



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Paola Aline Amarante Borba

**Desenvolvimento e investigação de sistemas supersaturados de liberação do
fármaco telmirsatana**

FLORIANÓPOLIS

2019

Paola Aline Amarante Borba

**Desenvolvimento e investigação de sistemas supersaturados de liberação do
fármaco telmirsatana**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina
como requisito para a obtenção do Grau de Doutor em
Farmácia

Orientador: Profa. Dra. Hellen Karine Stulzer

Coorientador: Profa. Dra. Simone Gonçalves Cardoso

Florianópolis

2019

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

Borba, Paola Aline Amarante
Desenvolvimento e investigação de sistemas
supersaturados de liberação do fármaco telmirsatana / Paola
Aline Amarante Borba ; orientador, Hellen Karine
Stulzer, coorientador, Simone Gonçalves Cardoso, 2019.
111 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Telmisartana. 3. Sistemas
Supersaturados de Liberação de Fármacos. 4. Dispersões
Sólidas Amorfas. 5. Estabilidade termodinâmica. I. Stulzer,
Hellen Karine. II. Cardoso, Simone Gonçalves . III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós
Graduação em Farmácia. IV. Título.

Paola Aline Amarante Borba

**Desenvolvimento e investigação de sistemas supersaturados de liberação do
fármaco telmirsatana**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca
examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Thiago Caon

Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Profa. Dra. Ruth Meri Lucinda da Silva

Universidade do Vale do Itajaí - Univali

Dra. Gislaine Kuminek

University of Michigan - UofM

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi
julgado adequado para obtenção do título de doutor em Farmácia.

Profa. Dra. Elenara Maria Teixeira Lemos Senna

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da UFSC

Profa. Dra. Hellen Karine Stulzer

Orientadora - Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Profa. Dra. Simone Gonçalves Cardoso

Coorientadora - Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Florianópolis, 31 de outubro de 2018.

Dedico este trabalho aos meus amados pais, irmãos, amigos e aos colaboradores desta tese pela contribuição científica, incentivo e apoio incondicional nesta evolutiva jornada científica e pessoal.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora de doutorado e mestrado, Profa. Dra. Hellen Karine Stulzer, pela oportunidade concedida, pelo desafio, incentivo na minha auto-superação e pela colaboração no meu crescimento profissional, acadêmico e como pessoa;

À minha coorientadora, Profa. Dra. Simone Gonçalves Cardoso, pela oportunidade de fazer parte de seu projeto de colaboração internacional, sendo contemplada com bolsa de estágio doutoral no exterior, bem como pelo desafio, incentivo na minha auto-superação, pelas gentilezas e por contribuir no meu crescimento profissional, acadêmico e como pessoa;

À minha supervisora de estágio no exterior, Profa. Dra. Nair Rodriguez-Hornedo, pela oportunidade de estágio em seu laboratório na *University of Michigan College of Pharmacy* (UofM, Ann Arbor), pela calorosa recepção; pelos ensinamentos científicos, desafios e pelas gentilezas proporcionadas, principalmente pela oportunidade de participar como ouvinte das suas disciplinas - ministradas em colaboração com outros docentes - as quais foram muito enriquecedoras para minha formação acadêmica;

Ao professor do Laboratório de Controle de Qualidade (LCQ), Marcos Antônio Segatto Silva, bem como à Professora Solange Lúcia Blatt, ambos do Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFSC, pelo envolvimento, ensinamentos, consideração, gentilezas e pela contribuição humana que muito enriqueceram o meu crescimento profissional, acadêmico e pessoal;

Às minhas colaboradoras científicas do LCQ, em especial à Maria Teresinha França e Tatiane Cogo Machado, bem como à Juliana Munari Oliveira Pinto e Roberta de Oliveira Ramos, equipe com a qual tive o privilégio de trabalhar, e pelo qual sou imensamente grata pela colaboração, disponibilidade, discussões científicas e não-científicas, as quais foram engrandecedoras nesta evolutiva jornada. Muito mais que a maior *driving force* para o delineamento, desenvolvimento e sucesso deste trabalho, essas e outras pessoas foram o meu maior presente nesses quatro anos de doutoramento;

Ao dedicado aluno de iniciação Científica (IC), Gianluca Lobo Vallata, com o qual tive o privilégio de trabalhar no último ano do doutorado e cuja colaboração foi determinante para a execução e sucesso deste trabalho. A sua curiosidade, proatividade, comprometimento e espírito jovem fizeram do conhecimento, descobertas científicas, bem como as horas extras de experimentos no laboratório muito mais produtivas, agradáveis e satisfatórias quando compartilhadas;

À Profa. Dra. Bianca Ramos Pezzini, hoje professora do Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFSC, pela oportunidade de ingressar no mundo da pesquisa como sua aluna de IC em 2008, há 10 anos, na Universidade da Região de Joinville (Univille), pelo impulsionamento do meu desenvolvimento profissional como pesquisadora farmacêutica;

À Univille, por proporcionar a livre utilização do moinho de bolas e abrir as portas, por inúmeras vezes, a uma ex-aluna de graduação e do Colégio de Aplicação;

Aos professores que também colaboraram na avaliação deste trabalho em nível de qualificação: Prof. Dr. Adailton J. Bortoluzzi, Profa. Dra. Amarilis Scremin Paulino e Prof. Dr. Thiago Caon, bem como aos funcionários da UFSC e alunos de outros laboratórios que também contribuíram nesta trajetória: Maira, Lara, Rafael, Paola Coelho, Mariana, Luci e Geórgia (estes últimos, vigilantes que me abriram as portas nos finais de semana e feriados), dentre outros;

Aos amigos e colegas do LCQ: Aline Buttchevitz, Alanny Rocha, Amarilis Scremin, Andrea Mariela Araya-Sibaja, Andrea Mayumi Koroishi, Ana Carolina de Mello Miranda, Brenda de Espíndola, Cassiana Mendes, Cinira Fandaruff, Daiane Anzilago, Fabiana V. Lima Gislaine Kuminek, Juliana Rosa, Karolyne Skripnik, Manoela K. Riekes, Maristela Denck, Márcia Manfredi, Rafael Nicolay Pereira, Sana Siedler e Viviane Nart pelos ensinamentos científicos, não científicos, apoio técnico e parceria;

Aos amados ICs do LCQ, André, Gianluca, Giulio, Yasmin, Taynara e Tatyane, uma geração jovem e mente aberta a qual tive o prazer de trabalhar, agradeço pela atualização cultural, bem como pelos momentos de descontração, gentilezas e amizade;

Aos colegas da UofM, à minha família Michigander e aos colegas de laboratório da UofM, em especial à Feng Cao e Yitian Cheng, bem como ao Nicholas Waltz, Katie Cavanagh, Tesesa Margarida Mealha Salgado, Gi Sang Yoon, Rahul Keswani, Theretina, Kathik, Weerachai, Kari e Pamela Emily Dymond-Etzcorn pela recepção calorosa, convivência harmoniosa, contribuição e compartilhamento de experiências científicas únicas em eventos oferecidos pela universidade e pela pós-graduação (*PharmSci Seminars, Journal Club*), os quais não apenas proporcionaram um melhor entendimento científico, como da cultura Michigander e Americana;

À adorável Ann Arbor, por proporcionar um ambiente multicultural seguro, pacífico, educado, gentil, harmonioso, bem como por ensinar civilidade, respeito ao próximo, às diferenças culturais, ideológicas, religiosas, raciais e de gênero;

Aos meus amados pais Celso e Vilma, pelo incentivo, apoio e por estarem sempre presentes em minha vida, principalmente neste período intenso no programa de doutoramento. Minha imensa gratidão pela constante dedicação, empenho, cuidado, disposição, confiança e incentivo na minha evolução como ser humano;

Aos meus irmãos, Diego e Marcela, ao meu sobrinho e afilhado Antônio, bem como ao meu cunhado Luiz, pelo cuidado, incentivo, disponibilidade e amor incondicional que nos mantém unidos nesta vida;

Ao meus amigos, amores e incentivadores, pela parceria, amizade, carinho e trocas de experiência que muito contribuiriam nessa jornada de doutoramento, espiritualidade e de auto-conhecimento;

Ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia (PGFAR), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) pelo suporte financeiro (Programa Pesquisador Visitante Especial - PVE, número A065_2013). À Universidade de Michigan (UofM) pela estrutura física, livre acesso a estrutura, eventos científicos, ao corpo docente e recursos humanos, os quais viabilizaram não apenas a realização deste trabalho, como também a formação de um profissional pesquisador com uma visão diferenciada proporcionada pela internacionalização universitária;

Ao Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário (NAT-Jus/SC), bem como a Coordenadora do Núcleo, Carolina Nogared Cardoso, pela singular oportunidade do exercício da minha profissão como farmacêutica, aplicando o conhecimento adquirido academicamente na pós-graduação (mestrado e doutorado) por meio do fornecimento de pareceres técnicos-científicos aos magistrados acerca de tecnologias medicamentosas requeridas judicialmente e, dessa forma, dar um retorno à sociedade como aluna de universidade pública. Também aos meus colegas farmacêuticos-pesquisadores (especializados em diversas áreas da saúde), pelo prazeroso trabalho em grupo, discussões e troca de conhecimentos engrandecedoras, ensinamentos e introdução aos princípios da saúde baseada em evidências, políticas públicas de saúde nacionais, internacionais e suas respectivas recomendações vigentes, bem como outras ferramentas utilizadas pelo NAT-Jus/SC que acrescentaram muito para a minha evolução acadêmica e técnico-científica como farmacêutica-pesquisadora.

All religions, arts and sciences are branches of the same tree. All these aspirations are directed toward ennobling man's life, lifting it from the sphere of mere physical existence and leading the individual towards freedom. (Albert Einstein)

As far as we can discern, the sole purpose of human existence is to kindle a light of meaning in the darkness of mere being. (Carl Jung)

A dream you dream alone is only a dream. A dream you dream together is reality. (Yoko Ono)

RESUMO

A telmisartana (TEL) é um fármaco considerado primeira linha de tratamento da hipertensão arterial. Este apresenta características físico-químicas complexas e propriedades biofarmacêuticas de baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade nas membranas biológicas. Dentre as estratégias para contornar essa problemática da baixa solubilidade aquosa, destacam-se os sistemas supersaturados de liberação de fármacos (SDDS), a exemplo dos cocristais (CC) e dispersões sólidas amorfas (DSA). Esses sistemas promovem uma rápida solubilização do fármaco (*spring*) acima da sua saturação (supersaturação) nos fluidos gastrointestinais. Dessa forma, os SDDS contribuem na melhoria da absorção e biodisponibilidade de fármacos desde que esta condição seja mantida por tempo fisiologicamente relevante. No entanto, uma vez que o estado de supersaturação também é a força motriz para a precipitação deste na sua forma mais estável, levando a uma diminuição da concentração em solução, o emprego adequado de polímeros inibidores de precipitação (*parachute*) é considerado um fator determinante no sucesso do sistema. Neste estudo, foram obtidos SDDS de TEL com sucesso pela técnica de moagem mecânica. O polímero entérico HPMCAS de médio peso molecular (HPMCAS) demonstrou ser capaz de manter o estado altamente energético de supersaturação do fármaco moído (TELG), mesmo em baixas concentrações em tampão pH 7,5, sendo selecionado para compor as DSA. A presença de HPMCAS nas DSA proporcionou a manutenção da supersaturação do fármaco independente da concentração utilizada (25, 50 e 75%), tanto em tampão fosfato pH 7,5, quanto em FaSSGF pH 1,2, e FaSSIF pH 6,5. Consequentemente, todas as DSA apresentaram maior área sobre a curva comparadas ao medicamento comercial Micardis[®] em ambos os meios. Uma vez que os sistemas desenvolvidos atingiram altas concentrações de dissolução do fármaco por tempo fisiologicamente relevante (120-240 min) em comparação à TEL na forma cristalina, em ambos os meios avaliados, estes sistemas (TELG e DSA), são considerados promissores na manutenção da supersaturação e, consequentemente, apresentam potencial na melhoria da biodisponibilidade oral da TEL *in vivo*.

Palavras-chave: Telmisartana. Polimorfismo. Sistemas Supersaturados de Liberação de Fármacos. Cocristais. Dispersões Sólidas Amorfas. Estabilidade termodinâmica.

ABSTRACT

Telmisartan (TEL) is considered the first line treatment drug for high blood pressure. It presents complex physicochemical characteristics and biopharmaceutical properties of low aqueous solubility and high permeability in biological membranes. Supersaturated drug release systems (SDDS) outstands among other strategies to overcome the drug low aqueous solubility issue, such as cocrystals (CC) and amorphous solid dispersions (DSA). These systems are characterized by the promotion of a rapid drug solubilisation "spring" above their saturation concentration (supersaturation) in gastrointestinal fluids. In this way, SDDSs are able to improve the drug absorption and bioavailability if this condition is maintained for physiologically relevant time. However, since the supersaturation state is also the driving force for drug precipitation into its most stable form, leading to a decrease in solution concentration, the proper use of polymer inhibitors "parachute" is considered a determining factor for the success of the system. In this study, TEL SDDS was successfully obtained by mechanical milling technique. The medium molecular weight of HPMCAS enteric polymer (HPMCAS) has demonstrated to be able to maintain the supersaturation highly energetic state of the milled drug (TELG), even *at* in low concentrations in pH 7.5 phosphate buffer, being selected to make the composition of the DSA. The presence of HPMCAS in DSA provided the maintenance of drug supersaturation regardless of the concentration used (25, 50 and 75%), in both media: phosphate buffer pH 7.5, FaSSGF pH 1.2. and FaSSIF pH 6.5. Consequently, all DSA showed bigger area under the curve when compared to the commercial drug Micardis[®] in both media. Once the systems developed were able to reach high concentrations of drug dissolution for physiologically relevant time (120-240 min) compared to crystalline TEL, in both evaluated media, these systems (TELG and DSA) are considered promising in maintenance of the supersaturation and, consequently, has potential in improving the oral bioavailability of TEL *in vivo*.

Keywords: Telmisartan. Polymorphism. Supersaturated Drug Delivery Systems. Cocrystals. Amorphous Solid Dispersions. Thermodynamic stability.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura química da TEL.	26
Figura 2 - Esquema ilustrativo das principais estratégias utilizadas na melhoria da solubilidade de fármacos pouco solúveis.	30
Figura 3 - Representação do efeito “Spring” e “parachute” de sistemas de liberação de fármacos que formam supersaturação durante a dissolução. O gráfico apresenta a concentração aquosa do fármaco versus tempo, sendo 1: a dissolução do fármaco cristalino, 2: a dissolução de um sólido amorfo na ausência de inibidor de precipitação (spring), e 3: a dissolução de DSA na presença de inibidor de precipitação (parachute). C_{eq} representa a solubilidade de equilíbrio do fármaco em fase aquosa.	33
Figura 4 - Diagrama de solubilidade de fases. AB = Solubilidade de um cocrystal, $[B]T$ = concentração de coformador; $[A]T$ = concentração total do fármaco. A solubilidade do fármaco é independente da concentração de coformador. Região I: solução está supersaturada em relação ao fármaco, podendo haver conversão do cocrystal à fármaco. Região II: solução supersaturada em relação ao fármaco e o cocrystal. Região III: solução insaturada, não há formação de cocrystal. Região IV: solução supersaturada em relação ao cocrystal, podendo haver cristalização do fármaco em cocrystal.	37
Figura 5 - Modulação do perfil de solubilidade em função do pH como resultado da ionização dos componentes do cocrystal para: a) cocrystal de fármaco não ionizável e coformador ácido diprótico; b) cocrystal de fármaco não ionizável e coformador ácido anfotérico; c) cocrystal de fármaco básico e coformador ácido diprótico; d) cocrystal de fármaco zwitteriônico e coformador ácido diprótico. Os valores de pK_a para fármaco, coformador e os valores de K_{sp} estão mostrados em cada gráfico.	39
Figura 6 - Representação cinética da solubilidade de cocrystalis altamente solúveis e moderadamente solúveis. Estes apresentam conversão rápida e lenta, respectivamente, para a forma mais estável do fármaco.	41
Figura 7 - Estrutura química do polímero celulósico HPMCAS. Onde R refere-se aos quatro substituintes dispostos de forma aleatória nos grupamentos hidroxila: metoxila, hidroxipropoxi, acetil e succinol.	47
Figura 8 - Estrutura química da sacarina	52

Figura 9 - Difratoograma da TEL matéria-prima e padrão de difração calculados para a TEL forma polimórfica A, B e C (solvato) obtidos no banco de dados estruturais da Cambridge (CSD - Cambridge Structural Database).	58
Figura 10 - Perfil térmico do cocrystal TELSAC, dos seus componentes individuais TEL, SAC e da mistura física (MF) contendo SAC e TEL na proporção 1:1 (mol/mol).....	60
Figura 11 - Espectros de infravermelho da TEL, SAC, TELSAC e da MF composta por TEL e SAC na proporção 1:1 (mol/mol)	60
Figura 12 - Sobreposição do difratograma do cocrystal TELSAC obtido experimentalmente ao cocrystal TELSAC apresentado na literatura (Fonte: CHADHA et. al., (2014)).	61
Figura 13 - Difratoograma compativo da TEL matéria-prima, TEL após sofrer compactação, bem como dos padrões de difração calculados dos polimorfos da TEL (A, B e C).....	63
Figura 14 - Difratoograma comparativo do cocrystal TELSAC antes e após sofrer força de compressão por compactação, bem como os seus constituintes isolados (TEL e SAC).	63
Figura 15 - Estabilidade cinética da TEL e cocrystal em função do tempo quando em condição de supersaturação em meio ácido (pH 1,2).....	64
Figura 16 - Estabilidade cinética do cocrystal TELSAC em função do tempo quando em condição de supersaturação em pH 6,5.	65
Figura 17 - Estabilidade termodinâmica da TEL em função do tempo quando em suspensão em pH 6,5.	66
Figura 18 - Estabilidade termodinâmica do cocrystal TELSAC em função do tempo quando em condição de supersaturação em pH 6,5.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Composition of amorphous solid dispersions of TEL.....	76
Tabela 2 Pseudo-pharmacokinetic parameters of SDDS at PBpH7.5 (0-240 min).	83
Tabela 3 Pseudo-pharmacokinetic parameters of SDDS at FaSSGF pH 1.6 (0-60 min).....	85
Tabela 4 Pseudo-pharmacokinetic parameters of SDDS at FaSSIF pH 6.5 (0-240 min).	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AUC - Area under the concentration-time curve
- ASD - Amorphous solid dispersion
- CC - Cocrystal
- CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
- C_{max} - Pico de concentração máxima do fármaco em solução
- CSD – The Cambridge Structural Database
- DRXP – Difração de raios-X de Pó
- DSA - Dispersões sólidas amorfas
- DSC – Differential Scanning Calorimetry ou Calorimetria Exploratória Diferencial
- DSF – Diagrama de solubilidade de fases
- FDA – Food and Drug Administration
- FaSSGF Meio biorrelevante simulado gastrico no estado jejum
- FaSSIF - Meio biorrelevante simulado intestinal no estado jejum
- FpH6.5 - FaSSIF - Meio biorrelevante simulado intestinal no estado jejum
- FTIR - Fourier transform infrared spectroscopy
- IV – Espectroscopia na Região do Infravermelho
- HPLC - High Performance Liquid Chromatography
- HPMCAS - Succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulose de médio peso molecular
- MCR – Método cristalização por reação
- MD - Medicamento referência da telmisartana - Micardis[®]
- PM - Physical mixture
- PBpH7.5 - Phosphate buffer pH 7.5
- Raman – Espectroscopia Raman
- RMN – Ressonância Magnética Nuclear
- SAC – Sacarina ácida
- SCB - Sistema de Classificação biofarmacêutico
- SD1 - Solid dispersion loaded with 75% of TEL
- SD2 - Solid dispersion loaded with 50% of TEL
- SD3 - Solid dispersion loaded with 25% of TEL

SDDS – Supersaturating Drug Delivery Systems ou Sistemas supersaturados de liberação de fármacos

TEL – Telmisartana

TELG - TEL moída em moinho de bolas

TELSAC – Cocrystal de telmisartana com Sacarina

T_g - Temperatura de Transição vítra

TGA – Análise Termogravimétrica

TGI - Trato gastrointestinal

T_{max} - Tempo em que observa-se a concentração máxima do fármaco em solução

XRPD - X-Ray Powder Diffraction

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	21
1.1 OBJETIVOS	24
1.1.1 Objetivo Geral	24
1.1.2 Objetivos Específicos	24
2 REVISÃO DA LITERATURA	25
2.1 TELMISARTANA	25
2.1.1 Propriedades físico-químicas da Telmisartana	26
2.1.2 Polimorfismo da Telmisartana	27
2.1.3 Propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas	28
2.2 ESTRATÉGIAS TECNOLÓGICAS PARA CONTORNAR A BAIXA SOLUBILIDADE FÁRMACOS NO DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS	29
2.3. SOLUBILIDADE DE SÓLIDOS CRISTALINOS E COCRISTAIS	30
2.4 SISTEMAS SUPERSATURADOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	31
2.4.1 Cocristais	34
2.4.1.1 Caracterização dos cocristais	36
2.4.1.2 Métodos de obtenção de cocristais	37
2.4.1.3 Cocristais e a modulação da solubilidade de fármacos não ionizáveis e ionizáveis	38
2.4.1.4 Solubilidade e estabilidade termodinâmica de cocristais	40
2.4.2 Sistemas amorfos	42
2.4.3 Dispersões sólidas	44
2.4.3.1 Obtenção de dispersões sólidas	45
2.4.3.2 Carreadores utilizados nas dispersões sólidas	47
2.4.4 Avaliação de sistemas supersaturados de liberação de fármacos	48
3 CAPÍTULO II - OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DO PROCESSO CINÉTICO DE CONVERSÃO DE FASE EM SOLUÇÃO DE COCRISTAIS DE TELMISARTANA	51
3.1 INTRODUÇÃO	51
3.2 MATERIAIS E MÉTODOS	54
3.2.1 Materiais	54
3.2.2 Métodos	55
3.2.2.1 Obtenção do cocrystal	55

3.2.2.2 Obtenção da mistura física.....	55
3.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO.....	55
3.3.1 Difração de Raios X de Pó (DRXP).....	55
3.3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	56
3.3.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV).....	56
3.3.4 Avaliação da transformação de fase durante estresse mecânico por compactação.....	56
3.3.5 Avaliação da estabilidade cinética da TEL matéria prima e do cocristal TELSAC em solução.....	57
3.3.6 Avaliação da estabilidade termodinâmica da TEL e do cocristal TELSAC em solução.....	57
3.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	57
3.4.1 Obtenção e caracterização do cocristal.....	57
3.4.2 Avaliação da transformação de fase durante estresse mecânico por compactação.....	62
3.4.3 Avaliação da estabilidade cinética dos cocristais TELSAC em solução.....	64
3.4.4 Avaliação da estabilidade termodinâmica do cocristal TELSAC em solução.....	66
3.5 CONCLUSÕES.....	67
4. CAPÍTULO III - O PAPEL DO HPMCAS NO EFEITO SPRING E PARACHUTE DE SISTEMAS SUPERSATURADOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS: ESTUDO DE CASO DO FÁRMACO POUCO SOLÚVEL TELMISARTANA.....	69
ABSTRACT.....	72
1 INTRODUCTION.....	73
2 MATERIAL AND METHODS.....	75
2.1 MATERIAL.....	75
2.2. METHODS.....	76
2.2.1 Development of amorphous solid dispersions.....	76
2.3 PREPARATION OF PHYSICAL MIXTURES.....	76
2.4 SOLID STATE CHARACTERIZATION.....	76
2.4.1 X-ray powder diffraction (XRPD).....	77
2.4.2 Differential scanning calorimetry (DSC).....	77
2.5 KINETIC SOLUBILITY STUDIES.....	77
2.5.1 HPLC analysis.....	78
2.6 DATA ANALYSIS AND STATISTICS.....	78
3. RESULTS AND DISCUSSION.....	79
3.1 SOLID STATE CHARACTERIZATION.....	79

3.2 KINETIC SOLUBILITY STUDIES	80
3.2.1 Phosphate buffer pH 7.5 (PBpH7.5).....	81
3.2.2 Biorelevant media.....	83
3.2.2.1 Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF)	84
3.2.2.2 Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF).....	86
4. CONCLUSION	87
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	99

1 INTRODUÇÃO GERAL

A Telmisartana (TEL) é um potente e seletivo bloqueador do receptor da angiotensina II do tipo 1 utilizado como um agente primário para o controle da hipertensão arterial sistêmica (WIENEN et al., 2000; WHELTON et al., 2018). A TEL é um fármaco zwitteriônico, assim, exibe solubilidade pH-dependente, relacionada aos seus múltiplos locais de ionização. Sua solubilidade é maior em ambas as condições extremas de pH ácidos e básicos (WIENEN et al., 2000; BORBÁS et al., 2018), enquanto na faixa de pH de 3-8 o fármaco é praticamente insolúvel (BORBÁS et al., 2018). Como a ingestão de alimentos pode levar a alterações de pH no trato gastrointestinal (TGI), tanto o estado alimentado, quanto o estado de jejum propiciam uma flutuação de absorção do fármaco, também afetando a sua biodisponibilidade (WIENEN et al., 2000; MICARDIS, 2013).

