



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA, COMÉRCIO E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 102016023990-7

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 102016023990-7

(22) Data do Depósito: 14/10/2016

(43) Data da Publicação Nacional: 02/05/2018

(51) Classificação Internacional: A61K 31/4422; A61K 47/36; A61K 31/722; A61P 9/12.

(54) Título: DISPERSÃO SÓLIDA, PROCESSO DE OBTENÇÃO DE DISPERSÃO SÓLIDA, USO DE DISPERSÃO SÓLIDA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(73) Titular: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Endereço: Campus Universitário, Trindade, Florianópolis, SC, BRASIL(BR), 88040-900; UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA. CGC/CPF: 80257355000108. Endereço: AV GAL CARLOS CAVALCANTI, 4748, PONTA GROSSA, PR, BRASIL(BR), 84030900; FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DA REGIÃO DE JOINVILLE, Associação com intuito não econômico. CGC/CPF: 84714682000194. Endereço: RUA PAULO MALSCHITZKI, 10, ZONA INDUSTRIAL NORTE, Joinville, SC, BRASIL(BR), 89219-710, Brasileira

(72) Inventor: BIANCA RAMOS PEZZINI; GABRIELA TAMBOSI; LUCIANO SOARES; HELLEN KARINE STULZER; DANIEL FERNANDES; DIVA SONAGLIO; ANDRÉ O'REILLY BERINGHS; REGINA DE SORDI.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 14/10/2016, observadas as condições legais

Expedida em: 26/03/2024

Assinado digitalmente por:

Alexandre Dantas Rodrigues

Diretor de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo de Patente de Invenção

DISPERSÃO SÓLIDA, PROCESSO DE OBTENÇÃO DE DISPERSÃO SÓLIDA, USO DE DISPERSÃO SÓLIDA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção descreve dispersões sólidas obtidas por comoagem, que pode ser realizada, por exemplo, em moinho de esferas, moinho de jato, moinho de impacto, moinho de martelos ou moinho de discos, utilizando sal de quitosana como carreador. A presente invenção se situa nos campos da farmácia, medicina, química e engenharia química.

Antecedentes da Invenção

[0002] Um dos grandes obstáculos ao desenvolvimento e produção em larga escala de medicamentos é a baixa solubilidade de fármacos, dado o efeito negativo que essa propriedade exerce sobre a biodisponibilidade. A solubilidade se tornou uma questão de grande preocupação para a indústria farmacêutica principalmente a partir da década de 90, quando o uso de técnicas, como a química combinatória e as triagens biológicas automatizadas, aumentou a obtenção de novas entidades químicas de alto peso molecular e elevada lipofilia. Embora essas novas moléculas possam apresentar elevado potencial farmacodinâmico, com grande afinidade e seletividade pelos receptores, suas propriedades físico-químicas são desfavoráveis ao desenvolvimento de medicamentos de administração oral. Para uma adequada absorção, o fármaco deve apresentar propriedades biofarmacêuticas de solubilidade e permeabilidade favoráveis. Moléculas altamente lipossolúveis, com baixa hidrossolubilidade, apresentam baixa absorção e, consequentemente, baixa biodisponibilidade, o que compromete o seu efeito terapêutico.

[0003] Os fármacos pouco solúveis, pertencentes às classes II e IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), apresentam problemas de dissolução em meio aquoso, que limitam sua absorção após a administração

oral. Um fármaco que faz parte da classe II do BCS é o agente anti-hipertensivo felodipino. O desafio, portanto, é desenvolver técnicas que melhorem a dissolução de fármacos pouco solúveis (classes II e IV do BCS), tais como o felodipino, originando formulações eficazes, com biodisponibilidade adequada.

[0004] As estratégias disponíveis no estado da técnica empregadas para aumentar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis envolvem técnicas que promovem o incremento de sua solubilidade de saturação e/ou de sua velocidade de dissolução. Alguns exemplos são a micronização (VANDANA et al., 2014; YASUJI; TAKEUCHI; KAWASHIMA, 2008), a formação de complexos com ciclodextrinas (CARRIER et al., 2007; KURKOV e LOFTSSON, 2013), os sistemas auto-emulsificantes (KOHLI et al., 2010; TANG et al., 2008), os sistemas liquissólidos (NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011) e as dispersões sólidas (GUPTA e SEHRAWAT, 2011; GURUNATH et al., 2013; HUANG e DAI, 2014; VO; PARK; LEE, 2013).

[0005] O Quadro 1 apresenta algumas tecnologias descritas na literatura para a melhoria das propriedades biofarmacêuticas do felodipino, dentre as quais as dispersões sólidas são as mais estudadas.

| Tipo de sistema | Técnica de obtenção | Excipientes | Referência |
|--|--------------------------------|---|----------------------------|
| Estrutura macroporosa ordenada tridimensionalmente | Evaporação do solvente | Amido | Hao et al., 2015 |
| Nanosuspensões | Precipitação-ultrasonificação | HPMC, PVA | Sahu e Das, 2014 |
| Dispersões sólidas | <i>Melting</i> | HPC SSL | Sarode et al., 2014 |
| Nanopartículas | Nanoprecipitação | PLGA | Shah, Joshi e Sawant, 2014 |
| Comprimidos liquissólidos | Dispersão, mistura, compressão | PG, PEG 400, polissorbato 80, dióxido de silício (coloidal e granulada), celulose | Basalious et al., 2013 |

| | | | |
|--------------------|--|--|---|
| | | microcristalina, manitol | |
| Dispersões sólidas | Microencapsulação por emulsificação- evaporação do solvente | Eudragit® E 100, PHB | Bazzo et al., 2012 |
| Dispersões sólidas | Evaporação do solvente | PVP K90 | Suknuntha; Jones; Tantishaiyakul, 2012 |
| Dispersões sólidas | Molhagem com solvente | PVP, HPMC, Poloxamer | Kaushik e Pathak, 2012 |
| Dispersões sólidas | <i>Melting</i> | PVP K30, PEG 200 | Papadimitriou et al., 2012 |
| Dispersões sólidas | <i>Spin coating</i> | PVP | Zhang et al., 2011 |
| Dispersões sólidas | Micronização em moinho de jato | PVP K25, HPMC 2910, lactose, amido, LSS | Vogt et al., 2008 |
| Dispersões sólidas | Evaporação do solvente | PVP K30, HPMC 2910, HPMCAS | Konno et al., 2008 |
| Dispersões sólidas | Evaporação do solvente | PEG 4000, PVP K30 | Karavas et al., 2007a |
| Dispersões sólidas | Evaporação do solvente | PVP K30 | Karavas et al., 2007b |
| Dispersões sólidas | Molhagem com solvente | PVP K30, HPMC 2910, poloxamer 407 | Kim et al., 2006 |
| Dispersões sólidas | Precipitação com anti-solvente supercrítico (SAS) | HPMC 2910, poloxamers 188 e 407, HCO-60 | Won et al., 2005 |

HCO-60: óleo de rícino polioxil 60 hidrogenado; HPC: hidroxipropilcelulose; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose, HPMCAS: acetato succinato de HPMC; LSS: lauril sulfato de sódio; PEG: polietilenoglicol; PHB: poli(hidroxibutirato); PG: propilenoglicol; PLGA: poli(ácido láctico-co-glicólico); PVA: álcool polivinílico; PVP: polivinilpirrolidona.

Quadro 1 - Alguns sistemas relatados na literatura para a melhoria das propriedades de solubilidade e dissolução do felodipino.

Fonte: Elaboração própria.

[0006] As dispersões sólidas frequentemente apresentam baixa reprodutibilidade em escala industrial, que em alguns casos está relacionada com as características do processo de obtenção, incluindo: o método de obtenção, a reprodutibilidade das propriedades físico-químicas, e a estabilidade química do fármaco e do carreador. Além das dificuldades relacionadas ao processo de obtenção, as dispersões sólidas também são sensíveis às condições desfavoráveis de temperatura e umidade durante o armazenamento, que favorecem a recristalização do fármaco e podem comprometer o perfil de dissolução (GURUNATH et al., 2013; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA; 2007). Por isso, mesmo sendo realizados grandes esforços científicos e investimento da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de potenciais formulações, ainda é baixo o número de medicamentos disponíveis comercialmente baseados na tecnologia de dispersões sólidas (VO; PARK; LEE, 2013).

[0007] Há muito espaço para o desenvolvimento da tecnologia de dispersões sólidas, sendo necessários o aprimoramento dos processos de produção e das estratégias de estabilização, e a descoberta de novos materiais carreadores, de modo que todo o potencial das dispersões sólidas seja explorado, resultando no aumento do número de produtos comercialmente disponíveis.

[0008] Na busca pelo estado da técnica em literaturas científica e patentária, foram encontrados os seguintes documentos que tratam sobre o tema:

[0009] O documento “Influence of chitosan and its glutamate and hydrochloride salts on naproxen dissolution rate and permeation across Caco-2 cells” (MAESTRELLI et al., 2004) relata uma técnica para a melhora da dissolução do naproxeno, um fármaco classe II do BCS, por meio de dispersões sólidas contendo o fármaco e quitosana ou seus sais de glutamato ou cloridrato, obtidas por comoagem em micro-moinho vibratório de alta energia (VANDANA et al., 2014; YASUJI; TAKEUCHI; KAWASHIMA, 2008). Os

resultados apresentados de porcentual de fármaco dissolvido em 60 minutos são inferiores a 37%, e os de eficiência de dissolução inferiores a 32% para as dispersões sólidas estudadas, dados esses que sugerem que essas dispersões não promoveriam um aumento significativo de biodisponibilidade do fármaco.

[0010] O artigo “Rapidly absorbed orodispersible tablet containing molecularly dispersed felodipine for management of hypertensive crisis: development, optimization and in vitro/in vivo studies” (BASALIOUS et al., 2012) estuda diferentes formulações de comprimidos liquissólidos orodispersíveis de felodipino (em concentrações de 10 e 20%), contendo veículos líquidos (propilenoglicol (PG), polietilenoglicol (PEG) ou polissorbato 80), material carreador (Prosolv[®], celulose microcristalina (MCC PH102) ou uma mistura de manitol e MCC 1:1), material de revestimento (dióxido de silício (Aeroperl[®] ou Aerosil[®])) e agente desintegrante (crospovidona).

[0011] O documento “Formulation optimization of orally disintegrating tablets containing solid dispersion of felodipine and hydroxypropyl methylcellulose using face-centered central composite design” (TUNG et al., 2013) estuda formulações de comprimidos de desintegração oral contendo dispersões sólidas de felodipino com hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Foram testadas dispersões com diferentes polímeros (HPMC, PVP e PEG) obtidas por evaporação do solvente (diclorometano e etanol (50:50 m/m)), sendo que a HPMC se mostrou a melhor opção. O tempo de desintegração alcançado foi de 27,67 segundos, e a porcentagem de felodipino liberada depois de 5 minutos foi de 88,35%.

[0012] O documento "Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine" (KONNO et al., 2008) revela método para melhorar a biodisponibilidade do felodipino por meio da adição de um polímero que estabiliza a dispersão sólida amorfa, impedindo a cristalização do fármaco. Os polímeros estudados foram polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose e acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose. As

dispersões sólidas foram obtidas pelo método de evaporação do solvente, no caso, etanol.

[0013] O documento "Estratégias tecnológicas visando aumentar a solubilidade e o perfil de dissolução da telmisartana" (BORBA et al., 2014) revela duas técnicas para melhorar a biodisponibilidade da temilsartana, fármaco classe II do BCS. As técnicas estudadas foram a formação de complexos de inclusão em β -ciclodextrinas e formação de dispersões sólidas. As dispersões sólidas de telmisartana foram obtidas utilizando diferentes proporções fármaco:alginato de sódio, e formulações com diferentes proporções fármaco:cloridrato de quitosana, obtidas através da ativação mecânica em moinho de esferas, sem adição de solvente. As dispersões sólidas contendo cloridrato de quitosana apresentaram perfil de dissolução insatisfatório em tampão fosfato monobásico pH 7,5 e dissolução indesejável, limitando a biodisponibilidade do fármaco.

[0014] O documento patentário WO2009027705 revela uma composição em pó, para administração nasal, contendo um fármaco benzodiazepínico (pertencente à classe II do BCS) e quitosana, sal de quitosana, derivado de quitosana ou sal de derivado de quitosana. A composição pode ser uma solução ou suspensão de fármaco e de quitosana, incluindo outros ingredientes inertes, conforme necessário. São citados como processos de produção, técnicas como granulação via úmida, granulação via seca (slugging), extrusão/esferonização, granulação em leito fluidizado e aglutinação por aspersão. Os grânulos podem ser obtidos de diversos modos, e após o processo de granulação úmida seguida de evaporação do solvente, é citado o processo de moagem para obtenção dos grânulos apresentando os tamanhos desejados.

[0015] O documento patentário WO2013110789 descreve um processo de preparo de compósitos de fármaco/carreador, obtido por comoagem em um moinho de jato de fluido, em especial utilizando de ar ou nitrogênio como o fluido. Os fármacos descritos são taxol, cetoprofeno, ibuprofeno, piroxicam,

acetato de megestrol, dehidroepiandrosterona, cloridrato de raloxifeno, sinvastatina, atorvastatina, candesartana, celecoxibe, felodipino, budesonida, cisplatina, ritonavir, triazolam, saquinavir, ciclosporina, estradiol, cloridrato de amiodarona, isradipina e maleato de rosiglitazona. Os carreadores reivindicados são polivinilpirrolidona, ácido hialurônico, quitosana, xantana, alginato de sódio, acetato de polivinila, amido glicolato de sódio, carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona, acetato de polivinila, N-vinil-caprolactama, polietilenoglicol, álcool polivinílico, carboximetilcelulose de sódio reticulada, beta-ciclodextrina, alfa-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, gel de sílica microporosa, poliorganossiloxanos, argilas farmacêuticas, sulfato de bário. O dito documento não sugere em nenhum exemplo a combinação específica definida na presente invenção.

[0016] O documento patentário US4639370 descreve um processo de comoagem para misturas de um fármaco com um polímero reticulado (insolúvel em água e que absorve água), tal como polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulose de sódio reticulada ou dextrano reticulado, ou ainda misturas de dois ou mais polímeros. A mistura fármaco/polímero(s) é feita a seco, em moinho até a amorfização completa do fármaco.

[0017] O documento patentário US20050255163 descreve uma composição ternária compreendendo uma substância ativa, um carreador hidrofílico ou hidrofóbico e uma substância auxiliar de comoagem que pode ser glicina, lisina, serina ou EDTA dissódico e um processo para a sua preparação por comoagem dos componentes, resultando em composições com características de amorfização, solubilidade e velocidade de dissolução requeridas para as várias utilizações. Entre os carreadores hidrofílicos estão as ciclodextrinas, derivados de ciclodextrinas, dextranos, polivinilpirrolidona reticulada, celulose e derivados de celulose, quitosanas, galactomananos e glicolato amido sódico. Os fármacos que podem ser usados são diversos que apresentam baixa solubilidade, como o felodipino, anlodipino, clonidina,

diltiazem, entre outros. É importante ressaltar que o dito documento não sugere em nenhum exemplo a combinação específica definida na presente invenção.

[0018] Assim, do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

Sumário da Invenção

[0019] Dessa forma, a presente invenção tem por objetivo resolver os problemas constantes no estado da técnica a partir de dispersões sólidas compreendendo quitosana ou seus sais e um fármaco pouco solúvel, com biodisponibilidade limitada pela baixa dissolução (BCS classes II e IV), obtidas por meio de comoagem.

[0020] Mais especificamente, a invenção apresenta dispersões sólidas (DS) de cloridrato de quitosana (CQ) e felodipino (FELO), um fármaco anti-hipertensivo, com baixa biodisponibilidade oral devido à baixa solubilidade e dissolução, obtidas por comoagem em moinho de esferas, não sendo necessário o uso de substância auxiliar de comoagem e apresentando características de dissolução muito rápida (porcentual de fármaco dissolvido superior a 95% em 10 minutos). Como não é necessária a utilização de solventes orgânicos na produção das dispersões sólidas obtidas pelo método aqui reivindicado, a invenção também apresenta como vantagens o menor custo e o menor impacto ambiental.

[0021] Em um primeiro objeto, a presente invenção apresenta dispersões sólidas compreendendo felodipino e quitosana ou seus sais.

[0022] Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta um processo de obtenção de dispersões sólidas compreendendo pelo menos uma etapa de comoagem, que pode ser em moinho de esferas, moinho de jato, moinho de impacto, moinho de martelos, moinho de discos, entre outros.

[0023] Em um terceiro objeto, a presente invenção apresenta o uso de dispersões sólidas na preparação de medicamentos para tratar hipertensão arterial.

[0024] Em um quarto objeto, a presente invenção apresenta uma composição farmacêutica compreendendo uma dispersão sólida conforme definida acima e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0025] Ainda, o conceito inventivo comum a todos os contextos de proteção reivindicados é dispersão sólida compreendendo felodipino e quitosana ou seus sais.

[0026] Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

Breve Descrição das Figuras

[0027] Com o intuito de melhor definir e esclarecer o conteúdo do presente pedido de patente, são apresentadas as seguintes figuras:

[0028] A Figura 1 mostra as curvas DSC do felodipino matéria-prima (FELO-MP), do cloridrato de quitosana matéria-prima (CQ-MP), das misturas físicas felodipino-cloridrato de quitosana (MF-FELO-CQ MF1 a MF5) (A), do felodipino submetido isoladamente à moagem (F0), do cloridrato de quitosana submetido isoladamente à moagem (CQ0) e das dispersões sólidas felodipino-cloridrato de quitosana (DS-FELO-CQ F1 a F5) (B).

[0029] A Figura 2 mostra as curvas TG (A) e DTG (B) do FELO-MP, da F0, do CQ-MP, do CQ0, da MF2 e das DS-FELO-CQ F1 a F5.

[0030] A Figura 3 mostra os difratogramas do FELO-MP, do CQ-MP, das MF-FELO-CQ MF1 a MF5 (A); da F0, do CQ0, das DS-FELO-CQ F1 a F5 (B); e, em diferente escala, da MF4, da F4 (C), da MF5 e da F5 (D).

[0031] A Figura 4 mostra os espectros de FTIR do FELO-MP, do CQ-MP, das MF-FELO-CQ MF1 a MF5 (A), da F0, do CQ0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 (B).

[0032] A Figura 5a mostra as micrografias obtidas para o CQ-MP, o CQ0, o FELO-MP e a F0 em aumentos de 35x e 100x.

[0033] A Figura 5b mostra as micrografias obtidas para as DS-FELO-CQ F1, F2 e F3 em aumentos de 35x e 100x.

[0034] A Figura 5c mostra as micrografias obtidas para as DS-FELO-CQ F4 e F5 em aumentos de 35x e 100x.

[0035] A Figura 6 mostra os ângulos de contato com a água do FELO-MP e das DS-FELO-CQ F1 a F5.

