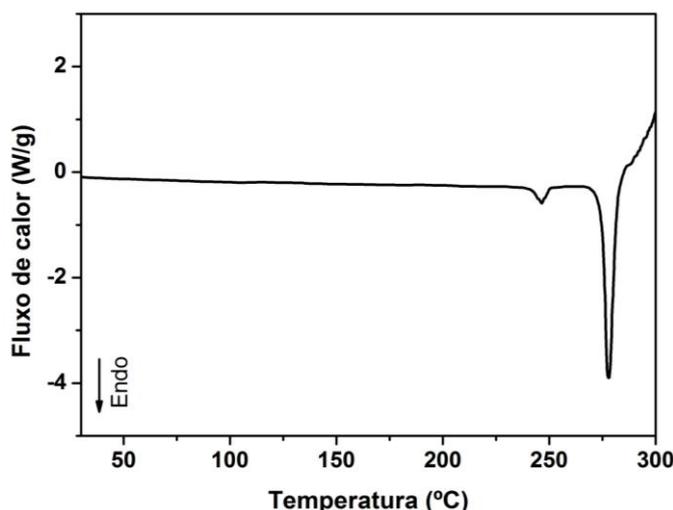


Figura 52 - Curva DSC de LST forma I obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

Já na Figura 53, pode-se observar a presença apenas do evento de fusão da forma II de LST. A forma II foi obtida por cristalização térmica a partir de LST na forma I.

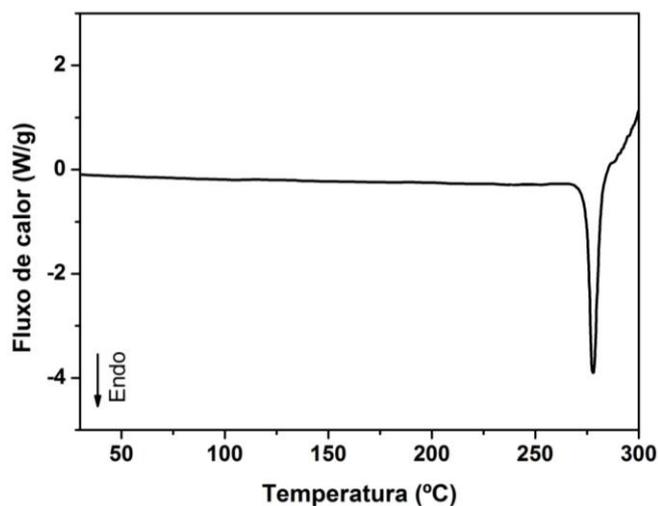


Figura 53 - Curva DSC de LST forma II obtida sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

Visto que apenas a forma I apresenta o evento de transição cristalina, numa mistura dessas duas formas a entalpia referente a este evento será proporcional à massa de LST I na amostra. Para a obtenção dos dados para o estudo de quantificação polimórfica de LST foram preparados sistemas binários contendo diversas proporções das formas I e II de LST que foram preparados por pesagem direta nos cadinhos para evitar a interconversão entre as formas polimórficas. Bruni et al (2011) evidenciou que a maceração da mistura de polimorfos de nateglinida induz a transição da forma polimórfica B para H.

Na Tabela 15, pode-se observar os valores de T_{onset} e os valores da entalpia experimental e teórica para o evento de transição cristalina, com relação à composição dos sistemas binários dos polimorfos I e II.

Tabela 15 - T_{onset} e entalpia medida para transição cristalina de LST I para II com base na composição dos sistemas binários preparados diretamente no DSC.

Composição (I %: II %)	T_{onset} ($^\circ\text{C}$)	$\Delta H_{\text{experimental}}$ (J)
100,0: 0,0	240,0	9,72
89,9: 10,1	239,4	7,94
77,3: 22,7	239,5	5,93
68,0: 32,0	238,4	4,58
59,4: 40,6	238,7	3,51
51,5: 48,5	237,4	2,46
40,3: 59,7	237,2	1,53

continua

Tabela 1516 - T_{onset} e entalpia medida para transição cristalina de LST I para II com base na composição dos sistemas binários preparados diretamente no DSC.

Composição (I %: II %)	T_{onset} (°C)	conclusão
		$\Delta H_{\text{experimental}}$ (J)
31,9: 68,1	237,9	0,92
19,7: 80,3	237,5	0,34
9,9: 90,1	237,9	0,07
0,0: 100,0	---	---

Fonte: Do autor.