A TEL apresenta polimorfismo conformacional, sendo relatadas na literatura duas formas polimórficas anidras: forma A (mais estável) e forma B (metaestável) (DINNEBIER et al., 2000). Ambas apresentam solubilidade muito baixa em sistemas aquosos, bem como no em condições fisiológicas (NAKATANI et al., 2004, 2015). Também é relatada a existência de um forma solvatada (forma C), obtida em meio ácido, como resultado de um provável colapso hidrofóbico induzido por solvente polar (DINNEBIER et al., 2000). Embora a TEL apresente alta permeabilidade através das membranas biológicas do TGI, sua biodisponibilidade é limitada principalmente pela sua baixa solubilidade aquosa, sendo classificada como classe II pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (AMIDON et al., 1995).

Os sistemas supersaturados de liberação de fármacos (SDDS) prometem aumentar a absorção de fármacos pouco solúveis através do aumento da sua concentração livre intraluminal acima da solubilidade de saturação (solução supersaturada), favorecendo a passagem à corrente sanguínea (BROUWERS et al., 2009; BEVERNAGE et al., 2013). Sabe-se que sais, cocristsais e dispersões sólidas amorfas (DSA) têm sido utilizados com sucesso para melhorar a biodisponibilidade de fármacos através da geração de soluções supersaturadas (CHILDS et al., 2013; ALMEIDA E SOUSA et al., 2016; BAVISHI; BORKHATARIA, 2016). Ao contrário dos sais, os cocristsais não apresentam interação iônica entre os seus constituintes no estado sólido. Geralmente, o cocrystal é formado por ligações de hidrogênio entre as moléculas neutras do fármaco e do coformador. Os cocristsais têm atraído interesse no campo farmacêutico, uma vez que apresentam a capacidade de modular as propriedades de

solubilidade de fármacos, bem como apresentam maior estabilidade no estado sólido quando comparados a materiais amorfos (KUMINEK et al., 2016; CAVANAGH et al., 2018). Segundo Kuminek e colaboradores (2016), quando os constituintes do cocrystal ionizam em solução, a solubilidade do cocrystal será modulada pela extensão da sua ionização. Os cocrystalis apresentam um papel relevante não apenas na solubilidade pH dependente de fármacos não ionizáveis, mas também devido a sua capacidade de alterar a solubilidade pH dependente de fármacos ionizáveis, tal qual a TEL (KUMINEK, G; RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; SIEDLER, S.; ROCHA H. V. A, CUFFINI, S. L.; CARDOSO, 2016; CAVANAGH et al., 2018; CHEN; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2018). Os cocrystalis também permitem a modulação do pH do meio, das propriedades físico-químicas e características de solubilidade de fármacos devido tanto a modificação da energia de rede cristalina, quanto ao poder de solvatação dos novos arranjos moleculares obtidos através da cocrystalização (BABU; NANGIA, 2011; FDA, 2016).

Em contrapartida, quando o fármaco apresenta-se na forma de sistemas amorfos (altamente energéticos), a dissolução é principalmente impulsionada pela sua desorganização molecular (ausência de organização tridimensional de longo alcance) contornando a problemática da energia da rede cristalina apresentada por sólidos cristalinos. Sua elevada entropia, entalpia e mobilidade molecular aumentada facilitam a interação de moléculas do soluto com o meio (solvatação) e, dessa forma, melhoram a dissolução do sistema. Contudo, essas características também são responsáveis pela instabilidade destes sistemas, os quais tendem a recrystalizar, tanto no estado sólido, quanto em solução (LAITINEN et al., 2013; BELLANTONE, 2014).

Embora ambos os sistemas (cocrystalis e amorfos) possam atingir níveis de supersaturação elevados, esta condição também representa a força motriz para a precipitação de fármacos. A instabilidade do estado metaestável, gerado pela supersaturação em solução, leva a uma diminuição na concentração de fármaco livre no TGI por meio da precipitação do fármaco (FRANÇA et al., 2018; MACHADO et al., 2018). Neste contexto, o benefício ou não dos SDDS depende, em geral, da seleção de aditivos adequados no que se refere a redução dos processos de nucleação e crescimento de cristais, bem como a manutenção da solução supersaturada do fármaco. Polímeros e tensoativos são geralmente aplicados a fim de estabilizar os SDDS, inibindo a recrystalização do fármaco durante a dissolução. Neste sentido, a seleção de uma formulação com adequada inibição de precipitação faz-se

necessária. No entanto, há poucos estudos que comparam os diferentes graus de supersaturação alcançados por diferentes SDDS do mesmo composto (CHILDS et al., 2013; ALMEIDA E SOUSA et al., 2016; HENS; CORSETTI; et al., 2016; HENS; BROUWERS; et al., 2016).

O uso de succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS) como um inibidor de precipitação e também na estabilização de sólidos amorfos, através da dispersão de fármacos pouco solúveis no polímero inerte, sob a forma de dispersões sólidas, está bem estabelecido na literatura (FRIESEN et al., 2008a; BAGHEL et al., 2016; RUMONDOR et al., 2016; PINTO et al., 2018). Além disso, a superioridade do HPMCAS na manutenção de concentrações em sistemas supersaturados foi relatada em relação a outros polímeros em meio aquoso, como o HPMC, PVP e PVPVA (NEWMAN, 2015). O grau de substituição dos grupos acetilo e succinoílo na unidade monomérica de HPMCAS, resulta em diferentes pesos moleculares de HPMCAS (baixo, médio e alto). Estes proporcionam diferentes características físico-químicas ao HPMCAS, comercializado pela Ashland® como AquaSolve™ (FRIESEN et al., 2008b). Em um trabalho anterior do nosso grupo de pesquisa, o HPMCAS de peso molecular médio demonstrou o melhor desempenho antiprecipitante quando comparado a outros polímeros para a candesartana cilexetila, outro fármaco anti-hipertensivo da classe dos bloqueadores do receptor da angiotensina II, em tampão fosfato e meios biorrelevantes em jejum.

Para contornar os problemas de solubilidade, o medicamento de referência da TEL foi introduzido no mercado sob a marca registrada Micardis® (MD), usando uma formulação (contendo agentes básicos, polímero solúvel em água como diluente, bem como outros adjuvantes e excipientes) obtida por meio de um processo de secagem por atomização de solvente (*spray drying*) (NAKATANI et al., 2004, 2015). Está bem estabelecido na literatura que a composição da formulação de comprimidos farmacêuticos pode modular o perfil de dissolução, elevando a solubilidade do fármaco por um fator de várias centenas de vezes quando comparado com a sua forma cristalina (NAKATANI et al., 2004, 2015; NEWMAN, 2015). Além disso, foi relatado na literatura, a síntese de um cocrystal utilizando sacarina como coformador visando melhorar sua solubilidade da TEL (CHADHA et al., 2014).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Desenvolver sistemas que geram supersaturação (cocristais, amorfos e dispersões sólidas amorfas) contendo o fármaco pouco solúvel telmisartana e avaliar a sua estabilização em solução empregando o polímero HPMCAS como inidor de precipitação.

1.1.2 Objetivos Específicos

Obter cocristais de telmisartana e sacarina através do método de cristalização por reação e caracterizar fármaco e coformador, através das técnicas de Calorimetria Exploratória Diferencial, Difração de Raios-X de Pó e Espectroscopia na Região do Infravermelho;

Determinar o comportamento cinético e termodinâmico do cocrystal em solução;

Obter sistemas supersaturados de liberação (SDDS) do fármaco telmisartana (fármaco moído e dispersões sólidas amorfas utilizando o polímero HPMCAS como carreador) através da técnica de moagem mecânica;

Caracterizar as dispersões sólidas amorfas (DSA) obtidas, o fármaco moído (TELG), bem os constituintes das DSA isolados (TEL e HPMCAS), a mistura física desses compostos, bem como caracterizar a formulação do medicamento referência da telmisartana (Micardis[®]), através das técnicas de Calorimetria Exploratória Diferencial, Difração de Raios-X de Pó e Espectroscopia na Região do Infravermelho;

Avaliar o emprego do polímero HPMCAS como agente antiprecipitante na manutenção do estado de supersaturação induzido pelos SDDS contendo telmisartana em diferentes meios e valores de pH;

Avaliar o comportamento dos SDDS (DSA e TELG) em condições biorrelevantes, tais como fluidos gástrico (FaSSGF) e intestinal (FaSSIF);

Utilizar o medicamento de referência (MD) contendo TEL como um padrão a fim de comparar estatisticamente os resultados obtidos nos estudos de solubilidade cinética de todos os SDDS desenvolvidos a um este padrão de formulação comercializada da telmisartana em diferentes meios, incluindo meio farmacopeico e biorrelevante no estado não alimentado (jejum).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TELMISARTANA

A telmisartana (TEL) é um potente e seletivo inibidor do receptor da angiotensina II tipo 1 utilizado no manejo da hipertensão arterial. Este fármaco atua na diminuição da pressão arterial através do relaxamento da musculatura lisa arterial (GOODMAN; GILMAN, 2008), apresentando a maior afinidade de ligação ao receptor AT1 entre sua classe terapêutica (KAKUTA et al., 2005; GALZERANO et al., 2010; DESTRO et al., 2011). A afinidade dos antagonistas dos receptores da AII pelos receptores AT1, em ordem crescente, é a seguinte: candesartana = olmesartana > ibersartana = eprosartana > valsartana = metabólito ativo da losartana = telmisartana (GOODMAN; GILMAN, 2008). Neste contexto, a TEL apresenta poucos efeitos colaterais, devido à sua alta seletividade, a qual não interfere em outros sistemas de receptores envolvidos na regulação cardiovascular (WIENEN et al., 2000). Não obstante, a TEL aparenta ser benéfica contra o dano vascular e renal causada por insuficiência cardíaca e diabetes (GOODMAN; GILMAN, 2008; GRASSI et al., 2008; HINOI et al., 2008; GOYAL et al., 2009).

O tratamento com a TEL apresenta-se vantajoso quando comparado a outros fármacos, destacando-se quanto à sua seletividade pelos receptores AT1, à longa duração do seu efeito hipotensor, facilidade posológica (requerendo apenas uma administração por dia), à boa tolerabilidade terapêutica e seu favorável perfil de segurança, os quais são observados tanto em monoterapia, quanto em terapias combinadas (GOSSE, 2006).

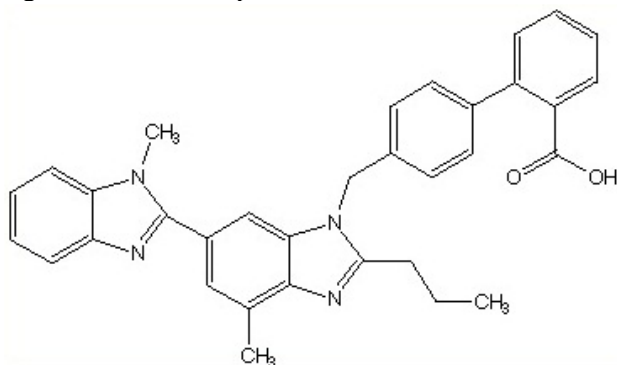
A telmisartana foi aprovada pelo órgão regulatório americano *Food and Drug Administration* (FDA) no ano de 2000, apresentando um extensivo no domínio farmacológico (SHAH; SINGH, 2010). Em relação às normativas para avaliação de produtos e matéria-prima, a monografia para a TEL matéria-prima foi publicada pela Farmacopeia Americana em 2011 (USP., 2011) e pela Farmacopeia Britânica em 2012 (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2012), sendo constante apenas na Farmacopeia Americana (2011) a monografia para forma farmacêutica de comprimidos (USP, 2011). No Brasil a TEL é comercializada na forma de comprimidos de administração oral de 40 e 80 mg, sendo o Micardis® (MD) o medicamento de referência, havendo medicamentos similares (Bramicar®, Cardivent®, Misacardio®, Misacor®, Pressige®, Telbax®, Telmigran® e Telmisart®) e genéricos com este fármaco (ANVISA, 2018). De acordo com a bula do medicamento referência, comercializado no

Brasil, este é composto pelos seguintes excipientes: povidona, meglumina, hidróxido de sódio, sorbitol, estearato de magnésio (MICARDIS, 2013).

2.1.1 Propriedades físico-químicas da Telmisartana

A TEL (Figura 1) é quimicamente conhecida como 4'-[4-Metil-6-(1-metil-2-benzimidazolil)-2-propil-1-benzimidazolil] metil}-2-ácido bifenílcarboxílico, e é caracterizada como um pó cristalino branco amarelado praticamente insolúvel em água, ligeiramente solúvel em metanol, moderadamente solúvel em diclorometano e solúvel em solução de hidróxido de sódio 1M (MARTINDALE, 2013). Este composto apresenta a seguinte fórmula química $C_{33}H_{30}N_4O_2$, bem como massa molecular de 514,63 g/mol (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2012; MARTINDALE, 2013). A TEL apresenta 2 formas polimórficas descritas na literatura até o momento: formas A e B, bem como uma forma solvatada (Forma C), as quais estão depositadas no banco de dados do *Cambridge Structural Database* (CSD) como XUYOO01, XUYHOO e XUYHUU (CSD, 2000; DINNEBIER et al., 2000).

Figura 1- Estrutura química da TEL.



Este fármaco apresenta baixa solubilidade em meio aquoso e alta permeabilidade intestinal, sendo classificado como classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), o qual classifica os fármacos de acordo com suas propriedades de solubilidade aquosa e permeabilidade nas membranas biológicas (AMIDON et al., 1995; ZHANG et al., 2010). A TEL é considerada um composto zwitteriônico, apresentando três valores de pK_a : 3,05 (correspondente ao ácido mais forte), 4,37 (pK_a intermediário) e em 6,14 (referente ao grupamento básico mais forte) (BORBÁS et al., 2018). Dessa forma, a TEL apresenta

solubilidade pH dependente, apresentando baixa solubilidade na faixa de pH 3 a 8, sendo mais solúvel em valores de pHs ácidos estomacal (1,2) e menos solúvel em pH intestinal (6,5), dificultando a sua solubilização no TGI e, por conseguinte, a sua biodisponibilidade oral (WIENEN et al., 2000; BORBÁS et al., 2018).

2.1.2 Polimorfismo da Telmisartana

Como mencionado, a telmisartana apresenta 2 polimorfos descritos na literatura até o momento, formas A, B, e um solvato (forma C) (DINNEBIER et al., 2000; RAMOS; DIOGO, 2017). A forma A (mais estável, ponto de fusão: 269 °C) (DUKECK et al., 2013) quando recristalizada em solução contendo ácido fórmico se transforma na forma C (solvatada, ponto de fusão em 100 °C, 150 °C e 183 °C, idêntico ao polimorfo B, seguido de um evento de recristalização e fusão em 269 °C, forma A). A forma C, quando aquecida a 125 °C à vácuo, se transforma no Polimorfo B (metaestável, ponto de fusão: 183 °C, o qual recristaliza e funde em 269 °C na mais estável, forma A (DINNEBIER et al., 2000; SCHNEIDER; SCHNEIDER, 2002a). De acordo com a literatura, o polimorfo B (metaestável e de fusão mais baixa), quando submetido ao aquecimento e umidade transforma-se irreversivelmente no polimorfo de fusão mais elevada, forma A (NAKATANI et al., 2004, 2015). Tanto a forma A quanto a forma B apresentam um empacotamento molecular denso, sem cavidades ou canais com solvente. Em contrapartida, a forma C, apresenta canais largos ao longo do eixo C, onde as moléculas de solvente encontram-se dispostas de forma desordenada: água e ácido fórmico (DINNEBIER et al., 2000). As interações hidrofóbicas em solução são responsáveis pela na diferença de conformação apresentada pela forma B e C quando comparadas à forma A. Essas transformações podem ser observadas através das técnicas termogravimétricas de DSC e TG (DINNEBIER et al., 2000). Cabe salientar que a forma solvatada geralmente apresenta menor solubilidade do que a forma anidra (composto original sólido) no solvente em que se formou o solvato. Essa é uma regra regida pela teoria termodinâmica de solubilidade de solvatos, a qual leva em consideração as diferentes interações moleculares destes compostos em solução (HUANG; TONG, 2004). Neste contexto, os hidratos geralmente são menos solúveis em meio aquoso que o seu sólido anidro correspondente. Contudo, quando o solvato é composto por um componente miscível em água, a forma solvatada apresenta-se mais solúvel do que a forma não-solvatada em meio aquoso (HUANG; TONG, 2004). Geralmente, a diferença de solubilidade entre diferentes polimorfos é menor que 10 vezes, enquanto a diferença de

solubilidade entre compostos amorfos e cristalinos podem atingir várias centenas de vezes (HUANG; TONG, 2004). A forma A apresenta sob a forma de cristais finos aciculares e, conseqüentemente, apresenta além de propriedades de fluxo desfavorável, carga eletrostática após o processo de moagem, dificultando o processamento industrial. Em contrapartida, o polimorfo B, apresenta-se sob a forma prismática e, assim, apresenta melhores propriedade de fluxo, ausência de carga eletrostática, vantagens quando comparadas a forma A (SCHNEIDER; SCHNEIDER, 2002b). Ambas as formas A e B são caracterizadas por uma solubilidade muito baixa em soluções aquosas na faixa de pH fisiológico do trato gastrointestinal, entre pH 1 a 7 (NAKATANI et al., 2004, 2015). Os polimorfos A e B apresentam uma diferença sutil no espectro de infravermelho: a forma A puro apresenta uma banda característica em 815 cm^{-1} , enquanto a forma B apresenta como característica uma banda em 830 cm^{-1} (SCHNEIDER; SCHNEIDER, 2002b). Contudo, cabe salientar que, de acordo com o processo de síntese do fármaco TEL, o composto comercializado consiste numa mistura das formas A e B (NAKATANI et al., 2004, 2015).

2.1.3 Propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas

A TEL apresenta biodisponibilidade oral em torno de 50%, sendo rapidamente absorvida a partir do trato gastrointestinal. Possui tempo de meia-vida de aproximadamente 24 horas, atingindo o pico de concentração plasmática máxima dentro de aproximadamente 0,5 a 1 h após a administração de uma dose oral. Apresenta ligação a proteínas plasmáticas bastante alta, representando mais que 99%. A TEL é depurada da circulação principalmente por secreção biliar do fármaco intacto, sendo a depuração plasmática da telmisartana afetada pela insuficiência hepática, não sendo afetada pela insuficiência renal (WIENEN et al., 2000).

A dose oral recomendada de TEL é de 40 a 80 mg, 1 vez ao dia (WIENEN et al., 2000; MICARDIS, 2013). Estudos demonstram que a biodisponibilidade dos comprimidos da TEL sofre a influência de alimentos no TGI, sendo dose-dependente e variando de acordo com o estado alimentado e jejum (SIMASAKI et al., 1999). Ainda, há relatos de que a presença do excipiente sorbitol, o qual constitui a maior proporção na formulação dos comprimidos de TEL (Micardis[®]), confere uma maior higroscopicidade à forma farmacêutica, um problema de estabilidade que requer uma embalagem primária adequada (PARK et al., 2011; MICARDIS, 2013).

Recentemente, Borbás e colaboradores (2018) demonstraram através de ensaios *in vitro* que as diferentes formulações genéricas de telmisartana podem vir a apresentar diferenças na dissolução, bem como no fluxo do fármaco através das membranas avaliadas (BORBÁS et al., 2018). Neste contexto, fica evidente que os excipientes da formulação apresentam um importante papel na dissolução do fármaco, os quais podem interferir diretamente na sua biodisponibilidade, bem como podem apresentar benefícios no manejo das limitações biofarmacêuticas da TEL.

2.2 ESTRATÉGIAS TECNOLÓGICAS PARA CONTORNAR A BAIXA SOLUBILIDADE FÁRMACOS NO DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

Nas últimas três décadas, as triagens de larga escala, como a identificação de alvos moleculares, automatização de laboratórios e modelagem molecular, impulsionaram o descobrimento de compostos com potencial atividade terapêutica. Contudo, estes compostos apresentam como problemática a característica de alta hidrofobicidade. Essa propriedade constitui um dos maiores desafios no desenvolvimento de novos medicamentos, haja vista que a solubilização do fármaco no TGI é uma etapa essencial para a absorção do fármaco a partir formulação administrada pela via oral (WILLIAMS et al., 2013; WEBSTER et al., 2017).

Inúmeras estratégias químicas, físicas e relacionadas a formulação têm sido desenvolvidas a fim de driblar a baixa solubilidade aquosa de fármacos *in vitro* e posteriormente *in vivo*. Dentre as quais, vale citar a redução do tamanho de partícula, modificações de estrutura cristalina (polimorfos, amorfos ou pseudopolimorfos), modificações químicas como pró-fármacos e sais, formação de cocristais, complexação com ciclodextrinas, dispersões sólidas e uso de tensoativos e cosolventes (WILLIAMS et al., 2013).

Na Figura 2 estão representadas estratégias tecnológicas comumente utilizadas para a melhoria da solubilidade de fármacos pouco solúveis.

Figura 2 - Esquema ilustrativo das principais estratégias utilizadas na melhoria da solubilidade de fármacos pouco solúveis.



Fonte: Adaptado de WILLIAMS (2013).

As estratégias para contornar a limitada absorção e biodisponibilidade de fármacos por muito tempo abordavam melhorias na solubilidade de equilíbrio aparente e velocidade de dissolução no TGI (BROUWERS et al., 2009; VASCONCELOS et al., 2016; WEBSTER et al., 2017). Contudo, estudos recentes têm demonstrado que o aumento da solubilização intestinal do fármaco pode apresentar caráter temporário, principalmente para fármacos altamente permeáveis. A manutenção de um estado de supersaturação no TGI (concentração de soluto em solução superior à solubilidade de equilíbrio termodinâmica) pode ser capaz de promover uma melhor absorção de fármacos com baixa solubilidade aquosa (ALMEIDA E SOUSA et al., 2016; VASCONCELOS et al., 2016; LI; TAYLOR, 2018).

2.3. SOLUBILIDADE DE SÓLIDOS CRISTALINOS E COCRISTAIS

A solubilidade é definida pelo equilíbrio termodinâmico entre soluto e solvente, sendo um pré-requisito para que ocorra a solubilização o equilíbrio entre estas fases. Assim, a solubilização ocorre quando as energias livres de cada espécie em ambas as fases são iguais sob temperatura e pressão constantes (HIGUCHI; CONNORS, 1965; RAO et al., 2009).

Em se tratando do estado sólido, dois fatores independentes são considerados determinantes na solubilidade de fármacos: a energia da rede cristalina e a solvatação das moléculas nela empacotadas. Em termos moleculares, as propriedades inerentes ao estado sólido do cristal, ou seja, as interações soluto-soluto referem-se a entropia do sistema (ΔS),

enquanto as interações solvente-soluto, relacionadas ao poder de solvatação do sólido cristalino, referem-se a entalpia do sistema (ΔH). Neste contexto, a solubilidade de fármacos cristalinos é regida pela energia da rede cristalina (entalpia), sendo esta considerada a força motriz da solubilidade do composto em solução, seguida pelo poder de solvatação (entalpia) das moléculas empacotadas no cocrystal (BROUWERS et al., 2009; BABU; NANGIA, 2011; LAITINEN et al., 2013; KANAUIA et al., 2015; QIU et al., 2017).

Neste âmbito, a possibilidade de dois compostos se misturarem e formarem uma solução é determinada pela energia livre de um sólido (ΔG), a qual dependente de três variáveis entalpia (ΔH), entropia (ΔS) e temperatura do sistema em Kelvin (T), conforme mostrado na Equação 1:

$$\text{Equação 1: } \Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (1)$$

Tem-se uma solubilização espontânea quando o ΔG é negativo, ou seja, quando a entropia (ΔS) do sistema é maior que a entalpia (ΔH) (BABU; NANGIA, 2011; LAITINEN et al., 2013; KANAUIA et al., 2015; QIU et al., 2017)

Em outras palavras, a equação acima demonstra para que ocorra a solubilização de um sólido é necessário energia para superar a força intramolecular do soluto-soluto no estado sólido, bem como uma maior interação soluto-solvente em solução entre as moléculas, dada através da solvatação.

2.4 SISTEMAS SUPERSATURADOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Os sistemas supersaturados de liberação de fármacos (SDDS, do inglês *supersaturating drug delivery systems*) são sistemas capazes de gerar concentrações intraluminais de fármacos acima de sua solubilidade de saturação. Este estado de supersaturação temporário é alcançado por meio de um sistema que promove uma rápida dissolução do fármaco e pode melhorar a absorção do mesmo. Dessa forma, os SDDS permitem a geração de respostas clinicamente reprodutíveis, seguras e eficazes após sua administração oral de fármacos pouco solúveis (BROUWERS et al., 2009; WARREN et al., 2010; MILLER et al., 2012; AUGUSTIJNS; BREWSTER, 2012; GAO; SHI, 2012; BEVERNAGE et al., 2013).