[0036] A Figura 7 mostra a solubilidade aparente do FELO-MP, da F0, das MF-FELO-CQ MF1 a MF5 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 em polissorbato 80 a 0,05%.

[0037] A Figura 8 mostra os perfis de dissolução do FELO-MP, das MF-FELO-CQ MF1 a MF5 (A), da F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 (B) em polissorbato 80 1%.

[0038] A Figura 9 mostra os perfis de dissolução do FELO-MP, das MF-FELO-CQ MF1 a MF5 (A), da F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 (B) em polissorbato 80 0,05%.

[0039] A Figura 10 mostra os perfis de dissolução das DS-FELO-CQ F1 a F5 em polissorbato 80 0,05% após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).

[0040] A Figura 11 mostra a curva DSC da F0 e da DS-FELO-CQ F4 nos tempos 0 (A) e após 6 meses (B) de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).

[0041] A Figura 12 mostra os difratogramas da DS-FELO-CQ F4 antes e após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).

[0042] A Figura 13 mostra os espectros de FTIR da DS-FELO-CQ F4 antes e após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).

[0043] A Figura 14 mostra o teor de felodipino (FELO) e o percentual de fármaco dissolvido em 10 minutos (Q_{10min}) da DS-FELO-CQ F4 antes e após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).

[0044] A Figura 15 mostra as curvas DSC da celulose microcristalina 102 (CMC), do Aerosil® 200, do estearato de magnésio, do Kollidon® CL-SF (A) e das misturas binárias 1:1 (m/m) do fármaco com cada excipiente (B).

[0045] A Figura 16 mostra os perfis de dissolução da DS-FELO-CQ F4 e de comprimidos produzidos a partir da DS-FELO-CQ F4.

[0046] A Figura 17 mostra os gráficos respectivos para (A) pressão arterial média (MAP) e (B) mudança na MAP induzida por fenilefrina para os animais que receberam felodipino (FELO-MP), DS-FELO-CQ F4 ou cápsulas vazias (controle). Cada ponto de barra representa a média de 5 animais e as linhas verticais são o E.P.M. * $p < 0,05$ comparado ao grupo controle, ** $p < 0,01$ comparado ao grupo controle e ** $p < 0,05$ comparado ao grupo que recebeu FELO-MP. A análise estatística foi realizada utilizando ANOVA, seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni.

Descrição Detalhada da Invenção

[0047] Um dos principais desafios enfrentados pela indústria farmacêutica é a obtenção de formulações eficazes a partir de fármacos de baixa solubilidade aquosa, devido ao seu grande potencial para baixa biodisponibilidade e comprometimento do efeito terapêutico. Outro importante aspecto é a crescente preocupação com o desenvolvimento de processos que apresentem segurança e impacto minimizado sobre o meio ambiente, resultando em práticas mais sustentáveis e menor gasto de energia, a um menor custo de produção. Um grande problema da indústria farmacêutica está relacionado com a utilização de solventes orgânicos em seus processos, já que, dependendo do solvente utilizado, seu transporte, armazenamento, manuseio e descarte podem demandar cuidados especiais.

[0048] A presente invenção revela dispersões sólidas, assim como seu processo de obtenção, compreendendo fármacos de baixa solubilidade (BCS

classe II ou IV) e um carreador (quitosana ou seus sais), obtidas por comoagem, capazes de melhorar o perfil de dissolução e a biodisponibilidade do fármaco, proporcionando um maior e mais rápido efeito terapêutico.

[0049] A seleção da quitosana e de seus sais se baseou no uso de materiais de origem natural, renováveis, de baixo custo, que podem ser extraídos a partir de resíduos da indústria pesqueira.

[0050] A técnica de comoagem em moinho de esferas foi selecionada por dispensar o uso de solventes orgânicos e aquecimento, presentes em métodos usuais de obtenção de dispersões sólidas, além de ser um processo simples e de fácil reprodução.

[0051] O fármaco selecionado para o desenvolvimento das dispersões sólidas foi o felodipino, um agente bloqueador de canais de cálcio utilizado para o tratamento da hipertensão arterial, pertencente a classe II do BCS, e que apresenta solubilidade aquosa de aproximadamente 1 µg/mL a 37 °C (VOGT et al., 2008).

[0052] A hipertensão arterial tem alta prevalência (30 a 45% da população adulta mundial) e baixas taxas de controle, sendo considerada um dos mais importantes problemas de saúde pública no Brasil e no mundo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

[0053] A hipertensão arterial é uma doença crônica e assintomática, caracterizada por uma pressão arterial elevada e que, quando não controlada, está associada a diversas complicações de elevada morbi-mortalidade. Em algumas situações podem ocorrer quadros agudos de elevação de pressão arterial, conhecidos como crises hipertensivas. Estas situações exigem uma resposta terapêutica rápida, representando um desafio na prática clínica.

[0054] Uma dispersão sólida pode ser definida como uma dispersão, no estado sólido, de um fármaco em um ou mais carreadores inertes, que podem ser uma molécula pequena ou, mais frequentemente, um polímero (HUANG e DAI, 2014; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE; 2013). A substância ativa pode apresentar-se, no sistema, como uma dispersão

molecular, como partículas amorfas ou partículas cristalinas, assim como o carreador pode estar no estado cristalino ou amorfo (GURUNATH et al., 2013; HUANG e DAI, 2014; VO; PARK; LEE, 2013).

[0055] O mecanismo de funcionamento das dispersões sólidas envolve a redução do tamanho de partícula, eventualmente até o nível molecular, o aumento da molhabilidade do fármaco, a formação de complexos fármaco-carreador solúveis e a amorfização do fármaco (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE; 2013).

[0056] No método de obtenção de dispersões sólidas por comoagem, o carreador (ou mistura de carreadores) e o fármaco são conjuntamente submetidos à moagem em equipamento adequado (por exemplo, um moinho de esferas), sob condições de tempo e velocidade pré-determinados. No processo de moagem, é gerada tensão suficiente sobre as partículas sólidas, por meio de impacto e atrito, provocando alterações estruturais dos cristais e a formação de regiões amorfas.

[0057] A quitosana é um biopolímero linear, obtido pela desacetilação do polissacarídeo natural quitina. A quitosana possui diversas propriedades que favorecem sua utilização na área farmacêutica, em diversas aplicações, por exemplo, como agente mucoadesivo, doadora de viscosidade, aglutinante, agente de revestimento, formadora de filme, desintegrante e excipiente para liberação modificada de fármacos.

[0058] As formas salinas da quitosana, como por exemplo, o cloridrato, apresentam características e propriedades distintas da quitosana na forma neutra, principalmente no quesito solubilidade, sendo o cloridrato de quitosana parcialmente solúvel em água, enquanto a forma neutra é insolúvel.

[0059] Em um primeiro objeto, a presente invenção apresenta dispersões sólidas compreendendo felodipino e pelo menos uma quitosana ou seus sais.

[0060] Em uma concretização, as dispersões sólidas compreendem felodipino e cloridrato de quitosana.

[0061] Em uma concretização, a dispersão sólida compreende felodipino e cloridrato de quitosana na proporção fármaco:carreador em uma faixa de 1:0,5 a 1:12 (m/m).

[0062] Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta um processo de obtenção de dispersões sólidas compreendendo pelo menos uma etapa de comoagem, que pode ser em moinho de esferas, moinho de jato, moinho de impacto, moinho de martelos, moinho de discos, entre outros.

[0063] Em uma concretização, a etapa de comoagem em moinho de esferas é em jarro de aço, contendo esferas de aço de 20 mm de diâmetro, a uma velocidade de 360 rpm por 60 minutos.

[0064] Em uma concretização, as dispersões sólidas compreendendo felodipino e cloridrato de quitosana apresentaram aumento de solubilidade aparente e perfil de dissolução em comparação à misturas físicas contendo mesma proporção fármaco:polímero.

[0065] Em uma concretização, as dispersões sólidas compreendendo felodipino e cloridrato de quitosana na proporção fármaco:carreador 1:6 ou 1:12 (m/m) apresentam perfil de dissolução muito rápida (porcentual de fármaco dissolvido superior a 95% em 10 minutos).

[0066] Em uma concretização, as dispersões sólidas conforme descritas acima apresentam manutenção dos perfis de dissolução do fármaco após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).

[0067] Em uma concretização, a dispersão sólida compreendendo felodipino e cloridrato de quitosana na proporção fármaco:carreador 1:6 (m/m) mostrou-se estável quanto ao teor, perfil de dissolução, comportamento térmico e propriedades de cristalinidade após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).

[0068] Em uma concretização, a dispersão sólida compreendendo felodipino e cloridrato de quitosana na proporção fármaco:carreador 1:6 (m/m) demonstrou aumento de biodisponibilidade do fármaco em modelo farmacológico pré-clínico.

[0069] Em um terceiro objeto, a presente invenção apresenta uso de dispersão sólida na preparação de um medicamento para tratar hipertensão arterial.

[0070] Em um quarto objeto, a presente invenção apresenta uma composição farmacêutica compreendendo a dispersão sólida conforme definida acima e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0071] Em uma concretização, o excipiente farmacêuticamente aceitável é selecionado a partir de um grupo consistido de diluente, desintegrante, deslizante, lubrificante, aglutinante ou combinações dos mesmos.

[0072] Em uma concretização, a proporção da dispersão sólida e dos excipientes em relação ao peso total da composição é:

- Dispersão sólida: 5-100%;
- Diluente: 0-95%;
- Desintegrante: 0-10%;
- Aglutinante: 0-10%;
- Deslizante: 0-5%; e
- Lubrificante: 0-5%.

[0073] Em uma concretização, a proporção da dispersão sólida e dos excipientes em relação ao peso total da composição é:

- Dispersão sólida: 5-100%;
- Celulose microcristalina: 0-95%;
- Crospovidona: 0-10%;
- Dióxido de silício coloidal: 0-5%; e
- Estearato de magnésio: 0-3%.

[0074] Em uma concretização, a proporção da dispersão sólida e dos excipientes em relação ao peso total da composição é:

- Dispersão sólida: 28%;
- Celulose microcristalina: 66%;
- Crospovidona: 5%;
- Dióxido de silício coloidal: 0,5%;

- Estearato de magnésio: 0,5%.

[0075] Em uma concretização, a composição conforme definida acima é apresentada na forma farmacêutica de comprimidos de dissolução muito rápida.

Exemplos - Concretizações

[0076] Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo sem limitar, o escopo da mesma.

PREPARAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS, COMPRIMIDOS E MISTURAS FÍSICAS

[0077] Comprimidos contendo dispersões sólidas de felodipino-cloridrato de quitosana (DS-FELO-CQ) com dissolução muito rápida (porcentual de fármaco dissolvido superior a 95% em 10 minutos) foram obtidos. O felodipino foi usado como um fármaco modelo de baixa solubilidade aquosa (classe II do BCS). Os comprimidos foram obtidos por compressão direta e as dispersões sólidas por comoagem em moinho de esferas, dessa forma, dispensando o uso de solventes orgânicos e aquecimento no processo produtivo. Além da rápida dissolução, que favorece a absorção e biodisponibilidade do fármaco, os comprimidos contendo dispersões sólidas foram obtidos por meio de um processo seguro, de baixo custo e com menor impacto ambiental, em relação a outros processos também empregados na indústria farmacêutica.

[0078] Formulações de dispersões sólidas (DS), compostas de felodipino (FELO) e cloridrato de quitosana (CQ) (DS-FELO-CQ) nas proporções fármaco:carreador de 1:0,5, 1:1, 1:3, 1:6 e 1:12 (m/m) e denominadas como F1, F2, F3, F4 e F5, respectivamente, foram preparadas por comoagem do fármaco e do polímero. A moagem ocorreu em moinho de esferas (Retsch PM 200, Alemanha), em jarro de aço de 125 mL, contendo 3 esferas de aço de 20 mm de diâmetro, a uma velocidade de 360 rpm por 60 minutos. Os componentes de cada formulação foram precisamente pesados para se obter uma massa final de 13 g. Para fins de comparação, o felodipino matéria-prima

(FELO-MP) e o cloridrato de quitosana matéria-prima (CQ-MP) foram isoladamente submetidos às mesmas condições de moagem que as dispersões sólidas, originando F0 e CQ0, respectivamente.

[0079] A DS-FELO-CQ F4 (FELO:CQ de 1:6) foi selecionada para a incorporação em comprimidos, compreendendo os excipientes celulose microcristalina 102, crospovidona (Kollidon[®] CL-SF), dióxido de silício coloidal (Aerosil[®] 200) e estearato de magnésio. Comprimidos contendo 10 mg de felodipino, correspondentes à formulação apresentada na Tabela 1, foram individualmente obtidos por compressão direta em uma prensa hidráulica (Protécni, Brasil), adaptada para matriz e punção de 9 mm de diâmetro. A compressão foi realizada a 0,5 t, durante 5 segundos.

| Componente | Quantidade (%) |
|------------------------------|----------------|
| DS-FELO-CQ 1:6 (F4) | 28 |
| Celulose microcristalina 102 | 66 |
| Kollidon [®] CL-SF | 5 |
| Aerosil [®] 200 | 0,5 |
| Estearato de magnésio | 0,5 |

Tabela 1 - Formulação de comprimidos de dissolução muito rápida contendo a DS-FELO-CQ F4 (FELO:CQ 1:6) (10 mg de felodipino por comprimido com massa de 250 mg).

[0080] Misturas físicas de felodipino e cloridrato de quitosana (MF-FELO-CQ) nas proporções fármaco:polímero de 1:0,5, 1:1, 1:3, 1:6 e 1:12 (m/m), denominadas de MF1, MF2, MF3, MF4 e MF5, respectivamente, foram preparadas por simples espatulação dos componentes em gral, com uma massa final de 5 g. O objetivo foi demonstrar, por comparação, que os resultados satisfatórios atingidos para as DS-FELO-CQ, nos ensaios de solubilidade aparente, dissolução e em modelo farmacológico pré-clínico, não foram devidos apenas à presença do cloridrato de quitosana nas formulações, mas que o processo de comoagem utilizado para a obtenção das dispersões sólidas teve também efeito no desempenho observado.

CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS E MISTURAS FÍSICAS

Doseamento

[0081] Os resultados de teor de felodipino obtidos para a F0 e para as DS-FELO-CQ (F1 a F5) são apresentados na Tabela 2. Todos os resultados

foram próximos a 100% da quantidade esperada do fármaco nas amostras, sendo, desse modo, considerados satisfatórios.

| Amostra | Teor de FELO (%)* |
|---------|-------------------|
| F0 | 101,04 ± 0,85 |
| F1 | 102,52 ± 1,77 |
| F2 | 101,14 ± 1,65 |
| F3 | 99,80 ± 1,73 |
| F4 | 98,32 ± 1,69 |
| F5 | 97,12 ± 1,40 |

Tabela 2 - Teor de felodipino de F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5.

*Resultados expressos como porcentagem média ± DP, em relação à quantidade teórica de fármaco nas amostras.

Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

[0082] A DSC fornece informações sobre ponto de fusão, temperatura de transição vítrea e sobre as variações de energia associadas à transições de fase, incluindo fusão e (re)cristalização, que podem ser usadas para determinar o grau de cristalinidade da amostra (GURUNATH et al., 2013; VO; PARK; LEE, 2013). A ausência do pico de fusão do fármaco na curva DSC de uma dispersão sólida indica que o fármaco está na forma amorfa (VO; PARK; LEE, 2013).

[0083] As curvas DSC do felodipino matéria-prima (FELO-MP), do felodipino submetido isoladamente à moagem (F0), do cloridrato de quitosana matéria-prima (CQ-MP), do cloridrato de quitosana submetido isoladamente à moagem (CQ0), das misturas físicas MF-FELO-CQ (MF1 a MF5) e das dispersões sólidas DS-FELO-CQ (F1 a F5) são exibidas na Figura 1.

[0084] A curva DSC do FELO-MP (Figura 1) apresentou um único pico endotérmico em 145,9 °C, correspondente à fusão e característico de um fármaco cristalino anidro. A curva DSC da F0 exibiu o pico de fusão do felodipino em 140,8 °C, indicando que o processo de moagem realizado não alterou a natureza cristalina do fármaco. A ocorrência de uma redução de em torno de 5 °C na temperatura de fusão da F0, em relação ao FELO-MP, foi efeito da redução da granulometria da amostra.

[0085] O CQ-MP apresentou uma curva DSC típica de compostos amorfos hidratados (Figura 1), com um evento endotérmico largo entre aproximadamente 50 e 130 °C, decorrente do processo de desidratação, além de um pico exotérmico em 200,5 °C sugestivo de degradação térmica. Os eventos de desidratação (endotérmico) e decomposição térmica (exotérmico) foram preservados na curva DSC do CQ0, indicando que a moagem não alterou o comportamento térmico do polímero.

[0086] Os eventos característicos de desidratação e decomposição térmica do CQ-MP foram também observados nas curvas DSC das MF-FELO-CQ (MF1 a MF5), ambos com aumento de intensidade conforme aumentou a quantidade do polímero na amostra. Da mesma forma, as curvas DSC das MF-FELO-CQ apresentaram o pico endotérmico de fusão do felodipino, com diminuição de intensidade à medida que houve redução da quantidade de fármaco nas amostras. Uma vez que as curvas termoanalíticas das MF-FELO-CQ se apresentaram como sobreposições das curvas do FELO-MP e do CQ-MP, não foram evidenciadas interações ou incompatibilidade entre o fármaco e o polímero para essas amostras.

[0087] Nas curvas DSC das DS-FELO-CQ, o evento endotérmico do felodipino foi observado para F1, F2 e F3 (neste último caso, com redução marcante de intensidade em relação à MF3), na mesma faixa de temperatura exibida por F0. No entanto, F4 e F5 não apresentaram o pico de fusão do felodipino. Todas as dispersões sólidas apresentaram os eventos característicos do cloridrato de quitosana. Dessa forma, a redução de intensidade (F3, com FELO:CQ 1:3) e o desaparecimento (F4 e F5, com FELO:CQ 1:6 e 1:12, respectivamente) do evento de fusão do felodipino, em relação às MF-FELO-CQ correspondentes, sugeriram que o processo de comoagem promoveu a interação fármaco-carreador e a redução do grau de cristalinidade do felodipino nas dispersões sólidas, quando a proporção fármaco:carreador foi igual ou superior a 1:3.

Termogravimetria (TG)

[0088] As aplicações da TG na área farmacêutica incluem a avaliação da estabilidade térmica de fármacos, o estudo de compatibilidade entre os componentes de formulações, a determinação do teor de umidade e outros voláteis, e das temperaturas de decomposição, vaporização ou sublimação da amostra, entre outras (MATOS; MERCURI; BARROS, 2011; VO; PARK; LEE, 2013). No caso de dispersões sólidas, a TG fornece informações importantes sobre a estabilidade de fármacos e carreadores, e também permite determinar alterações químicas e físicas às quais as dispersões sólidas possam ser sensíveis, auxiliando na adequada seleção do processo e de parâmetros de obtenção das formulações (VO; PARK; LEE, 2013).