Pode-se observar na Tabela 15 os valores de T_{onset} apresentam valores próximos entre si e estes valores decrescem à medida que o percentual de LST forma I diminui na mistura. Este fato é devido a diminuição da pureza da amostra. A Figura 54 apresenta os valores de entalpia para a transição cristalina de LST da forma I para forma II em função da massa de LST I na mistura dos polimorfos I e II. A equação da reta pode ser obtida e o coeficiente de correlação linear foi de 0,9988.

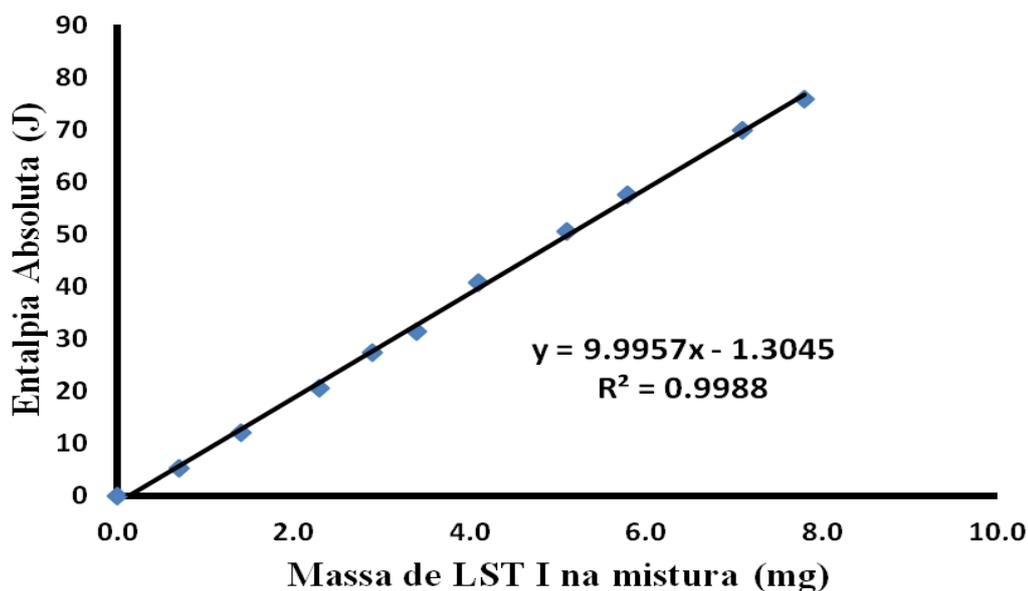


Figura 54 - Entalpia de transição cristalina da forma I para II como uma função da massa de LST forma I na mistura.

Fonte: Do autor.

A quantificação do polimorfo I em mistura com II pode ser realizada por meio de DSC através da equação da curva de calibração obtida a partir dos valores de entalpia da transição cristalina em misturas de composição conhecida dos dois polimorfos.

Diante disto, pode ser feita a quantificação da forma I pela medida da entalpia relativa ao evento de transição cristalina que será proporcional à massa de LST na forma I. E a quantificação da forma II pode ser feita de forma indireta pela medida da diferença de massa total pela massa de LST I calculada.

6. CONCLUSÕES

Losartano potássico foi caracterizado por Difração de raios X, Microscopia Eletrônica de Varredura, Calorimetria Exploratória de Diferencial, Termogravimetria e Espectroscopia no Infravermelho.

Pode-se observar que LST na forma I se converte na forma II com aquecimento (242 °C) e os cristais apresentam morfologia semelhante.

A compatibilidade de LST com excipientes foi avaliada por técnicas termoanalíticas, Difração de raios X e Espectroscopia Raman. Observou-se a interação de LST por DSC com amido, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, lactose monohidratada e polivinilpirrolidona. Por Difração de raios X em pó não foram observadas alterações na forma cristalina de losartano potássico, exceto na mistura binária com talco. Ou seja, LST se manteve na forma polimórfica I na presença da grande parte dos excipientes analisados. As análises por Espectroscopia Raman evidenciaram incompatibilidade química com os excipientes estearato de magnésio, carboximetilcelulose, lactose monohidratada e hidroxietilcelulose.