Para fármacos que apresentam característica de baixa solubilidade, a exemplo dos pertencentes à classe II do BCS, como a TEL, a sua absorção pode ser limitada pela concentração intraluminal máxima, a qual é proporcional a solubilidade de saturação. Assim, um aumento da concentração intraluminal através da manutenção da solução supersaturada do fármaco por período de tempo suficiente pode proporcionar um aumento no fluxo através da parede intestinal e, conseqüentemente, uma melhora na absorção (RODRÍGUEZ-HORNEDO; MURPHY, 1999; HICKEY et al., 2007; BROUWERS et al., 2009).

Guzmán e colaboradores (2004) introduziram o conceito de sistemas supersaturados, utilizando os termos “*spring*” e “*parachute*” (Figura 3). O “*Spring*” refere-se ao estado promovido por uma forma altamente energética comparada a forma cristalina, a qual gera supersaturação imediata do fármaco em sua forma metaestável em solução. Essa forma metaestável produz uma solubilização do fármaco acima da sua solubilidade de equilíbrio termodinâmico (RODRÍGUEZ-HORNEDO; MURPHY, 1999; GUZMÁN et al., 2004; HICKEY et al., 2007; BROUWERS et al., 2009).

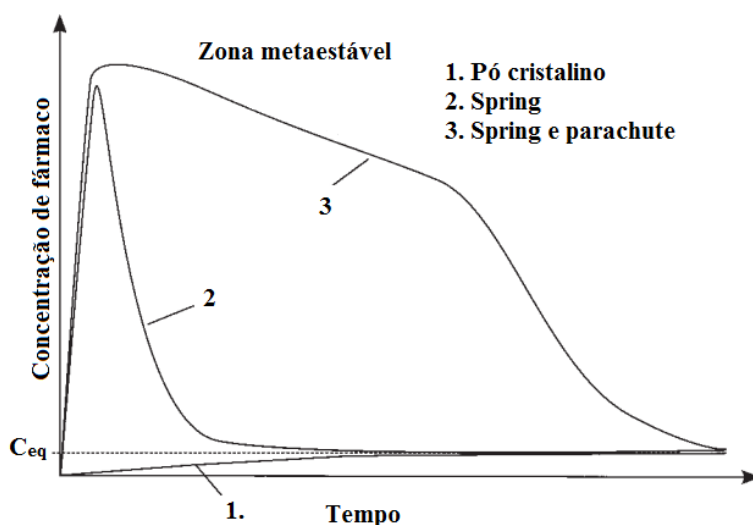
Fisiologicamente, a condição de supersaturação pode ocorrer durante a dissolução de fármacos classificados como bases fracas. Tal fato, deve-se a maior solubilização desses compostos no estômago, onde são ionizados em valores reduzidos de pH. Quando da passagem do estômago para o intestino delgado, devido ao trânsito do TGI, a variação no pH para um valor maior pode levar naturalmente a um estado de supersaturação desses compostos.

Contudo, a solução supersaturada é uma condição metaestável, a qual possui um potencial químico aumentado em comparação à condição de equilíbrio (solução saturada) e, dessa forma, apresenta instabilidade termodinâmica, tendendo a conversão ao estado mais estável/equilíbrio (potencial químico mais baixo). Essa diferença de potencial químico entre a solução saturada e supersaturada gera uma força motriz para a precipitação (recristalização) do fármaco. O processo de recristalização é dividido em dois passos: nucleação e crescimento dos cristais (RODRÍGUEZ-HORNEDO; MURPHY, 1999; BROUWERS et al., 2009). A alta tensão interfacial entre o solvente aquoso e o composto, geralmente apolar/lipofílico, gera uma energia de ativação necessária para a nucleação, ou seja, a formação de pequenos aglomerados com alta curvatura (formação de “*clusters*”). Assim, após a nucleação, os “*clusters*” podem crescer à cristais macroscópicos e gerar a precipitação do fármaco no seu estado mais estável. O crescimento do cristal é formado pela difusão das moléculas da solução

supersaturada e pela incorporação das moléculas na estrutura cristalina após o processo de dessolvatação desses "*clusters*". Contudo, um sistema com alta energia de ativação para a nucleação, pode não gerar a formação de novos cristais e a solução permanecer em um estado metaestável (RODRÍGUEZ-HORNEDO; MURPHY, 1999; HICKEY et al., 2007; BROUWERS et al., 2009).

. O termo "*parachute*", por sua vez, refere-se aos aditivos que podem ser utilizados para inibir ou retardar a recristalização do fármaco em solução, os quais tem como objetivo prolongar o estado metaestável de supersaturação (RODRÍGUEZ-HORNEDO; MURPHY, 1999; GUZMÁN et al., 2004; HICKEY et al., 2007; BROUWERS et al., 2009).

Figura 3 - Representação do efeito "*Spring*" e "*parachute*" de sistemas de liberação de fármacos que formam supersaturação durante a dissolução. O gráfico apresenta a concentração aquosa do fármaco *versus* tempo, sendo 1: a dissolução do fármaco cristalino, 2: a dissolução de um sólido amorfo na ausência de inibidor de precipitação (*spring*), e 3: a dissolução de DSA na presença de inibidor de precipitação (*parachute*). C_{eq} representa a solubilidade de equilíbrio do fármaco em fase aquosa.



Fonte: Adaptado de Brouwers, Brewster e Augustijns (2009).

Os inibidores de precipitação como polímeros e tensoativos, apresentam diversos mecanismos, dentre os quais vale citar: o aumento da viscosidade da solução e conseqüente redução da mobilidade molecular (diminuição da nucleação) e redução do coeficiente de difusão (diminuição do crescimento do cristal); a alteração da camada de adsorção da interface cristalina, adsorção do aditivo na superfície do cristal, impedindo assim o crescimento dos cristais, o qual pode ser acompanhado de modificações no hábito cristalino; a redução do grau de supersaturação, através do aumento da solubilidade, reduz a diferença de

potencial químico entre a solução supersaturada e saturada (inibindo a nucleação e crescimento dos cristais); a alteração do nível de solvatação da interface cristalina, afeta a integração das moléculas à estrutura cristalina, bem como o aumento da energia interfacial entre aglomerado "*cluster*" e o solvente (diminui a nucleação) (BROUWERS; BREWSTER; AUGUSTIJNS, 2009).

Dentre os sistemas que geram supersaturação, destacam-se as estratégias de modulação de solubilidade, tais como cocristais, obtenção de formas amorfas e dispersões sólidas os quais serão abordados neste estudo (WILLIAMS et al., 2013; ALMEIDA E SOUSA et al., 2016).

2.4.1 Cocristais

A engenharia de cristais é uma estratégia que emprega inúmeras tecnologias e sistemas, os quais tem como objetivo melhorar as propriedades físico-químicas e mecânicas de sólidos cristalinos. Dentre as tecnologias e sistemas mais empregados na engenharia de cristais, destacam-se os cocristais, polimorfos, amorfos e diminuição do tamanho de partículas (BAVISHI; BORKHATARIA, 2016). Os cocristais farmacêuticos representam uma alternativa promissora na melhoria da solubilidade e estabilidade de fármacos dentro da estratégia de engenharia de cristais (BAVISHI; BORKHATARIA, 2016). A cocrystalização viabiliza a formação de inúmeros arranjos de sólidos cristalinos do mesmo insumo farmacêutico ativo (fármaco), onde a modulação das características de solubilidade do fármaco está relacionada as diferentes energias de rede cristalina e poder de solvatação geradas quando o fármaco é cocrystalizado com diferentes coformadores (WILLIAMS et al., 2013; BAVISHI; BORKHATARIA, 2016).

A definição do termo cocristais foi proposta em 2011 pelo órgão regulatório americano *Food and Drug Administration* (FDA) em uma versão preliminar de guia como sendo "sólidos que são materiais cristalinos compostos de duas ou mais moléculas na mesma estrutura cristalina". Bastante restritiva, a definição proposta pelo FDA gerou uma enorme repercussão e discussão entre pesquisadores renomados da comunidade científica mundial, tendo como resposta a publicação de um artigo de autoria de Aitipamula e colaboradores (2012) no periódico *Crystal Growth & Design*, o qual demonstrou preocupação tanto com a definição, quanto com a classificação dos cocristais como um produto intermediário, o qual

descartava a obtenção de patentes (AITIPAMULA; BANERJEE; et al., 2012; THAKURIA et al., 2013).

De acordo com este grupo de aproximadamente 50 pesquisadores, os cocrystal são definidos como "materiais cristalinos homogêneos formados por dois ou mais compostos na mesma fase cristalina, os quais apresentam-se em proporção estequiométrica definida e são sólidos em condições ambientes (25 °C/1 atm) (SHAN; ZAWOROTKO, 2008; AITIPAMULA; BANERJEE; et al., 2012; STEED, 2013; FDA, 2016).

Em 2016 um guia revisado foi publicado pelo FDA, o qual propôs uma nova classificação para os cocrystal, a qual é considerada mais apropriada e que leva em consideração aspectos levantados pela comunidade científica no artigo mencionado anteriormente. Assim, a definição mais atual de cocrystal é dada como sendo "materiais cristalinos compostos de duas ou mais moléculas diferentes, tipicamente fármaco e coformadores, na mesma estrutura cristalina que são associados por ligações não iônicas e não covalentes" (FDA, 2016).

Cocrystal farmacêuticos são, por sua vez, definidos como cocrystal que contém um fármaco como um dos componentes do cristal, sendo os demais componentes chamados coformadores. Ainda, vale ressaltar que a cocrystalização de fármacos hidratados ou solvatados com coformadores podem gerar cocrystal hidratados, solvatados, sais e polimorfos (AITIPAMULA; WONG; et al., 2012; FDA, 2016; KUMINEK et al., 2016).

A escolha do coformador é uma etapa crucial para que ocorra a formação de cocrystal. A complementariedade molecular dos grupamentos funcionais entre fármaco e coformador é um fator verificado na seleção de compostos para a formação de uma nova fase cristalina (cocrystal), uma vez que estes interagem via ligações do tipo não covalentes, especialmente ligações de hidrogênio (DUGGIRALA et al., 2016; KUMINEK et al., 2016). Além desta característica de complementariedade molecular, por se tratar de um componente que visa a formação de um produto farmacêutico, é importante selecionar substâncias que sejam reconhecidas como sendo seguras quanto a sua toxicidade (DUGGIRALA et al., 2016). Para tal, o FDA dispõe de uma relação de substâncias reconhecidas como seguras, o GRAS, do inglês *generally regarded as safe*, o qual lista uma ampla gama de substâncias bastante estudadas como aditivos alimentares e outros compostos empregadas na indústria alimentícia, farmacêutica e cosmética (WOUTERS et al., 2012; DUGGIRALA et al., 2016; FDA, 2016).

Uma das principais vantagens dos cocrystal é a possibilidade de gerar uma grande variedade de formas sólidas de fármacos com propriedades físico-químicas diferentes dos

componentes cristalinos individuais (SHAN; ZAWOROTKO, 2008; STEED, 2013; FDA, 2016). Diversos estudos tem demonstrado que a escolha do coformador pode viabilizar a modulação das propriedades físico-químicas do fármacos, como hábito cristalino, densidade, solubilidade, compressibilidade, friabilidade, ponto de fusão, higroscopicidade e taxa de dissolução (SHAN; ZAWOROTKO, 2008; SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009; STEED, 2013; WILLIAMS et al., 2013).

2.4.1.1 Caracterização dos cocristais

A caracterização e identificação de cocristais é realizada através do emprego de diferentes técnicas comumente utilizadas na caracterização de sólidos cristalinos. A identificação de um cocrystal consiste na verificação da formação de uma nova estrutura cristalina, a qual pode ser acessada por inúmeras técnicas (SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009).

A técnica de difração de Raios-X de pó (DRXP) é considerada o padrão ouro na identificação de uma nova fase cristalina, enquanto a elucidação estrutural do cristal é acessada por meio do emprego da técnica de Difração de Raios-X de Monocristal. As técnicas termogravimétricas, tais quais, Calorimetria Exploratória diferencial (DSC) e Análise termogravimétrica (TGA) são comumente utilizadas na identificação, caracterização e investigação da estabilidade dos cocristais (SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009).

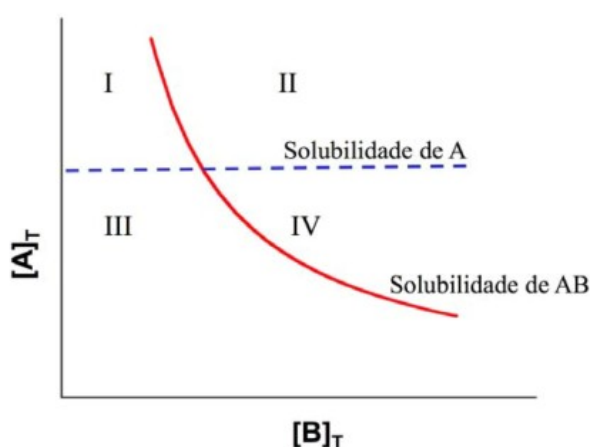
As técnicas espectroscópicas vem auxiliar na identificação de interações intra e inter-moleculares dos componentes do cocrystal, bem como avaliar a complementariedade molecular entre fármaco e coformador (CHILDS et al., 2008; SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009; GRECO; BOGNER, 2011; KUMINEK et al., 2016). São exemplos de técnicas espectroscópicas utilizadas nesse processo a Espectroscopia na região do Infravermelho (IV) e Espectroscopia de Raman (Raman). A técnica de Ressonância Magnética Nuclear no Estado Sólido (RMN) também pode ser utilizada na elucidação estrutural de cocristais no estado sólido, enquanto a espectroscopia de Raman tem sido utilizada com sucesso para avaliar a estabilidade termodinâmica de cocristais, uma vez que possibilita observar uma reação cinética de transição de fase em solução (DUGGIRALA et al., 2016; KUMINEK et al., 2016; ROCHA et al., 2016).

2.4.1.2 Métodos de obtenção de cocristais

O diagrama de solubilidade de fases (DSF) (Figura 4) é essencial para guiar a síntese e a obtenção de cocristais, tendo em vista que esses indicam as condições onde as formas sólidas apresentam elevado potencial de formar cocristais.

O método de cristalização por reação (MCR) é baseado no DSF, sendo a geração de supersaturação em relação ao cocrystal (II) considerada como condição propícia para a formação de cocrystal, enquanto a solução encontra-se apenas abaixo da saturação (III), ou saturada, em relação aos componentes do cocrystal (I e IV). É importante ressaltar que a supersaturação é formada pelos componentes do cocrystal em solução, não estando relacionado com a suas formas sólidas. Para que ocorra a reação, é necessário que o solvente esteja supersaturado com o coformador em questão, ou seja, deve-se adicionar quantidade de fármaco sólido de forma que a concentração final esteja acima da solubilidade no solvente. Atingindo-se esta condição, após alguns instantes, é possível observar a reação que resulta na precipitação dos componentes de partida em um cocrystal.

Figura 4 - Diagrama de solubilidade de fases. AB = Solubilidade de um cocrystal, $[B]_T$ = concentração de coformador; $[A]_T$ = concentração total do fármaco. A solubilidade do fármaco é independente da concentração de coformador. Região I: solução está supersaturada em relação ao fármaco, podendo haver conversão do cocrystal à fármaco. Região II: solução supersaturada em relação ao fármaco e o cocrystal. Região III: solução insaturada, não há formação de cocrystal. Região IV: solução supersaturada em relação ao cocrystal, podendo haver cristalização do fármaco em cocrystal.



Fonte: Adaptado de NEHM et al., (2006); ROCHAA et al. (2016).

2.4.1.3 Cocristais e a modulação da solubilidade de fármacos não ionizáveis e ionizáveis

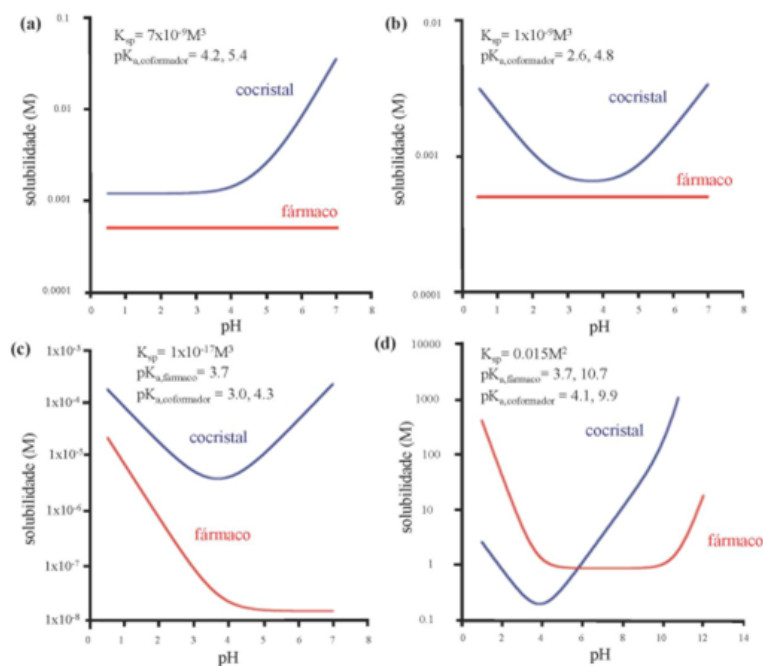
Os cocristais são capazes de modular a solubilidade de fármacos ionizáveis (c e d) e não ionizáveis (a e b), em função do pH (Figura 5), apresentando perfis de solubilidade diferentes do fármaco de partida. A solubilidade dos cocristais é atribuída principalmente devido a energia de solvatação (ΔH) do sistema. Sabe-se que o grau de ionização de uma molécula na estrutura cristalina é considerado como sendo determinante na solvatação e na solubilidade aquosa do sólido cristalino. Neste contexto, demonstrou-se que a presença de grupamentos funcionais ionizáveis, como no caso dos coformadores, favorece interações íon-dipolo com solventes polares (como a água), aumentando a solvatação e, conseqüentemente, a solubilidade aquosa de moléculas de fármaco principalmente devido a sua elevada capacidade de solvatação (GOOD; RODRIGUEZ-HORNEDO, 2009; WILLIAMS et al., 2013).

Uma vez que os constituintes do cocrystal dissociam em solução, a solubilidade do cocrystal será regida pela extensão da ionização dos seus constituintes no meio, além de outros fatores moleculares relacionados a cada componente, incluindo a dissociação, ionização, complexação e solubilização micelar (BETHUNE et al., 2009; ROCHA et al., 2016).

Como pode ser observado na Figura 5, para fármaco não-ionizáveis, o perfil de solubilidade frente ao pH será regido pelas características do coformador; enquanto que para fármaco ionizáveis, este terá a sua solubilidade pH-dependente diretamente influenciada pela característica ionizável do coformador (KUMINEK et al., 2016).

Contudo, ainda encontram-se na literatura diversos estudos de solubilidade e dissolução de cocristais os quais não levam em consideração a influência do pH nestes ensaios, assim como também ignoram o impacto que a presença de aditivos e excipientes exercem sobre estes sistemas (ROCHA et al., 2016).

Figura 5 - Modulação do perfil de solubilidade em função do pH como resultado da ionização dos componentes do cocrystal para: a) cocrystal de fármaco não ionizável e coformador ácido diprótico; b) cocrystal de fármaco não ionizável e coformador ácido anfotérico; c) cocrystal de fármaco básico e coformador ácido diprótico; d) cocrystal de fármaco zwitteriônico e coformador ácido diprótico. Os valores de pKa para fármaco, coformador e os valores de K_{sp} estão mostrados em cada gráfico.



Fonte: Adaptado de THAKURIA et al., 2013; ROCHA et al., 2016.

Na Figura 5 pode-se observar mais detalhadamente o comportamento pH-dependente da solubilidade de cocrystal e do fármaco de partida. Nos exemplos a) e b), são mostrados perfis de solubilidade para um fármaco neutro e coformador ionizável, os quais apresentam respostas diferentes frente ao pH. Nestes casos, por se tratar de um fármaco não ionizável, a diferença observada nos perfis de solubilidade está diretamente relacionada com as características de ionização do coformador. Na Figura 5 a), observa-se que a solubilidade aumentará com o aumento do pH para coformadores ácidos, enquanto que para Figura 5 b), o perfil de solubilidade do cocrystal apresenta uma curvatura em U, a qual é característica de coformadores anfotéricos. A Figura 5 c) mostra o perfil de solubilidade em função do pH para um cocrystal composto de um fármaco básico e um coformador ácido, também apresentando um perfil em U. Também é observado um perfil de solubilidade em U para um cocrystal formado por um fármaco zwitteriônico e um coformador ácido (BETHUNE et al., 2009).

O cocrystal estudado neste trabalho é composto por um fármaco zwitteriônico (telmisartana) e um coformador ácido (sacarina, pKa 1,8), sendo esperado um perfil de solubilidade versus o pH semelhante ao apresentado na Figura 5d).

2.4.1.4 Solubilidade e estabilidade termodinâmica de cocristais

Uma das principais propriedades dos cocristais é a sua elevada solubilidade quando comparado ao seu fármaco de partida. As estratégias para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis tem como objetivo aumentar as interações soluto-solvente ou reduzir a força da interação entre soluto-soluto no estado sólido. Os cocristais destacam-se frente outras estratégias na modulação da solubilidade de fármacos uma vez que apresentam a característica de influenciar estes dois fatores em diferentes magnitudes (GOOD; RODRIGUEZ-HORNEDO, 2009; WILLIAMS et al., 2013).

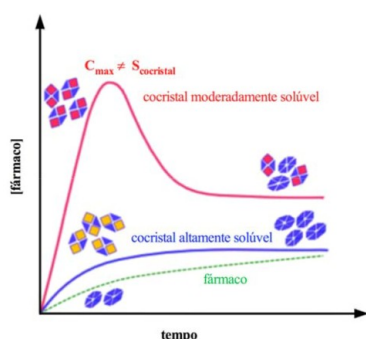
Apesar de os cocristais terem demonstrado aumento na solubilidade de fármacos pouco solúveis de até 100 vezes, este ganho de solubilidade, o seu rápido mecanismo de dissolução pode comprometer a estabilidade termodinâmica de cocristais altamente solúveis (BAVISHI; BORKHATARIA, 2016; CHEN; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2018). Os cocristais altamente solúveis apresentam a habilidade de formar uma condição de supersaturação quando em solução em relação ao componente menos solúvel (em geral compreende o fármaco). Contudo, essa condição de supersaturação é favorável para que ocorra a recristalização das moléculas do fármaco em solução na sua forma mais estável (conversão cinética), podendo gerar solvatos, hidratos, sais e polimorfos (GOOD; RODRIGUEZ-HORNEDO, 2009; BABU; NANGIA, 2011; BAVISHI; BORKHATARIA, 2016; BHARDWAJ et al., 2017)

Em contrapartida, os cocristais apresentam maior estabilidade no estado sólido, destacando-se frente a outros sistemas quanto a estabilidade na presença de umidade (WILLIAMS et al., 2013; ROCHA et al., 2016; BHARDWAJ et al., 2017).

Na Figura 6 é possível demonstrar os diferentes comportamentos que os cocristais podem apresentar em solução. Uma vez que os cocristais moderadamente solúveis podem apresentar uma conversão cinética mais lenta na forma mais estável do fármaco após apresentarem um pico de concentração máxima (C_{max}). Dessa forma, medidas cinéticas de solubilidade apresentam grandes chances de erro, haja vista que o pico de concentração máxima não corresponde a real solubilidade do cocrystal. Neste sentido, é altamente indicada a medida da solubilidade termodinâmica deste sistema, através da medida do ponto eutético (THAKURIA et al., 2013; WILLIAMS et al., 2013; ROCHA et al., 2016). Cocristais

altamente solúveis, por sua vez, apresentam um potencial de gerar supersaturação seguida de precipitação imediata na forma do fármaco de origem/forma mais estável quando submetidos em ensaios de dissolução. Essa supersaturação e conversão imediata na forma mais estável pode levar a medidas de valores equivocados, os quais não estão relacionados com a solubilidade termodinâmica deste (ROY et al., 2012; KUMINEK et al., 2016; CHEN; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2018).

Figura 6 - Representação cinética da solubilidade de cocristais altamente solúveis e moderadamente solúveis. Estes apresentam conversão rápida e lenta, respectivamente, para a forma mais estável do fármaco.



Fonte: Rocha et. al., 2016.

Essa conversão de fase em solução é considerada um dos maiores desafios encontrados no desenvolvimento desses sistemas, uma vez que em estudos pré-clínicos toxicológicos, como na determinação de dosagem, a administração dos cocristais em roedores é requerida na forma de solução ou suspensão (BHARDWAJ et al., 2017). Assim, cocristais altamente solúveis nem sempre são desejados, haja vista que essa vantagem de solubilidade pode não ser mantida durante a dissolução (KUMINEK et al., 2016).

Os estudos de solubilidade cinéticos e termodinâmicos de cocristais apresentam informações importantes. Os experimentos de estabilidade termodinâmicos em solução são considerados fundamentais para o delineamento e condução de estudos cinéticos com segurança - uma vez que a obtenção de medidas em regiões de conversão cinética, ou no C_{max} , não correspondem ao valor real de solubilidade do cocrystal (ROY et al., 2012).

As regiões de estabilidade e solubilidade do cocrystal podem ser acessadas através da medida do ponto eutético (PE), ou seja, o ponto onde ambas as fases sólidas do fármaco e do cocrystal estão em equilíbrio em solução, Figura 6 (GOOD; RODRIGUEZ-HORNEDO, 2009).