[0089] As curvas TG e DTG do FELO-MP, da F0, do CQ-MP, do CQ0, da MF2, e das DS-FELO-CQ são exibidas na Figura 2.

[0090] A análise termogravimétrica (TG/DTG) mostrou que o FELO-MP é termicamente estável até aproximadamente 196 °C, apresentando um evento de degradação térmica importante a partir desta temperatura até cerca de 286 °C, com perda de massa de 93,2% (Figura 2). A F0 apresentou comportamento térmico muito semelhante ao FELO-MP, demonstrando, portanto, que o processo de moagem não alterou a estabilidade térmica do fármaco (Figura 2).

[0091] As curvas TG/DTG do CQ-MP mostraram dois eventos de perda de massa, o primeiro entre em torno de 40 °C e 100 °C, correspondente à perda de água (perda de massa de 17%), e o segundo na faixa de 174 °C a 278 °C, correspondente à degradação térmica (perda de massa de 50%). As curvas TG/DTG do CQ0 exibiram os mesmos eventos térmicos que CQ-MP, confirmando que o processo de moagem não alterou o comportamento térmico do CQ, como observado por DSC.

[0092] No caso das MF-FELO-CQ, a MF2 foi selecionada para a análise termogravimétrica por apresentar razão FELO:CQ de 1:1 (m/m), que é a proporção geralmente preferida para avaliar possíveis interações fármaco-carreador, já que maximiza a probabilidade de observar-se tais interações na amostra (ROUMELI et al., 2013). As curvas TG/DTG da MF2 exibiram os

eventos de perda de massa, correspondentes à degradação térmica, nas mesmas faixas de temperatura que FELO-MP/F0 e CQ-MP/CQ0, apresentando-se, desta forma, como o somatório das curvas termoanalíticas das substâncias isoladas. Tal comportamento demonstrou que não houve alteração da estabilidade térmica do fármaco e do polímero na mistura física, em comparação às substâncias isoladas, confirmando a ausência de incompatibilidade fármaco-polímero previamente constatada por DSC.

[0093] Assim como observado para as MF-FELO-CQ, as curvas TG/DTG das DS-FELO-CQ (F1 a F5) apresentaram os eventos de perda de massa referentes à degradação térmica do FELO e do CQ, nas mesmas faixas de temperatura, em intensidades proporcionais às quantidades desses componentes nas amostras, demonstrando que o processo de comoagem realizado não alterou a estabilidade térmica do fármaco e do polímero nas dispersões sólidas.

Difração de raios-X de pó (DRXP)

[0094] A DRX é uma técnica específica para a determinação da estrutura cristalina de substâncias no estado sólido (CUFFINI; PITALUGA JUNIOR; TOMBARI, 2011). A redução no número e intensidade de picos de difração de dispersões sólidas em comparação ao fármaco isolado indica a diminuição da cristalinidade ou amorfização parcial (MAULVI et al., 2011). Entretanto, cristalinidades abaixo de 5-10% podem não ser detectadas por DRXP (VO; PARK; LEE, 2013).

[0095] Os difratogramas do FELO-MP, da F0, do CQ-MP, do CQ0, das MF-FELO-CQ e das DS-FELO-CQ são apresentados na Figura 3.

[0096] O difratograma do FELO-MP (Figura 3) demonstrou o elevado grau de cristalinidade do fármaco, com picos característicos em 2θ de 10,24°, 16,06°, 20,42°, 23,20°, 24,30°, 25,24°, 26,26° e 29,10°, indicativos da forma polimórfica I (KESTUR et al., 2013; SUROV et al., 2012; WANG et al., 2015b; WU et al., 2015). O difratograma da F0 exibiu o mesmo padrão de DRX que o FELO-MP, confirmando que o processo de moagem não causou amorfização

ou alteração polimórfica do fármaco, como indicado por DSC. A pequena redução de intensidade de alguns picos característicos, observada para F0 em relação ao FELO-MP, sugere que a moagem possa ter gerado uma discreta diminuição no grau de cristalinidade da amostra ou pode ter ocorrido devido ao efeito de orientação preferencial.

[0097] O padrão de difração do CQ-MP (Figura 3) mostrou-se característico de um polímero semicristalino, apresentando um halo amorfo e picos de difração com intensidade reduzida em 2θ $38,22^\circ$ e $44,50^\circ$ (dados não apresentados). O mesmo perfil de difração foi observado para o CQ0, demonstrando que essa característica não sofreu alteração em função do processo de moagem.

[0098] Os picos de difração característicos do felodipino foram claramente observados nos difratogramas das MF1, MF2 e MF3 (FELO-CQ de 1:0,5, 1:1 e 1:3, respectivamente). Esses picos de difração também ocorreram nos padrões das MF4 e MF5 (FELO-CQ de 1:6 e 1:12, respectivamente), embora de forma menos evidente em função das menores quantidades de felodipino presentes. Esses resultados (Figura 3A) indicam que a cristalinidade do fármaco e do carreador não sofreu alterações nas MF-FELO-CQ.

[0099] Os difratogramas de todas as DS-FELO-CQ (F1 a F5) (Figura 3B, 3C e 3D) apresentaram redução de intensidade de picos de difração característicos do felodipino, em comparação às MF-FELO-CQ correspondentes (Figura 3A), o que foi particularmente significativo para F4 e F5 (Figuras 3C e 3D).

[0100] Os resultados de DRX, aliados aos de DSC, indicaram que o processo de comoagem realizado entre o FELO-MP e o CQ-MP não resultou em completa amorfização do fármaco nas DS-FELO-CQ, mas houve redução do grau de cristalinidade, principalmente para as formulações F3, F4 e F5, que tinham maior conteúdo do polímero. Assim, o desaparecimento do pico de fusão do felodipino nas curvas DSC de F4 e F5 não foi decorrente de total amorfização da amostra, mas sim da redução do grau de cristalinidade a um

nível muito baixo, o qual a técnica não foi capaz de detectar (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

[0101] No estudo de dispersões sólidas, a FTIR é comumente usada para investigar a existência de interações intermoleculares e a compatibilidade entre fármacos e carreadores, uma vez que é capaz de detectar interações físicas e químicas entre compostos (VO; PARK; LEE, 2013). Alterações no espectro de IV das dispersões sólidas, como surgimento de novas bandas, alargamento, deslocamento ou alteração de intensidade de bandas já existentes, em comparação aos espectros dos componentes individuais, indicam interações entre os grupos funcionais das moléculas presentes (GUO; SHALAEV; SMITH, 2013). A identificação de ligações de hidrogênio entre o fármaco e o carreador, por exemplo, pode ser importante para explicar o estado físico do fármaco e a estabilidade das dispersões sólidas (VO; PARK; LEE, 2013).

[0102] Em dispersões sólidas amorfas, as longas cadeias poliméricas do carreador podem impedir estericamente a associação entre as moléculas do fármaco e, assim, inibir a recristalização. Além disso, a interação fármaco-polímero fornece uma maior barreira energética para a nucleação e, por conseguinte, melhora a estabilidade física de dispersões sólidas (SATHIGARI et al., 2012).

[0103] Sendo assim, os métodos de produção de dispersões sólidas devem maximizar a ocorrência de interações fármaco-carreador e o ponto chave para isso é selecionar carreadores com grupos reativos apropriados que possam participar de interações (iônicas ou ligação de hidrogênio) com grupos reativos dos fármacos (PAPADIMITRIOU et al., 2012).

[0104] As ligações de hidrogênio ocorrem entre um grupo funcional doador de ligação de hidrogênio e um aceptor de ligação de hidrogênio. O felodipino apresenta em sua estrutura química um grupo doador de ligação de hidrogênio (NH) e grupos aceptores de ligações de hidrogênio (principalmente

os grupamentos C=O), dessa forma, é um fármaco interessante para o estudo de dispersões sólidas (SARODE et al., 2014). O cloridrato de quitosana é potencialmente um bom material carreador para o uso em dispersões sólidas, pois possui grupamentos doadores (NH, OH) e aceptores de hidrogênio (C=O e C-O-C).

[0105] Os resultados de FTIR do FELO-MP, da F0, do CQ-MP, do CQ0, das MF-FELO-CQ (MF1 a MF5), e das DS-FELO-CQ (F1 a F5) estão apresentados na Figura 4.

[0106] O espectro de FTIR do FELO-MP (Figura 4A) exibiu os picos característicos em $3376,0\text{ cm}^{-1}$ (estiramento N-H), $2983,0\text{ cm}^{-1}$ (estiramento C-H alifático), $1705,0\text{ cm}^{-1}$ (C=O de éster) e $735,0\text{ cm}^{-1}$ (estiramento C-Cl) (PAGAR e VAVIA, 2012). A F0 não apresentou alterações no espectro de FTIR, em relação ao FELO-MP.

[0107] O espectro de FTIR do CQ-MP (Figura 4A) apresentou bandas de absorção características em 1653 cm^{-1} (amida primária), 1544 cm^{-1} (amida secundária) e 1393 cm^{-1} (amida secundária). As bandas em 1161 , 1055 e 1006 cm^{-1} são características do esqueleto polissacarídico. A banda em 2083 cm^{-1} é característica da ligação NH^+Cl^- (ROSCA et al., 2005).

[0108] A redução de intensidade de picos no espectro de FTIR do CQ0 (Figura 4B), em relação à CQ-MP (Figura 4A), foi atribuída ao processo de moagem. Comportamento semelhante foi descrito, em outro estudo, para a celulose, também um polissacarídeo, que apresentou redução de intensidade nas bandas de FTIR, principalmente em 1112 , 1320 , 1337 e 1431 cm^{-1} , em decorrência de um processo de moagem com esferas, indicando a redução da cristalinidade do polímero durante o processo (AVOLIO, et al., 2012).

[0109] O pico de absorção do felodipino em $3376,0\text{ cm}^{-1}$ foi observado nos espectros de IV das MF1 a MF4, em intensidades decrescentes, conforme houve a redução da quantidade do felodipino nas amostras (Figura 4A). A visualização deste pico ficou prejudicada no caso de MF5 devido à quantidade muito reduzida do fármaco presente (FELO:CQ 1:12 (m/m)).

[0110] Ainda, ocorreu a redução da intensidade do pico de absorção do felodipino em $3376,0\text{ cm}^{-1}$ nos espectros de FTIR das DS-FELO-CQ F1 e F2, e desaparecimento deste pico nos espectros de F3, F4 e F5 (Figura 4B), em comparação com as MF-FELO-CQ correspondentes (Figura 4A), indicando a ocorrência de ligações de hidrogênio entre o grupo NH do felodipino e grupos C=O e C-O-C da molécula do cloridrato de quitosana. Esses resultados estão de acordo com os previamente obtidos por DSC, que apontaram a ocorrência de interações fármaco:carreador quando a proporção é FELO:CQ \geq 1:3.

Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

[0111] O uso da MEV na área farmacêutica vem se tornando mais frequente por fornecer informações detalhadas do estado de cristalização de produtos obtidos por diferentes técnicas, incluindo as dispersões sólidas. O conhecimento da microestrutura dos materiais permite o entendimento e, em muitos casos, até a previsão de suas propriedades e respostas químicas (LYRA et al., 2010).

[0112] As micrografias obtidas para o FELO-MP, a F0, o CQ-MP, o CQ0 e as DS-FELO-CQ (F1 a F5) são apresentadas nas Figuras 5a, 5b e 5c.

[0113] A avaliação microscópica do FELO-MP revelou partículas de aspecto cristalino, algumas com formato cúbico, e indicou que o processo de moagem realizado para o fármaco isolado, originando F0, resultou em pronunciada redução de tamanho de partícula (Figura 5a). Alguns aglomerados de grande tamanho são visualizados nas micrografias de F0 (35 e 100x). Porém, como pode ser observado ao aumento de 35x, as partículas primárias de F0 apresentaram-se bastante finas, muito menores em relação às do FELO-MP.

[0114] O CQ-MP apresentou partículas de aspecto amorfo (Figura 5a). Após ser submetido à moagem, dando origem a CQ0, sofreu modificação da morfologia das partículas e formação de aglomerados amorfs de tamanho superior em relação às partículas originais (Figura 5a). Esse comportamento

contrariou a hipótese de redução de granulometria do polímero em decorrência do processo de moagem.

[0115] De acordo com a MEV, as DS F1 e F2 (Figura 5b), com proporção felodipino:cloridrato de quitosana de 1:0,5 e 1:1, respectivamente, apresentaram redução de tamanho de partículas, em relação ao FELO-MP e ao CQ-MP, com presença de alguns aglomerados. À medida que a proporção de cloridrato de quitosana aumentou nas dispersões sólidas, com proporção fármaco:carreador de 1:3, 1:6 e 1:12, para F3, F4 e F5 (Figuras 5b e 5c), respectivamente, observou-se maior formação de aglomerados, com aspecto amorfo e granulometrias superiores em comparação com F1 e F2 (Figura 5b). Esse comportamento ocorreu devido ao efeito de aglomeração das partículas observado para CQ0, em relação à CQ-MP (Figura 5a), uma vez que F3, F4 e F5 possuíam maior conteúdo de cloridrato de quitosana em relação à F1 e F2.

Determinação do tamanho de partícula e área de superfície

[0116] O tamanho de partículas e, mais especificamente, a área superficial de um pó, estão entre os fatores mais importantes no processo de dissolução. A área superficial é inversamente relacionada ao tamanho de partícula, enquanto a taxa de dissolução é diretamente proporcional à área de superfície do pó (HORTER e DRESSMAN, 2001; JAMBHEKAR e BREEN, 2013).

[0117] A redução de tamanho de partículas (em alguns casos até o nível molecular), com consequente aumento da área superficial e melhora da molhabilidade, está entre os mecanismos envolvidos no aprimoramento das propriedades de solubilidade e dissolução de fármacos pouco solúveis por meio da técnica de dispersões sólidas (GURUNATH et al, 2013; LEUNER e DRESSMAN, 2000; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO, 2013). Sendo assim, a avaliação do tamanho de partículas é relevante para o estudo desses sistemas.

[0118] Os resultados das análises de tamanho de partícula, área superficial específica, volume do poro e raio do poro do FELO-MP, da F0 e das DS-FELO-CQ (F1 a F5) são apresentados na Tabela 3.

| Amostra | Tamanho de partícula (µm) | | | Área superficial específica (m ² /g) | Volume de poro (cm ³ /g) | Raio do poro (Å) |
|---------|---------------------------|-------|--------|---|-------------------------------------|------------------|
| | D10 | D50 | D90 | | | |
| FELO-MP | 5,24 | 40,50 | 109,34 | 1,02 | 1,24E-03 | 24,50 |
| F0 | 0,24 | 4,37 | 46,94 | 3,90 | 6,28E-03 | 32,22 |
| F1 | 0,24 | 3,10 | 14,66 | 2,94 | 5,17E-03 | 35,18 |
| F2 | 0,22 | 2,73 | 10,38 | 1,72 | 3,67E-03 | 42,66 |
| F3 | 0,23 | 3,15 | 9,70 | 1,16 | 2,04E-03 | 35,25 |
| F4 | 0,17 | 2,48 | 39,94 | 0,96 | 1,50E-03 | 31,20 |
| F5 | 0,53 | 13,04 | 72,00 | 0,45 | 8,31E-04 | 33,94 |

Tabela 3 - Análise de tamanho de partícula e área superficial específica do FELO-MP, da F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5.

[0119] Os resultados na Tabela 3 indicaram que o processo de moagem promoveu a redução de tamanho de partículas da F0, em relação ao FELO-MP, conforme foi observado por MEV. Os resultados de D50 e D90 (valores em diâmetro em relação aos quais 50% e 90% das partículas da amostra são inferiores, respectivamente) foram em torno de 9 (D50) e 2 vezes (D90) inferiores para F0, em comparação com o FELO-MP. Correspondentemente, a área superficial específica do fármaco submetido à moagem (F0) foi aproximadamente 4 vezes maior do que a da matéria-prima original.

[0120] As DS-FELO-CQ F1, F2 e F3 apresentaram valores de D50 e D90 inferiores e, conseqüentemente, áreas superficiais específicas superiores, em relação ao FELO-MP, o que está em conformidade com a análise de MEV.

[0121] As DS-FELO-CQ F4 e F5, embora tenham apresentado redução de tamanho de partículas (D50 e D90 inferiores) em relação ao FELO-MP, tiveram D90 superiores aos de F1, F2 e F3, confirmando a formação de aglomerados durante o processo de moagem, observada na análise por MEV para as dispersões sólidas com maior conteúdo de cloridrato de quitosana (Figura 5b e Figura 5c).

[0122] A F5, embora tenha apresentado menor tamanho de partículas, teve menor área superficial que o FELO-MP. Isso ocorreu por que a densidade das partículas de F5 foi superior em relação às partículas do fármaco, como pode ser observado pelo valor de volume de poro, que foi menor para a F5 em relação ao FELO-MP (Tabela 3).

Determinação do ângulo de contato

[0123] A molhabilidade é um dos fatores mais importantes que governam a dissolução de fármacos a partir de dispersões sólidas. Os carreadores hidrofílicos, quando adequadamente empregados, podem modificar a composição química da superfície da dispersão sólida resultante, aumentando a molhabilidade, o que é crucial para a dissolução do fármaco. Dessa forma, o ângulo de contato é um bom indicador para a dissolução e pode ser empregado para triar formulações de DS (LU et al., 2014).

[0124] Os resultados de ângulo de contato com a água obtidos para o FELO-MP e as DS-FELO-CQ F1 a F5 são apresentados na Figura 6. O elevado ângulo de contato do FELO-MP ($91,98 \pm 6,30^\circ$) mostrou a baixa molhabilidade do fármaco. Todas as DS-FELO-CQ (F1 a F5) apresentaram ângulos de contato inferiores ao do FELO-MP ($p < 0,05$), demonstrando que a comoagem do fármaco juntamente com o cloridrato de quitosana aumentou a molhabilidade dos sistemas. Além disso, houve tendência de redução do ângulo de contato com o aumento da proporção de cloridrato de quitosana na formulação ($F1=F2=F3 < F4=F5$), como mostra a Figura 6. Dessa forma, F4 e F5 (FELO:CQ de 1:6 e 1:12, respectivamente) foram as dispersões sólidas com maior molhabilidade entre todas as formulações ($p < 0,05$), ambas com redução no ângulo de contato de em torno de 2 vezes, em relação ao FELO-MP.

Determinação da solubilidade aparente

[0125] A solubilidade é definida como a concentração do soluto em solução em um sistema bifásico formado pelo soluto no estado de solução, em equilíbrio com o soluto no estado sólido (MURDANDE et al., 2011). Existem diferentes técnicas para a determinação das propriedades de solubilidade de

compostos. O conceito de solubilidade aparente é adotado quando um longo período de incubação (tempo de contato soluto-solvente) é usado, no entanto, sem confirmar analiticamente que o equilíbrio foi alcançado (SUGANO et al., 2007). Esta abordagem foi adotada no desenvolvimento do objeto do presente pedido de patente, empregando-se frascos fechados contendo o solvente e fármaco em excesso, submetidos à agitação a 37 °C, durante 24 horas (período geralmente suficiente para atingir o estado de equilíbrio).