Comprimidos de LST I e de LST II foram preparados e avaliados o peso médio, dureza, teor e o perfil de dissolução. O perfil de dissolução das formas apresentaram diferenças significativas que se fundamentam na diferença de solubilidade entre os polimorfos.

A quantificação do polimorfo I em mistura com II pode ser realizada por meio de DSC através da equação da curva de calibração obtida a partir dos valores de entalpia da transição cristalina em misturas de composição conhecida dos dois polimorfos, podendo ser utilizado como uma forma rápida para controle de qualidade polimórfica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, D et al. DSC and physico-chemical properties of a substituted pyridoquinoline and its interaction study with excipients. *J Therm Anal Calorim*, v. 93, n. 2, p. 353–360, 2008.
- ADAMS, E. et al. Application of linear mixed effects models to the evaluation dissolution profiles. *Int J Pharm*, v. 226, p. 107-125, 2001
- ALVES, R. *Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco-excipiente de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica da tuberculose*. 2007. 90 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, São Paulo, 2007.
- ARAÚJO, A. A. S. et al. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine and excipients used in solid dosage forms. *Int J Pharm*, v.260, p.303-314, 2003.
- ARAÚJO, C. R.; MOTHE, C. G. Uso de programa computacional aliado às técnicas de análise térmica para determinação de parâmetros cinéticos de compósitos de pu/fibra de curauá. *Revista Analytica*, n. 3, p. 37-43, 2003.
- AULTON, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2 ed. São Paulo: Artmed, 2005. 667 p.
- BARBOSA, L. C. A. *Espectroscopia no infravermelho: na caracterização de compostos orgânicos*. Viçosa: Editora da Universidade Federal de Viçosa, 2007. 189 p.
- BARBOZA F, et al. Differential scanning calorimetry as a screening technique in compatibility studies of acyclovir extended release formulations. *Pharm Chem J*, v. 43, p. 363-368, 2009.
- BARREIRO, E. J., FRAGA, C. A. M. *Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos*. São Paulo/Porto Alegre: Artmed Editora, 2001, cap.3, p.97.
- BAZZO, G. C; SILVA, M. A. S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). *Braz J Pharm Sci*, v. 41, n. 3, p. 315-322, 2005.
- BERNARDI, L. S. et al. Characterization of venlafaxine hydrochloride and compatibility studies with pharmaceutical excipients. *J Therm Anal Calorim*, v. 97,p. 729-733, 2009.
- BERTOL C. D., et al. Thermal decomposition kinetics and compatibility studies of primaquine under isothermal and non-isothermal conditions. *J Therm Anal Calorim*, v. 102, p. 187-92, 2010.
- BLUM, H. *Ácidos húmicos de solos em diferentes formações florestais na floresta nacional de Irati, PR*. 2010. 49 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Florestais) - Universidade Estadual Do Centro-Oeste, Unicentro-PR. Irati - PR, 2010

BONFILIO, R et al. Losartan potassium dissolution test for drug release evaluation in pharmaceutical capsules using hplc and uv spectrophotometry. *Quim Nova*, v.. 33, n. 2, p. 377-383, 2010

BONFILIO, R. et al. A discriminating dissolution method for glimepiride polymorphs. *J Pharm Sci*, v. 101, p. 794-804, 2012.

BORGES, L. C.; FERREIRA, D.F. Poder e taxas de erro tipo I dos testes Scott-Knott, Tukey e Student-Newmankeuls sob distribuições normal e não normais dos resíduos. *Rev Mat Estat*, v. 21, n. 1, p. 67-83, 2002.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 310. Guia para a realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. *Diário Oficial da União*. Brasília, 01 set. 2004.

BRASIL. Ministério da saúde. Bulário eletrônico da ANVISA. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/default.asp> >. Acesso em 15 de mai. de 2012.

BRASIL. Resolução RE nº 01 de 29 de julho de 2005. A agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o “Guia para realização de estudos de estabilidade”. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2005.

BRUNI, G. et al. Determination of the nateglinide polymorphic purity through DSC. *J Pharm Biomed Anal*, v. 54, p. 1196–1199, 2011.

BRUNI, G. et al. Drug-excipient compatibility studies in binary and ternary mixtures by physico-chemical techniques. *J Therm Anal Calorim*, v. 102, p. 193-201, 2010.