Cabe salientar que a solubilidade dos cocristais mensurada através de experimentos cinéticos devem ser interpretados com bastante atenção, a fim de evitar medidas de solubilidade equivocadas. Os cocristais podem gerar supersaturação e os resultados de solubilidade podem estar relacionados a outra fase cristalina (BHARDWAJ et al., 2017).

Assim, quando um cocrystal é obtido deve-se questionar dois aspectos, os quais estão diretamente relacionados com a solubilidade e estabilidade do sistema. 1) O cocrystal apresenta vantagem de solubilidade quando comparado ao fármaco de partida? 2) Essa vantagem será mantida na presença de agentes solubilizantes, polímeros e outros possíveis componentes da formulação? (KUMINEK et al., 2016).

Neste contexto, no presente trabalho, a obtenção, caracterização e avaliação da estabilidade termodinâmica do cocrystal obtido foi avaliada e está apresentada no capítulo 2 .

2.4.2 Sistemas amorfos

O estado amorfo é um material sólido caracterizado pela ausência de ordenamento molecular de longo alcance, no qual as moléculas estão distribuídas aleatoriamente em inúmeros estados conformacionais (SHAH et al., 2014). Os sólidos amorfos, apresentam mobilidade molecular, incluindo configurações de rotação e translação, as quais atribuem alta energia interna ao sistema (maior entalpia, entropia e energia livre). Em um empacotamento desordenado de um sistema amorfo, as moléculas do fármaco não necessitam quebrar interações intermoleculares da rede cristalina, facilitando assim a dissolução do fármaco. Dessa forma, os compostos amorfos apresentam-se vantajosos frente aos sólidos cristalinos, uma vez que constituem a forma de maior energia de um sólido, sendo assim, capazes de atingir maior solubilidade aparente e maior taxa de dissolução que seus homólogos cristalinos quando em solução (ALONZO et al., 2010; GROHGANZ et al., 2013; KANAUIA et al., 2015).

Neste contexto, a entropia configuracional, em conjunto com a mobilidade molecular, desempenham um importante papel tanto na melhoria da solubilidade aparente quanto na estabilidade física dos materiais amorfos (ZHOU et al., 2002). Contudo, a geração de uma solução supersaturada pode levar a desestabilização do sistema metaestável. A dissolução de sistemas amorfos pode gerar um ambiente propício para que haja a conversão da fase metaestável para a cristalina (mais estável), através dos processos de nucleação e o crescimento de cristal, os quais podem ocorrer simultaneamente. No entanto, se a taxa de

recristalização do composto amorfo em solução for elevada o efeito de "*spring*" pode não ser visualizado e a concentração mensurada em solução poderá não ser superior aquela produzida pelo material cristalino (BROUWERS et al., 2009; WARREN et al., 2010).

Um composto amorfo apresenta propriedades similares aos líquidos em nível molecular e, dessa forma, é considerado um material vítreo, porém com propriedades de macroscópicos de sólidos. A propriedade física de ponto de fusão é ausente nos materiais amorfos, bem como as reflexões em difratogramas obtidos pela técnica de DRXP, as quais são substituídas por halos amorfos e sem observação de birrefringência (SHAH et al., 2014). Os compostos amorfos apresentam a ocorrência de uma temperatura de transição vítrea (T_g), acima da qual o sólido amorfo passa para o estado superarrefecido (estado de borracha), enquanto abaixo dessa temperatura apresenta-se no estado vítreo. Assim, o sistema amorfo pode ser correlacionado ao de um líquido congelado de alta viscosidade, sendo que a viscosidade inversamente proporcional a temperatura. Abaixo da T_g , o volume, viscosidade, capacidade calorífica e mobilidade molecular são alteradas. Geralmente a viscosidade aumenta 6 ordens de magnitude ou mais em uma faixa de temperatura de 5-10 °C abaixo da T_g (BELLANTONE, 2014)

Apesar de os sistemas amorfos apresentarem benefício na velocidade de dissolução e solubilização de fármacos, o aumento de entropia, entalpia, energia livre e mobilidade molecular estão relacionados diretamente com a instabilidade desses sistemas. O desequilíbrio energético do estado amorfo propicia a conversão ao estado mais estável e, por sua vez, menos energético (baixa entalpia e entropia), aumentando a densidade e recristalizando. Ou seja, os sistemas amorfos em solução apresentam-se como sistemas metaestáveis.

Diversos estudos estimavam que a estabilidade do sistema amorfo poderia ser assegurada através do armazenamento deste em uma temperatura 50 °C abaixo da sua T_g , na qual a mobilidade molecular era considerada insignificante. Contudo, observou-se que em alguns sistemas a recristalização ainda pode ocorrer em temperaturas abaixo da T_g . Neste contexto, o uso de aditivos (polímeros ou tensoativos) que possam diminuir a mobilidade molecular e aumentar a temperatura de transição vítrea (T_g) em estado sólido, bem como inibir a precipitação em solução são considerados promissores na estabilização desses sistemas (YOSHIOKA et al., 1994; LAITINEN et al., 2013).

2.4.3 Dispersões sólidas

As dispersões sólidas amorfas (DSA) representam um dos processos tecnológicos mais usados e efetivos no aumento da taxa de dissolução/biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água, destacando-se dentre outras técnicas por promover melhores resultados (SERAJUDDIN, 1999; LEUNER; DRESSMAN, 2000; VASCONCELOS et al., 2007; WILLIAMS et al., 2013). O termo DSA foi inicialmente definido por Chiou e Riegelman em 1971, os quais abrangem diferentes formulações em que o fármaco está disperso em uma matriz inerte composta por açúcares hidrossolúveis, polímeros ou tensoativos (WILLIAMS et al., 2013; VO et al., 2013). A DSA pode ser composta por misturas eutéticas, soluções vítreas/cristalinas, e suspensões amorfas/cristalinas. A definição mais utilizada atualmente consiste em uma dispersão do fármaco hidrofóbico/lipossolúvel em uma matriz de polímero amorfo, onde o fármaco se encontra preferencialmente no estado molecularmente disperso (LEUNER; DRESSMAN, 2000; HUANG; DAI, 2014; SHAH et al., 2014; NEWMAN, 2015; WEBSTER et al., 2017).

Além disso, a tecnologia de DSA tem sido aplicada com sucesso para desenvolver formulações amorfas com elevadas concentrações de fármaco e/ou contendo fármacos com alta tendência a recristalização, contribuindo para a estabilização física da forma amorfa de fármacos no estado sólido (HUANG; DAI, 2014). A presença de polímeros tem demonstrado uma redução na tendência de recristalização através da redução da mobilidade molecular, rompimento de interações fármaco-fármaco, e formação de interações fármaco-polímero específicas (TAYLOR, 2015). Se um polímero com uma T_g elevada é combinado com um fármaco com uma T_g reduzida a adição do polímero pode atuar como um agente antiplastificante, diminuindo a mobilidade molecular de fármacos amorfos e restringindo a reorganização molecular do fármaco e, assim, reduzindo a tendência de recristalização do sistema (TRASI; TAYLOR, 2015). A força de interações específicas entre fármaco-polímero, como ligações de hidrogênio, pode impactar na capacidade do polímero de evitar o crescimento de cristais, contribuindo com a miscibilidade do sistema e evitando a separação de fases (WEGIEL et al., 2014).

Quando um fármaco pouco solúvel em água é disperso molecularmente em carreador hidrofílico (amorfo ou cristalino), o polímero hidrofílico propicia um aumento da velocidade de dissolução, podendo produzir um estado de supersaturação do fármaco em meio aquoso. Dentre os fatores que proporcionam essa elevada taxa de dissolução, estão a alta energia livre

do sistema, melhoria da molhabilidade do fármaco pelo polímero, redução do tamanho de partícula, separação das moléculas do fármaco por moléculas do polímero, o qual leva a prevenção da precipitação do fármaco em meio aquoso (LAITINEN et al., 2013). A melhoria de sua molhabilidade pode ser alcançada por meio da redução do tamanho de partícula, a qual aumenta a área superficial do sólido (JANSSENS; MOOTER, DEN, 2009; WILLIAMS et al., 2013).

Em sistemas amorfos, a vantagem na dissolução é obtida por meio da desordem do empacotamento molecular, a qual apresenta uma energia média de atração mais fraca entre moléculas do fármaco e, dessa forma, a energia necessária para que ocorra a solvatação é reduzida. Enquanto que nas DSA, a melhoria na dissolução ocorre pela inserção de excipientes que interrompem o o empacotamento molecular. Em alguns casos, as interações fármaco-carreador são mais fracas que as interações fármaco-fármaco e, dessa forma, reduzindo a energia requerida para deslocar o fármaco e alcançar a solubilização. Em outros casos, as interações carreador-solvente são mais fortes que as interações fármaco-solvente, impulsionando a dissolução do fármaco a partir da energia obtida através da interações carreador-solvente (BELLANTONE, 2014).

Como já relatado, as DSA com elevada taxa de dissolução podem gerar um estado de supersaturação do fármaco em solução, o qual tende a propiciar a precipitação do fármaco. Nas últimas décadas, inúmeros polímeros tem sido aplicados em DSA a fim de estabilizar formulações amorfas, inibir a precipitação de fármacos pouco solúveis, bem como tem sido investigado atualmente o seu uso na manutenção de supersaturação. Inúmeros polímeros derivados de celulose como a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilmetilcelulose acetato succinato (HPMCAS) e polímeros vinílicos, como a polivinilpirrolidona (PVP) e polivinilpirrolidona-co-vinil acetato (PVPA), mostraram-se capazes de manter supersaturação do fármaco *in vivo* por um período de tempo significativo, proporcionando melhora na absorção de fármacos (HUANG; DAI, 2014).

2.4.3.1 Obtenção de dispersões sólidas

Inúmeros métodos de obtenção e tecnologias vem sendo utilizadas com sucesso na obtenção de dispersões sólidas, dentre os quais vale citar o método de evaporação de solvente, método de fusão e o emprego da tecnologia de moagem mecânica. A técnica de moagem mecânica em moinho de bolas, a qual foi empregada no presente trabalho, é capaz de

amorfizar partículas em larga escala e, assim, e melhorar características biofarmacêuticas de fármacos, destacando-se frente outras técnicas devido ao seu baixo custo, fácil manuseio e possibilidade de escalonamento (BARZEGAR-JALALI et al., 2010; LIM et al., 2013).

Além disso, o processo de moagem mecânica propicia interações entre fármaco e excipiente e, dessa forma, é capaz de promover modificações tanto nas propriedades físico-químicas da estrutura cristalina de fármacos, quanto na formação de complexos entre fármaco-excipiente, resultando no melhoramento de características de solubilidade, dissolução e biodisponibilidade destes (CROWLEY; ZOGRAFI, 2002). É importante ressaltar que a moagem mecânica é considerada uma das operações unitárias mais simples e comuns da indústria farmacêutica, a qual não requer o uso de solventes em seu processo, sendo considerada uma técnica limpa e ambientalmente correta (BARZEGAR-JALALI et al., 2010).

Apesar de existir pesquisa considerável, os mecanismos de como os polímeros prolongam a supersaturação do fármaco ainda não são totalmente compreendidos, mas em geral são atribuídos ao resultado da interação fármaco-polímero, como ligações de hidrogênio e forças de Van der Waals. Devido à sua complexa estrutura tridimensional, com numerosas ligações cruzadas intercadeia ou intracadeia, a incorporação de fármacos amorfos nestes ligações cruzadas dificultam e reduzem a sua mobilidade molecular. Isto diminui o potencial químico do fármaco amorfo e o traz para próximo daquele da forma cristalina (AUGUSTIJNS; BREWSTER, 2012; HUANG; DAI, 2014; BAGHEL et al., 2016; JERMAIN et al., 2018).

Ainda, os polímeros em DSA podem interferir nas propriedades de nucleação e crescimento de cristal, por meio de sua interação com o fármaco ou pela alteração das propriedades do meio, evitando ou retardando o fenômeno de precipitação. Alguns polímeros são conhecidos por suprimir o processo de nucleação, enquanto outros se adsorvem na superfície dos cristais para bloquear o acesso das moléculas de soluto, prevenindo ou retardando seu crescimento. Assim, a inclusão de certos polímeros em DSA pode manter a supersaturação após dispersão, levando a melhorias na biodisponibilidade (WARREN et al., 2010; HUANG; DAI, 2014).

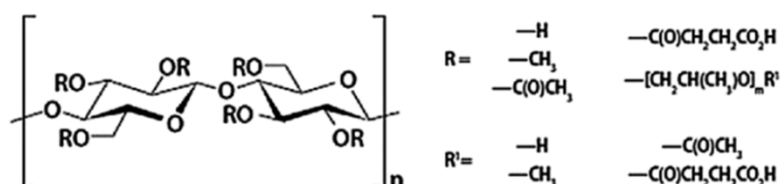
A proporção de fármaco/carreador, em uma dispersão sólida, exerce papel determinante sobre o desempenho da dissolução e, conseqüentemente, na biodisponibilidade do fármaco. Altas porcentagens de fármaco gera pequenos cristais na dispersão, inviabilizando que o fármaco permaneça molecularmente disperso e, assim, compromete o

sistema. Em contrapartida, altas proporções do carreador são vantajosas, uma vez que a presença do carreador em grandes quantidades tende a levar à completa ausência de cristalinidade do fármaco e, dessa forma, promove o aumento da solubilidade e taxa de dissolução do fármaco (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

2.4.3.2 Carreadores utilizados nas dispersões sólidas

A escolha do carreador (polímero ou composto químico) é determinante no desempenho das dispersões sólidas, uma vez que a taxa de dissolução depende apenas do carreador, não estando relacionado com as propriedades biofarmacêuticas do fármaco (LEUNER; DRESSMAN, 2000). O Succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS), Figura 7, é um polímero celulósico, o qual apresenta quatro substituintes dispostos de forma aleatória nos grupamentos hidroxila em diferentes proporções em termos de massa: metoxila (12-18%), hidroxipropoxi (4-23%, acetil (2-16%) e succinol (4-28%) (ASHLAND, 2016)

Figura 7 - Estrutura química do polímero celulósico HPMCAS. Onde R refere-se aos quatro substituintes dispostos de forma aleatória nos grupamentos hidroxila: metoxila, hidroxipropoxi, acetil e succinol.



Fonte: ASHLAND (2016).

Este composto é uma mistura de ésteres de ácido acético e monossuccínico de HPMC, sendo relatado na literatura o seu uso como um bom inibidor de precipitação em vários SDDS contendo fármacos pouco solúveis (FRIESEN et al., 2008b; BAGHEL et al., 2016; RUMONDOR et al., 2016; PINTO et al., 2018). Além disso, as propriedades anfífilas do HPMCAS permitem estabilizar o estado metaestável supersaturado em solução aquosa, devido à interação de regiões hidrofóbicas do polímero com moléculas de fármaco insolúveis e regiões hidrofílicas, as quais permitem que as estruturas do fármaco permaneçam como coloides estáveis em solução aquosa, gerando um estado de supersaturação. Este polímero

celulósico está disponível em diferentes pesos moleculares, dependendo do grau de substituição dos grupos acetila e succinol na unidade monomérica que promove diferentes características físico-químicas (FRIESEN et al., 2008a). O HPMCAS de peso molecular médio (HPMCAS) demonstrou o melhor desempenho antiprecipitante em comparação a outros polímeros, sendo selecionado como a melhor escolha de carreador, dentre outros, em DSA contendo o fármaco Candesartana em tampão fosfato e meios biorrelevantes simulado do estado de jejum (PINTO et al., 2018). Diante do exposto, o HPMCAS foi selecionado para investigar a manutenção da supersaturação da telmisartana em SDDS, uma vez que este fármaco, objeto deste estudo, apresenta propriedades físico-químicas semelhantes a candesartana, bem como pertence à mesma classe farmacológica (LEMKE, THOMAS L, WILLIAMS, 2013). Nesse sentido, o HPMCAS foi selecionado para investigar seu potencial na manutenção da supersaturação de TEL nos de sistemas supersaturados de liberação de fármacos (SDDS).

2.4.4 Avaliação de sistemas supersaturados de liberação de fármacos

Historicamente, a etapa de avaliação de compostos em estágio de pré-formulação dava-se de acordo com especificações de compêndios farmacêuticos e baseado na monografia do fármaco, geralmente utilizando métodos de dissolução *in vitro* empregando condições *sink*. A condição *sink* pode ser definida como uma quantidade de solvente não inferior a 3 vezes o volume de meio necessário para obter a solução saturada de fármaco (ABDOU, 1990). No entanto, esses métodos, a fim de manter a condição *sink*, utilizavam grandes volumes de meio e altas concentrações de tensoativos. Atualmente, tendo em vista que a maioria dos fármacos apresentam caráter básico e que estes são propensos a precipitar após a ingestão oral, em função do fluxo do trato gastrointestinal e da mudança de pH fisiológico (mudança de pH estimada entre 1 e 7,5), houve a necessidade de avaliar a dissolução destes compostos em condição não-*sink*. (BROUWERS et al., 2009; BEVERNAGE et al., 2013; LI; TAYLOR, 2018).

A avaliação da dissolução de SDDS requer o emprego de condições não-*sink*, as quais, utilizam pequenos volumes de meio de dissolução, a fim de avaliar a possibilidade de precipitação na condição de supersaturação desses sistemas. Uma vez que o intestino delgado é o principal sítio de absorção de diversos compostos que a geração de supersaturação pode

ocorrer nas condições gástricas, a transição de pH do meio de dissolução deve ser consideradas tanto para bases fracas, quanto para outros compostos (AUGUSTIJNS; BREWSTER, 2012; BEVERNAGE et al., 2013). Para a avaliação de SDDS, outras variáveis que podem interferir no processo de nucleação e crescimento de cristais/precipitação são a hidrodinâmica do sistema (velocidade e método de agitação), a temperatura, o meio de dissolução, bem como a concentração de supersaturação (BEVERNAGE et al., 2013).

Além destes fatores, também exerce influência na supersaturação e precipitação de fármacos a constituição dos fluidos gastrointestinais, a presença de sais biliares e fosfolipídios. Há relatos na literatura que a presença desses fatores podem atuar como tensoativos naturais, promovendo a solubilização de fármacos, mas também de forma a alterar a cinética de recristalização (acelerando ou retardando) (PINTO et al., 2018). Tendo em vista a possibilidade de interações entre os componentes gastrointestinais e os componentes das formulações pode tanto interferir no crescimento de cristais, quanto na solubilização do fármaco. Neste contexto, o uso de meios de dissolução biorrelevantes são fortemente recomendados a fim de avaliar essas interações. Assim, o meio biorrelevante simulando intestinal no estado de jejum (FaSSIF) tem demonstrado ser capaz de simular e prever o comportamento de precipitação de compostos em fluidos humanos no estado de jejum (BROUWERS et al., 2009; KNOPP et al., 2016).

A composição dos meios biorrelevantes simulam as condições fisiológicas, ou seja, baseia-se na composição de fluidos aspirados gástricos e intestinais humano. Esta composição está bem descrita na literatura, sendo possível prepara-los ou adquiri-los na forma industrializada. Dessa forma, devido a essa padronização, o uso destes meios biorrelevantes é recomendado para se obter uma melhor correlação *in vitro/in vivo* (DRESSMAN et al., 2008; JANTRATID; DRESSMAN, 2009). Para o estado alimentado, em contraste, o uso de meio biorrelevante simulando intestino no estado alimentado (FeSSIF) pode ainda subestimar significativamente a precipitação. Ressalta-se, assim, a importância do uso de métodos de dissolução *in vitro* cada vez mais preditivos das condições *in vivo* na avaliação de SDDS. Esses métodos podem fornecer uma melhor compreensão dos mecanismos de supersaturação e inibição da precipitação de sistemas amorfos (BROUWERS et al., 2009; BEVERNAGE et al., 2013).

Estudos recentes tem demonstrado que a dose interfere diretamente na permeabilidade e, por conseguinte, na biodisponibilidade de fármacos em SDDS, uma vez que o aumento da dose leva a uma maior tendência de recristalização (ALONZO et al., 2011;

KNOPP et al., 2016). Dessa forma, houve uma correlação *in vitro-in vivo*, onde a biodisponibilidade obtida *in vivo* acompanha os valores de área sobre a curva *in vitro*, os quais não apresentam dose-linearidade ou proporcionalidade (ALONZO et al., 2011; KNOPP et al., 2016). Neste contexto, a dose a ser avaliada (grau de supersaturação) é de suma importância para a avaliação de SDDS. A fim de mimetizar a condição *in vivo*, pode-se ter como referência a dose disponível no mercado para tal composto e levar em consideração o volume dos fluidos no TGI após a administração oral através do cálculo de "dose number", conforme Equação 2

$$\text{Equação 2: } D_0 = \frac{M_0}{C_s V_0} \quad | \quad (2)$$

Onde, M0: massa da TEL, dose mínima comercializada para a TEL em comprimidos: 40 mg; dose máxima comercializada para a TEL em comprimidos: 80 mg; Cs: Solubilidade da TEL em pH 7,5 (12 µg/mL); V0: Volume gástrico inicial (250 mL), volume empregado para a administração do comprimido via oral.

3 CAPÍTULO II - OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DO PROCESSO CINÉTICO DE CONVERSÃO DE FASE EM SOLUÇÃO DE COCRISTAIS DE TELMISARTANA

3.1 INTRODUÇÃO

Os cocristais apresentam-se como uma alternativa bastante promissora no melhoramento de características físico-químicas de sólidos cristalinos, destacando-se na engenharia de cristais (CHILDS et al., 2004; SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009; PADRELA et al., 2014). A escolha de coformadores, com diferentes características físico-químicas viabilizam a formação de inúmeros sólidos cristalinos (cocristais) do mesmo fármaco (GAO et al., 2012; PADRELA et al., 2014; KUMINEK, G; RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; SIEDLER, S.; ROCHA H. V. A, CUFFINI, S. L. ; CARDOSO, 2016). Essa possibilidade de modulação é muito vantajosa na área farmacêutica, uma vez que as características de solubilidade do fármaco podem ser ajustadas de acordo com as características do coformador (BETHUNE et al., 2009; GAO et al., 2012; KUMINEK, G; RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; SIEDLER, S.; ROCHA H. V. A, CUFFINI, S. L. ; CARDOSO, 2016). Em termos moleculares, a modulação da solubilidade de cocristais deve-se tanto a variação na energia de rede cristalina, quanto ao poder de solvatação inerente aos novos arranjos moleculares dos sólidos cristalinos obtidos por meio da cocrystalização (CHILDS et al., 2013; WILLIAMS et al., 2013; CAO et al., 2016, 2018). Existem no mercado uma infinidade de compostos considerados seguros e que podem ser empregados como coformadores (GAO et al., 2012). Dessa forma, uma vez que inúmeras possibilidades de combinações fármaco-coformador são geradas, inúmeros são os sólidos cristalinos viabilizados por meio da formação de cocristais, cujas característica físico-químicas diferem dos seus componentes iniciais (ELDER et al., 2013; KUMINEK et al., 2016).

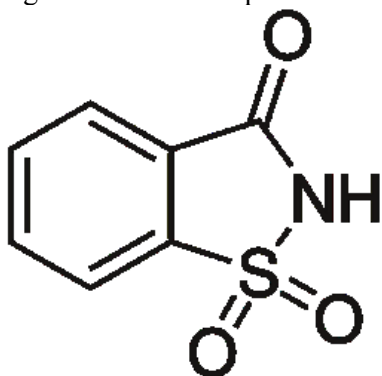
O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) classifica os fármacos em 4 classes de acordo com a suas características de solubilidade e permeabilidade (AMIDON et al., 1995). A telmisartana se enquadra na classe II do SCB, uma vez que apresenta baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade nas membranas biológicas (LÖBENBERG; AMIDON, 2000). A molécula da TEL apresenta peso molecular de 514,62 g/mol, característica lipofílica ($\log P = 3,2$ octanol/água, tampão pH= 7,4) (WIENEN et al., 2000) e comportamento zwitteriônico em solução (pKa: 3.35, 4.05 and 6.14) (BORBÁS et al., 2018), os quais conferem solubilidade pH dependente, ao fármaco (WIENEN et al., 2000; BORBÁS

et al., 2018). Quanto a formação de cocristais, a TEL apresenta os seguintes sítios de ionização capazes de formar pontes de hidrogênio: um grupamento ácido doador e dois grupamentos básicos aceptores de hidrogênios, os quais constituem synthons adequados para a formação de cocristais O-H...O, O-H...N, N-H...O e N-H...N (LAAD et al., 2013; CHADHA et al., 2016).

Neste contexto, a TEL apresenta-se como um candidato promissor para o desenvolvimento de sistemas multicomponentes como os cocristais. Chadha e colaboradores (2014) relataram a obtenção de cocristais empregando a TEL como fármaco modelo e os coformadores ácidos sacarina e ácido glutárico, os quais demonstraram aumento na solubilidade do fármaco frente a TEL matéria-prima em meio tampão fosfato pH 7,5.