[0126] Os valores de solubilidade aparente obtidos para o FELO-MP, as MF-FELO-CQ (MF1 a MF5), a F0 e as DS-FELO-CQ (F1 a F5), em polissorbato 80 1% e 0,05%, são apresentados na Tabela 4.

| Amostra | Solubilidade aparente (µg/mL)* | |
|---------|--------------------------------|---------------|
| | Em P80** 1% | Em P80 0,05% |
| FELO-MP | 391,09 ± 45,03 | 19,75 ± 0,68 |
| F0 | 531,63 ± 36,48 | 24,22 ± 2,82 |
| MF1 | 315,43 ± 51,55 | 26,09 ± 0,14 |
| MF2 | 340,48 ± 22,66 | 26,28 ± 1,17 |
| MF3 | 351,06 ± 9,12 | 43,15 ± 0,75 |
| MF4 | 400,46 ± 36,86 | 46,96 ± 0,55 |
| MF5 | 440,05 ± 54,65 | 108,80 ± 1,30 |
| F1 | 476,92 ± 6,30 | 37,38 ± 1,80 |
| F2 | 493,56 ± 45,16 | 40,75 ± 3,20 |
| F3 | 553,90 ± 31,57 | 58,29 ± 8,70 |
| F4 | 531,62 ± 13,73 | 65,50 ± 2,74 |
| F5 | 548,39 ± 11,69 | 214,91 ± 6,44 |

Tabela 4 - Resultados de solubilidade aparente do FELO-MP, da F0, das MF-FELO-CQ 1 a 5 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 em polissorbato 80 a 1% e 0,05%.

*Resultados expressos como média ± DP.

**P80 = Polissorbato 80.

[0127] A solubilidade aparente do FELO-MP em polissorbato 80 1% foi de 391,09 ± 45,03 µg/mL, enquanto F0 apresentou resultado 1,4 vezes superior ($p < 0,05$), indicando que o processo de moagem aumentou a solubilidade aparente do fármaco no meio testado (Tabela 4). Este resultado pode ser explicado pela redução de tamanho de partículas e aumento da área superficial específica de F0, em relação ao FELO-MP (Tabela 3).

[0128] Os resultados de solubilidade aparente das MF-FELO-CQ (MF1 a MF5), em meio polissorbato 80 1%, foram semelhantes ao obtido para o FELO-MP ($p>0,05$), o que demonstrou que a simples associação fármaco-polímero, nas concentrações testadas, não elevou a solubilidade aparente do felodipino neste meio.

[0129] As DS-FELO-CQ F1 a F5 apresentaram valores de solubilidade aparente 1,2 a 1,4 vezes superiores ao do FELO-MP ($p<0,05$), em polissorbato 80. Não houve diferença entre os resultados de solubilidade aparente apresentados por F0 e F1 a F5 ($p>0,05$). Dessa forma, os resultados sugeriram que o polissorbato 80 1% não foi capaz de discriminar adequadamente as amostras analisadas no teste de solubilidade, possivelmente devido à elevada concentração de tensoativo presente.

[0130] A solubilidade aparente do FELO-MP em polissorbato 80 0,05% foi de $19,75 \pm 0,68 \mu\text{g/mL}$ (Tabela 4). No mesmo meio, as solubilidades aparentes de F0, MF1 e MF2 foram semelhantes à do FELO-MP ($p>0,05$). Esse fato demonstra que o processo de moagem do felodipino sem a presença de cloridrato de quitosana (F0) ou a simples associação com o carreador em proporções FELO:CQ de até 1:1 (MF1 e MF2) não alteraram a solubilidade aparente do fármaco em polissorbato 80 0,05%.

[0131] No meio polissorbato 80 0,05%, as solubilidades aparentes de MF3 a MF5 foram superiores em relação ao FELO-MP e à F0 ($p<0,05$). Os resultados de MF3 (FELO:CQ 1:3) e MF4 (FELO:CQ 1:6) foram semelhantes entre si ($p>0,05$) e cerca de 2 vezes maiores ao do FELO-MP, enquanto a solubilidade aparente de MF5 (FELO:CQ 1:12) foi 6 vezes superior a do FELO-MP. Assim, dentro das proporções estudadas, ficou comprovado que a mistura física do felodipino com o cloridrato de quitosana resultou em aumento de solubilidade aparente em polissorbato 80 0,05% quando a proporção fármaco:carreador FELO:CQ $\geq 1:3$ (Tabela 4).

[0132] As solubilidades aparentes das DS-FELO-CQ F1 a F5 em polissorbato 80 0,05% foram superiores às do FELO-MP, da F0 e das

respectivas MF-FELO-CQ ($p < 0,05$). Os aumentos de solubilidade aparente produzidos pelas dispersões sólidas em relação ao FELO-MP foram de cerca de 2 vezes para F1 e F2 (FELO-CQ 1:0,5 e 1:1, respectivamente), 3 vezes para F3 e F4 (FELO-CQ 1:3 e 1:6, respectivamente) e 11 vezes para F5 (FELO-CQ 1:12).

[0133] A Figura 7 deixa evidente que, no meio polissorbato 80 0,05%, a solubilidade aparente do felodipino aumentou com o aumento da quantidade de CQ presente nas MF-FELO-CQ ($MF1=MF2<MF3=MF4<MF5$) e DS-FELO-CQ ($F1=F2<F3=F4<F5$) e que as dispersões sólidas foram mais eficientes no aumento da solubilidade aparente do fármaco em relação às respectivas misturas físicas.

Estudo de dissolução

[0134] Dada a relação entre o perfil de dissolução de fármacos pouco solúveis e sua biodisponibilidade, um ensaio de dissolução de dispersões sólidas bem planejado será capaz de demonstrar se a solubilidade e a taxa de dissolução do fármaco foram aumentadas e se a solução supersaturada resultante é estável ou tende a precipitar rapidamente, permitindo, dessa forma, avaliar o sucesso da formulação (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

[0135] Os perfis de dissolução do FELO-MP, da F0, das MF-FELO-CQ (MF1 a MF5) e das DS-FELO-CQ (F1 a F5) em polissorbato 80 a 1% e 0,05% são apresentados nas Figuras 8 e 9. Além disso, as quantidades de fármaco dissolvido em 10 minutos ($Q\%_{10min}$), extraídas dos perfis de dissolução das Figuras 8 e 9, são apresentadas na Tabela 5. Todos os ensaios de dissolução foram realizados empregando-se quantidade de amostra equivalente a 10 mg de fármaco, 500 mL de meio, $37 \pm 0,5$ °C, aparato pá e velocidade de agitação de 50 rpm.

| Amostra | $Q\%_{10min}^*$ | |
|---------|------------------|------------------|
| | P80 1%** | P80 0,05% |
| FELO-MP | $20,46 \pm 5,26$ | $9,07 \pm 1,50$ |
| F0 | $30,13 \pm 6,77$ | $12,14 \pm 0,96$ |
| MF1 | $14,97 \pm 1,84$ | $9,21 \pm 0,74$ |

| | | |
|-----|--------------|--------------|
| MF2 | 14,53 ± 0,79 | 9,60 ± 0,77 |
| MF3 | 15,63 ± 2,04 | 8,54 ± 0,55 |
| MF4 | 19,20 ± 1,59 | 10,66 ± 0,30 |
| MF5 | 21,45 ± 1,77 | 12,90 ± 0,55 |
| F1 | 88,21 ± 5,54 | 34,23 ± 3,54 |
| F2 | 91,78 ± 7,22 | 48,48 ± 5,27 |
| F3 | 99,31 ± 2,87 | 83,27 ± 4,88 |
| F4 | 96,73 ± 3,63 | 97,63 ± 3,16 |
| F5 | 99,48 ± 1,52 | 96,14 ± 2,44 |

Tabela 5 - Porcentuais de FELO dissolvidos em 10 minutos ($Q\%_{10min}$) do FELO-MP, das MF-FELO-CQ MF1 a MF5, da F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 em polissorbato 80 1% e 0,05%.

*Resultados expressos como média ± DP.

**P80 = Polissorbato 80.

[0136] As Figuras 8 e 9 mostram que os perfis de dissolução das DS-FELO-CQ F1 a F5 foram bastante superiores aos do FELO-MP, da F0 e das MF-FELO CQ MF1 a MF5 nos meios polissorbato 80 1% e 0,05%. Esses resultados são bastante promissores, pois demonstram a eficiência das DS-FELO-CQ em aumentar o perfil de dissolução do fármaco, em condições muito distintas quanto à quantidade de tensoativo no meio, a primeira (polissorbato 80 1%) dentro de condições sink e a segunda (polissorbato 80 0,05%), com concentração de tensoativo 20 vezes inferior, em condições não-sink.

[0137] A literatura acerca dos estudos de dissolução de fármacos geralmente recomenda que o teste seja realizado sob condições sink (concentração do fármaco no meio mantida ao menos 3 vezes abaixo da solubilidade de equilíbrio durante o teste de dissolução) (FDA, 1997a, 1997b). No entanto, no caso de dispersões sólidas, para uma melhor correlação in vitro/in vivo, é necessário avaliar o perfil de dissolução sob condições não-sink visando determinar a habilidade da formulação em manter o estado de super saturação do meio de dissolução (MAHMOUDI et al., 2014). Como pode ser observado na Figura 9, as F4 e F5 atingiram a liberação completa do fármaco, em condições não-sink, em apenas 10 minutos e mantiveram a concentração do fármaco inalterada até o final do teste (60 minutos), sem a ocorrência de precipitação no meio.

[0138] Os valores de $Q\%_{10\text{min}}$ (Tabela 5) foram selecionados para realizar uma comparação estatística dos resultados de dissolução das amostras estudadas. Nos dois meios utilizados (polissorbato 80 1% e 0,05%), os valores de $Q\%_{10\text{min}}$ de F0 e das MF-FELO-CQ 1 a 5 foram semelhantes aos do FELO-MP ($p>0,05$), mostrando que a moagem realizada para o FELO-MP sem a presença de cloridrato de quitosana ou a sua simples associação com o polímero, nas proporções FELO:CQ de 1:0,5 a 1:12, não aumentaram a dissolução do fármaco em 10 minutos.

[0139] Não houve diferença entre os resultados de $Q\%_{10\text{min}}$ (Tabela 5) das MF1 a MF5 em polissorbato 80 1%, o que também ocorreu em polissorbato 80 0,05% ($p>0,05$), mostrando que o aumento na proporção FELO:CQ na faixa estudada (1:0,5 a 1:12) não impactou na dissolução do fármaco em 10 minutos a partir das MF-FELO-CQ. O resultado de dissolução em polissorbato 80 1% está de acordo com o observado no teste de solubilidade das MF-FELO-CQ neste meio, porém, o aumento de solubilidade aparente das misturas físicas em função do aumento do conteúdo de cloridrato de quitosana, observado em polissorbato 80 0,05% (Figura 7), não resultou em melhora da dissolução do fármaco em 10 minutos no mesmo meio. Isso pode ser explicado pelo maior tempo (24 horas) que o felodipino teve para solubilizar na presença do cloridrato de quitosana, no ensaio de solubilidade das MF-FELO-CQ.

[0140] Além disso, os valores de $Q\%_{10\text{min}}$ (Tabela 5) de todas as DS-FELO-CQ (F1 a F5) foram superiores em comparação aos resultados da F0 e de todas as MF-FELO-CQ (MF1 a MF5), nos meios polissorbato 80 1% e 0,05% ($p<0,05$).

[0141] No meio polissorbato 80 1%, todas as DS-FELO-CQ tiveram dissolução muito rápida, acima de 88,0% em 10 minutos (Tabela 5). Porém, com exceção de F1, que teve $Q\%_{10\text{min}}$ inferior em relação à F3, F4 e F5 ($p<0,05$), todas as outras dispersões sólidas apresentaram mesmo resultado de $Q\%_{10\text{min}}$ ($p<0,05$), o que demonstrou a baixa capacidade do polissorbato 80 1% em discriminar as formulações quanto às propriedades de dissolução. Tal

comportamento, que foi também observado no teste de solubilidade aparente, é decorrente da elevada quantidade de tensoativo presente no meio de dissolução.

[0142] Em polissorbato 80 0,05%, as DS-FELO-CQ exibiram aumento de $Q\%_{10min}$ com a elevação da proporção fármaco:polímero na formulação ($F1 < F2 < F3 < F4 = F5$) (Tabela 5). Os melhores resultados em polissorbato 80 0,05% foram obtidos para F4 e F5, com liberação praticamente completa em 10 minutos ($p > 0,05$), e um aumento na $Q\%_{10min}$ de aproximadamente 11 vezes em relação ao FELO-MP e 9 vezes em relação às MF correspondentes ($p < 0,05$).

[0143] A melhora das características de dissolução observada para as DS-FELO-CQ, principalmente F4 e F5 (FELO:CQ 1:6 e 1:12, respectivamente), em relação ao FELO-MP, ocorreu devido à redução do grau de cristalinidade do felodipino (demonstrada por DSC e DRX), à formação de interações fármaco-polímero (demonstrada por FTIR), ao aumento de molhabilidade (demonstrado pelos resultados de ângulo de contato com a água) e de solubilidade aparente. O aumento da área de superfície das dispersões sólidas, em decorrência de redução de tamanho de partículas, não demonstrou ser um fator determinante, uma vez que as DS-FELO-CQ de melhor desempenho no teste de dissolução (F4 e F5) apresentaram maior tamanho de partícula e menor área de superfície em relação às demais formulações (F1, F2 e F3). No entanto, é importante destacar, que os tamanhos de partículas observados por MEV e determinados por difração de raios laser são correspondentes às dispersões sólidas, nas quais o fármaco estava disperso parcialmente no estado amorfo (atingindo o nível molecular, que é o maior grau de redução de tamanho de partícula possível), e o restante em partículas cristalinas que podiam ser de tamanho bastante reduzido.

ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO

[0144] O desempenho das DS-FELO-CQ no ensaio de dissolução apontou o cloridrato de quitosana como excelente carreador para dispersões sólidas preparadas por comoagem, porém, uma importante questão a ser

considerada no desenvolvimento desses sistemas é a estabilidade. Dessa forma, as DS-FELO-CQ F1 a F5 foram submetidas a um teste de estabilidade acelerado, com seis meses de armazenamento em condições forçadas de temperatura e umidade (40 °C, 75% UR), seguidos de caracterização dos perfis de dissolução em polissorbato 80 0,05%, que foi o meio mais discriminativo dentre os testados. Os resultados de dissolução após o período de armazenamento são mostrados na Figura 10.

[0145] Os perfis de dissolução das DS-FELO-CQ em polissorbato 80 0,05% após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (Figura 10) se mostraram análogos aos obtidos no tempo 0 (logo após a produção), com liberação de aproximadamente 55% (F1), 70% (F2), 90% (F3) e 100% (F4 e F5), ao final do ensaio (60 minutos), demonstrando a estabilidade dos sistemas quanto às propriedades de dissolução, e confirmando o grande potencial do cloridrato de quitosana como carreador em dispersões sólidas obtidas por comoagem.

[0146] A DS-FELO-CQ F4 foi selecionada para a continuação do estudo, incluindo uma caracterização mais detalhada das propriedades de estabilidade, a realização de ensaios farmacológicos em modelo pré-clínico e a obtenção de uma forma farmacêutica final (comprimidos). A seleção foi baseada no ótimo desempenho da F4 nos testes acima descritos, e na menor quantidade de cloridrato de quitosana presente na formulação, em comparação com a F5. A F5 não foi a formulação de escolha, apesar de suas excelentes propriedades de solubilidade e dissolução, pois o uso de proporções fármaco:carreador muito elevadas em dispersões sólidas pode causar prejuízos do ponto de vista tecnológico, por exemplo, o aumento do custo do produto e, também, o aumento da massa e do volume da forma farmacêutica, que podem inviabilizar a administração oral do medicamento, quando a dosagem do fármaco for alta.

[0147] Os resultados de DSC, DRX, FTIR, teor de felodipino e $Q\%_{10min}$ da F4, nos tempos 0 e após 6 meses de armazenamento em câmara de

estabilidade (40 °C, 75% UR), são apresentados nas Figuras 11 a 14, respectivamente.

[0148] A curva DSC de F0 após 6 meses de armazenamento (40 °C, 75% UR) (Figura 11B) mostrou-se inalterada em relação ao tempo 0 (Figura 11A), exibindo o pico de fusão do felodipino em aproximadamente 143°C. Na curva DSC de F4 após 6 meses de armazenamento (Figura 11B), houve o surgimento de um pequeno pico endotérmico na faixa de temperatura correspondente à fusão de F0, inexistente no tempo 0 (Figura 11A), indicando a ocorrência de um pequeno grau de recristalização do fármaco na dispersão sólida, durante o teste de estabilidade acelerado.

[0149] Na Figura 12, são apresentados os difratogramas da DS-FELO-CQ F4 antes e após o armazenamento em câmara de estabilidade.

[0150] Os difratogramas da F4 (Figura 12) mostram que o grau de cristalinidade da amostra permaneceu semelhante após 6 meses de armazenamento em condições forçadas de temperatura e umidade (40 °C, 75% UR), ainda que a DSC tenha indicado que houve um pequeno grau de recristalização do fármaco.

[0151] Na Figura 13, são exibidos os espectros de FTIR da DS-FELO-CQ F4 antes e após o armazenamento em câmara de estabilidade durante 6 meses (40 °C, 75% UR). O espectro da F4 após o armazenamento não exibiu o pico de absorção do felodipino em 3376,0 cm⁻¹, assim como no tempo 0, indicando que as ligações de hidrogênio formadas entre o felodipino e o cloridrato de quitosana foram preservadas durante o teste de estabilidade acelerado.

[0152] A Figura 14 apresenta os resultados de teor de felodipino e Q%_{10min} de F4 no teste de estabilidade acelerado. Houve redução de cerca de 10% tanto no teor de fármaco, como na Q%_{10min} de F4 (p<0,05), em decorrência do armazenamento em condições forçadas de temperatura e umidade (40 °C, 75% UR) durante seis meses. Dessa forma, a redução de Q%_{10min} apresentada pela DS-FELO-CQ pode ser atribuída em parte ao

pequeno grau de recristalização observado por DSC, mas também à degradação química sofrida pela amostra. No entanto, os decaimentos de teor e de dissolução observados são considerados baixos, principalmente quando se leva em consideração que o teste de estabilidade acelerado foi realizado com a dispersão sólida e não com a forma farmacêutica final. A dispersão sólida, por ser um pó, possui maior área superficial, se comparada a um comprimido, estando mais susceptível à absorção de umidade, que pode levar à degradação química e, também, promover o fenômeno de recristalização de fármacos.

DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS A PARTIR DE DS-FELO-CQ

[0153] Uma vez que a DS-FELO-CQ F4 mostrou desempenho satisfatório no teste de estabilidade acelerado, e considerando que as dispersões sólidas são produtos intermediários e necessitam ser incorporadas em uma forma farmacêutica que possibilite a administração, o desenvolvimento de comprimidos foi realizado. Para tanto, inicialmente foi avaliada a compatibilidade fármaco-excipiente e, após a obtenção dos comprimidos, eles foram caracterizados quanto à variação de peso, dureza, friabilidade e perfil de dissolução.

Avaliação da compatibilidade fármaco-excipientes

[0154] A DSC foi empregada para investigar a compatibilidade entre o fármaco e os excipientes pré-selecionados para a formulação de comprimidos contendo a DS-FELO-CQ F4. Através desta técnica, uma interação pode ser visualizada como uma alteração no ponto de fusão, na forma e na área de picos, ou como uma transição, aparecimento ou desaparecimento de picos na curva DSC de uma mistura binária 1:1 (m/m) fármaco-excipiente, em comparação à análise dos componentes isolados. No entanto, pequenas alterações na temperatura de transição, na forma e na área dos picos podem ocorrer devido à presença do excipiente, sem a ocorrência de interações prejudiciais que caracterizariam uma incompatibilidade (MATOS; MERCURI; BARROS, 2011; OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

[0155] As curvas DSC das misturas binárias de felodipino com os excipientes estudados (celulose microcristalina 102 (CMC), Aerosil® 200, estearato de magnésio e Kollidon® CL-SF) mostraram o evento de fusão no mesmo intervalo de temperatura que o fármaco quando analisado sozinho (Figura 15B). Além disso, eventos térmicos adicionais foram encontrados somente nas curvas DSC das misturas do felodipino com o estearato de magnésio (fusão) e o Kollidon® CL-SF (desidratação), eventos estes que foram também visualizados nas curvas termoanalíticas dos componentes individuais (Figura 15A). Assim, a curva DSC de cada mistura binária apresentou-se como a sobreposição das curvas do FELO-MP e dos demais componentes, evidenciando a compatibilidade do fármaco com os excipientes analisados.

[0156] Uma vez atestada a compatibilidade fármaco-excipiente, a celulose microcristalina (diluyente), o Kollidon® CL-SF (desintegrante), o Aerosil® 200 (deslizante) e o estearato de magnésio (lubrificante) foram empregados na formulação dos comprimidos contendo a DS-FELO-CQ F4.

Peso médio, dureza e friabilidade

[0157] Para caracterização dos comprimidos obtidos, realizaram-se os testes de peso médio, dureza e friabilidade, a fim de verificar se a incorporação da DS-FELO-CQ F4 possibilitaria a obtenção de comprimidos com características físicas satisfatórias. O peso dos comprimidos foi de $0,2500 \pm 0,0014$ g, com variação bastante baixa, o que era esperado, uma vez que eles foram individualmente preparados em prensa hidráulica. Os comprimidos se mantiveram íntegros durante a realização do teste de friabilidade, sem quebrar, lascas ou rachar, apresentando uma perda de massa de apenas 0,02%, muito inferior ao limite farmacopeico máximo de 1,0% (USP 36, 2013). O resultado de dureza foi de $91,5 \text{ N} \pm 8,77$. Dessa forma, a incorporação da DS-FELO-CQ F4 possibilitou a obtenção de comprimidos com resistência mecânica adequada à abrasão e ao esmagamento/quebra sob pressão radial.

Estudo de dissolução

[0158] Por fim, os comprimidos contendo a DS-FELO-CQ F4 foram submetidos ao ensaio de dissolução em polissorbato 80 0,05%. A Figura 16 mostra que os comprimidos exibiram o mesmo perfil de dissolução que a F4, comprovando que a sua incorporação em uma forma farmacêutica final é viável e preserva as propriedades de dissolução muito rápida dessa DS-FELO-CQ. Tal resultado confirma o cloridrato de quitosana como um material carreador para dispersões sólidas obtidas por comoagem com elevado potencial de exploração industrial.

Caracterização farmacológica

[0159] A DS-FELO-CQ F4 foi submetida a um estudo farmacológico. Os procedimentos foram realizados em conformidade com as normas da Convenção Europeia sobre a Proteção dos Animais Vertebrados Utilizados para Fins Experimentais ou outros Fins Científicos e do Conselho Nacional Brasileiro de Experimentação Animal, e aprovados por Comitê de Ética. A pressão arterial média (MAP) (Figura 17A) e o aumento da MAP induzida por fenilefrina (Figura 17B) de ratos Wistar machos tratados com cápsulas de gelatina contendo FELO-MP não foram diferentes quando comparados aos do grupo controle (cápsulas vazias), durante o tempo avaliado (até 16 h após a administração). A DS-FELO-CQ F4 promoveu uma redução significativa na MAP (Figura 17A) e no aumento na MAP induzido pela fenilefrina (Figura 17B), ambos em 8 horas. No seu conjunto, estes dados mostram que a DS-FELO-CQ F4 melhorou a biodisponibilidade oral em relação ao FELO-MP e reforçam a vantagem dessa dispersão sólida no controle da pressão arterial.

[0160] Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidas no escopo das reivindicações anexas.

Referências bibliográficas

AVOLIO, R.; BONADIES, I.; CAPITANI, D.; ERRICO, M. E.; GENTILE, G.; AVELLA, M. A multitechnique approach to assess the effect of ball milling on cellulose. *Carbohydrate Polymers*, v. 87, p. 265– 273, 2012.

BASALIOUS, E. B.; EL-SEBAIE, W.; EL-GAZAYERLY, O. Rapidly absorbed orodispersible tablet containing molecularly dispersed felodipine for management of hypertensive crisis: development, optimization and in vitro/in vivo studies. *Pharmaceutical Development and Technology*, v. 18, n. 2, p. 407-416. 2013.

BASALIOUS, E. B.; EL-SEBAIE, W.; EL-GAZAYERLY, O. Rapidly absorbed orodispersible tablet containing molecularly dispersed felodipine for management of hypertensive crisis: development, optimization and in vitro/in vivo studies. *Pharmaceutical Development and Technology*, v. 18, n. 2, p. 407-416. 2013.

BAZZO G, C.; CAETANO, D. B.; BOCH, M. L. T.; MOSCA, M.; BRANCO, L. C.; ZÉTOLO, M.; PEREIRA, E. M.; PEZZINI, B. R. Enhancement of felodipine dissolution rate through its incorporation into Eudragit E-PHB polymeric microparticles: in vitro characterization and investigation of absorption in rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 101 n. 4, p. 1518-1523. 2012.

BORBA, P. A. A. Estratégias tecnológicas visando aumentar a solubilidade e o perfil de dissolução da telmisartana. 2014. 172 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Instituto de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

CARRIER, R. L.; MILLER, L. A.; AHMED, I. The utility of cyclodextrins for enhancing oral bioavailability. *Journal of Controlled Release*, v. 123, n. 2, p. 78-99, 2007.

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

GUPTA, A. K.; SEHRAWAT, S. K. Bioavailability enhancement of poorly water soluble drugs: A review. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, v. 2, n. 3, p. 640-650, 2011.

- GURUNATH, S.; KUMAR, S.; BASAVARAJ, N. K.; PATIL, P. A. Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly watersoluble drugs. *Journal of Pharmacy Research*, v. 6 p. 476-480, 2013.
- GURUNATH, S.; KUMAR, S.; BASAVARAJ, N. K.; PATIL, P. A. Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly watersoluble drugs. *Journal of Pharmacy Research*, v. 6 p. 476-480, 2013.
- HAO, Y.; WU, C.; ZHAO, Z.; ZHAO, Y.; XU, J.; QIU, Y.; JIANG, J.; YU, T.; MA, C.; ZHOU, B. Development of a novel starch with a three-dimensional ordered macroporous structure for improving the dissolution rate of felodipine. *Materials Science and Engineering C*, v. 58, p 1131–1137, 2016.
- HORTER, D.; DRESSMAN, J. B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 46, p. 75–87, 2001.
- HUANG, Y.; DAI, W. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*; v4, n. 1, p. 18–25.2014.
- HUANG, Y.; DAI, W. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*; v4, n. 1, p. 18–25.2014.
- JAMBHEKAR, S. S.; BREEN, P. J. Drug dissolution: significance of physicochemical properties and physiological conditions. *Drug Discovery Today*, v. 18, n. 23/24, p. 1173-1184, 2013.
- KARAVAS, E.; GEORGARAKIS, E.; SIGALAS, M. P.; AVGOUSTAKIS, K.;, BIKIARIS, D. Investigation of the release mechanism of a sparingly watersoluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug–polymer interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 66, n. 3, p. 334-347, 2007a.
- KARAVAS, E.; GEORGARAKIS, M. DOCOSLIS, A., BIKIARIS, D. Combining SEM, TEM, and micro-Raman techniques to differentiate between the amorphous molecular level dispersions and nanodispersions of a poorly

watersoluble drug within a polymer matrix, *International Journal of Pharmaceutics*, v. 340, n. 76–83, 2007b.

KAUSHIK, S.; PATHAK, K. Solvent wetting method- A novel approach for preparation of Felodipine solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Letters*, v. 2, n. 6, p. 163-166, 2012.

KESTUR, U. S.; IVANESIVIC, I.; ALONZO, D. E.; TAYLOR, L. S. Influence of particle size on the crystallization kinetics of amorphous felodipine powders. *Powder Technology*, v. 236 , p. 197–204, 2013.

KIM, E.; CHUN, M.; JANG, J.; LEE, I.; LEE, K.; CHOI, H. Preparation of a solid dispersion of felodipine using a solvent wetting method. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 64, p. 200–205, 2006.

KOHLI, K.; CHOPRA, S.; DHAR, D.; ARORA, S.; KHAR, R. K. Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability. *Drug Discovery Today*, v. 15, n. 21/22, 2010.

KONNO, H.; HANDA, T.; ALONZO, D. E.; TAYLOR, L. S. Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 70, p. 493-499. 2008

KONNO, H.; HANDA, T.; ALONZO, D. E.; TAYLOR, L. S. Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 70, p. 493-499. 2008.

KURKOV, S. V.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 453, n. 1, p. 167-180, 2013.

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

LU, Y.; TANG, N.; LIAN, R.; QI, J.; WU, W. Understanding the relationship between wettability and dissolution. *International Journal of Pharmaceutics*. v.465, p. 25–31, 2014.

LYRA, M. A. M.; ALVES, L. D. S.; FONTES, D. A. F.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; ROLIM-NETO, P. J. Ferramentas analíticas aplicadas à caracterização de complexos de inclusão fármaco-ciclodextrina. *Revistas de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 31, n. 2, p. 117-124, 2010.

MAESTRELLI, F.; ZERROUK, N.; CHEMTOB, C.; MURA, P. Influence of chitosan and its glutamate and hydrochloride salts on naproxen dissolution rate and permeation across Caco-2 cells. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 271, p. 257–267, 2004.

MAHMOUDI, Z. N.; UPADHYE, S. B.; FERRIZZI, D.; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R. In vitro characterization of a novel polymeric system for preparation of amorphous solid drug dispersions. *The AAPS Journal*, v. 16, n. 4, p. 685-697, 2014.

MATOS, J. R.; MERCURI, L.; BARROS, G. Análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos. In: STORPITIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. *Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 21-31, 2011.

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

MURDANDE, S. B.; SHAH, D. A.; DAVE, R. H. Impact of nanosizing on solubility and dissolution rate of poorly soluble pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 104, n. 6, p. 2094-2102, 2015.

NOKHODCHI, A.; HENTZSCHEL, C. M.; LEOPOLD, C. S. Drug release from liquisolid systems: speed it up, slow it down. *Expert Opinion Drug Delivery*, v. 8, n. 2, p. 191-205, 2011.

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

PAGAR, K. P.; VAVIA, P. R. Felodipine b-cyclodextrin complex as an active core for time delayed chronotherapeutic treatment of hypertension. *Acta Pharmaceutica*, v. 62, p. 395–410, 2012.

PAPADIMITRIOU, S. A.; BARMPALEXIS, P.; KARAVAS, E.; BIKIARIS, D. N. Optimizing the ability of PVP/PEG mixtures to be used as appropriate carriers for the preparation of drug solid dispersions by melt mixing technique using artificial neural networks: I. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 82, p. 175–186, 2012.

ROSCA, C.; POPA, M. I.; LISA, G.; CHITANU, G. C. Interaction of chitosan with natural or synthetic anionic polyelectrolytes. 1 The chitosan–carboxymethylcellulose complex. *Carbohydrate Polymers*, v. 62, p. 35–41, 2005.

ROUMELI, E.; TSIAPRANTA, A.; PAVLIDOU, E.; VOURLIAS, G.; KACHRIMANIS, K.; BIKIARIS, D.; CHRISSAFIS, K. Compatibility study between trandolapril and natural excipients used in solid dosage forms. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 111, p. 2109–2115, 2013.

SAHU, B. P.; DAS, M. K. Nanosuspension for enhancement of oral bioavailability of felodipine. *Applied Nanoscience*, v. 4, n. 2, p. 189–197, 2014.

SARODE, A. L.; MALEKAR, S. A.; COTE, C.; WORTHEN, D. R. Hydroxypropyl cellulose stabilizes amorphous solid dispersions of the poorly water soluble drug felodipine. *Carbohydrate Polymers*, v. 112, p. 512–519, 2014.

SATHIGARI, S. K.; RADHAKRISHNAN, V. K.; DAVIS, V. A.; PARSONS, D. L.; BABU, R. J. Amorphous-State Characterization of Efavirenz—Polymer HotMelt Extrusion Systems for Dissolution Enhancement. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, v. 101, n. 9, p. 3456–3464, 2012.

SHAH, U.; JOSHI, G.; SAWANT, K. Improvement in antihypertensive and antianginal effects of felodipine by enhanced absorption from PLGA 113 nanoparticles optimized by factorial design. *Materials Science and Engineering C*, v. 35, p. 153–163, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*; v. 95, n.1 (1), p. 1–51, 2010.

- SUGANO, K.; OKAZAKI, A.; SUGIMOTO, S.; TAVORNVIPAS, S.; OMURA, A.; MANO, T. Solubility and Dissolution Profile Assessment in Drug Discovery. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, v. 22, n. 4, p. 225–254, 2007.
- SUKNUNTHA, K.; JONES, D. S.; TANTISHAIYAKUL, V. Properties of felodipine-poly (vinylpyrrolidone) solid dispersion films and the impact of solvents. *Science Asia*, v. 38, p. 188–195, 2012.
- SUROV, A. O.; SOLANKO, K. A.; BOND, A. D.; PERLOVICH, G. L.; BAUERBRANDL, A. Crystallization and Polymorphism of Felodipine. *Crystal Growth & Design*, v. 12, p. 4022–4030, 2012.
- TANG, B.; CHENG, G.; GU, J. C.; XU, C. H. Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms. *Drug Discovery Today*, v. 13, n. 13, p. 606-612, 2008.
- U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. F.D.A, p. 17, 1997a.
- U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for Industry: Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations. F.D.A, p 27, 1997b.
- VANDANA, K. R.; PRASANNA RAJU, Y.; HARINI CHOWDARY, V.; SUSHMA, M.; VIJAY KUMAR, N. An overview on in situ micronization technique - an emerging novel concept in advanced drug delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 22, n. 4, p. 283-289, 2014.
- VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today*, v. 12, n. 23/24, p.1068-1075, 2007.
- VO, C. L.; PARK, C.; LEE, B. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 85, p. 799–813, 2013.
- VOGT, M.; KUNATH, K.; DRESSMAN, J. B. Dissolution improvement of four poorly water soluble drugs by cogrinding with commonly used excipients.

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 68, p. 330- 337, 2008.

WANG, L.; SONG, Y.; YANG, P.; TAN, B.; ZHANG , H.; DENG, Z. Preparation and thermodynamic properties of Felodipine form IV. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v. 120, p. 947–951, 2015.

WON, D. H.; KIM, M. S.; LEE, S.; PARK, J. S.; HWANG, S. J. Improved physicochemical characteristics of felodipine solid dispersion particles by supercritical anti-solvent precipitation process. International Journal of Pharmaceutics, v. 301 n. 1-2, p.199-208, 2005.

WU, H.; HUANG, S.; YANG, C.; CHIEN, L. Precipitation parameters and the cytotoxicity of chitosanhydrochloride microparticles production by supercritical assistedatomization. Journal of Supercritical Fluids, v. 102, p. 123–132, 2015.

YASUJI, T.; TAKEUCHI, H., KAWASHIMA, Y. Particle design of poorly watersoluble drug substances using supercritical fluid technologies. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 60, n. 3, p. 388–398, 2008.

ZHANG, J.; BUNKER, M.; PARKER, A.; MADDEN-SMITH, C. E.; PATEL, N.; ROBERTS, C. J. The stability of solid dispersions of felodipine in 116 polyvinylpyrrolidone characterized by nanothermal analysis. International Journal of Pharmaceutics, v. 414, p. 210– 217, 2011.

[ANEXO]

1/3

Reivindicações

1. Dispersão sólida **caracterizada** por compreender:
 - felodipino, e
 - pelo menos uma quitosana ou seus sais,em que a proporção felodipino:quitosana está na faixa de 1:0,5 a 1:12 (m/m).
2. Dispersão sólida de acordo com reivindicação 1, **caracterizada** por compreender cloridrato de quitosana.
3. Dispersão sólida de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizada** por compreender felodipino e cloridrato de quitosana na proporção fármaco:carreador em uma faixa de 1:3 a 1:12 (m/m), em que felodipino é o fármaco e quitosana é o carreador.
4. Processo de obtenção de dispersão sólida conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 **caracterizado** por compreender pelo menos uma etapa de comoagem, em que a dita comoagem é feita em moinho de esferas, moinho de jato, moinho de impacto, moinho de martelos ou moinho de discos.
5. Processo de obtenção de dispersão sólida de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pela etapa de comoagem ser feita em moinho de esferas em jarro de aço, contendo esferas de aço de 20 mm de diâmetro, a uma velocidade de 360 rpm por 60 minutos.
6. Uso de dispersão sólida conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** por ser na preparação de um medicamento para tratar hipertensão arterial.
7. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender

- dispersão sólida conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3; e
- pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo excipiente farmacêuticamente aceitável ser selecionado a partir de um grupo consistido de diluente, desintegrante, deslizante, lubrificante, aglutinante ou combinações dos mesmos.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7 ou 8 **caracterizada** pela proporção da dispersão sólida e dos excipientes em relação ao peso total da composição ser:

- Dispersão sólida: 5-100%;
- Diluente: 0-95%;
- Desintegrante: 0-10%;
- Aglutinante: 0-10%.
- Deslizante: 0-5%; e
- Lubrificante: 0-5%.

10. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, **caracterizada** pela proporção da dispersão sólida e dos excipientes em relação ao peso total da composição ser:

- Dispersão sólida: 5-100%;
- Celulose microcristalina: 0-95%;
- Crospovidona: 0-10%;
- Dióxido de silício coloidal: 0-5%; e
- Estearato de magnésio: 0-3%.

11. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 10, **caracterizada** pela proporção da dispersão e dos excipientes em relação ao peso total da composição ser:

- Dispersão sólida: 28%;

- Celulose microcristalina: 66%;
- Crospovidona: 5%;
- Dióxido de silício coloidal: 0,5%;
- Estearato de magnésio: 0,5%.

FIGURAS

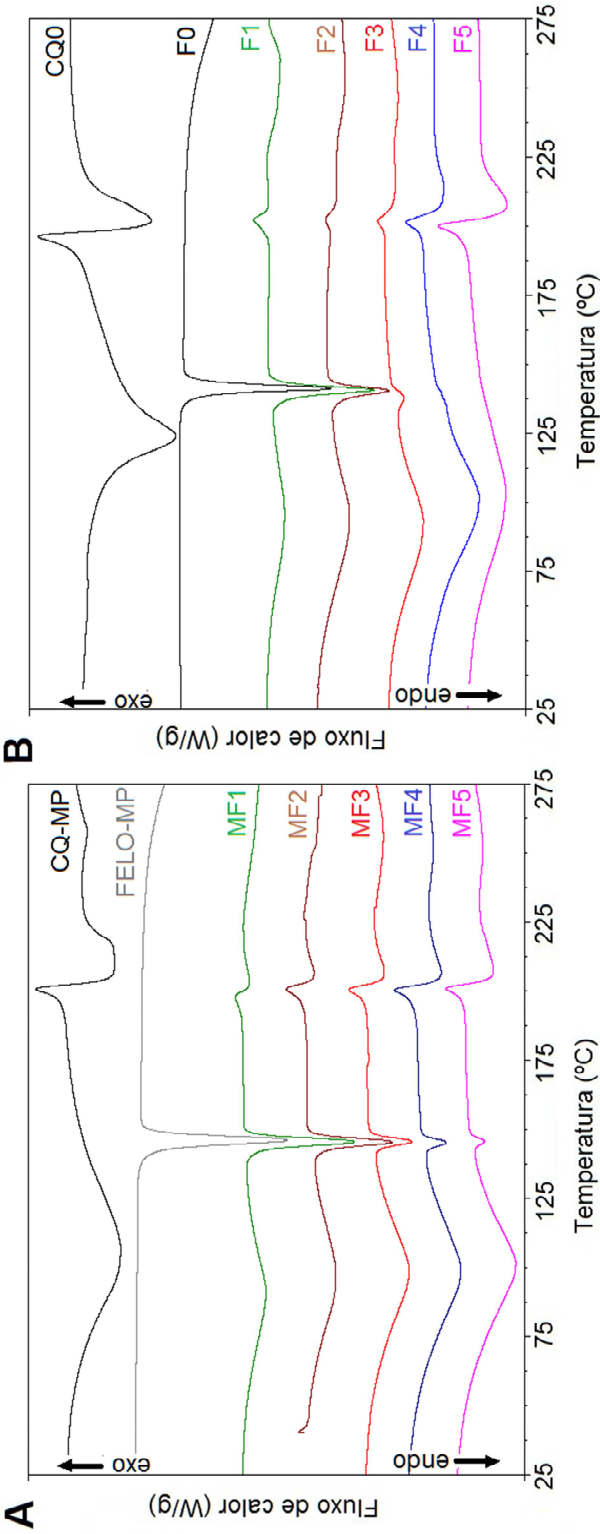


Figura 1

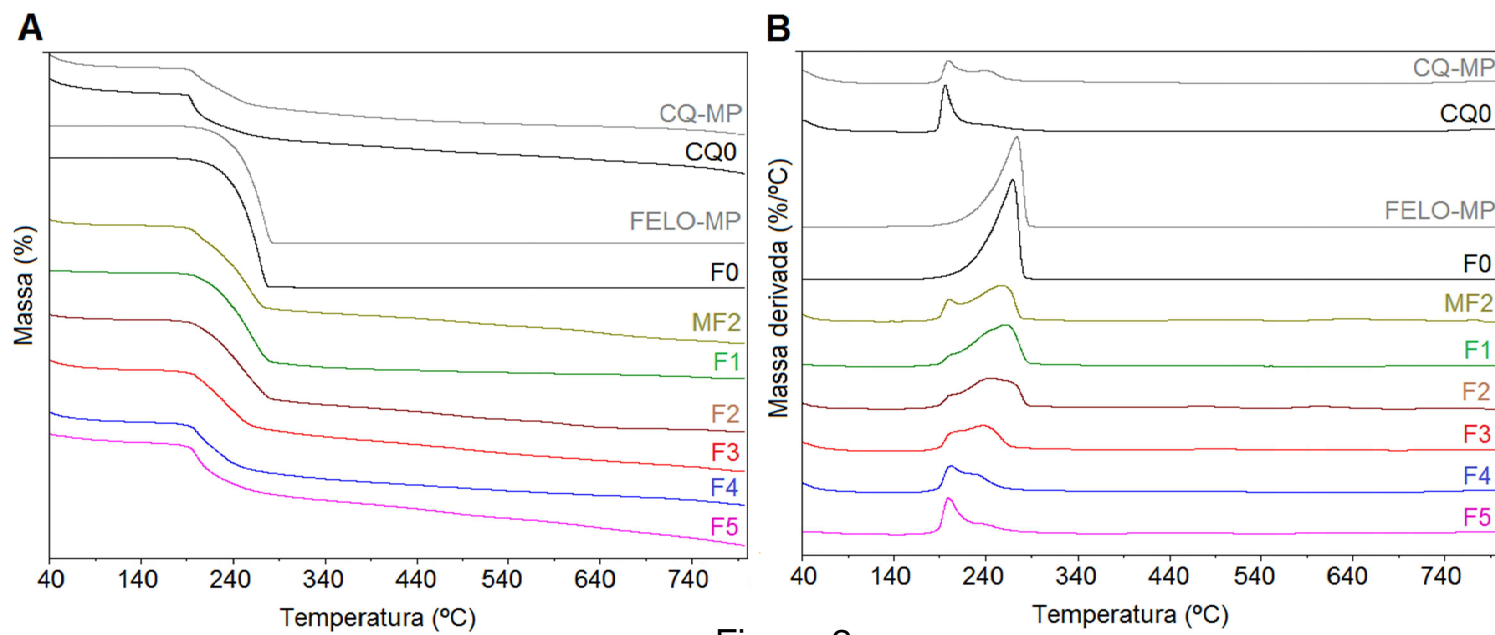


Figura 2

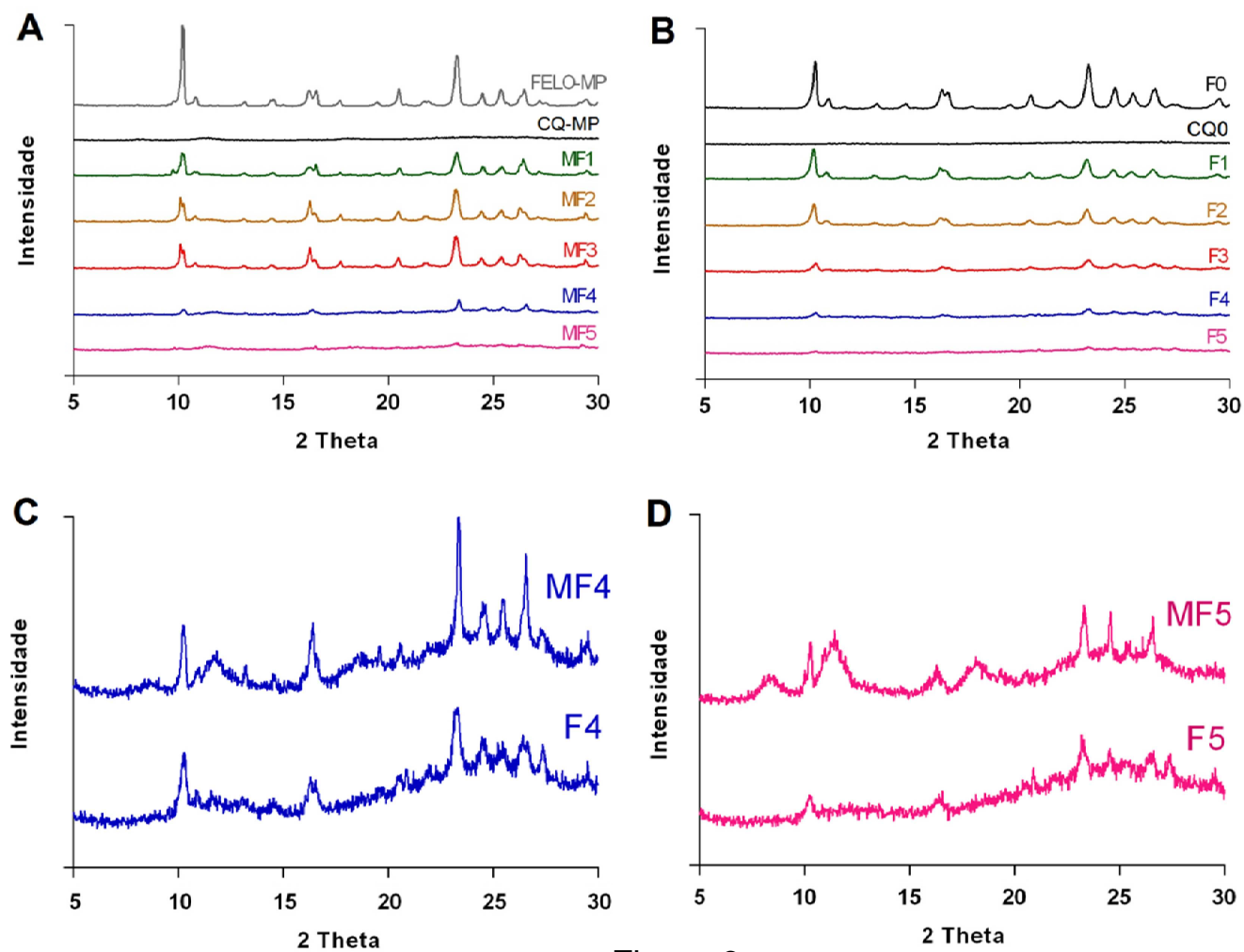


Figura 3

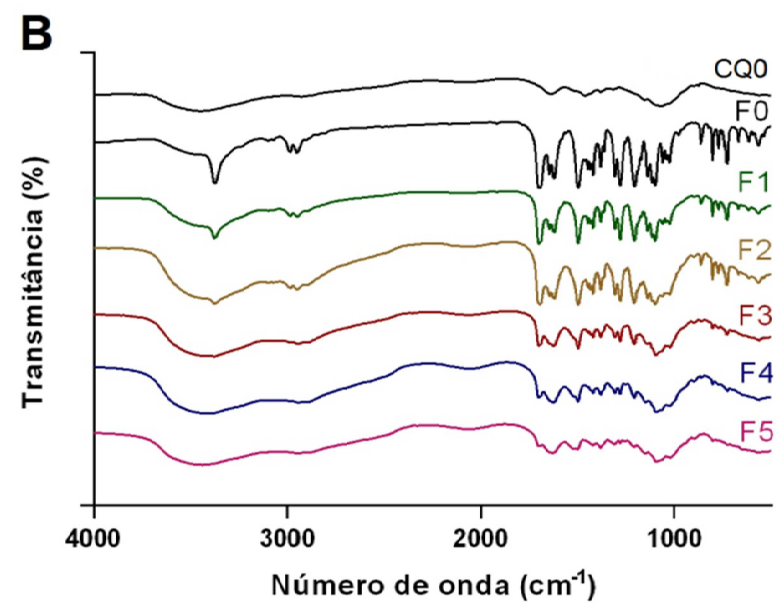
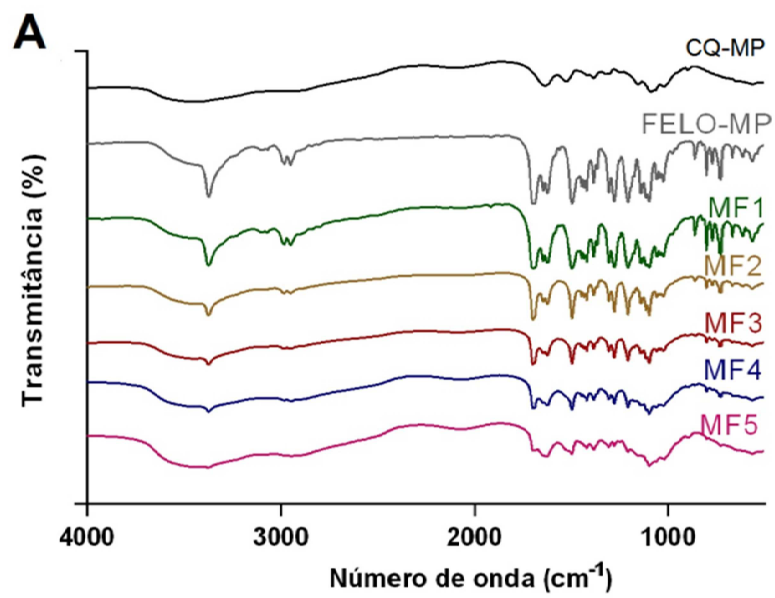