CANELLAS, L. P. et al. Reações orgânicas. In: SANTOS, G. A et al. *Fundamentos da matéria orgânica do solo: ecossistemas tropicais e subtropicais*. Porto Alegre: Metropole, 2008. p. 45-61.

CERETTA, C. A. et al. Métodos espectroscópicos. In: SANTOS, G. A et al. *Fundamentos da matéria orgânica do solo: ecossistemas tropicais e subtropicais*. Porto Alegre: Metropole, 2008. p. 201-228.

CESCHEL, G. C. et al. Degradation of components in drug formulation : a comparison between HPLC and DSC methods. *J Pharm Biomed Anal*, v. 32, p. 1067-1072, 2003.

CIDES, L. C. S. et al. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. *J Therm Anal Calorim*, v. 84, p. 441-445, 2006.

CONLIN, P. R. Efficacy and Safety of Angiotensin Receptor Blockers: A Review of Losartan in Essential Hypertension. *Curr Ther Res*, v. 62, n. 2, p. 79-91, 2001.

COSTA, I. M. *Estudo de pré-formulação com o composto polifenólico quercetina*. 2005. 198f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia da UFRGS, UFRGS, Porto Alegre, 2005.

CROKER, D. M. et al. A comparative study of the use of powder X-ray diffraction, Raman and near infrared spectroscopy for quantification of binary polymorphic mixtures of piracetam. *J Pharm Biom Anal*, v. 63, p. 80-86, 2012.

DE BEER, T. R. M. et al. Raman spectroscopy method for the determination of medroxyprogesterone acetate in a pharmaceutical suspension: validation of quantifying abilities, uncertainly assessment and comparison with the high performance liquid chromatography reference method. *Anal Chim Acta*, v. 589, p. 192-199, 2007.

DE GASPARO, M et al. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*, v, 52, n. 3, p. 415-472, 2000.

DESAI, S. R.; SHAIKH, M. M.; DHARWADKAR, S. R. Preformulation compatibility studies of etamsylate and fluconazole drugs with lactose by DSC. *J Therm Anal Calorim*, v. 71, p. 651-658, 2003.

DUDA-SEIMAN, C. et al. Thermal behavior of verapamil in pure and in solid dosage forms. *J Therm Anal Calorim*, v. 105, p. 851-858, 2011.

DURIG, T.; FASSIHI, A. R. Identification of stabilizing and destabilizing effects of excipient-drug interactions in solid dosage form design. *Int J Pharm*, v. 97, p. 161-170, 2003.

ERMER, J.; MILLER, J. H. McB.; *Method Validation in Pharmaceutical Analysis*. 1 ed. Wiley-VCH, 2005.

FARMACOPÉIA Brasileira. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. v.1,v.2.

Farmacopeia Portuguesa VIII. Edição Oficial, Ministério da Saúde, Infarmed, Lisboa, volume I, 2005

FDA. Center for Drug Evaluation and Research: Stability Testing of New Drug Substances and Products - Guidance for Industry, Draft Guidance, 2005.

FDA. International Conference on Harmonization: Stability Testing of New Drug Substances and Products, ICH(R2), Harmonized Tripartite Guideline, 2003.

GANDHI, R, et al. Characterization of azithromycin hydrates. *Eur J Pharm Sci*, v. 16, p. 175-184, 2002.

GIBSON, M.; *Pharmaceutical preformulation and formulation - A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form*. 1 ed. CRC Press, 2005.

GOMES, A. P. B. et al. Development thermogravimetric method to quantitative determination of Mebendazole. *J Therm Anal Calorim*, v. 87, p. 919-925, 2007.

GRAHAME-SMITH, D. G. ARONSON, J. K. *Tratado de Farmacologia Clínica e Farmacoterapia*, 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

HANLON, B. et al. Prospects for in vivo Raman spectroscopy. *Phys Med Biol* , v. 45, p. 1-45, 2000.

HAQUE, K.; ROOS, Y. H. Crystallization and X-ray diffraction of spray-dried and freeze-dried amorphous lactose. *Carbohydr Res*, v. 304, p. 293-301, 2005.

HELMY, R. et al. Characterization and Quantitation of Aprepitant Drug Substance Polymorphs by Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared Spectroscopy. *Ana. Chem*, v. 75, n. 3, p. 605-611, 2003.