A sacarina (SAC), 2,3-di-hidroxi-1,2-benzisotiazol-3-ona-1,1-dióxido), Figura 8, é um composto ionizável com valor de pKa variando na faixa de 1,6 e 2,2 (HUANG, 2011), o qual pode atuar como um doador e receptor de ligação de hidrogênio. De acordo com a literatura, a formação de um cocrystal de TEL e sacarina (TELSAC) é possível através de uma ligação de hidrogênio entre a amida da SAC e grupamento carbonila presente na molécula da TEL através do seguinte synton: N - H ... O (CHADHA et al., 2014).

Figura 8 - Estrutura química da sacarina



Os cocristais são bastante versáteis quando comparado a outros sistemas (amorfos, sais e polimorfos) (BABU; NANGIA, 2011; AITIPAMULA; BANERJEE; et al., 2012). Quando comparado aos sais, formados por compostos ionizáveis, os cocristais apresentam como vantagem a capacidade de gerar uma nova forma cristalina tanto com fármacos ionizáveis, como com fármacos não-ionizáveis (CAVANAGH et al., 2018). Por se tratarem de sistemas multicomponentes cristalinos, estes também apresentam tendência de serem mais solúveis do que sistemas unicomponentes, bem como mais estáveis quando expostos a

umidade quando comparados a sistemas amorfos e, dessa forma, são menos propensos a transformação de fase durante o armazenamento frente aos sais e compostos amorfos (BABU; NANGIA, 2011; WILLIAMS et al., 2013; GROSSJOHANN et al., 2015). Neste contexto, o estado sólido cristalino dos cocristais também têm se mostrado promissor para ser processado industrialmente na forma de comprimidos. Dentre os benefícios proporcionados por este sistema durante o processo de formação de comprimidos, conta na literatura a promoção de maior estabilidade no processo de granulação úmida, o melhoramento das propriedades de fluxo, bem como a atribuição de melhores propriedades de compactação de pós (BABU; NANGIA, 2011).

Em relação às diferentes formas polimórficas de um mesmo composto, enquanto a solubilidade entre polimorfos geralmente difere em até 10 vezes, o incremento de solubilidade entre compostos amorfos e cristalinos, tais como os cocristais, podem atingir a ordem de magnitude de várias centenas (HUANG; TONG, 2004). Uma das maiores vantagens dos cocristais atribui-se à possibilidade de modulação da solubilidade de fármacos pouco solúveis não ionizáveis quando comparado aos sais (GOOD; RODRIGUEZ-HORNEDO, 2009; PADRELA et al., 2014; CAVANAGH et al., 2018). Contudo, quando um cocrystal é formado por um coformador muito mais solúvel que o fármaco, a sua vantagem de solubilidade pode ser anulada, sendo necessário a correta seleção de coformadores (BABU; NANGIA, 2011; LIPERT; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2015). A rápida dissolução do cocrystal em solução pode ser promovida pela ionização dos seus componentes em solução (solvatação), sendo esta gerada por meio da ionização do coformador em casos de cocristais formados por fármacos não-ionizáveis (KUMINEK et al., 2016). Esse fenômeno, conhecido como "*spring*", é caracterizado pela geração de uma solução acima da saturação do fármaco em solução (supersaturação), fenômeno também observado por sais e sistemas amorfos. A supersaturação gera um estado metaestável, onde as moléculas do fármaco encontram-se dispersas em solução de forma livre desordenada. Esta pode tanto melhorar a absorção do fármaco, através de uma maior permeação nas membranas biológicas, quanto levar a uma diminuição da concentração de fármaco livre no TGI em resposta à precipitação do fármaco (JUNG et al., 2010; BEVERNAGE et al., 2013; BAVISHI; BORKHATARIA, 2016; FRANÇA et al., 2018; MACHADO et al., 2018).

O estado metaestável altamente energético pode representar a força motriz necessária para a formação de aglomerados, gerar o processo de nucleação e, conseqüente precipitação destes na sua forma mais estável. Assim, pode ocorrer uma transição de fase em solução e a

precipitação de um sólido amorfo, na forma cristalina inicial, bem como em diferentes formas polimórficas, solvatos ou hidratos (BEVERNAGE et al., 2013; BAVISHI; BORKHATARIA, 2016; BHARDWAJ et al., 2017).

Um dos principais indicadores de estabilidade termodinâmica de cocristais pode ser acessada através de estudos de dissolução em condição de supersaturação (JAYASANKAR et al., 2010). A avaliação da solubilidade de cocristais é um desafio uma vez que esses podem converter na forma dos seus constituintes iniciais durante a sua dissolução (KALE et al., 2016). Desse modo, a avaliação da fase sólida em estado de supersaturação é de suma importância uma vez que pode apontar transição de em solução..

Levando em consideração que, assim como fármacos cristalinos unicomponentes, os cocristais podem apresentar conversão polimórfica em solução e, dessa forma, precipitar em compostos com diferentes propriedades físico-químicas em relação ao composto inicial, o presente capítulo tem como objetivo obter um cocrystal de TEL e SAC, caracterizar a fase sólida obtida através do emprego das técnicas de DRXP, DSC e IV; bem como avaliar tanto a estabilidade física da TEL e do cocrystal frente à compressão, quanto investigar o processo de dissolução de cocristais de TEL e SAC (TELSAC) em solução através do método cinético e termodinâmico.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.2.1 Materiais

A matéria-prima da TEL foi adquirida da cia Chinesa Haohua Industry Co. Ltd. A sacarina ácida, utilizada como coformador, foi obtida da Vetec (Brasil), sob o lote número 1006470. Foram utilizados reagentes (ácidos, bases) de grau analítico e grau CLAE de pureza. A água ultrapura foi obtida a partir de sistema de gradiente Milli-Q (Millipore, Bedford, Estados Unidos).

3.2.2 Métodos

3.2.2.1 Obtenção do cocrystal

Para a obtenção do cocrystal da TEL e sacarina, foi realizada uma adaptação de uma das técnicas de cristalização descritas por Chadha e colaboradores (2014).

No presente trabalho, o cocrystal (TELSAC) foi sintetizado empregando-se o método de cristalização por reação (MCR) em temperatura ambiente (RODRIGUEZ-HORNEDO et al., 2006). A reação de cristalização ocorreu em solução (*slurry*) adicionando-se proporções estequiométricas de TEL em solução saturada de coformador (SAC) em um frasco contendo 10 mL de etanol grau de pureza CLAE a fim de formar um cocrystal de proporção molar 1:1. Após 24h de agitação, as suspensões resultantes foram filtradas a vácuo em filtro de papel qualitativo Whatman[®] e armazenadas em frascos hermeticamente fechados dentro de um dessecador. Após a secagem da amostra, a identidade foi confirmada empregando as técnicas de difração de raios-X de pó (DRXP), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e espectroscopia no infravermelho (IV).

3.2.2.2 Obtenção da mistura física

Para fins de comparação, preparou-se uma mistura física de TEL e sacarina (MF), na proporção molar 1:1 através de homogeneização simples utilizando uma espátula. Após o preparo, a MF foi armazenada em em frasco hermeticamente fechado dentro de um dessecador.

3.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

3.3.1 Difração de Raios X de Pó (DRXP)

Os padrões de difração dos cocrystal, do fármaco e do coformador foram obtidos em difratômetro de Raios X Rigaku Miniflex (Danvers, MA, EUA), equipado com radiação de cobre $K\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), e operado com corrente de 15 mA e voltagem de 30 kV. As medidas foram realizadas em temperatura ambiente, através de varredura angular a 2θ na faixa de 4 a 45°.

3.3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

O perfil térmico das amostras foram obtidas em célula TAinstrument (Newark, DE, EUA), na faixa de temperatura de 25 a 300 °C, com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min e sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (taxa de fluxo de 50 mL/min). Foram utilizados cadinhos de alumínio hermeticamente fechados contendo aproximadamente 1,5 mg de amostra.

3.3.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)

Os espectros de IV das amostras foram obtidos em equipamento Perkin Elmer FT-IR (Frontier Spectrometer), na faixa espectral de 600 a 2000 cm^{-1} , faixa do espectro onde ocorre mudança de banda resultante da formação do cocrystal.

3.3.4 Avaliação da transformação de fase durante estresse mecânico por compactação

A estabilidade física da estrutura cristalina do cocrystal TELSAC frente à força de compressão foi investigada empregando as técnicas de DRXP e DSC. Para tal, utilizou-se parte do sistema de compressão de disco rotativo do aparato de Wood, composto por uma matriz e o punção de aço inoxidável, bem como de uma prensa hidráulica. Foram obtidas pastilhas do fármaco TEL matéria-prima e do cocrystal separadamente. Para tal, TEL e TELSAC foram pesados separadamente (aproximadamente 150 mg), alocados na cavidade da matriz de aço inoxidável e comprimidos sob a pressão de 0,3 toneladas durante o período de tempo de 2 minutos. Após a compressão, obteve-se uma pastilha de superfície plana. O pó da face externa da superfície da pastilha, obtido por meio de raspagem com espátula foi armazenado em recipiente hermético e analisado através das técnicas de DRXP e DSC. .

3.3.5 Avaliação da estabilidade cinética da TEL matéria prima e do cocristal TELSAC em solução

A estabilidade cinética do cocristal (TELSAC) foi determinada a partir da adição de excesso TEL e cocristal TELSAC, separadamente, em meio aquoso simulando condições fisiológicas de pH do TGI : pH 1,2 (meio ácido, HCl 0,1 M), e pH 6,5 (meio tampão fosfato de potássio dibásico). O excesso foi equivalente a 100 x a solubilidade do fármaco nos meios avaliados. As suspensões foram mantidas sob agitação magnética durante até 24 h à temperatura de $25 \pm 0,5$ °C. Após intervalos predeterminados, alíquotas de 1 mL foram coletadas, centrifugadas e filtradas. A fase sólida foi analisada por DRXP a fim de investigar a possível presença de transição de fase durante a dissolução em condições de pH que simulam o TGI .

3.3.6 Avaliação da estabilidade termodinâmica da TEL e do cocristal TELSAC em solução

Uma vez determinada a conversão cinética da TEL e do cocristal TELSAC em diferentes pHs, avaliou-se a estabilidade termodinâmica da TEL matéria-prima a partir da adição de excesso de fármaco em solução de tampão fosfato de potássio dibásico pH 6,5. Para o cocristal TELSAC, excesso fármaco e cocristal foram adicionados em solução de tampão fosfato de potássio dibásico pH 6,5 a fim de atingir o ponto eutético. As suspensões foram mantidas sob agitação magnética até a obtenção do equilíbrio à temperatura de $25 \pm 0,5$ °C. Após intervalos de 1, 6 e 24 h, alíquotas de 1mL foram coletadas, centrifugadas, sendo o sobrenadante filtrado em filtros de poliamida com 0,45 μm de poro. A fase sólida foi investigada por DRXP a fim de investigar transição de fase em solução durante os períodos de tempo avaliados neste ensaio.

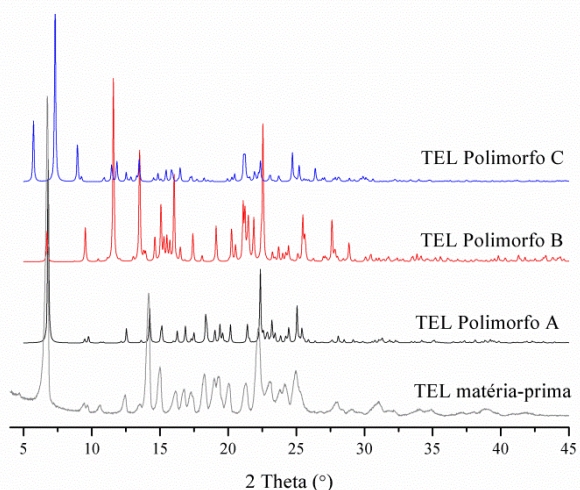
3.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.4.1 Obtenção e caracterização do cocristal

A técnica de DRXP em sólidos farmacêuticos apresentam inúmeras aplicações. Dentre elas, destacam-se a quantificação de polimorfos em pós, a determinação de cristalinidade em materiais substancialmente amorfos, a caracterização de formas cristalinas

em comprimidos revestidos com película intacta, identificação de produtos falsificados e a determinação de estruturas cristalina a partir de dados de DRXP (MUNSON, 2009). O padrão de difração de uma amostra cristalina é considerado a impressão digital da sua estrutura cristalina e tem sido frequentemente referida como o “padrão ouro” para a identificação de polimorfos devido a sua sensibilidade a variação nos parâmetros das células unitárias apresentados pelas formas polimórficas (MUNSON, 2009). A TEL apresenta 3 modificações cristalinas relatadas na literatura (DINNEBIER et al., 2000). Neste contexto, a fim de determinar a identidade da TEL matéria-prima, esta foi caracterizada por DRXP e comparada ao padrão de difração calculado para os seus diferentes polimorfos conformacionais (CSD, 2000; DINNEBIER et al., 2000). Como pode ser observado na Figura 9, a TEL matéria-prima apresenta alto grau de cristalinidade e reflexões características em 2θ 6,7, 14,18, 15,00, 22,25 e 24,96°, as quais confirmam a sua identidade como sendo o polimorfo A da TEL (forma A) (DINNEBIER et al., 2000). A forma A corresponde a forma mais estável, a forma B está relacionada a forma metaestável (sendo A e B polimorfos conformacionais) enquanto a forma C refere-se à forma solvatada (DINNEBIER et al., 2000).

Figura 9 - Difratoograma da TEL matéria-prima e padrão de difração calculados para a TEL forma polimórfica A, B e C (solvato) obtidos no banco de dados estruturais da Cambridge (CSD - Cambridge Structural Database).



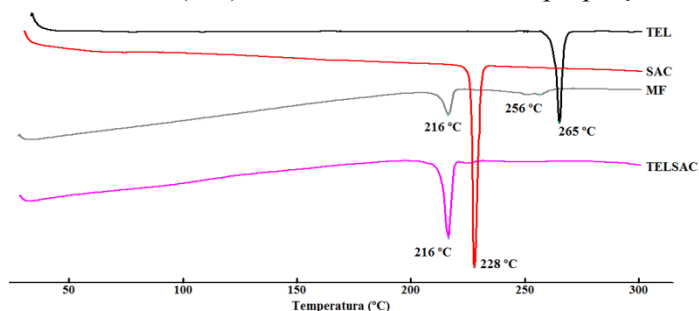
A técnica de DSC é uma das técnicas analíticas mais comuns usadas para a caracterização de sólidos farmacêuticos (MUNSON, 2009). No DSC a amostra de interesse e referência são aquecidas simultaneamente, mantendo-as na mesma temperatura e atmosfera controlada, sendo a quantidade de energia necessária para aquecer a amostra e a referência

monitorada. Quando o material sofre uma alteração de fase, são observados eventos endotérmicos ou exotérmicos. Dessa forma, identifica-se a fusão de uma amostra por meio da absorção de calor e a formação de um evento endotérmico. Em contrapartida, quando o material sofre uma uma recristalização ou, no caso de um material amorfo, quando ocorre uma transição vítrea, a amostra libera calor, sendo observado um evento exotérmico. As transições de fase sólido-sólido podem ser exotérmicas ou endotérmicas (MUNSON, 2009). Em se tratando de polimorfismo, o calor da transição, bem como o calor da fusão estão relacionadas com uma relativa estabilidade das formas polimórficas (MUNSON, 2009).

Como pode ser observado na Figura 10, a TEL apresenta um perfil térmico caracterizado por um único evento endotérmico em 265 °C, a qual está em concordância com a faixa de temperatura descrita na literatura para a forma A (RAMOS; DIOGO, 2017). Esta forma polimórfica apresenta a estrutura cristalina mais densa e a mais estável relatada na literatura para o fármaco. Devido a sua conformação angular, a estrutura cristalina da forma A é anidra (ausência de canais com solvente), e, conseqüentemente, não são observados eventos endotérmicos de perda de água em baixas temperaturas (CSD, 2000; DINNEBIER et al., 2000). A sacarina ácida apresenta um único evento endotérmico de fusão em 228 °C, o qual, de acordo a literatura, demonstra o seu caráter cristalino (WOUTERS et al., 2012).

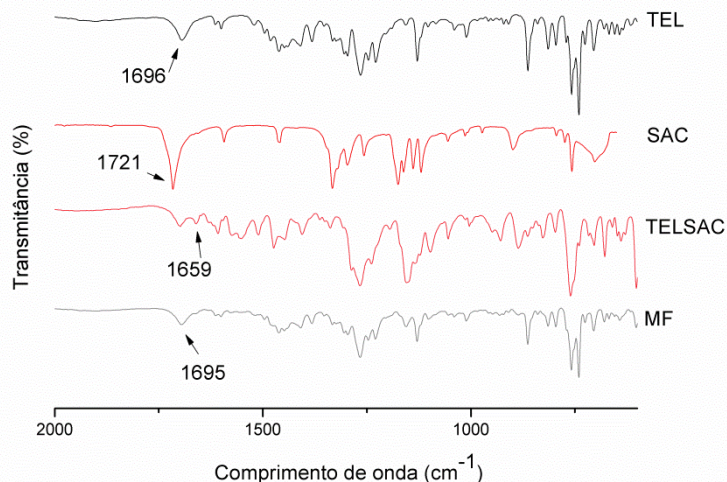
As propriedades físico-químicas básicas dos cocristais podem ser avaliadas através do emprego de inúmeras técnicas, sendo o DRXP, DSC e IV as três mais comumente empregadas (QIAO et al., 2011; DUGGIRALA et al., 2016). Primeiramente, avaliou-se a formação de uma nova fase cristalina pela técnica de DSC (Figura 10). A fase sólida obtida através da técnica de método de cristalização por reação (MCR), apresenta um único evento endotérmico em 216 °C, temperatura diferente e inferior ao ponto de fusão dos seus componentes formadores (TEL e SAC), sugerindo a formação de uma nova fase cristalina (CHADHA et al., 2016). Em contrapartida, a MF (TEL e SAC) na proporção molar 1:1 apresenta dois eventos de fusão e comportamento característico de uma mistura de fases. O evento de menor temperatura (216 °C) apresentando menor intensidade quando comparado ao da amostra cocrystalizada, enquanto o segundo evento endotérmico, em aproximadamente 256 °C, apresenta alargamento do pico, o qual pode estar relacionado ao deslocamento da fusão da TEL devido a prévia fusão do sólido cocrystalizado.

Figura 10 - Perfil térmico do cocrystal TELSAC, dos seus componentes individuais TEL, SAC e da mistura física (MF) contendo SAC e TEL na proporção 1:1 (mol/mol)



O espectro de infravermelho é capaz de apontar interações moleculares através de deslocamentos e modificações na intensidade de bandas quando grupamentos químicos estão envolvidos em algum tipo de interação química (MUNSON, 2009; LIN et al., 2010).

Figura 11 - Espectros de infravermelho da TEL, SAC, TELSAC e da MF composta por TEL e SAC na proporção 1:1 (mol/mol)

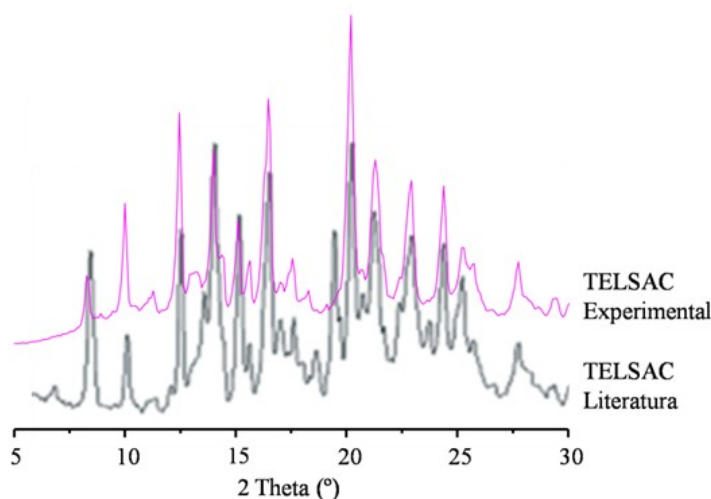


A formação do cocrystal TELSAC leva a modificações/ deslocamento de banda, em especial na banda referente ao grupamento carbonila do fármaco (1696 cm^{-1}), uma vez que a molécula de TEL forma ligações de hidrogênio com a SAC (LAAD et al., 2013; CHADHA et al., 2014). Assim, como mostrado na Figura 11, o cocrystal TELSAC apresenta como principal característica a diminuição da frequência e o deslocamento da banda de $\text{C}=\text{O}$ de 1696 cm^{-1} para 1659 cm^{-1} , sugerindo a participação do grupamento carbonila em uma interação, bem como a formação de um cocrystal, conforme relatado previamente na literatura (CHADHA et al., 2014).

A difração de raios-X de pó é considerada a principal técnica de caracterização de um cocrystal, uma vez que o padrão de difração é considerado a impressão digital de uma fase cristalina (MUNSON, 2009; CHADHA et al., 2016). O cocrystal TELSAC apresenta em seu padrão de difração reflexões bem definidas em 2θ 5.4, 8.4, 11.3, 12.0, 25.3, 25.8 e 30.16° (CHADHA et al., 2014). Estas reflexões são diferentes dos seus constituintes isolados e da MF (não apresentado), demonstrando a formação de uma nova fase cristalina. Como pode ser observado na Figura 12, o cocrystal TELSAC obtido experimentalmente neste trabalho apresenta uma perfeita sobreposição ao padrão de difração do cocrystal relatado previamente por Chadha et al. (2014). Não obstante, é possível observar que ambos os padrões de difração apresentam a mesma linha de base irregular, sugerindo se tratar da mesma estrutura cristalina citada na literatura.

Vale ressaltar que Chadha e colaboradores (2014) não resolveram a estrutura cristalina para o cocrystal (TELSAC), sendo a estrutura cristalina resolvida e depositada no banco de dados do *Cambridge Structural Database* (CSD), referente a forma solvatada do cocrystal, a qual contém o solvente clorofórmio ocluído na estrutura cristalina.

Figura 12 - Sobreposição do difratograma do cocrystal TELSAC obtido experimentalmente ao cocrystal TELSAC apresentado na literatura (Fonte: CHADHA et. al., (2014).



Em resumo, foi observado um padrão de difração com reflexões bem definidas e diferentes dos componentes individuais e idênticos e sobreponíveis ao padrão de difração descrito na literatura para o cocrystal TELSAC; um único evento endotérmico de fusão bem definido e diferente daquele referente aos componentes isolados e o da mistura física; o deslocamento de bandas susceptíveis em região do espectro de infravermelho referentes a

formação de ligação de hidrogênio referentes ao fármaco entre o fármaco e o coformador, idênticas a observadas na formação do cocrystal descrito na literatura. Dessa forma, ficou evidenciado a obtenção de uma nova forma cristalina por cocrystalização.

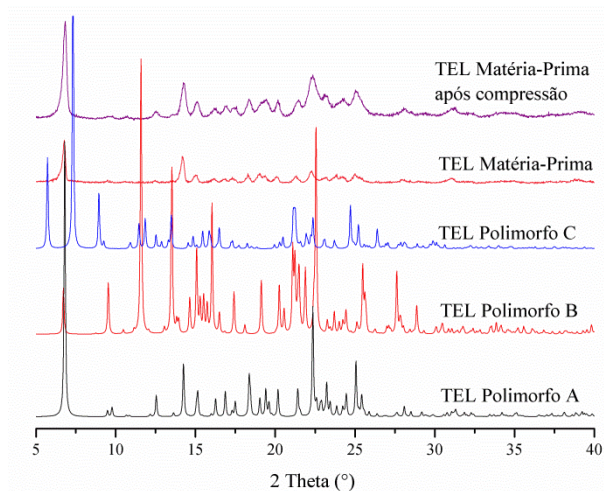
Uma vez que obteve-se com sucesso um cocrystal de telmisartan e sacarina por meio do MCR, a estabilidade do cocrystal em solução foi investigada por meio de estudos cinéticos e termodinâmicos em solução.

3.4.2 Avaliação da transformação de fase durante estresse mecânico por compactação

Assim como sistemas unicomponentes, os cocrystalis podem sofrer mudança de fase ao sofrer estresse mecânico (AITIPAMULA et al., 2014). Uma vez que os fármacos são submetidos a diferentes estresses mecânicos durante o processo de produção de um medicamento, a exemplo da força de compressão para a formação um comprimido (KALE et al., 2016), a avaliação da estabilidade física de fármacos que apresentam polimorfismo, bem como do seu respectivo cocrystal é bastante pertinente.

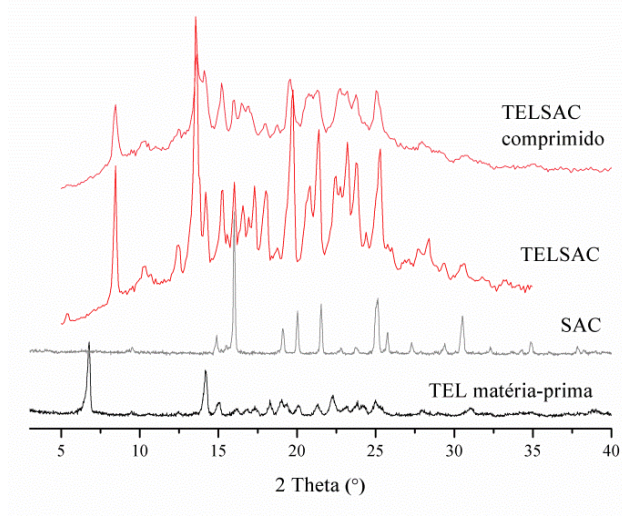
Na Figura 13, é mostrado o padrão de difração da TEL matéria-prima apresenta reflexões bem definidas em 2θ 6,7; 14,18; 15,00; 22,25 e 24,96 °, de acordo com o padrão de difração descrito para o polimorfo A (DINNEBIER et al., 2000; BORBA et al., 2014). Após a aplicação da força de compressão, não foram observadas modificações ou deslocamentos dos reflexões característicos da TEL. Dessa forma, a estrutura cristalina da TEL matéria-prima é estável (não sofre transformação de fase) frente ao esse estresse mecânico nas condições avaliadas neste experimento.