Figura 4

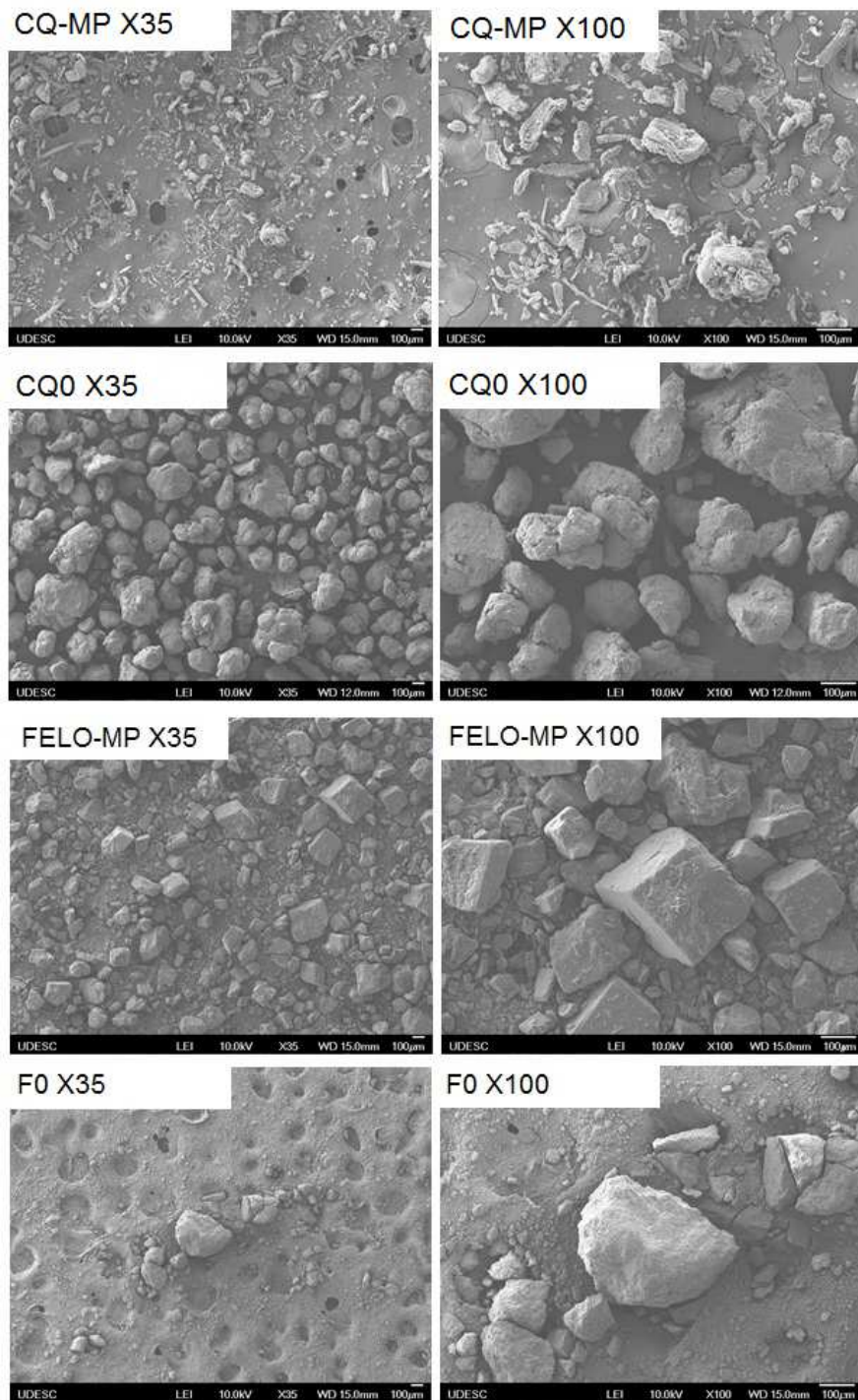


Figura 5a

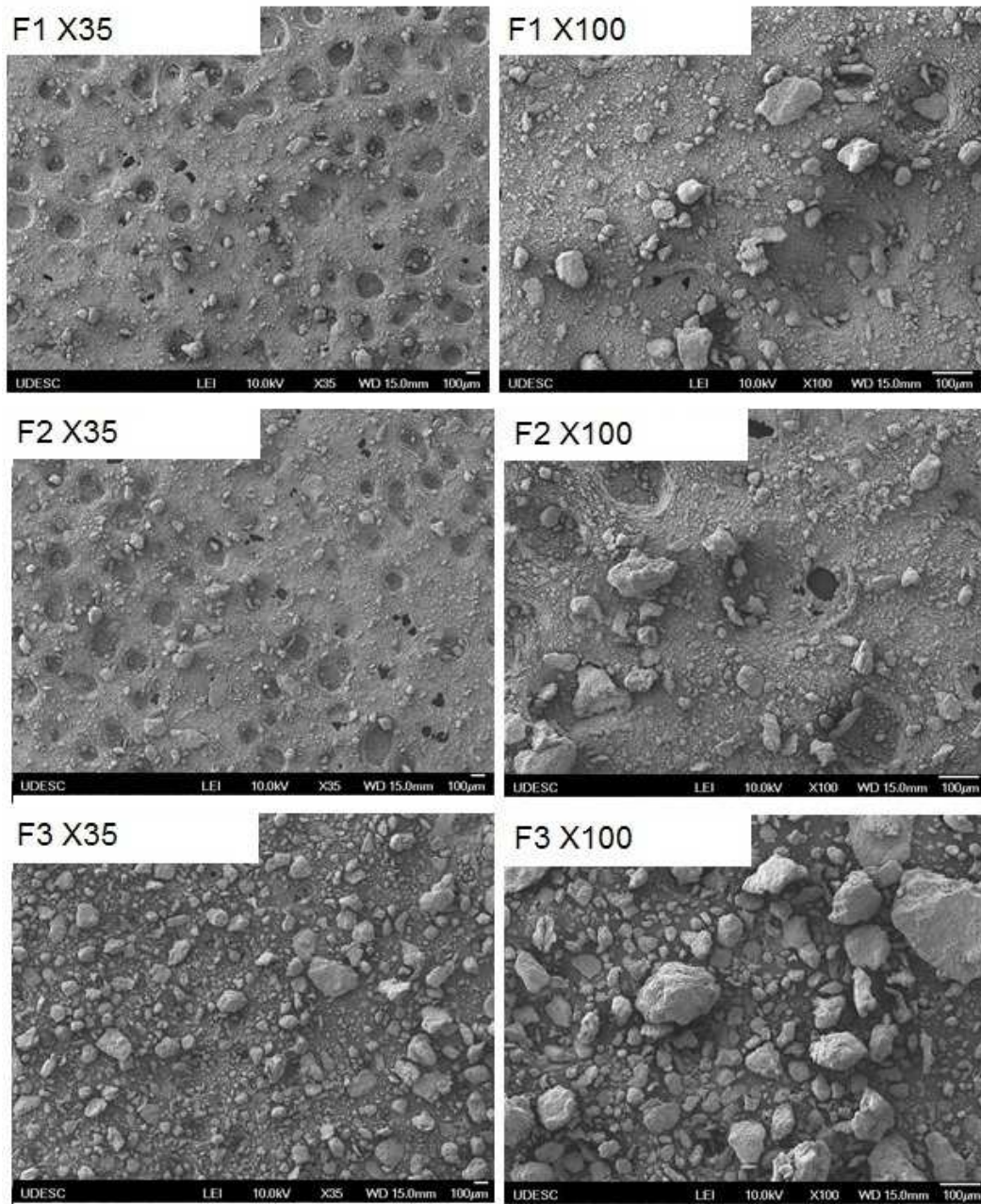


Figura 5b

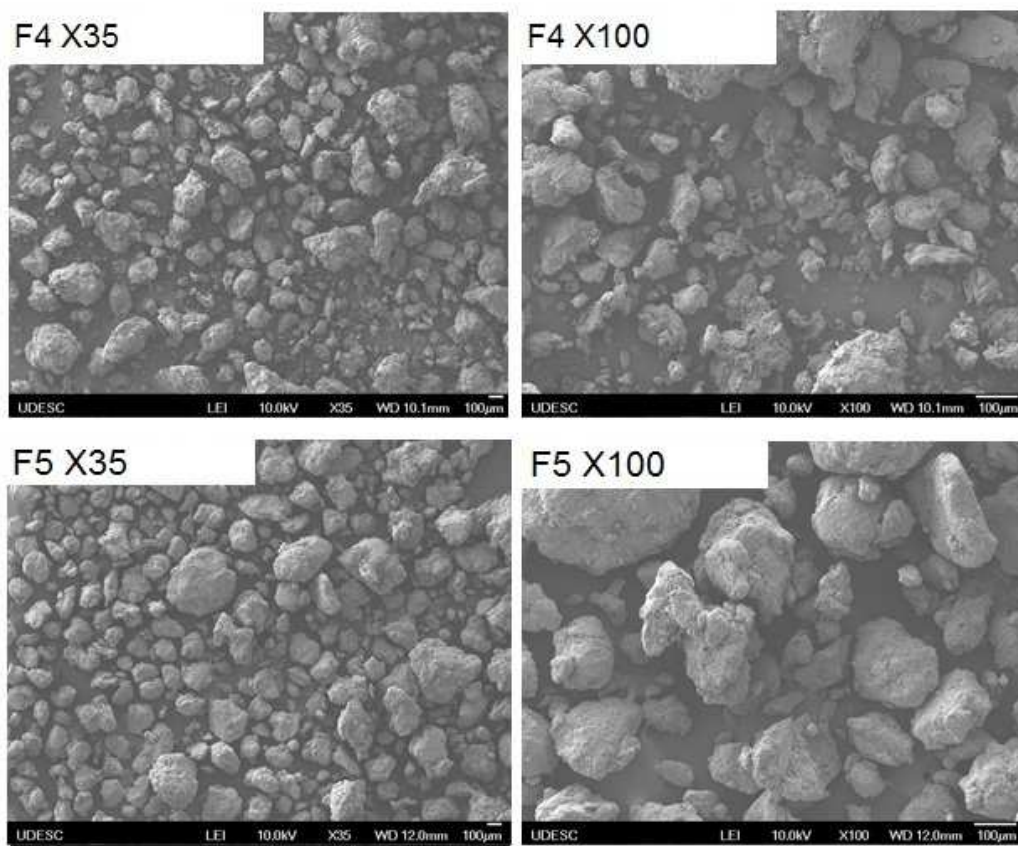


Figura 5c

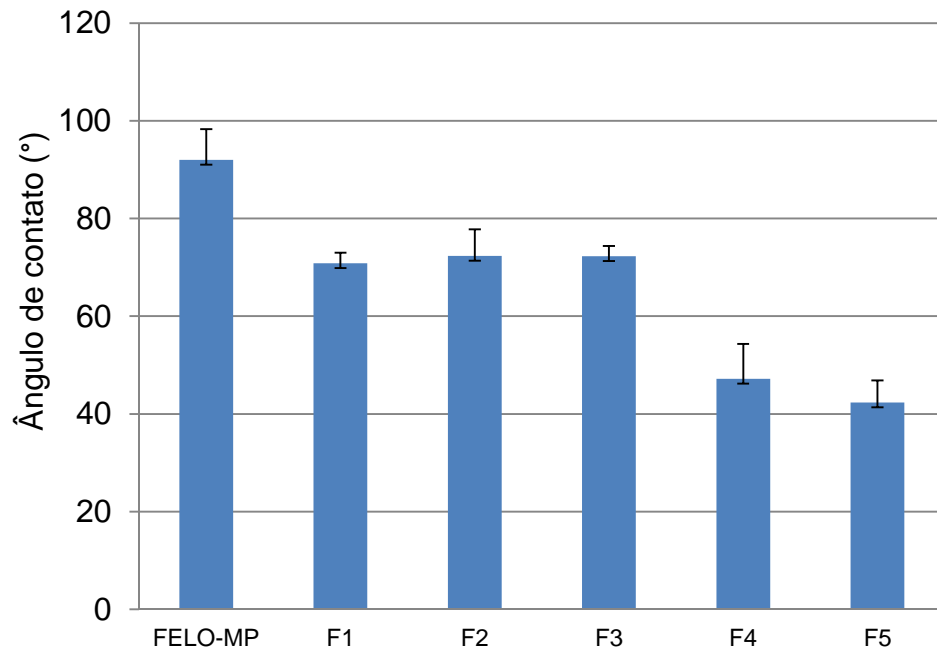


Figura 6

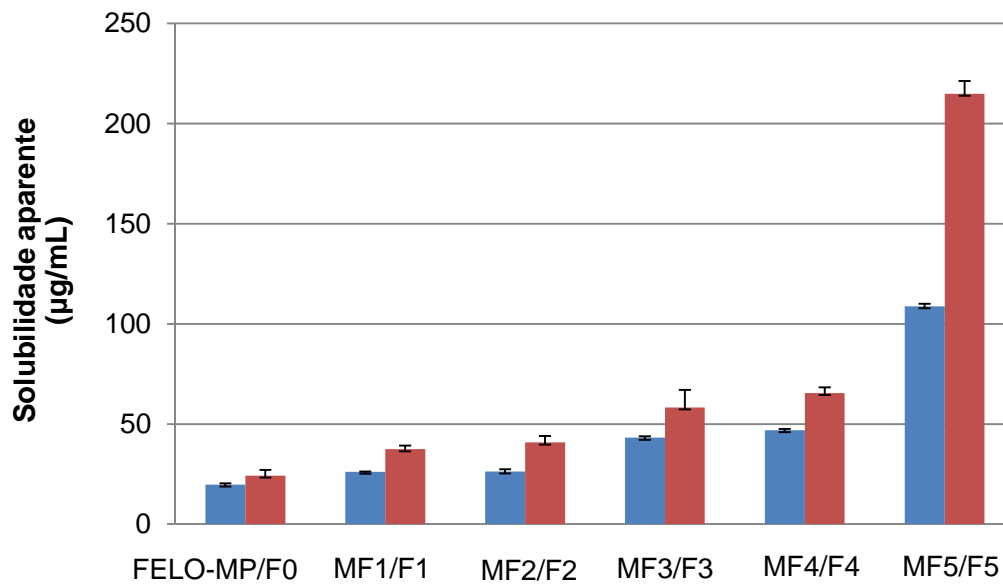


Figura 7

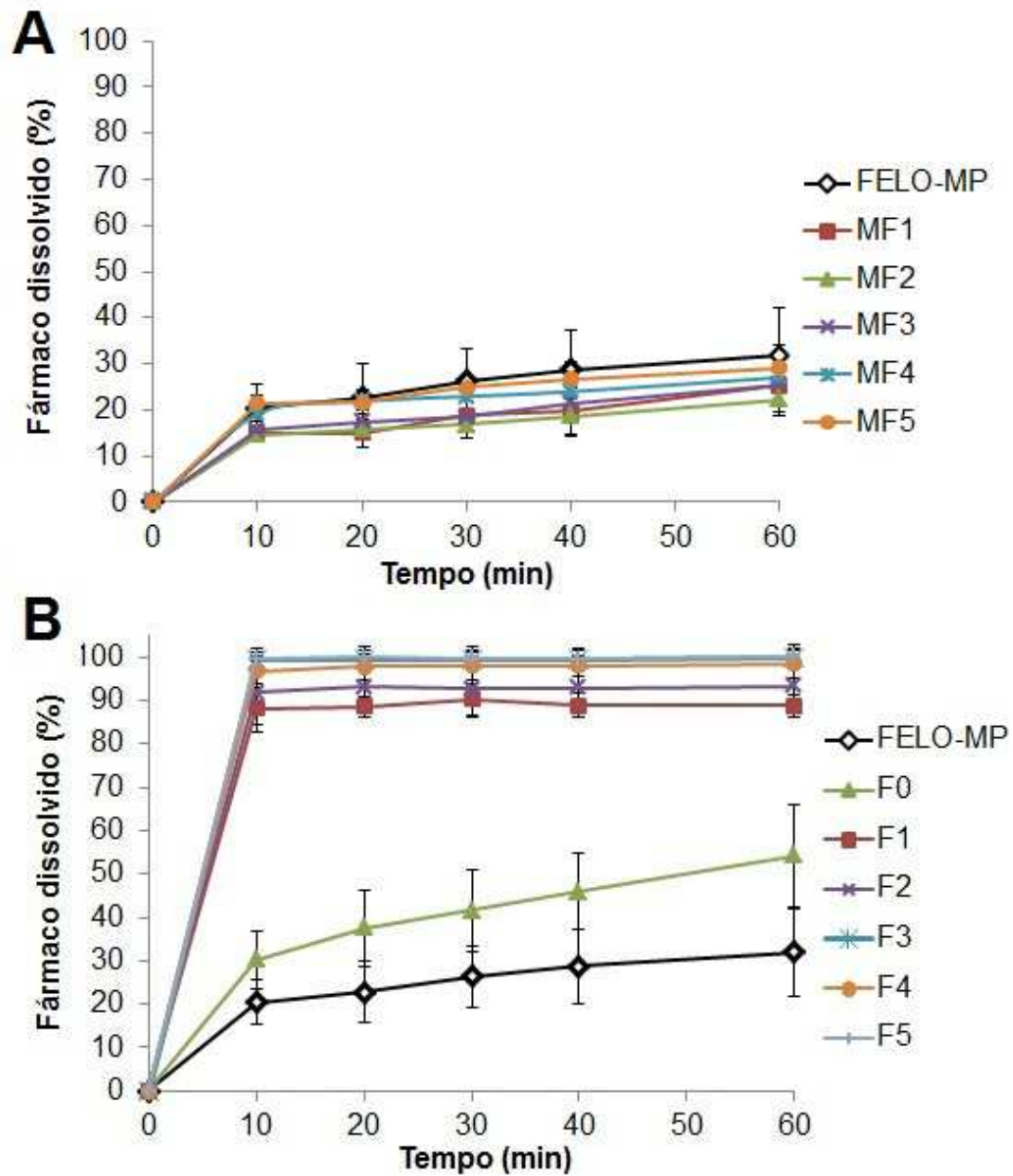


Figura 8

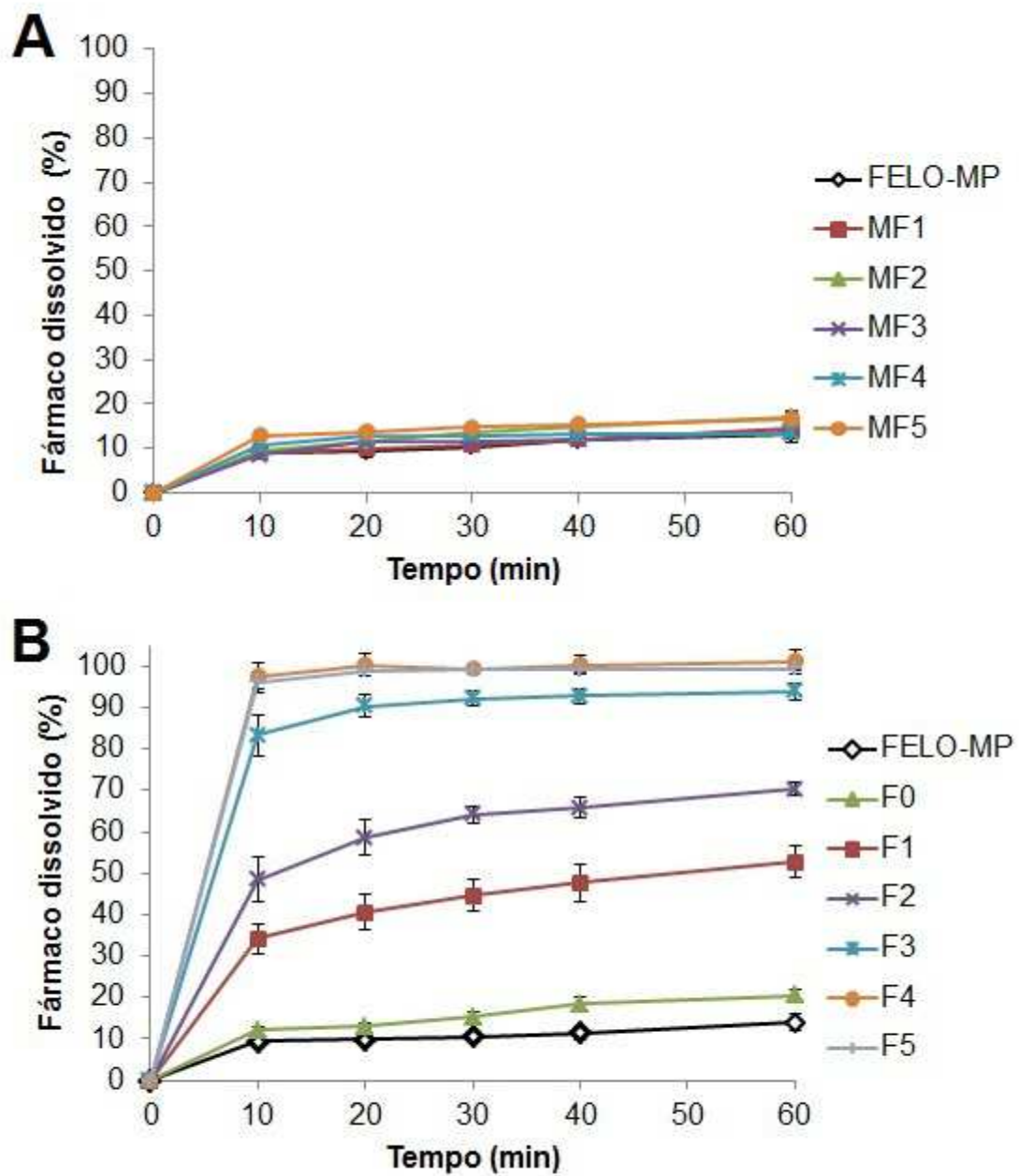


Figura 9

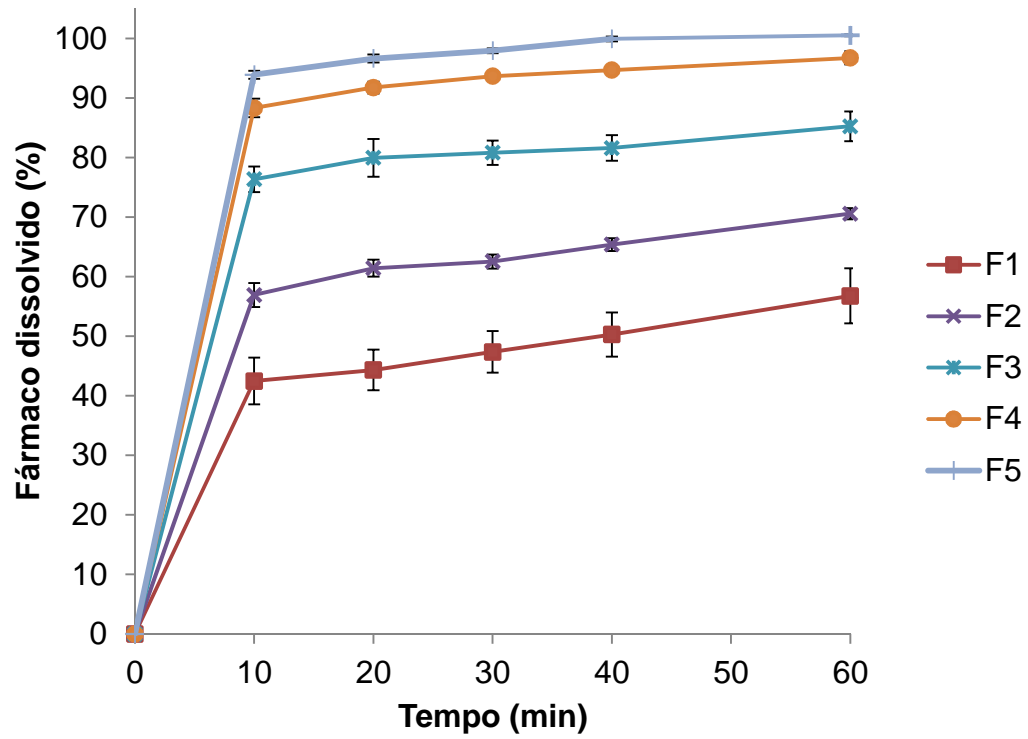