HISAZUMI, J. et al. Quantification of Pharmaceutical Polymorphs and Prediction of Dissolution Rate Using Theophylline Tablet by Terahertz Spectroscopy. *Chem Pharm Bull*, v. 59, n. 4, p. 442-446, 2011.

HUANG, L. F.; TONG, W. Q. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. *Adv Drug Delivery Rev*, v. 56, p.:321-334, 2004.

ICH, *Stability testing of new drug substances and products*. Proceedings of the International Conference on Harmonization, IFPMA, Geneva, 2003.

IONASHIRO, M. *Giolito: fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial*. São Paulo: Giz, 2005.

JACKSON, K. Drug-excipient interactions and their affect on absorption. *Pharm Sci Technol Today*, v. 3, p. 336-345, 2000.

JACOBSON, H.; REIER, G. Application of differential thermal analysis to compatibility and stability problems in penicillin-stearic acid mixtures. *J Pharm Sci*, v. 58:, p.631-633, 1969.

JAMZAD, S.; FASSIHI, R. Role of surfactant and pH on dissolution properties of fenofibrate and glipizide – a technical note. *Pharm Sci Technol*, v.7, n.2, 2006

KANAZE, F I. et al. Thermal analysis study of flavonoid solid dispersions having enhanced solubility. *J Therm Anal Calorim*, v. 83, n. 2, p. 283-292, 2006.

KNAPMAN, K. Polymorphic Predictions. American Chemical Society, Modern Drug Discovery, vol.3(2) p. 53-57, 2000

KIDD, W. C.; VARLASHKIN, P.; LI, C. The applicability of powder X-ray diffraction to the quantification of drug substance polymorphs using a model organic system. *Powder Diffr*, v. 8, p. 180, 1993.

KISS, D. et al. Application of DSC and NIRS to study the compatibility of metronidazole with different pharmaceutical excipients. *J Therm Anal Calorim*, v. 84,p. 447-451, 2006.

KOHLMANN JR. O. et al. Tratamento medicamentoso. *J. Bras. Nefrol*. v. 32, p.29-43, 2010.

KOMMANABOYINA, B.; RHODES, C. Trends in stability testing with emphasis in stability during distribution and storage. *Drug Dev Ind Pharm*, v. 25, n. 7, p. 857-868, 1999.

LACHMAN, L.; LIEBERMEN, H. A.; KANIG, J. L. *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*. 1. ed. Lisboa: Fundação Galouste Guldenkian, vol. II, p. 1017, 2001

LANGKILDE, F. et al. Quantitative FT-Raman analysis of two crystal forms of a pharmaceutical compound. *J Pharm Biomed Anal*, v. 15, n. 6, p. 687-696, 1997.

- LASTRA, O. C. et al. Development and validation of an UV derivative spectrophotometric determination of Losartan potassium in tablets. *J Pharm Biomed Anal*, v. 33, p. 175-180, 2003.
- LATHA, K. et al. Preparation and in vitro evaluation of compression coated tablet of losartan potassium using admixture of hydrophilic polymer and excipients. *Int J Novel Drug Deliv Tech*, v. 1, n. 1, p. 29-39, 2011.
- LEITE, E. G. *Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos*. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.
- LIMA, M. S. *Estudos termoanalíticos do ácido algínico e dos alginatos de metais alcalinos, alcalino-terrosos, amônio, mono-, di-etrietanolamônio*. 2007. 112f. Dissertação (Mestrado em Ciências - Química Analítica) - Instituto de Química de São Carlos, USP, São Carlos, 2007.
- LO, M. W. et al. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3 174 in humans, *Clin. Pharmacol. Ther*, v. 58, p. 641-649, 1995.
- LOFTSSON, T.; HREINSDOTTIR, D. Determination of aqueous solubility by heating and equilibrium: a technical note. *J Pharm Sci Technol*, v.7, n.1, 2006.
- LORINCZ, A. et al. Raman spectroscopy for neoplastic tissue differentiation: a pilot study. *J Ped Surg*, v. 39, n. 6, p. 953-956, 2004.
- LUCAS, E. F.; SOARES, B. G.; MONTEIRO, E. *Caracterização de polímeros*. Determinação de peso molecular e análise térmica. Rio de Janeiro: E-Papers, 2001
- MAHALAXMI, R. et al. Effect of recrystallization on size, shape, polymorph and dissolution of carbamazepine. *Int J Pharm Tech Res*, v. 1, n. 3, p. 725-732, 2009.
- MAIO, V.M.P; DIAS, C.L.; BERGOLD, A.M. Validation of an Isocratic HPLC Assay of Losartan Potassium in Pharmaceutical Formulations and Stress Test. *Acta Farm Bonaerense*, v. 24, n. 2, p. 250-255, 2005.
- MAMEDE, L. C. et al. Comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*, v. 27, n. 2, p. 151-155, 2006.
- MANISHA, T.; CHAWLA, G.; BANSAL, A. K. Quantification of olanzapine polymorphs using powder X-ray diffraction technique. *J Pharm Biomed Anal*, v. 3, n. 3, p. 865-872, 2007.
- MARENCO, E. et al. A method for monitoring the surface conservation of wooden objects by Raman spectroscopy and multivariate control charts. *Anal Chem*, v. 75, p. 5567-5574, 2003.
- MARINI, A et al. Drug-excipient compatibility studies by physicochemical techniques: the case of indomethacin. *J Therm Anal Calorim*, v.73, p. 529-545, 2003.
- MARTÍN, I. D.; VILADROSA J. L. *Liberación: factores fisicoquímicos*. In: BERROZPE, J. D.; LANA O, J. M.; DELFINA, J. M. P. *Biofarmacia y Farmacocinética*. Madrid: Editorial Síntesis, 2000. v. II. cap. 13. p. 276-292.