Figura 13 - Difratoograma comparativo da TEL matéria-prima, TEL após sofrer compactação, bem como dos padrões de difração calculados dos polimorfos da TEL (A, B e C)



O padrão de difração do cocristal TELSAC após ser submetido a força de compressão, Figura 14, apresentou as principais reflexões em 2θ 5,4; 8,4; 11,3; 12,0; 25,3; 25,8 e 30,16°, as quais referem-se ao cocristal descrito na literatura (CHADHA et al., 2014). A redução da amplitude das reflexões pode estar relacionada com a volume reduzido de amostra utilizado na realização da análise. Neste contexto, o cocristal TELSAC apresenta estabilidade física satisfatória no estado sólido, não demonstrando transformação de fase quando submetido a estresse mecânico

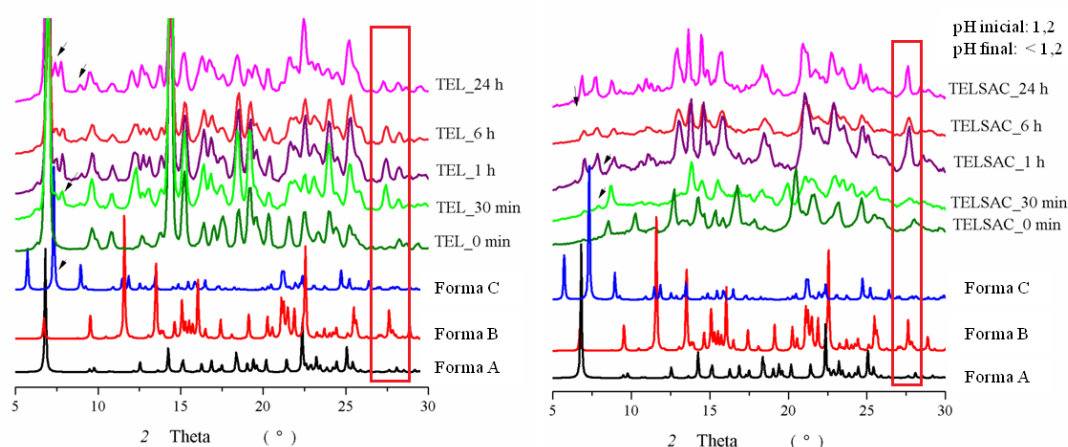
Figura 14 - Difratoograma comparativo do cocristal TELSAC antes e após sofrer força de compressão por compactação, bem como os seus constituintes isolados (TEL e SAC).



3.4.3 Avaliação da estabilidade cinética dos cocristais TELSAC em solução

Após a obtenção do cocrystal de TELSAC, deve-se primeiramente questionar o quão mais solúvel essa nova fase cristalina se apresenta em relação ao fármaco de partida. Havendo vantagem de solubilidade, considera-se pertinente avaliar por quanto tempo este cocrystal é estável em solução (KUMINEK et al., 2016), uma vez que cocristais altamente solúveis dissociam-se rapidamente, podendo gerar uma condição de supersaturação, e propiciar uma condição de precipitação/cristalização da espécie em supersaturação na sua forma mais estável (GOOD; RODRIGUEZ-HORNEDO, 2009).

Figura 15 - Estabilidade cinética da TEL e cocrystal em função do tempo quando em condição de supersaturação em meio ácido (pH 1,2).



Os experimentos cinéticos realizados em solução ácida Figura 15, mantiveram o pH abaixo de 1,2 tanto na presença de fármaco, quanto na do cocrystal, bem como apresentaram conversão de fase no decorrer do experimento. Observou-se o surgimento de uma nova reflexão em 2θ 27° no experimento com a TEL a partir do tempo de 30 min, a qual sugere a presença da forma polimórfica B (forma metaestável). O experimento com o cocrystal, por sua vez, apresentou comportamento semelhante, constando reflexões em 2θ 27° , característico da forma polimórfica B da TEL a partir de 1 h. Também foi observado o surgimento de outras reflexões, sugerindo a presença de misturas de outros polimorfos, bem como da forma solvatada da TEL. Os resultados do experimento corroboram com informações relativas ao processo de síntese da TEL, bem como da formação de polimorfos conformacionais (DINNEBIER et al., 2000). Enquanto as moléculas do polimorfo A (anidro) apresentam

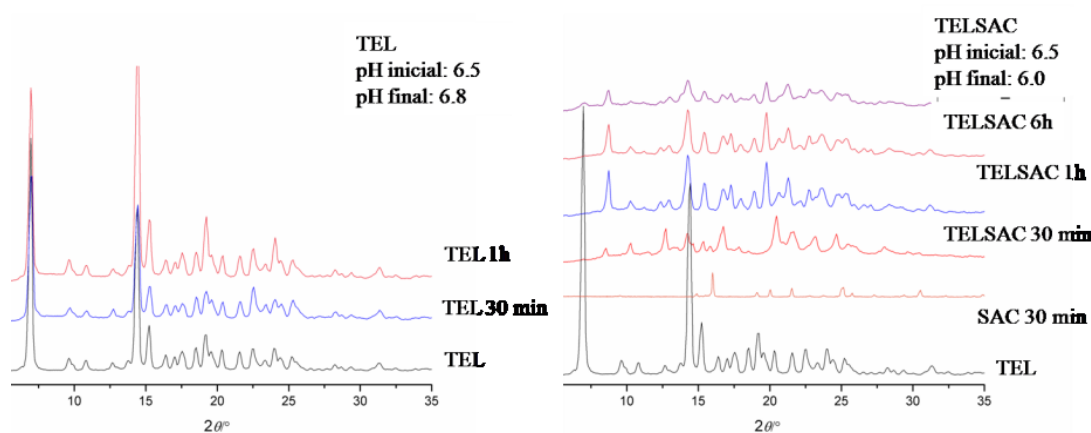
conformação “em forma de L” com ângulo de torção quase retangular, as moléculas da forma solvatada C exibem uma forma molecular triangular. Esta conformação é sugestiva de um colapso hidrófobo induzido por solventes polares, a exemplo do meio ácido fórmico utilizado como solvente na cristalização da forma C. As características conformacionais das moléculas da forma B, apresentam-se entre os dois extremos conformacionais apresentados pelas formas A e C (DINNEBIER et al., 2000).

Pode-se observar na Figura 16 que o fármaco se manteve estável por até 6 horas em estudos cinéticos, sem transição de fase em pH 6,5 (não foi observada mudança de pH significativa ao fim do experimento). Em contrapartida, o cocrystal TELSAC apresentou sinais de início de conversão para a forma A da TEL da qual o cocrystal é constituído juntamente com a sacarina. Uma vez que o TELSAC não apresentou conversão para outras formas cristalinas diferentes dos seus constituintes, este pH foi selecionado para estudos posteriores.

Neste contexto, tendo em vista a manutenção da estabilidade da fase sólida do cocrystal em pH 6,5 observado em estudo cinético, a estabilidade termodinâmica do cocrystal neste mesmo pH foi avaliada em condição de supersaturação a fim de verificar a estabilidade sistema.

Vale citar que foi estabelecido como sendo o período de 6 h o tempo de janela de estabilidade mínimo requerido para que um cocrystal possa apresentar absorção adequada no sistema digestório (LOHANI et al., 2014; BHARDWAJ et al., 2017).

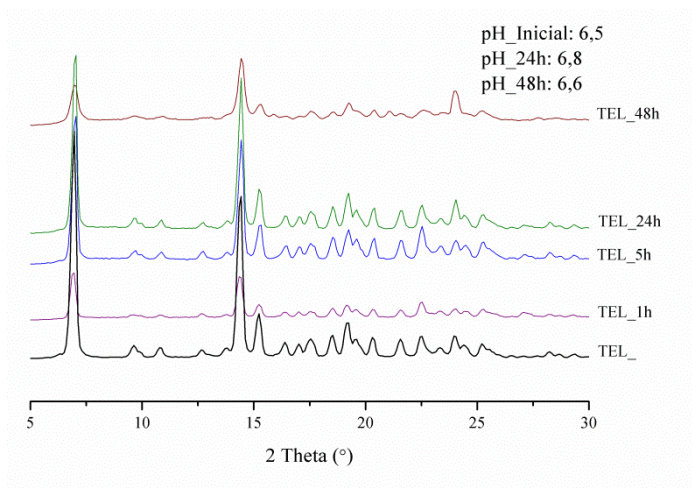
Figura 16 - Estabilidade cinética do cocrystal TELSAC em função do tempo quando em condição de supersaturação em pH 6,5.



3.4.4 Avaliação da estabilidade termodinâmica do cocrystal TELSAC em solução

O fármaco, em contrapartida, como pode-se observar na Figura 17, não apresentou mudança de fase em função do tempo quando em suspensão em pH 6,5, apresentando-se estável até 48 h, quando finalizou-se o experimento. É importante mencionar que este estava em suspensão e, por não haver coformador, não foi observada modulação no pH da solução, a qual manteve-se com uma variação quase nula no valor do pH, apresentando ao final de 48 h em pH 6,6.

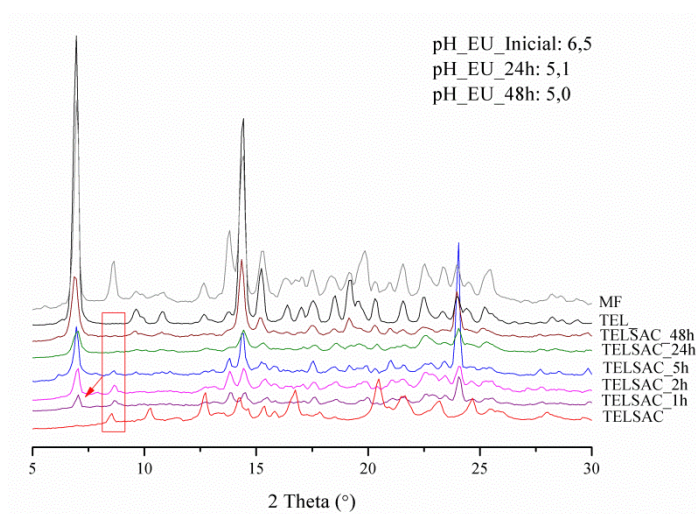
Figura 17 - Estabilidade termodinâmica da TEL em função do tempo quando em suspensão em pH 6,5.



No caso do cocrystal, observou-se que a presença do coformador ionizável no meio de dissolução interferiu na solubilidade e estabilidade deste, levando a mudança de fase do TELSAC para a forma polimórfica do fármaco de partida, tendo como pH final valor de pH 5,1.

De acordo com a Figura 18, o cocrystal TELSAC apresentara transição de fase em função do tempo quando em condições de supersaturação. Nos difratogramas dos sólidos obtidos em função do tempo, observou-se que após o período de 1 h tanto o fármaco, quanto o cocrystal apresentam reflexões características na fase sólida, demonstrando a presença dessas duas fases em suspensão na primeira hora de coleta, sugerindo estabilidade do sistema no pH avaliado.

Figura 18 - Estabilidade termodinâmica do cocrystal TELSAC em função do tempo quando em condição de supersaturação em pH 6,5.



Ao se observar a caixa vermelha indicada no difratograma, a reflexão referente ao cocrystal em 2θ $8,6^\circ$ reduz de intensidade até desaparecer após o período de 5 horas em solução. Simultaneamente, há um aumento da intensidade da reflexão referente ao fármaco em 2θ $7,1^\circ$, sugerindo que o cocrystal então metaestável, se transforma no fármaco na sua fase mais estável (polimorfo A) (DINNEBIER et al., 2000; RAMOS; DIOGO, 2017). Cabe salientar que a medida em que ocorre a dissolução do cocrystal, o coformador sacarina ácida modula o pH ocasionando a diminuição do pH para 5,0. Contudo, essa modificação de pH observada não levou a conversão do cocrystal a outras formas polimórficas diferente do fármaco de origem. Na maioria dos casos, os cocrystalis apresentam maior estabilidade no estado sólido, apresentando instabilidade em soluções (SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009).

3.5 CONCLUSÕES

Levando em consideração que uma das principais características do cocrystal é a sua capacidade de modular o pH do meio e, conseqüentemente, a solubilidade do fármaco, o monitoramento do pH em ensaios de dissolução é altamente recomendável durante a fase de estudos de pré-formulação. No presente trabalho observou-se que a o meio de dissolução ácido (pH 1,2) pode vir comprometer a estabilidade do fármaco, bem como do cocrystal através da indução de transições de fases. Em contrapartida, observou-se que tanto a TEL,

quanto TELSAC apresentaram estabilidade em solução por tempo considerado biorrelevante (6 h) em meio de dissolução pH 6,5.

Para fármacos que apresentam polimorfismo conformacional, como a TEL, a avaliação da fase sólida na faixa de pH correspondente ao trato gastrointestinal em estudos de pré-formulação é de suma importância a fim de garantir a estabilidade e o sucesso de sistemas supersaturados de liberação de fármacos em solução. A estabilização de sistemas metaestáveis, como o caso do cocrystal de TELSAC, através do uso de agentes solubilizantes e/ou inibidores de precipitação, bem como o desenvolvimento de formulações que são alternativas promissoras a fim de evitar ou reduzir as conversões de fase através da diminuição da vantagem da solubilidade do cocrystal.

4. CAPÍTULO III - O PAPEL DO HPMCAS NO EFEITO *SPRING* E *PARACHUTE* DE SISTEMAS SUPERSATURADOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS: ESTUDO DE CASO DO FÁRMACO POUCO SOLÚVEL TELMISARTANA

Os sistemas supersaturados de liberação de fármacos (SDDS) destacam-se como uma estratégia tecnológica promissora para aumentar a absorção de fármacos pouco solúveis. Este aumento na absorção do fármaco é explicado pelo mecanismo desses SDDS, o qual proporciona uma concentração de fármaco livre acima da sua solubilidade de saturação (concentração de fármaco supersaturada) na região intraluminal, promovendo um aumento do fluxo de fármaco através das membranas biológicas (BROUWERS et al., 2009; BEVERNAGE et al., 2013). Sabe-se que sais, cocristsais e dispersões sólidas amorfas têm sido utilizados com sucesso para melhorar a biodisponibilidade de fármacos através da geração de soluções supersaturadas (CHILDS et al., 2013; ALMEIDA E SOUSA et al., 2016; BAVISHI; BORKHATARIA, 2016).

Embora os SDDS (amorfos e dispersões sólidas amorfas) possam atingir níveis de supersaturação elevados, esta condição também representa a força motriz para a precipitação destes na forma mais estável. A instabilidade do estado metaestável, gerado pela supersaturação em solução, leva a uma diminuição na concentração de fármaco livre no TGI por meio da precipitação do fármaco, muitas vezes favorecendo transições polimórficas (BEVERNAGE et al., 2013; FRANÇA et al., 2018; MACHADO et al., 2018).

O benefício ou não dos SDDS, geralmente, depende da seleção de aditivos adequados no que se refere à redução dos processos de nucleação e crescimento de cristais, bem como a manutenção da solução supersaturada do fármaco. Polímeros e tensoativos são geralmente aplicados a fim de estabilizar o SDDS, inibindo a recristalização do fármaco durante a dissolução. Neste sentido, a seleção de uma formulação com adequada inibição de precipitação é necessária. No entanto, há poucos estudos que comparam os graus de supersaturação alcançados por diferentes SDDS do mesmo composto (CHILDS et al., 2013; ALMEIDA E SOUSA et al., 2016; HENS; CORSETTI; et al., 2016; HENS; BROUWERS; et al., 2016).

O uso de succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS) como um inibidor de precipitação está bem estabelecido na literatura, sendo esta função descrita em vários SDDS contendo fármacos pouco solúveis (FRIESEN et al., 2008a; BAGHEL et al.,

2016; RUMONDOR et al., 2016; PINTO et al., 2018). Além disso, a superioridade do HPMCAS na manutenção de concentrações sistemas supersaturados foi relatada em relação a outros polímeros em meio aquoso, como HPMC, PVP e PVPVA (NEWMAN, 2015). Em nosso trabalho anterior, o HPMCAS de peso molecular médio (HPMCAS) demonstrou o melhor desempenho antiprecipitante quando comparado a outros polímeros para a candesartana, outro bloqueador do receptor de angiotensina anti-hipertensivo, em tampão fosfato e meios biorrelevantes em jejum (PINTO et al., 2018).

Este capítulo teve como objetivo desenvolver formulações de SDDS de TEL através da técnica de moagem mecânica (composto amorfo, bem como dispersões sólidas amorfas); investigar o papel do HPMCAS na manutenção do estado de supersaturação induzido pelos SDDS (efeito *spring* e *parachute*); avaliar o comportamento dos SDDS em condições biorrelevantes, tais como fluidos gástrico (FaSSGF) e intestinal (FaSSIF) no estado de jejum; utilizar o medicamento de referência (MD) contendo TEL como uma formulação padrão a fim de comparar estatisticamente os resultados obtidos nos estudos de solubilidade cinética de todos os SDDS desenvolvidos a um padrão de formulação comercializada da telmisartana em diferentes meios, incluindo meio farmacopeico e biorrelevante no estado não alimentado (jejum).

*O presente capítulo foi submetido na forma de artigo ao *periódico International Journal of Pharmaceutics* em agosto de 2019.

**THE ROLE OF HPMCAS ON SPRING AND PARACHUTE EFFECT ON
SUPERSATURATING DRUG DELIVERY SYSTEMS: CASE STUDY OF POORLY
SOLUBLE DRUG TELMISARTAN**

Paola A. A. Borba^a, Tatiane C. Machado^a, Maria T. França^a, Gianluca L. Vallata^a, Juliana M. de O. Pinto^a, Simone G. Cardoso^a, Hellen K. Stulzer^{a*}

^a Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, 88040-970, Florianópolis, SC, Brasil

*Corresponding author: hellen.stulzer@ufsc.br; Phone number: +55 (48) 3721-4585

ABSTRACT

The goals of this study were to determine; i) if Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate medium molecular weight (HPMCAS) could act as an anti-precipitant agent, performing in the maintenance of supersaturation state induced by super saturation drug delivery systems (SDDS) containing telmisartan (TEL) in different media and pH values, ii) how this polymer will act in biorelevant conditions such as gastric (FaSSGF) and intestinal (FaSSIF) fluids iii) use the marketed medicine (MD) containing TEL as a formulation standard to compare the kinetic solubility studies for all SDDS developed. Amorphous solid dispersions (ASD) and amorphous systems were the SDDS selected to improve telmisartan bioavailability. HPMCAS successfully sustained the supersaturated state (*parachute*) observed at kinetic solubility studies for a physiologically relevant time in low concentrations (0.25 and 0.5%). The higher AUC values were observed for the ASD in phosphate buffer pH 7.5 medium, the medium established by the United States Pharmacopoeia for marketed telmisartan tablets, and biorelevant conditions (FaSSGF pH 1.6 and FaSSIF pH6.5). All the developed systems achieved higher drug solubilization levels in all media compared to the crystalline TEL and showed superior AUC than MD in both gastric and intestinal biorelevant conditions.

Keywords: Biorelevant medium; Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate; Kinetic solubility studies; Amorphous solid dispersions; Supersaturation.

1 INTRODUCTION

Telmisartan (TEL), Fig. 1A, is a potent and selective angiotensin II type 1 receptor blocker used as a primary agent for the management of hypertension (WIENEN et al., 2000; WHELTON et al., 2018). TEL is a zwitterionic drug that presents 3 pKa values (3.35, 4.05 and 6.14) and, thus, exhibits pH-dependent solubility, related to its multiple ionization sites. Its aqueous solubility is superior in extreme acidic and basic conditions (BORBÁS et al., 2018), while in the pH range of 3–6 the drug is practically insoluble (WIENEN et al., 2000; LAAD et al., 2013). In biological conditions, food intake (fasted and fed state) can lead to pH changes in the gastrointestinal (GI) tract, and thus, cause TEL absorption fluctuation and also affects its bioavailability (WIENEN et al., 2000; BORBÁS et al., 2018). Regardless of its high permeability property that favors the drug transit through the GI membranes, its poor solubility in aqueous media is the drug molecule characteristic that hinders its bioavailability - being classified as class II by the Biopharmaceutical Classification System (AMIDON et al., 1995; PARK et al., 2013). In order to manage the solubility issues, TEL was introduced on the market under the trademark Micardis[®] (MD). This medicine is produced by spray-drying process and the formulation contains alkaline agents, water-soluble polymer diluents and other adjuvants in order to modulate the dissolution profile and raise the drug solubility by a factor of several of hundreds when compared to the crystalline form (NAKATANI et al., 2004, 2015; XUA; DAI, 2013). However, the oral bioavailability of TEL's marketed medicine is still low (about 40-60%) (WIENEN et al., 2000).

Historically, approaches to enhance the absorption of poorly water-soluble drugs have revolved around efforts to increase apparent equilibrium solubility in the GI tract or to increase the dissolution rate. However, in recent years, the attention has shifted with the realization that increases in intestinal solubilization and therefore that maintenance of a temporary state of supersaturation (where the concentration of solute within the solution is above the thermodynamic equilibrium solubility) may be sufficient to promote and increases the drug absorption. Supersaturating drug delivery systems (SDDS) promise to enhance the absorption of the poorly soluble drugs through the barrier leading it to the bloodstream (BROUWERS et al., 2009; BEVERNAGE et al., 2013).

It is known that amorphous systems and amorphous solid dispersions (ASD) have been successfully applied to improve drug bioavailability by generating supersaturated solutions (CHILDS et al., 2013; ALMEIDA E SOUSA et al., 2016; BAVISHI;

BORKHATARIA, 2016). In these systems, the dissolution is mainly driven by their disordered molecular packing (absence of long range organization) that overcomes the crystal lattice energy issue of crystalline solids. The instability of these systems, mediated by its elevated total energy content, facilitates the interaction of molecules with the medium (solvation) and thus, improves the system dissolution (BELLANTONE, 2014). Although, amorphous systems, such as ASD could achieve faster dissolution rate and, thus, achieve supersaturation levels “spring effect”, this condition is also recognized as the driving force for drug precipitation (GUZMÁN et al., 2004). Taking into consideration that supersaturation state could lead to a decline in the free drug concentration in GI tract (GUZMÁN et al., 2004; FRANÇA et al., 2018; MACHADO et al., 2018), the benefit or not of SDDS, generally, depends on the ability of suitable additives. Polymers and surfactants are usually applied in order to stabilize SDDS by the inhibition of drug recrystallization due the “parachute effect”, that is able to reduce nucleation and crystal growth processes, as well as the maintenance of supersaturated drug solutions (CHILDS et al., 2013). In this sense, a selection of a formulation with an effective precipitation inhibitor is required.

The use of hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS) as a good precipitation inhibitor is well established in the literature in several SDDS containing poorly soluble drugs (FRIESEN et al., 2008b; BAGHEL et al., 2016; RUMONDOR et al., 2016; PINTO et al., 2018). Also, this polymer presented better performance on the maintenance of supersaturated solutions over other polymers (such as HPMC, PVP and PVPVA) for several drugs in aqueous media (CURATOLO et al., 2009; XUA; DAI, 2013). HPMCAS (Fig. 1B) is a mixture of acetic and monosuccinic acid esters of HPMC that is able to stabilize supersaturated drug solutions and inhibit the recrystallization process. This amphiphilic cellulosic polymer presents hydrophobic regions that could interact with insoluble drug molecules, as well as hydrophilic regions which interact with aqueous media enabling the maintenance of a drug/polymer colloidal phase in solution, responsible to keep elevated free drug concentration beyond the solubility limit (FRIESEN et al., 2008b; FRANK et al., 2014; TAYLOR; ZHANG, 2016).

Herein, it was hypothesized if HPMCAS could act as an anti-precipitant agent, performing in the maintenance of supersaturation state induced by SDDS containing TEL in different media and pH values, such as gastric (FaSSGF) and intestinal (FaSSIF) biorelevant

conditions. To test this hypothesis, the kinetic solubility studies were carried out for all SDDS developed and compared to the marketed medicine (MD).