Figura 10

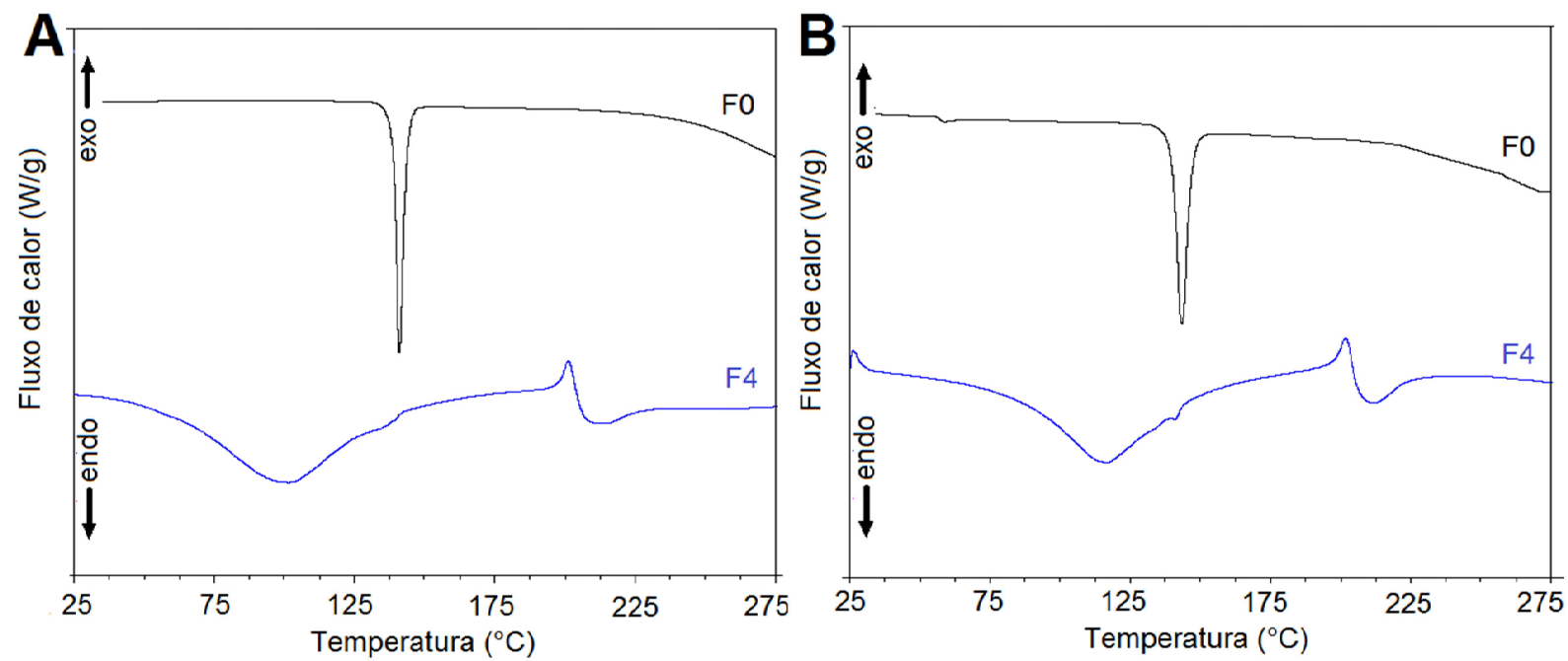


Figura 11

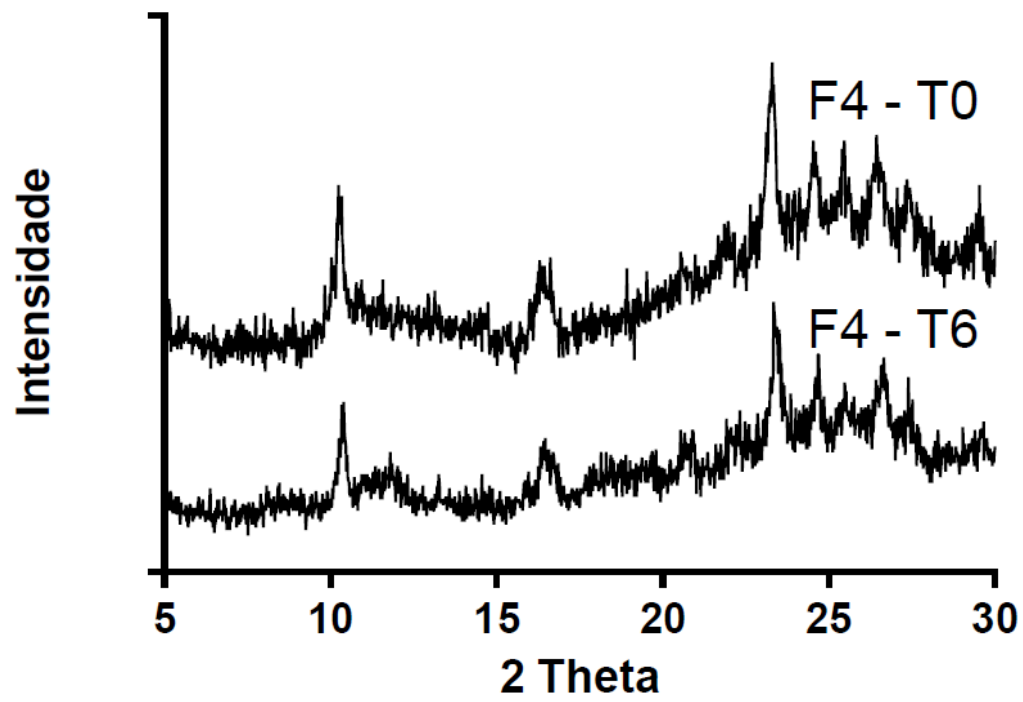


Figura 12

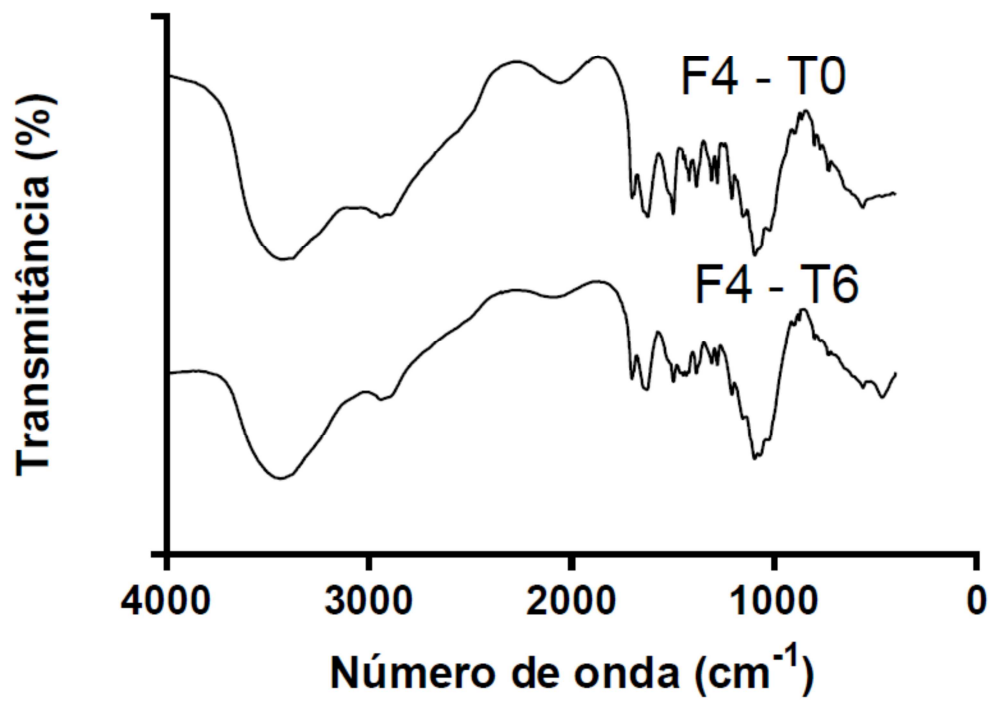


Figura 13

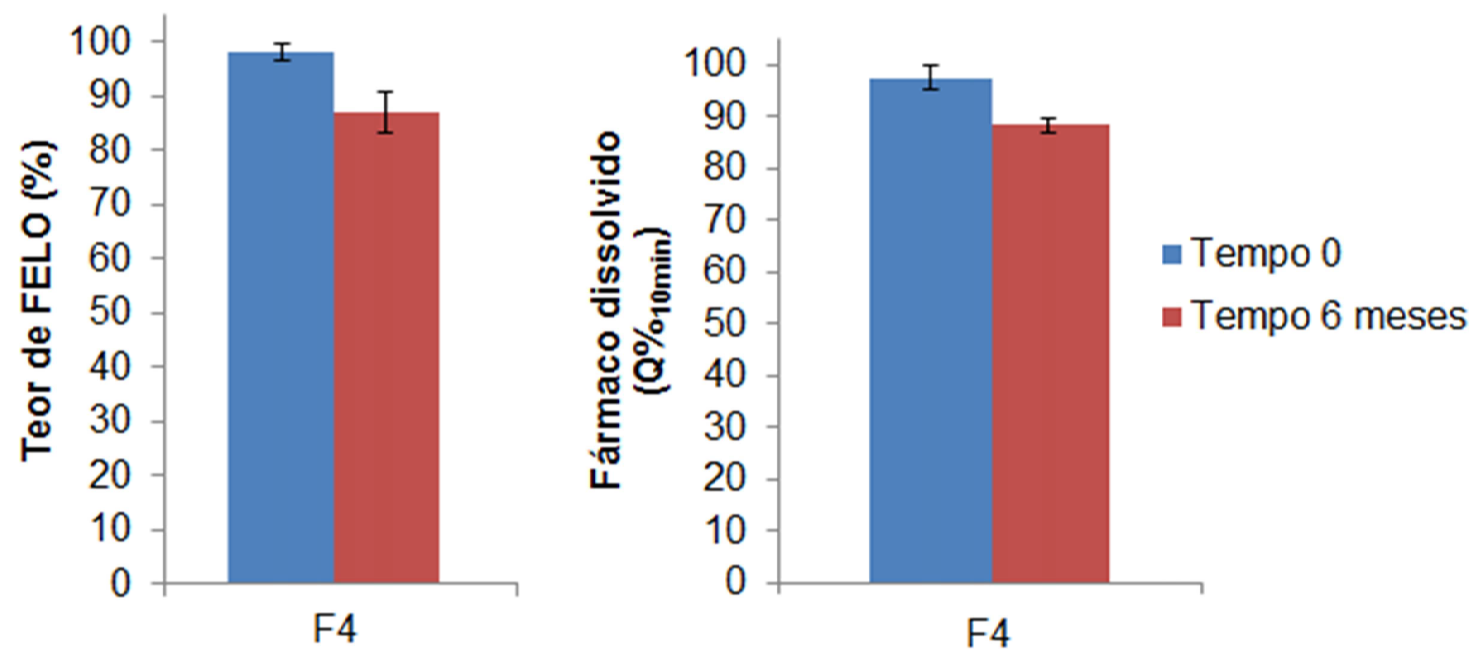


Figura 14

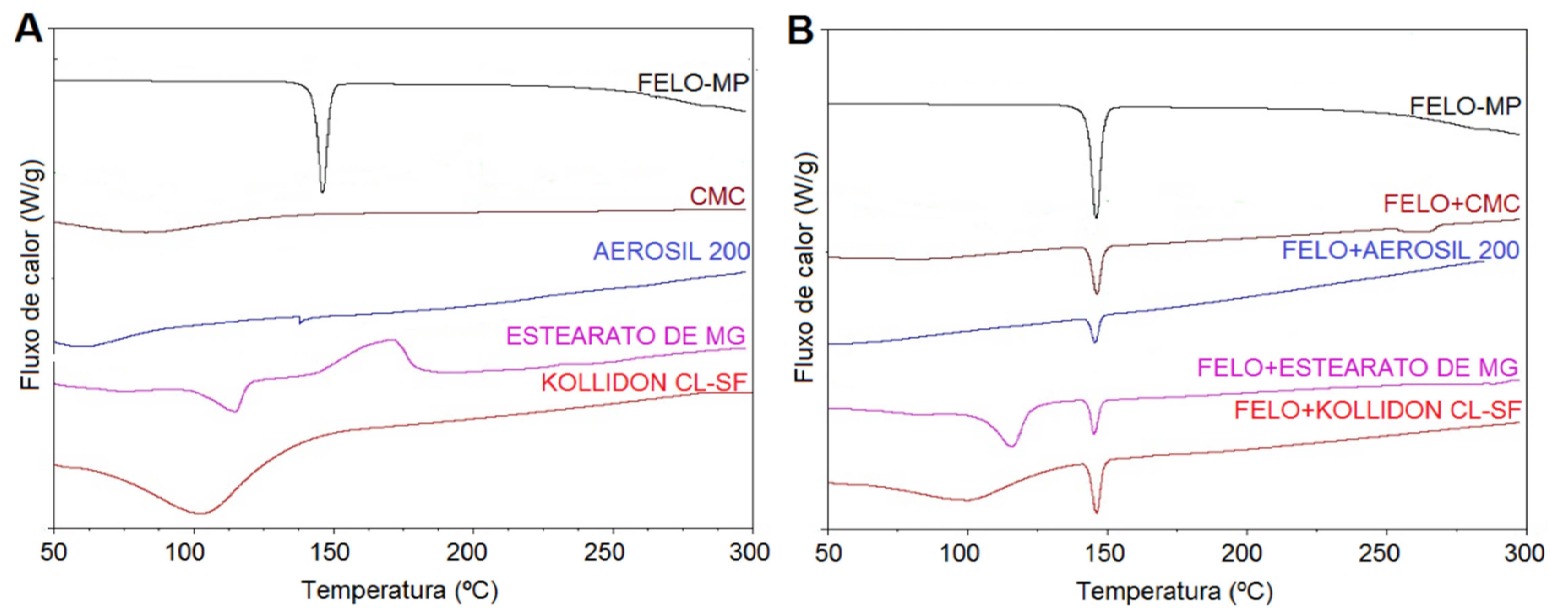


Figura 15

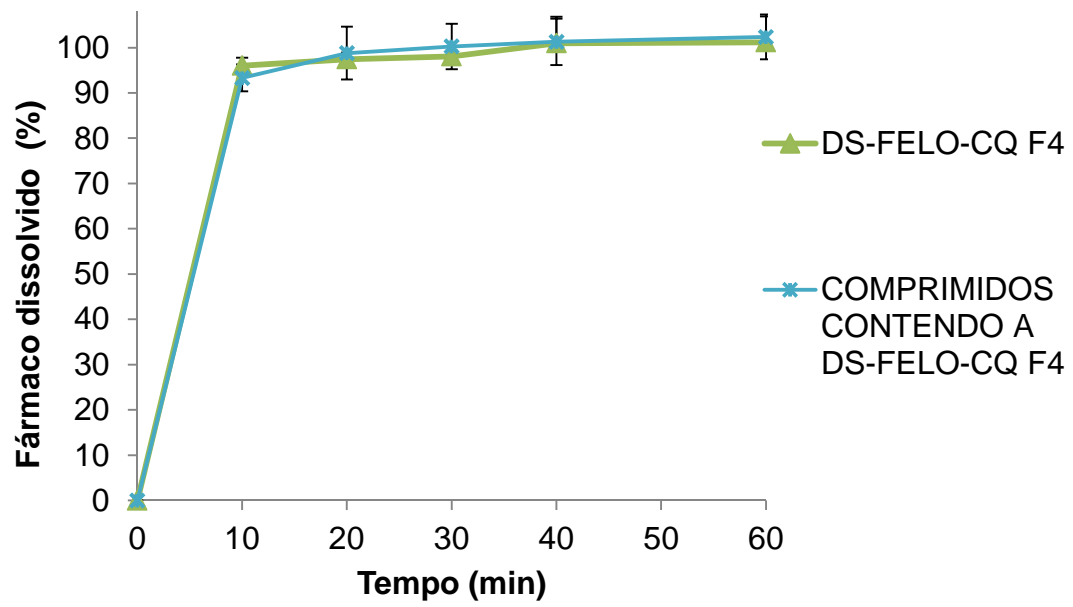


Figura 16

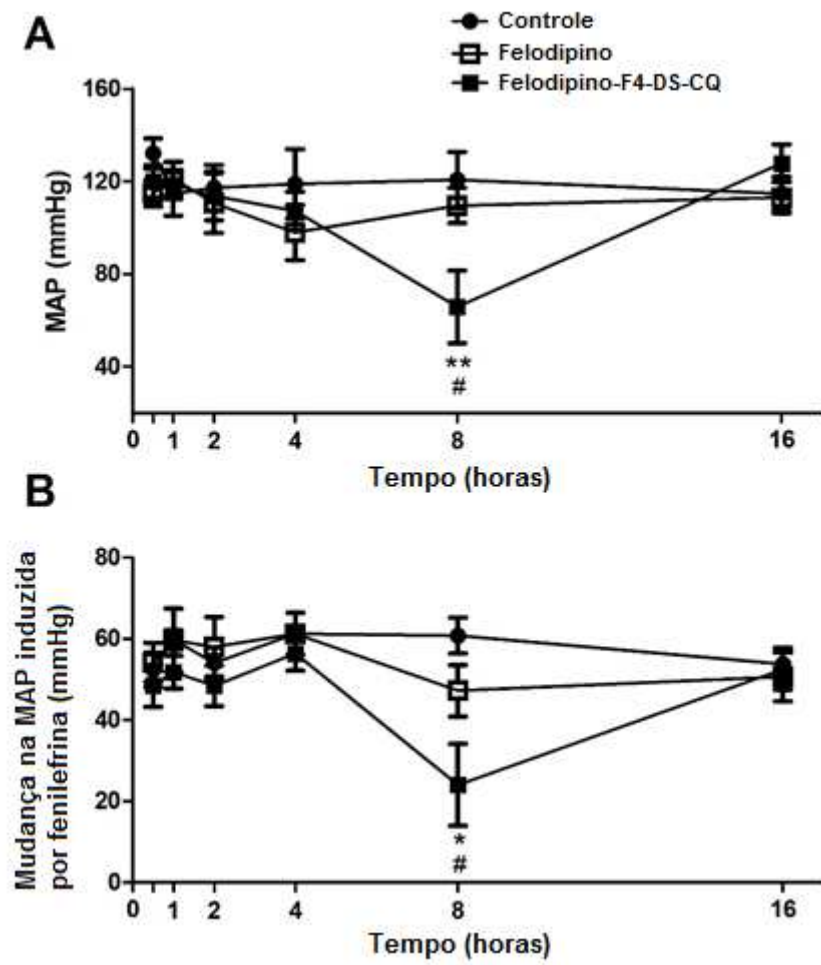


Figura 17