MATTHEWS, B. R. Regulatory aspects of stability testing in Europe. *Drug Dev Ind Pharm*, v. 25, n. 7, p. 831-856, 1999.

MAXIMIANO, F. P. et al. Polymorphic screen and drug-excipient compatibility studies of the antichagasic benzimidazole. *J Therm Anal Calorim*, v. 106, p. 819-824, 2011.

MILLER, T. A.; YORK, P. Physical and chemical characteristics of some high-purity magnesium stearate and palmitate powders. *Int J Pharm*, v. 23, p. 55-67, 1985.

MOORE, J. W.; FLANNER, H. H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm Tech*, v. 20, n. 6, p. 64-74, 1996.

MOTHÉ, C. G.; AZEVEDO, A.D.; *Análise Térmica de Materiais*. I-editora: São Paulo-SP, 300p., 2002.

MOURA, E. A. Thermal characterization of the solid state and raw material fluconazole by thermal analysis and pyrolysis coupled to GC/MS. *J Therm Anal Calorim*, v. 100, p. 289-293, 2009.

MURA P. et al. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. *J Pharm Biomed Anal*, v. 18, p.151-163, 1998.

MURA, P. et al. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. *J Pharm Biomed Anal*, v. 18, p. 151-163, 1998.

NÉMET, Z. et al. Quantitative determination of famotidine polymorphs: X-ray powder diffractometric and Raman spectrometric study. *J Pharm Biomed Anal*, v. 49, n. 2, p. 338-346, 2009.

NUNES R.S. et al. Thermal behavior of verapamil hydrochloride and its association with excipients. *J Therm Anal Calorim*, v. 97, p. 349-353, 2009.

OLIVEIRA, G. G. G.; FERRAZ, H. G.; MATOS, J. S. R. Thermoanalytical study of glibenclamide and excipients. *J Therm Anal Calorim*, v. 79, p. 267-270, 2005.

OLIVEIRA, P. R. et al. Sibutramine hydrochloride monohydrate: thermal behavior, decomposition kinetics and compatibility studies. *J Therm Anal Calorim*, v. 100, p. 277-282, 2010.

OLIVEIRA, P. R. et al. Thermal characterization and compatibility studies of norfloxacin for development of extended release tablets. *J Therm Anal Calorim*, v. 97, p. 741-745, 2009.

PARK, H. J. et al. Solid-State Carbon NMR Characterization and Investigation of Intrinsic Dissolution Behavior of Fluconazole Polymorphs, Anhydrate Forms I and II. *Chem Phar Bull*, v. 58, n. 9, p. 1243-1247, 2010.

PASSOS, V. M. A; ASSIS, T. D.; BARRETO, S. M. Hypertension in Brazil: estimates from population-based prevalence studies. *Epidemiol Serv Saúde*, v. 15, n. 1, p. 35-45, 2006.