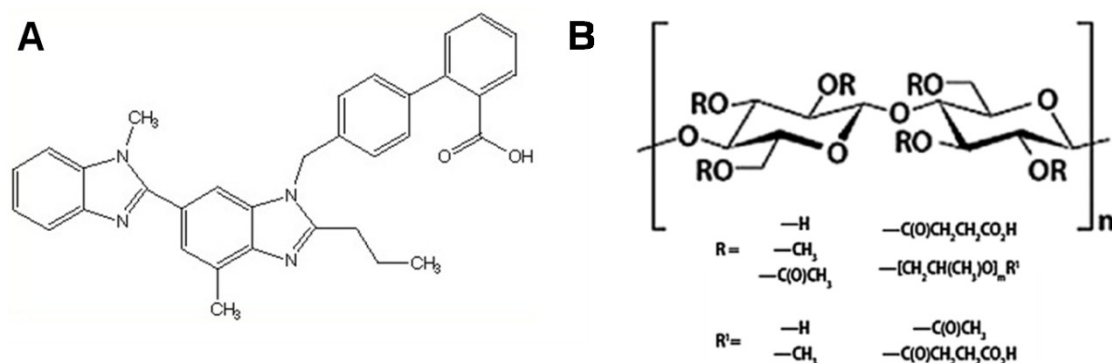


Fig. 1. Chemical structures of (A) TEL and (B) HPMCAS monomeric units.

2 MATERIAL AND METHODS

2.1 MATERIAL

TEL, form A, (PubChem CID: 65999) was donated by EMS Farmacêutica Co., Ltd (São Paulo, Brazil), HPMCAS Aquasolve[®] grade M (molar weight range: 55,000–93,000 g/mol; substituents content: acetyl 10.7 %, succinoyl 12.6 %, hydroxypropyl 6.4%, methoxyl 21.5 %) fine powder was provided by Ashland (São Paulo, Brazil). The biorelevant media used was Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF) and Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF), powder purchased from Biorelevant (Surrey, UK). The reference medicine of TEL, marketed under the trademark Micardis[®], Boehringer Ingelheim (batch A83003), was obtained from a local drugstore at a dose of 80 mg (tablets). According to the label, MD 80 mg is composed of: povidone, meglumine, sodium hydroxide, sorbitol and magnesium stearate (MICARDIS, 2013). The tablets were previously milled with a mortar and pestle before characterization. The ultrapure water was obtained from a MilliQ[®] system (Millipore, Bedford, USA). All other chemicals were analytical grade or High Performance Liquid Chromatography (HPLC) grade.

2.2. METHODS

2.2.1 Development of amorphous solid dispersions

The milled TEL (TELG) and amorphous solid dispersions (ASD), using HPMCAS as polymeric carrier, were prepared by solid state grinding method using ball mill equipment. The SD were composed by different ratios of the drug and the polymer. All formulations were accurately weighed to give a final mass of 3.0 g. Details regarding sample's composition are given in Tabela 1.

Tabela 1 Composition of amorphous solid dispersions of TEL

Sample name	TEL (%)	HPMCAS (%)
TELG	100	0
SD1	75	25
SD2	50	50
SD3	25	75

All the samples were milled at room temperature for 240 minutes without any solvent addition in a Retsch GmbH Planetary Ball Mill PM 200 (Germany) in a 125 mL stainless steel jars with three stainless steel balls (external diameter of 20 mm) at a constant ball: powder ratio of 32.3 (w/w).

2.3 PREPARATION OF PHYSICAL MIXTURES

For comparison purposes, the physical mixtures (PM), 1:1 ratio (w/w), were prepared through simple homogenization of crystalline TEL and the carrier using a spatula. After that, samples were stored in a sealed container into a vacuum desiccator.

2.4 SOLID STATE CHARACTERIZATION

2.4.1 X-ray powder diffraction (XRPD)

The XRPD measurements were taken at a θ - θ X-ray diffractometer (SD2 Phaser, Bruker), equipped with $K\alpha$ copper radiation ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$), operating with 10 mA current and 30 kV voltage. The detection was carried out on scintillation counter one dimensional LYNXEYE detector and the measurements were performed at room temperature, scanning 2θ from 5° to 35° , with 0.091 step size. The data were processed using Origin[®] Pro 8.5 software.

2.4.2 Differential scanning calorimetry (DSC)

DSC curves were obtained using a DSC analyzer (Jade-DSC, Perkin Elmer), operating through a temperature range of 25–300 °C. Samples were weighed (approximately 1.5 mg), heated in sealed aluminum crucibles and scanned at $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ under nitrogen atmosphere with a gas flow of 100 mL min^{-1} . The DSC instrument was previously calibrated using indium and zinc as pattern. The obtained data were processed using Origin[®] Pro 8.5 software. For Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) methods, refer to S.1 at Supplementary material section.

2.5 KINETIC SOLUBILITY STUDIES

The kinetic solubility studies were carried out in (i) potassium dihydrogen phosphate buffer pH 7.5 (PBpH7.5), the medium established by the United States Pharmacopoeia for marketed telmisartan tablets (MD) (USP, 2011), and under (ii) biorelevant media in order to investigate the SDDS performance through the different pHs and composition of GI tract, since GI fluids may affect the precipitation behavior of SDDS (PINTO et al., 2018), This way, the performance of SDDS was evaluated under biorelevant conditions in compatible medium with the gastric (FaSSGF pH 1.6) and intestinal portion (FaSSIF pH 6.5) in fasted state. The biorelevant media were prepared in accordance with the manufacturer instructions.

In order to investigate the role of HPMCAS on apparent solubility of TEL and milled drug (TELG), as well as a TEL ASD carrier candidate, two concentrations of HPMCAS (0.25 and 0.5% (w/v)) were previously solubilized in potassium dihydrogen phosphate buffer pH 7.5 (PBpH7.5) and the kinetic solubility of SDDS were compared to MD performance in this buffer medium, being MD used as a standard for comparison.

All studies were performed using a Shaker Incubator NT 715 (Nova Técnica, Brazil) containing flasks with 20 mL of medium at 37.0 ± 1.0 °C, and 240 rpm. It was carried out for 240 min in phosphate buffer pH 7.5 and performed in biorelevant conditions for 60 min (FaSSGF), and 240 min (FaSSIF), respectively. Amounts of samples (TEL, TELG, SD1, SD2, SD3 and MD) were weighed to achieve a concentration of 500 µg/mL and added into 20 mL of medium. At predetermined time intervals (5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120 and 240 min), 1 mL aliquots were withdrawn, centrifuged by 1 min, and filtered through 0.45 µm polyamide membrane (Millipore-Millex[®] and Chromaphil[®] Xtra). The filtered samples were immediately diluted in order to prevent any precipitation (50% methanol: 50% 10 mM potassium phosphate monobasic buffer pH 2.5). The content of TEL was subsequently quantified by High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), as described in section 2.5.1. Solution pH was measured at the beginning and at the end of each dissolution experiment.

2.5.1 HPLC analysis

Sample solutions were quantified by HPLC using a Shimadzu LC-10 chromatographer (Shimadzu Corporation, Japan) equipped with an UV detector set at 298 nm. The stationary phase comprised a C18 analytical column (Phenomenex[®] Luna, 5 µm, 250 × 4.6 mm), maintained at 25 °C oven temperature. The mobile phase consisted of methanol: 10 mM potassium phosphate monobasic buffer solution pH 2.5 (70:30, v/v), at a flow rate of 1.0 mL/min⁻¹. The injection volume was 20 µL.

2.6 DATA ANALYSIS AND STATISTICS

Pseudo-pharmacokinetic parameters, such as area under the concentration-time curve (AUC), maximal solution concentration observed (C_{max}), time at which maximal solution concentration was reached (T_{max}), were acquired from TEL concentration/time data. DDSolver Software was used to calculate AUC and Solubility Advantage ($Sample_{AUC}$ divided by crystalline TEL_{AUC}).

One-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's multiple comparisons test were used to assess the statistical significance regarding the solubility measurement results and AUC of the dissolution profiles. Differences were considered significant for $p < 0.05$ with a

confidence level of 95%. The analyses were performed using GraphPad Prism[®] 6.01 software and DD Solver[®] in Microsoft Excel software[®].

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1 SOLID STATE CHARACTERIZATION

XRPD and DSC were performed in order to check samples identity, crystallinity and/or amorphous phases. TEL's diffractogram (Fig. 2 B) depicted a high degree of crystallinity with sharp peaks at 2θ 6.7, 14.18, 15.00, 22.25 and 24.96°, which is supported by DSC endothermic single sharp event at 270 °C (Fig. 2 A), referring to the drug polymorphic form A (DINNEBIER et al., 2000; RAMOS; DIOGO, 2017). The physical mixture (PM) showed a diffractogram and thermal behavior related to TEL's features, once HPMCAS, as a polymer, presents amorphous nature (absence of peaks). XRPD characterization suggested the drug amorphization of all the milled samples (TELG and ASD), once the sharp peaks turned into amorphous halos. In spite of XRPD measurements suggested the drug amorphization on the ASD obtained by the milling technique, the DSC technique was able to detect the presence of remaining amount of crystallinity in the samples. A progressive decrease on TEL's endothermic event was observed as the amount of HPMCAS increases in the ASD from 25 to 50 and 75%, as seen for SD1, SD2 and SD3, respectively.

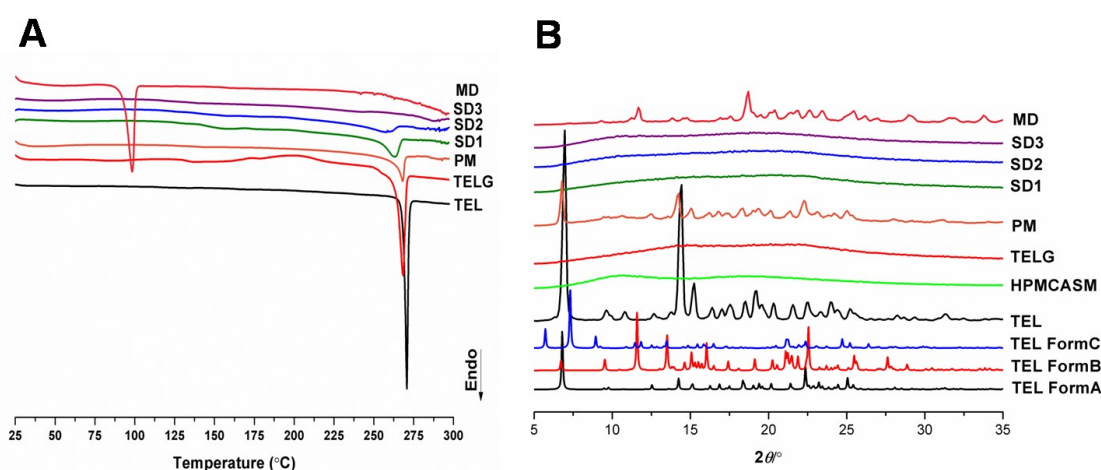


Fig. 2. DSC thermogram (A) and XRPD diffractogram (B) of TEL Form A-C, crystalline TEL, TELG, HPMCAS, PM, SD1, SD2, SD3 and MD.

The MD diffratogram did not show the main diffraction peaks of TEL form A (2θ 6.7, 14.18 and 15.00°), as well as the ones observed do not correspond to any of TEL polymorphs (A and B), neither to other crystalline forms previously reported in the literature (NAKATANI et al., 2015). In addition, the single endothermic event (T_{melting} : 98 °C) observed by DSC for MD is not related to the polymorphs previously reported in the literature (form A and form B, expected at higher melting temperatures), neither to the solvated form C (DINNEBIER et al., 2000). As the drug is present in low proportion in relation to the final mass of the tablet, the DSC endothermic events as well as the XRPD reflections could be related to excipients, mainly sorbitol, which has the most portion in the tablet formulation (T_{melting} range: 93-112 °C) (ROWE et al., 2009; PARK et al., 2011). Additional data regarding the solid-state characterization by FTIR spectroscopy refer to Fig. S1 of Supplementary data.

3.2 KINETIC SOLUBILITY STUDIES

The equilibrium solubility of a drug is defined as the maximum quantity of that drug which can be completely dissolved under given temperature, pressure, and solvent conditions (e.g., pH and chemical composition). This is determined from the drug concentration in a saturated solution in thermodynamic equilibrium with excess drug solids (i.e., crystalline). On the other hand, the kinetic (metastable) solubility refers to the maximum achievable drug concentration in a supersaturated state (i.e., above the equilibrium solubility) and is typically determined from the maximum of a kinetic solubility profile (RAO et al., 2009; WILLIAMS et al., 2013).

Since a supersaturated solution is in a thermodynamically non-equilibrium state, phase transformation toward an equilibrium state is a thermodynamically favored process, kinetically driven by the free energy difference between the two states. In practice, the concentration range of the observed kinetic solubility profiles usually lies within an operating window between the equilibrium solubility and a threshold (or critical) supersaturation above which rapid uncontrolled precipitation tends to occur, commonly known as a metastable zone (MSZ) in the field of industrial crystallization (AUGUSTIJNS; BREWSTER, 2012; BECKMANN, 2013; SUN; LEE, 2015).

Improved oral bioavailability of SDDS is attributed to the kinetic solubility enhancement within the metastable zone width in a pharmacokinetically relevant timeframe.

In this case, the metastable zone depends on a number of intrinsic factors such as the drug's ability to generate supersaturation and its crystallization propensity (BROUWERS et al., 2009; LI; TAYLOR, 2018).

3.2.1 Phosphate buffer pH 7.5 (PBpH7.5)

The dissolution profile of crystalline TEL and the SDDS (TELG and ASD) in PBpH7.5 is shown at Fig 3A and Tabela 2. The crystalline TEL is able to dissolve to a much higher extent at pH 7.5, achieving its maximum concentration in solution (C_{max} 7.6 $\mu\text{g/mL}$) after 120 min, in accordance with its ionization behavior previously reported (BORBÁS et al., 2018). The TELG achieved a higher AUC values compared to crystalline TEL AUC, displaying an outstanding fast release with a C_{max} of 555.5 $\mu\text{g/mL}$ in only 60 min, corresponding a 29.6 fold TEL AUC ($p < 0.05$) AUC increment. The highly energetic molecular packing that is characteristic of amorphous systems (TELG) enables the drug molecules interaction with the solvent, and favors a higher dissolution kinetics rate compared to crystalline compounds (BELLANTONE, 2014). This way, it was achieved high apparent solubility rate that leads to a supersaturation condition (TAYLOR; ZHANG, 2016). However, after achieving high drug concentrations, TELG presented a sudden concentration decreasing as a result of supersaturation state tendency to precipitate without the presence of any precipitation inhibitor (parachute).

The impact of HPMCAS, in concentrations of 0.25 and 0.5% (w/v) in PBpH7.5, on apparent solubility behavior of SDDS is shown in Fig 3A and Table 2. For the TELG, the presence of HPMCAS, at both concentrations, maintained high drug concentrations in solution for a longer period of time, with an AUC equivalent to 1.5 fold TELGAUC in absence of the polymer ($p < 0.05$). According to the literature, besides of its amphiphilic properties, one of HPMCAS mechanism to inhibit drug precipitation could be through its negative charge of the ionized succinate groups (above pH 5), which favors nanostructures formation, avoiding large hydrophobic aggregates of the polymer and drug in solution (FRIESEN et al., 2008b; CURATOLO et al., 2009; LU et al., 2016). Since HPMCAS was able to sustain supersaturation of TELG during dissolution, it was selected to compose ASD of TEL.

All ASD (SD1, SD2 and SD3) showed a large metastable zone in kinetic solubility studies (Fig. 3B), achieving its C_{max} at 120 min and also providing a noticeable AUC

improvement compared to TEL of 59.1, 60.8 and 63.4 fold, respectively. In addition, all ASD showed about 2 fold improvement compared to TELGAUC ($p < 0.05$), due to maintenance of supersaturation metastable state in solution by HPMCAS. Once all ASD demonstrated promising results compared to TEL, their dissolution performance were also compared to the MD. The MD_{AUC} presented a fast drug solubilization (C_{max} in 45 min), and an improvement of 39.3 fold compared to TEL_{AUC} ($p < 0.05$). The supersaturation achieved by MD in PBpH7.5 might be explained by solid-state changes (amorphization of TEL) or by the presence of pH-modifying agents in the solid dosage form composition, once it shifted the final pH to 7.9 (BORBÁS et al., 2018). However, MD did not depict difference over TELGAUC in terms of kinetics dissolution profile. Precipitations occurred for MD, similarly as seen for TELG in the absence of HPMCAS in the medium, evidenced by the drug concentration depletion throughout dissolution experiment. On the other hand, all ASD demonstrated AUC enhancement when compared to MD_{AUC} in the same medium, PBpH7.5 ($p < 0.05$), demonstrating the advantage of the presence of HPMCAS on ASD on the maintenance of supersaturation state.

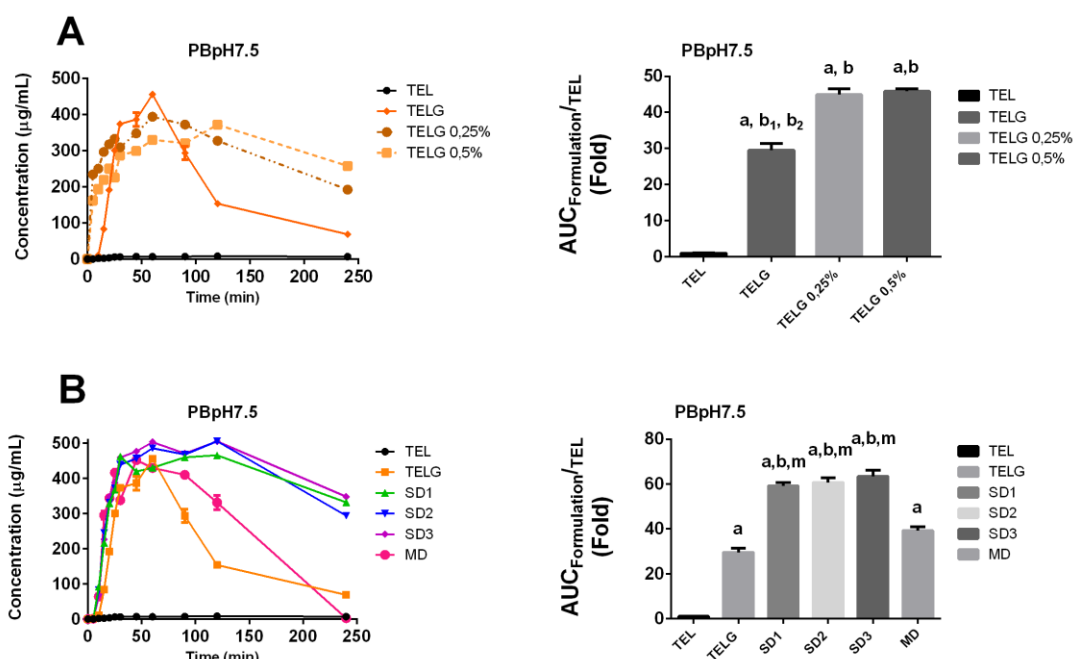


Fig. 3 TEL dissolution profile and $\text{formulation}_{AUC}/\text{TEL}_{AUC}$ in PBpH7.5. Different letters above each bar means statistically significant differences in AUC compared to: a (TEL); b (TELG); b₁ (TELG0,25); b₂ (TELG0,5); m (MD) ($p < 0.05$) by one-way ANOVA with Turkey's post hoc test.

Tabela 2 Pseudo-pharmacokinetic parameters of SDDS at PBpH7.5 (0-240 min).

Phosphate buffer pH 7.5 (PBpH7.5)					
Formulation	AUC ^a (µg min/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (min)	Final pH	Fold
TEL	1,594	7.6	120	7.5	1.0
TELG	47,148	455.5	60	7.7	29.6
TELG 0.25%*	71,599	394	60	7.7	44.9
TELG 0.5%**	73,025	371	120	7.5	45.8
SD1	94,235	465.4	120	7.6	59.1
SD2	96,893	505.7	120	7.6	60.8
SD3	101,088	505.0	120	7.6	63.4
MD	62,683	451.4	45	7.9	39.3

^a Data are mean of 3 samples, average C_{max} and T_{max} (n=3).

*Means PBpH7.5 loaded with 0,25% of HPMCAS dissolved in the medium.

**Means PBpH7.5 loaded with 0,5% of HPMCAS dissolved in the medium.

3.2.2 Biorelevant media

Aqueous solubility is an essential molecular property that influences the absorption of orally administered drugs from the GI tract. To achieve desirable systemic exposure level, the active ingredient of oral dosage form has to dissolve into the human gastric fluid (HGF) and/or intestinal fluid (HIF) and to cross the membrane of the luminal wall. However, prediction of absorption in accordance with Biopharmaceutical Classification System (BCS) using solubility in buffer solutions of given pH considers only the effect of ionization, but it is not able to simulate the solubilizing capacity of GI environment. In the last years more and more publications have emphasized the importance of solubility measurement in biorelevant media (TAKÁCS-NOVÁK et al., 2013; LIPERT; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2015; KUMINEK et al., 2016; FRANÇA et al., 2018).

In this context, the biorelevant media was used in order to investigate what would be the SDDS performance in GI tract. FaSSGF pH 1.6 (FaSSGF) and FaSSIF pH6.5 (FaSSIF) were selected as the medium to simulate the gastric and intestinal portion in fasted state. Figure 4 and Table 3 exhibits the solubility behavior of SDDS compared to the crystalline TEL. The apparent solubility of all SDDS in FaSSGF and FaSSIF, are shown in Tabela 3 and Figure 4.

3.2.2.1 Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF)

TEL achieved its maximum concentration in solution (C_{\max} 196 $\mu\text{g/mL}$) in 5 min in FaSSGF, as a result of its highly ionization in pH 1.6, in agreement with the literature (BORBÁS et al., 2018). All the SDDS samples (TELG, SD1, SD2 and SD3) presented the same tendency in FaSSGF: fast drug solubilization in the first 5 min, followed by a supersaturation maintenance for biological relevant time (60 min). TELG presented a C_{\max} of 322.6 $\mu\text{g/mL}$, showing only 1.6 fold increase over TEL_{AUC} ($p < 0.05$). Among the ASD, SD1, the one loaded with lesser amount of HPMCAS (25%) was the one who presented the fast drug solubilization and lesser C_{\max} (311.5 $\mu\text{g/mL}$) in 30 min. SD2 and SD3 achieved a C_{\max} of 346.8 $\mu\text{g/mL}$ and 352.8 $\mu\text{g/mL}$ in 60 min, respectively, and represented 1.8 and 1.7 fold increase over TEL_{AUC} ($p < 0.05$), respectively. In contrast, MD achieved the lowest C_{\max} (154.7 $\mu\text{g/mL}$) at 5 min, followed by a concentration decrease of around 1/3 at 10 min, not being able to keep the metastable state, resulting in an AUC equivalent to 0.4 fold of TEL_{AUC} ($p < 0.05$). All the samples, TEL, TELG and the ASD promoted a faster drug solubilization demonstrating higher supersaturation maintenance when compared to crystalline TEL and MD, demonstrating dissolution advantage in terms of AUC in the same medium, FaSSGF pH1.6 ($p < 0.05$).

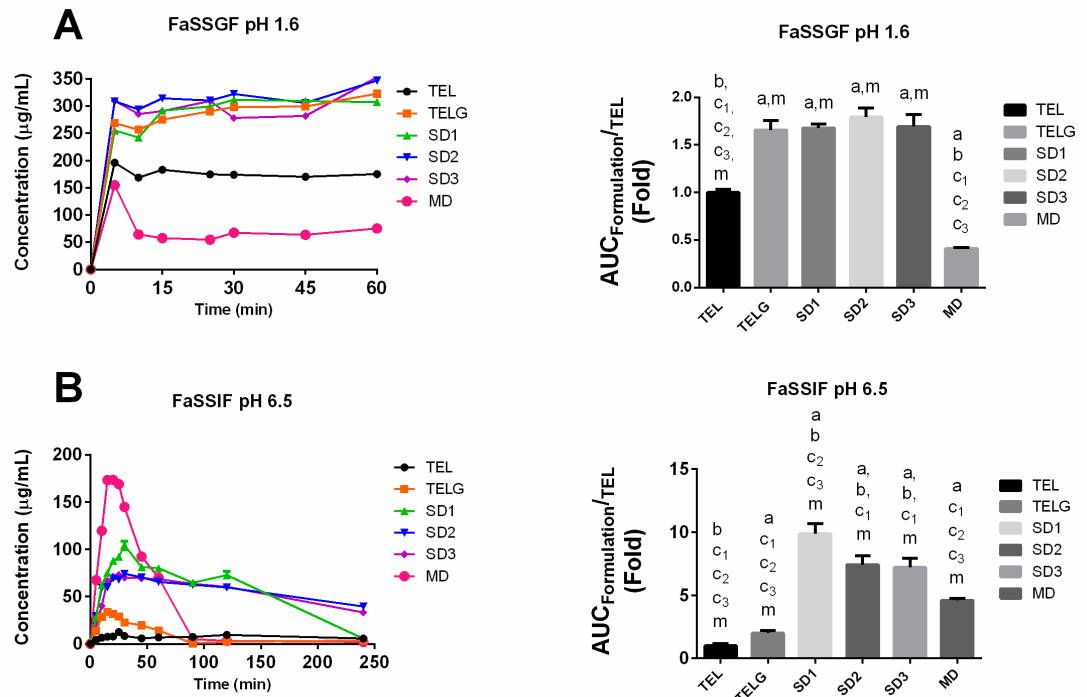


Fig. 4 TEL dissolution profile and $\text{formulation}_{\text{AUC}}/\text{TEL}_{\text{AUC}}$ in FaSSGF pH 1.6 and FaSSIF pH 6.5. Different letters above each bar means statistically significant differences in AUC compared to: a (TEL); b (TELG); c1 (SD1), c2 (SD2), c3 (SD3), m (MD) ($p < 0.05$) by one-way ANOVA with Turkey's post hoc test.