PATEL, A. D.; LUNER, P. E.; KEMPER M. S. Quantitative analysis of polymorphs in binary and multi-component powder mixtures by near-infrared reflectance spectroscopy. *Int J Pharm*, v. 206, n. 1-2, p. 63-74, 2000.

PERES-FILHO, M. J. et al. Thermoanalytical investigation of olanzapine compatibility with excipients used in solid oral dosage forms. *J Therm Anal Calorim*, v. 104, n. 1, p. 255-260, 2010.

PÉREZ-RIERA, A.R. *Hipertensão arterial: conceitos práticos e terapêutica*. São Paulo: Atheneu, 2000.

PERROTTI, T. C. et al. Tratamento farmacológico da hipertensão no idoso. *Rev Bras Hipertens*, v. 14, n. 1, p. 37-41, 2007.

PHADNIS, N.V.; CAVATUR, R.K.; SURYANARAYANAN, R. Identification of drugs in pharmaceutical dosage forms by X-ray powder diffractometry. *J Pharm Biomed Anal*, v.15, p.929-943, 1997.

PICCIOCHI, R.; DIOGO, H. P.; PIEDADE, M. E. M.. Thermochemistry of paracetamol. *J Therm Anal Calorim*, v. 100, p. 391-401, 2010.

Polymorphs of losartan and the process of preparation of form II of losartan. PI 5.608.065A, 04/03/1997.

RAGHAVAN, K. et al. A spectroscopic investigation of losartan polymorphs. *Pharm Res*, v. 10, n. 6, p. 900-904, 1993.

RAJALA, R.; LAINE, E. The effect of moisture on the structure of magnesium stearate. *Thermochim Acta*, v.248, p.177-188, 2007.

RANDAL, A. S. et al. Photosensitized degradation of losartan potassium in an extemporaneous suspension formulation. *J Pharm Biomed Anal*, v. 42, p. 411-422, 2006.

RANG, H. P. et al. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2004.

ROBUSTI, L. M. G. *Verificação de interação excipiente-excipiente em formulações de comprimidos, através de análise térmica: DSC*. 2001. 135f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2001.

ROUMELI, E. et al. Compatibility study betweentrandolapril and natural excipients. *J Therm Anal Calorim*, 2012. doi: 10.1007/s10973-012-2476-2.

SABIN, J. G.; FERRÃO, M. F.; FURTADO, J. C. Análise multivariada aplicada na identificação de fármacos antidepressivos. Parte II: Análise por componentes principais (PCA) e o método de classificação SIMCA. *Braz J Pharm Sci*, v. 40, n. 3, p. 387-396, 2004.

SALA, O. *Fundamentos da espectroscopia raman no infravermelho*. São Paulo: Ed. UNESP, 1996. p. 13-15.

SANTOS, A. F. O. et al. Application of thermal analysis of binary mixtures with metformin. *J Therm Anal Calorim*, v. 93, n. 2, p. 361-364, 2008.

SCHILDCROUT S. A.; RISLEY D. S.; KLEEMANN R. L. Drug-excipient interactions of Seroxetine Maleate hemihydrate: Isothermal stress methods. *Drug Dev. Ind. Pharm*, v. 19, p. 1113-1130, 1993.

SCHIMIDT, A. C. Solid-state characterization of chlorprocaine hydrochloride. Part VI. Crystal polymorphism of local anaesthetic drugs. *J Therm Anal Calorim*, v. 81, p. 291-297, 2005.

SCHMITT, E. Rapid, practical and predictive excipient compatibility screening using isothermal microcalorimetry. *Thermochim Acta*, v. 380, p. 175-184, 2001.

SCOTT, A.J., KNOTT, M. A cluster analysis method for grouping means in the analysis of variance. *Biometrics*, v. 30, p. 505-512, 1974.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 4a. ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999.

SIMÃO, M. *Hipertensão arterial e fatores de risco associados: estudo entre universitários da cidade de Lubango - Angola*. 2005. 135f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto, 2005.

SKOOG, D.A.; HOLLER, T.; NIEMAN, A. *Princípios de análise instrumental*. Porto Alegre: Bookman, 2002. 628p.

SOLDNER, A. et al. Active transport of the angiotensin-II antagonist losartan and its main metabolite EXP 3174 across MDCK-MDR1 and Caco-2 cell monolayers, *Br J Pharm*, v. 129, p. 1235-1243, 2000.

SOUZA. F. S.; GOMES, A. P. B; MACEDO, R. O. Characterisation of starch pharmaceuticals for DSC coupled to the photovisual system. *J Therm Anal Calorim*, v. 64, p. 739-743, 2001.

STORPIRTIS, S. et al. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. 2004. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/genericos_referencia.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2012.

STULZER H. K. RODRIGUES PO, CARDOSO TM, MATOS JSR, SILVA MAS et al. Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations. *J Therm Anal Calorim*, v. 91, p. 323-328, 2008.

STULZER H. K., TAGLIARI MP, CRUZ AP, SILVA MAS, LARANJEIRA MCM. et al. Compatibility studies between piroxicam and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *Pharm Chem J*, v. 42, p. 215-259, 2008.

STULZER, H. K. et al. Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations. *J Therm Anal Calorim*, v. 91, n. 1, p. 323-328, 2008.

SUZUKI, H.; KANNO, Y. Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients (E-COST). *Hypertens Res*, v. 28, n. 4, p.307-314, 2005.

TAKAHASHI, H.; TAKENISHI, T.; NAGASHIMA, N. Quantitative analysis of mixtures of L-glutamic acid polymorphs by X-ray diffraction. *Bul. Chem Soc Japan*, v. 35, p. 923-926, 1962.

TIAN, F. et al. Influence of sample characteristics on quantification of carbamazepine hydrate formation by X-ray powder diffraction and Raman spectroscopy. *Eur J Pharm Biopharm*, v. 66, n. 3, p. 466-474, 2007.

TIBOLA, A. P. O V. *Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e excipientes farmacêuticos*. 2009. 140 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Curitiba, Universidade Federal do Paraná, 2009

TITA, B. et al. Compatibility study between ibuprofen and excipients in their physical mixtures. *J Therm Anal Calorim*, v. 105, n. 2, p. 517-527, 2010.

TITA, B. et al. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *J Pharm Biomed Anal*, v. 56, p. 221-227, 2011.

TOMASSETTI, M. et al. Thermal analysis study of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. *J Pharm Biomed Anal*, v. 37, p. 949-955, 2005.

TOZUKA, Y. et al. Characterization and quantitation of clarithromycin in polymorphs by powder X-ray diffractometry and solid-state NMR spectroscopy. *Chem Pharm Bull*, v. 50, n. 8, p. 1128-1130, 2002.

VAN DOOREN, A. A. Design for drug-excipient interaction studies. *Drug Dev Ind Pharm*, v. 9, p. 43-55, 1983.

VEENA, G; SARITHA, M. Effect of losartan potassium on the solubility of hydrochlorothiazide by solid dispersion technique. *J Chem Pharm Res*, v. 3, n. 4, p. 150-158, 2011.

VERMAL, R. K.; GARG, S. Compatibility studies between isosorbide mononitrate and selected excipients used in the development of extended release formulations. *J Pharm Biomed Anal*, v. 35, p. 449-458, 2004.

VI DIRETRIZES Brasileiras de Hipertensão. In: Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*, v. 95, n. 1, p. 1-51, 2010.

VIPPAGUNTA, S.; BRITAIN, H. G.; GRANT, D. J. W. Crystalline solids. *Adv Drug Deliv Rev*, v.48, p. 3-26, 2000.

WANG, S. et al. Granular structure and allomorph position in C-type Chinese yam starch granule revealed by SEM, CP/MAS NMR and XRD. *Food Hydrocolloids*, v.23, p. 426-433, 2009.

WHITE, W. B. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: an update. *J Clin Hypertens*, v. 9, n. 11, p. 876-882, 2007.

WILLIAMS, R.C. et al. Comparison of liquid chromatography, capillary electrophoresis and super-critical fluid chromatography in the determination of losartan potassium drug substance in Cozaar tablets. *J Pharm Biomed Anal.* v. 14, p. 1539-1546, 1996.

WIRIA, F. E. et al. Improved biocomposite development of poly (vinyl alcohol) and hydroxyapatite for tissue engineering scaffold fabrication using selective laser sintering. *J Mater Sci Mater Med*, v. 19, p. 989-996, 2008.

YOSHIOKA, S.; STELLA, V. J.; *Stability of Drugs and Dosage Forms*. New York: Kluwer Academic Publishers, 2002.