Tabela 3 Pseudo-pharmacokinetic parameters of SDDS at FaSSGF pH 1.6 (0-60 min).
Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF pH 1.6)

Formulation	AUC ^a (µg min/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (min)	Final pH	Fold
TEL	10,116	196.2	5.00	1.7	1.0
TELG	16,758	322.6	60.00	2.4	1.65
SD1	16,978	311.5	30.00	2.0	1.68
SD2	18,108	346.8	60.00	1.7	1.79
SD3	17,132	352.8	60.00	2.3	1.69
MD	4,133	154.7	5.00	2.5	0.41

^a Data are mean of 3 samples, average C_{max} and T_{max} (n=3).

3.2.2.2 Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF)

The apparent solubility of all SDDS in FaSSIF are shown in Tabela 4 and Figure 4.

The crystalline TEL achieved its maximum concentration in solution (C_{\max} 12.5 $\mu\text{g/mL}$) in 25 min in biorelevant media, even with decrease on TEL ionization in FaSSIF pH 6.5. At this pH, about 66% of TEL was in deprotonated state (BORBÁS et al., 2018). As reported, the biorelevant medium improved the solubility of poorly soluble drug (TEL) due the presence of lecithin and others constituents by emulsification and/or micellar solubilization of grease-balls compounds (WILLIAMS et al., 2013). The TELG presented a C_{\max} (33.5 $\mu\text{g/mL}$) in only 15 min, followed by concentration depletion at 90 min, not sustaining the supersaturation state for a long period of time, and thus showing only 2 fold increases in the solubility over TEL_{AUC} ($p < 0.05$). On the other hand, all the ASD (SD1, SD2 and SD3) achieved their C_{\max} (104.2, 74.1 and 73.3 $\mu\text{g/mL}$, respectively) at about 30 min, but also demonstrated long-lasting supersaturation maintenance for 240 min (SD2 and SD3) and 120 min (SD1). The ASD (SD1, SD2 and SD3) presented a noticeable increased on AUC, which correspond to 9.8, 7.4 and 7.2 fold over TEL_{AUC} , respectively ($p < 0.05$), reducing the recrystallization kinetic from metastable system by HPMCAS inhibition precipitation effect.

As can be noticed, MD achieved the highest C_{\max} 173.4 $\mu\text{g/mL}$ at 20 min, however the formulation was not able to maintain the metastable state, dropping the concentration at 90 min, which resembles to TELG dissolution behavior, resulting in an AUC equivalent to 4.6 fold TELAUC ($p < 0.05$). Regardless of displaying a minor C_{\max} , all the ASD promoted higher supersaturation maintenance when compared to MD, demonstrating dissolution advantages in terms of AUC in the FaSSIF pH6.5 medium. ($p < 0.05$).

Tabela 4 Pseudo-pharmacokinetic parameters of SDDS at FaSSIF pH 6.5 (0-240 min).
Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF pH 6.5)

Formulation	AUC ^a ($\mu\text{g min/mL}$)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{\max} (min)	Final pH	Fold
TEL	1,812	12.50	25.00	6.4	1.0
TELG	3,618	33.50	15.00	6.4	2.0
SD1	17,889	104.2	30.00	6.5	9.8
SD2	13,438	74.10	30.00	6.4	7.4
SD3	13,077	73.30	25.00	6.3	7.2

MD	8,331	173.4	20.00	6.4	4.6
----	-------	-------	-------	-----	-----

^a Data are mean of 3 samples, average C_{\max} and T_{\max} (n=3)

Regarding the TEL pH-dependent solubility and its impact on drug dissolution, it was observed a pH range fluctuation from 1.7 to 7.9, as shown in Table 2, 3 and 4.

As seen for MD kinetic solubility studies, the supersaturation state depends on pH changes in solution, where the best spring profiles were seen in extreme pHs: 7.9 (in phosphate buffer pH 7.5) and in biorelevant medium at pH 2.2 (FaSSGF pH 1.6). The smaller spring value was observed at pH 6.5, in accordance with TEL pH dependence solubility profile previously described in the literature (BORBÁS et al., 2018). Regarding the SDDS, it was evidenced that the presence of HPMCAS did not change medium pH at the end of dissolution studies in biorelevant media (FaSSGF pH 1.6) and (FaSSIF pH 6.5), regardless of the polymer proportions in the ASD composition. These results suggest that, the fast supersaturation achieved (spring) and the metastable state maintenance (parachute) observed for SD1, SD2 and SD3 in PBpH7.5, FaSSGF and FaSSIF was not related to the pH-micro-environmental changes, but through the system amorphization in addition to the successful parachute effect provided by the HPMCAS precipitation inhibition effect.

4. CONCLUSION

Drug candidates with low aqueous solubility remain a common product of drug discovery programs. Successful development of formulations utilizing concentration-enhancing polymers requires identification of the carrier excipient that will provide the greatest degree of stabilization. In this work, SDDS containing the antihypertensive drug TEL were successfully obtained by ball milling technique. The cellulose derivative HPMCAS demonstrated to be able to maintain the supersaturation state of highly energetic systems even loaded in different concentrations in the phosphate buffer pH 7.5 medium, and biorelevant conditions (FaSSGF pH 1.6 and intestinal FaSSIF pH6.5). All the developed systems achieved higher drug solubilization levels in all media compared to the crystalline TEL. The different SDDS (ASD and TELG) exhibited high drug supersaturation levels that were sustained for physiologically relevant time in biorelevant medium FaSSGF (60 min) and FaSSIF (120-240 min). It was observed that even loading HPMCAS at low amount into the formulation (25%), the drug displayed an equivalent dissolution profile (spring and parachute)

to the others formulations with 50 and 75% of polymer on the composition (SD2 and SD3) in both biorelevant media. Consequently, all ASD presented superior AUC than MD in both gastric and intestinal biorelevant conditions. This way, the role of HPMCAS as an anti-precipitant agent, raised as a hypothesis, was confirmed in biorelevant conditions, representing a good additive for TEL SDDS. The ASD developed in this work might be promising to increases TEL oral absorption since they were able to improve drug apparent solubility and sustain supersaturation over the MD. In addition, the milling process have shown to be an advantageous strategy to improve the drug solubilization due its simplicity and low cost.

Acknowledgements

The authors also would like to acknowledge Professor Nair Rodriguez-Hornedo from The University of Michigan College of Pharmacy for introducing and sharing of knowledge, and Professor Adailton João Bortoluzzi, from Chemistry Department (UFSC), for his contribution and availability on the XRPD analysis. This work was supported by the Brazilian governmental agencies CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior): PhD scholarship granted in Brazil (CAPES DS), and exchange scholarship at The University of Michigan College of Pharmacy, in Ann Arbor (Programa Pesquisador Visitante Especial - PVE, grant number A065_2013), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico); and FINEP (Financiadora de Inovação e Pesquisa).

REFERENCES

- ABDOU, H. M. Dissolution, bioavailability and bioequivalence. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 16, n. 1, p. 185–186, 1990.
- AITIPAMULA, S.; BANERJEE, R.; BANSAL, A. K.; et al. Polymorphs, salts, and cocrystals: What's in a name? **Crystal Growth and Design**, v. 12, p. 2147–2152, 2012.
- AITIPAMULA, S.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. H. Polymorphism in cocrystals: a review and assessment of its significance. **CrystEngComm**, v. 16, p. 3451, 2014.
- AITIPAMULA, S.; WONG, A. B. H.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. H. Pharmaceutical cocrystals of ethenzamide: structural, solubility and dissolution studies. **CrystEngComm**, p. 8515–8524, 2012.

ALMEIDA E SOUSA, L.; REUTZEL-EDENS, S. M.; STEPHENSON, G. A.; TAYLOR, L. S. Supersaturation Potential of Salt, Co-Crystal, and Amorphous Forms of a Model Weak Base. **Crystal Growth and Design**, v. 16, n. 2, p. 737–748, 2016.

ALONZO, D. E.; GAO, Y.; ZHOU, D.; et al. Dissolution and precipitation behavior of amorphous solid dispersions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 8, p. 3316–3331, 2011.

ALONZO, D. E.; ZHANG, G. G. Z.; ZHOU, D.; GAO, Y.; TAYLOR, L. S. Understanding the behavior of amorphous pharmaceutical systems during dissolution. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 4, p. 608–618, 2010.

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

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014. , 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352782/Lista+de+medicamentos+similares+intercambiáveis/27d0f06c-5082-4a92-a667-08b4763a498f>>. .

ASHLAND. **AquaSolve hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate - Physical and chemical properties handbook**. 2016.

AUGUSTIJNS, P.; BREWSTER, M. E. Supersaturating drug delivery systems: fast is not necessarily good enough. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 1, p. 7–9, 2012.

BABU, N. J.; NANGIA, A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 11, p. 887–895, 2011.

BAGHEL, S.; CATHCART, H.; O'REILLY, N. J. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2527–2544, 2016.

BARZEGAR-JALALI, M.; VALIZADEH, H.; SHADBAD, M. S.; et al. Cogrounding as an approach to enhance dissolution rate of a poorly water-soluble drug (gliclazide). **Powder Technology**, v. 197, n. 3, p. 150–158, 2010. Elsevier B.V.

BAVISHI, D. D.; BORKHATARIA, C. H. Spring and parachute: How cocrystals enhance solubility. **Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials**, v. 62, p. 1–8, 2016.

BECKMANN, W. Mechanisms of Crystallization. **Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications**, p. 7–33, 2013.

BELLANTONE, R. A. Fundamentals of Amorphous Systems: Thermodynamic Aspects. In: N. Shah; H. Sandhu; D. S. Choi; H. Chokshi; A. W. Malick (Eds.); **Amorphous solid dispersions : theory and practice**. 1st ed., p.3–34, 2014.

BETHUNE, S. J.; HUANG, N.; JAYASANKAR, A.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Understanding and predicting the effect of cocrystal components and pH on cocrystal solubility. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 9, p. 3976–3988, 2009.

BEVERNAGE, J.; BROUWERS, J.; BREWSTER, M. E.; AUGUSTIJNS, P. Evaluation of gastrointestinal drug supersaturation and precipitation: Strategies and issues. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 25–35, 2013. Elsevier B.V.

BHARDWAJ, S.; LIPERT, M.; BAK, A. Mitigating Cocrystal Physical Stability Liabilities in Preclinical Formulations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 1, p. 31–38, 2017.

BOEHRINGER INGELHEIM; QUÍMICA FARMACÉUTICA. ANVISA. Bulário Eletrônico Micardis - Telmisartana. **2013**, 2013.

BORBA, P. A. A. P. A. A.; CAVALLERI, C.; RIEKES, M. K. M. K.; et al. Telmisartan: Quality Control, Purity and Solid State Characterization. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 33, n. 4, p. 557–566, 2014.

BORBÁS, E.; NAGY, Z. K.; NAGY, B.; et al. The effect of formulation additives on in vitro dissolution-absorption profile and in vivo bioavailability of telmisartan from brand and generic formulations. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 114, n. September 2017, p. 310–317, 2018. Elsevier.

BRITISH PHARMACOPOEIA. **Telmisartan monograph**. I e II ed. London: The Department of Health, 2012.

BROUWERS, J.; BREWSTER, M. E.; AUGUSTIJNS, P. Supersaturating Drug Delivery Systems: The Answer to Solubility-Limited Oral Bioavailability? **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 8, p. 2549–2572, 2009.

CAO, F.; AMIDON, G. L.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; AMIDON, G. E. Mechanistic Analysis of Cocrystal Dissolution as a Function of pH and Micellar Solubilization. **Molecular Pharmaceutics**, p. acs.molpharmaceut.5b00862, 2016.

CAO, F.; AMIDON, G. L.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; AMIDON, G. E. Mechanistic Basis of Cocrystal Dissolution Advantage. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 1, p. 380–389, 2018. American Pharmacists Association.

CAVANAGH, K. L.; MAHESHWARI, C.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Understanding the Differences Between Cocrystal and Salt Aqueous Solubilities. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 1, p. 113–120, 2018. American Pharmacists Association.

CHADHA, R.; BHALLA, Y.; CHADHA, K.; KARAN, M. Chrysin cocrystals: Characterization and evaluation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 134, p. 361–371, 2016. Elsevier B.V.

CHADHA, R.; BHANDARI, S.; HANEEF, J.; KHULLAR, S.; MANDAL, S. Cocrystals of telmisartan: characterization, structure elucidation, in vivo and toxicity studies. **CrystEngComm**, v. 16, p. 8375–8389, 2014.

CHEN, Y. M.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Cocrystals Mitigate Negative Effects of High pH on Solubility and Dissolution of a Basic Drug. **Crystal Growth and Design**, v. 18, n. 3, p. 1358–1366, 2018.

CHILDS, S. L.; CHYALL, L. J.; DUNLAP, J. T.; et al. Crystal engineering approach to forming cocrystals of amine hydrochlorides with organic acids. Molecular complexes of fluoxetine hydrochloride with benzoic, succinic, and fumaric acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 2, p. 13335–13342, 2004.

CHILDS, S. L.; KANDI, P.; LINGIREDDY, S. R. Formulation of a Danazol Cocrystal with Controlled Supersaturation Plays an Essential Role in Improving Bioavailability. **Molecular Pharmaceutics**, , n. 10, p. 3112–3127, 2013.

CHILDS, S. L.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; REDDY, L. S.; et al. Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine. **CrystEngComm**, v. 10, n. 7, p. 856–864, 2008.

CROWLEY, K. J.; ZOGRAFI, G. Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates: assessment of amorphous phase formation and amorphous phase physical stability. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 91, p. 492–507, 2002.

CSD. The Cambridge Structural Database. , 2000.

CURATOLO, W.; NIGHTINGALE, J. A.; HERBIG, S. M. Utility of Hydroxypropylmethylcellulose Acetate Succinate (HPMCAS) for Initiation and Maintenance of Drug Supersaturation in the GI Milieu. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 6, p. 1419–1431, 2009.

DESTRO, M.; CAGNONI, F.; DOGNINI, G. P.; et al. Telmisartan: just an antihypertensive agent? A literature review. , v. 12, p. 2719–2735, 2011.

DINNEBIER, R. E.; SIEGER, P.; NAR, H.; SHANKLAND, K.; DAVID, W. I. Structural characterization of three crystalline modifications of telmisartan by single crystal and high-resolution X-ray powder diffraction. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 89, n. 11, p. 1465–1479, 2000.

DRESSMAN, J. B.; THELEN, K.; JANTRATID, E. Towards quantitative prediction of oral drug absorption. **Clinical Pharmacokinetics**, 2008.

DUGGIRALA, N. K.; PERRY, M. L.; ALMARSSON, Ö.; ZAWOROTKO, M. J. Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines. **Chem. Commun.**, v. 52, p. 640–655, 2016.

DUKECK, R.; SIEGER, P.; KARMWAR, P. Investigation and correlation of physical stability, dissolution behaviour and interaction parameter of amorphous solid dispersions of telmisartan: a drug development perspective. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 49, n. 4, p. 723–31, 2013. Elsevier B.V.

ELDER, D. P.; HOLM, R.; DIEGO, H. L. DE. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, p. 88–100, 2013.

FDA. Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals - Guidance for Industry. 2016.

FRANÇA, M. T.; NICOLAY, R. P.; RIEKES, M. K.; et al. Investigation of novel supersaturating drug delivery systems of chlorthalidone : The use of polymer-surfactant complex as an effective carrier in solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 111, n. June 2017, p. 142–152, 2018.

FRANK, K. J.; WESTEDT, U.; ROSENBLATT, K. M.; et al. What Is the Mechanism Behind Increased Permeation Rate of a Poorly Soluble Drug from Aqueous Dispersions of an Amorphous Solid Dispersion? **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 6, p. 1779–1786, 2014.

FRIESEN, D. T.; SHANKER, R.; CREW, M.; et al. Spray-Dried Dispersions : An Overview. **Molecular Pharmaceutics**, v. 5, n. 6, p. 1003–1019, 2008a.

FRIESEN, D. T.; SHANKER, R.; CREW, M.; et al. Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate-Based Spray-Dried Dispersions: An Overview. **Molecular Pharmaceutics**, v. 5, n. 6, p. 1003–1019, 2008b.

GALZERANO, D.; CAPOGROSSO, C.; MICHELE, S. DI; et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. **Vascular Health and Risk Management**, v. 6, p. 113–133, 2010.

GAO, P.; SHI, Y. Characterization of supersaturatable formulations for improved absorption of poorly soluble drugs. **The AAPS Journal**, v. 14, n. 4, p. 703–713, 2012.

GAO, Y.; GAO, J.; LIU, Z.; et al. Cofomer selection based on degradation pathway of drugs: A case study of adefovir dipivoxil-saccharin and adefovir dipivoxil-nicotinamide cocrystals. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 438, p. 327–335, 2012.

GOOD, D. J.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 9, p. 2252–2264, 2009.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **Manual of Pharmacology and Therapeutics**. 11 ed. ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2008.

GOSSE, P. A. A review of telmisartan in the treatment of hypertension: blood pressure control in the early morning hours. **Journal of Vascular Health and Risk Management**, v. 2, p. 195–201, 2006.

GOYAL, S.; ARORA, S.; MITTAL, R.; et al. Myocardial salvaging effect of telmisartan in experimental model of myocardial infarction. **European journal of pharmacology**, v. 619, n. 1–3, p. 75–84, 2009. Elsevier B.V.

GRASSI, G.; QUARTI-TREVANO, F.; MANCIA, G. Review: Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 9, p. 66–74, 2008.

GRECO, K.; BOGNER, R. Solution-Mediated Phase Transformation of Haloperidol Mesylate in the Presence of Sodium Lauryl Sulfate. , v. 12, n. 3, p. 909–916, 2011.

GROHGANZ, H.; LÖBMANN, K.; PRIEMEL, P.; et al. Amorphous drugs and dosage forms. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 23, n. 4, p. 403–408, 2013. Elsevier Masson SAS.

GROSSJOHANN, C.; SERRANO, D. R.; PALUCH, K. J.; et al. Polymorphism in Sulfadimidine/4-Aminosalicylic Acid Cocrystals: Solid-State Characterization and Physicochemical Properties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 4, p. 1385–1398, 2015.

GUZMÁN, H.; TAWA, M.; ZHANG, Z.; et al. Spring and parachute approach to designing solid celecoxib formulations having enhanced oral absorption. **The AAPS Journal**, v. 6, p. T2189, 2004.

HENS, B.; BROUWERS, J.; CORSETTI, M.; AUGUSTIJNS, P. Supersaturation and Precipitation of Posaconazole Upon Entry in the Upper Small Intestine in Humans. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2677–2684, 2016. Elsevier.

HENS, B.; CORSETTI, M.; BROUWERS, J.; AUGUSTIJNS, P. Gastrointestinal and Systemic Monitoring of Posaconazole in Humans After Fasted and Fed State Administration of a Solid Dispersion. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2904–2912, 2016.

HICKEY, M. B.; PETERSON, M. L.; SCOPPETTUOLO, L. A.; et al. Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67, p. 112–119, 2007.

HIGUCHI, T.; CONNORS, K. Phase solubility techniques. **Advances in analytical chemistry and instrumentation**, v. 4, p. 117–212, 1965.

HINOI, T.; Y. TOMOHIRO; S. KAJIWARA; et al. Telmisartan, an Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker, Improves Coronary Microcirculation and Insulin Resistance among Essential Hypertensive Patients without Left Ventricular Hypertrophy. **Hypertension Research**, v. 31, p. 615–622, 2008.

HUANG, L.-F.; TONG, W.-Q. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. **Advanced drug delivery reviews**, v. 56, n. 3, p. 321–34, 2004.

HUANG, N. C. **ENGINEERING COCRYSTAL SOLUBILITY AND STABILITY VIA IONIZATION AND MICELLAR SOLUBILIZATION**, 2011. The University of Michigan.

HUANG, Y.; DAI, W. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 4, p. 18–25, 2014.

JANSSENS, S.; MOOTER, G. VAN DEN. Review: physical chemistry of solid dispersions. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 61, p. 1571–1586, 2009.

JANTRATID, E.; DRESSMAN, J. Simulating the Proximal Human Gastrointestinal Tract: An Update. **Dissolution Technologies**, , n. August, p. 21–25, 2009.

JAYASANKAR, A.; ROY, L.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. Transformation Pathways of Cocrystal Hydrates When Coformer Modulates Water Activity. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 9, p. 3977–3985, 2010.

JERMAIN, S. V.; BROUGH, C.; WILLIAMS, R. O. Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly water-soluble drug delivery – An update. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, n. 1–2, p. 379–392, 2018. Elsevier.

- JUNG, M. S.; KIM, J. S.; KIM, M. S.; et al. Bioavailability of indomethacin-saccharin cocrystals. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 62, p. 1560–1568, 2010.
- KAKUTA, H.; SUDOH, K.; SASAMATA, M.; YAMAGISHI, S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. **International Journal of Clinical Pharmacology**, v. 25, p. 41–46, 2005.
- KALE, D. P.; ZODE, S. S.; BANSAL, A. K. Challenges in Translational Development of Pharmaceutical Cocrystals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 1–14, 2016.
- KANAUJIA, P.; POOVIZHI, P.; NG, W. K.; TAN, R. B. H. Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs. **Powder Technology**, v. 285, p. 2–15, 2015.
- KNOPP, M. M.; CHOURAK, N.; KHAN, F.; et al. Effect of polymer type and drug dose on the in vitro and in vivo behavior of amorphous solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 105, p. 106–114, 2016.
- KUMINEK, G.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; SIEDLER, S.; ROCHA H. V. A, CUFFINI, S. L.; CARDOSO, S. G. How cocrystals of weakly basic drugs and acidic cofomers might modulate solubility and stability. **Chemical Communications**, v. 52, n. 34, p. 5832–5835, 2016.
- KUMINEK, G.; CAO, F.; BAHIA DE OLIVEIRA DA ROCHA, A.; GONÇALVES CARDOSO, S.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 101, p. 143–166, 2016.
- LAAD, P.; SHETE, G.; MODI, S. R.; BANSAL, A. K. Differential surface properties of commercial crystalline telmisartan samples. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, p. 109–116, 2013.
- LAITINEN, R.; LOBMANN, K.; STRACHAN, C. J.; et al. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. **International journal of pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 65–79, 2013. Elsevier B.V.
- LEMKE, THOMAS L, WILLIAMS, DA. A. **Foye's Principles of Medicinal Chemistry Seventh Edition**. 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.
- LI, N.; TAYLOR, L. S. Tailoring supersaturation from amorphous solid dispersions. **Journal of Controlled Release**, v. 279, p. 114–125, 2018. Elsevier.
- LIM, R. T. Y.; NG, W. K.; TAN, R. B. H. Dissolution enhancement of indomethacin via amorphization using co-milling and supercritical co-precipitation processing. **Powder Technology**, v. 240, p. 79–87, 2013. Elsevier B.V.
- LIN, S.-Y.; HSU, C.-H.; SHEU, M.-T. Curve-fitting FTIR studies of loratadine and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex induced by co-grinding process. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 53, n. 3, p. 799–803, 2010.

LIPERT, M. P.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Cocrystal Transition Points: Role of Cocrystal Solubility, Drug Solubility, and Solubilizing Agents. **Molecular Pharmaceutics**, v. 12, n. 10, p. 3535–3546, 2015.

LÖBENBERG, R.; AMIDON, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 2000.

LOHANI, S.; COOPER, H.; JIN, X.; et al. Physicochemical properties, form, and formulation selection strategy for a biopharmaceutical classification system class II preclinical drug candidate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 10, p. 3007–3021, 2014.

LU, Z.; YANG, Y.; COVINGTON, R.-A.; et al. Supersaturated controlled release matrix using amorphous dispersions of glipizide. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 511, n. 2, p. 957–968, 2016.

MACHADO, T. C.; GELAIN, A. B.; ROSA, J.; CARDOSO, S. G.; CAON, T. Cocrystallization as a novel approach to enhance the transdermal administration of meloxicam. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 123, p. 184–190, 2018.

MARTINDALE, S. S. C. The Complete Drug Reference. Thomson Reuters Micromedex®2.0 (Healthcare Series). , 2013.

MICARDIS. Telmisartana. Itapeverica da Serra: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica. , 2013. Bula de medicamento.

MILLER, J. M.; BEIG, A.; CARR, R. A.; SPENCE, J. K.; DAHAN, A. A win-win solution in oral delivery of lipophilic drugs: supersaturation via amorphous solid dispersions increases apparent solubility without sacrifice of intestinal membrane permeability. **Molecular Pharmaceutics**, v. 9, n. 7, p. 2009–2016, 2012.

MUNSON, E. J. Analytical Techniques in Solid-state Characterization. **Developing Solid Oral Dosage Forms Theory and**. p.61–74, 2009.

NAKATANI, M.; TAKESHI, S.; OHKI, T.; KENZO, T. Solid telmisartan pharmaceutical formulations - United States Patent US 8,980,870 B2. , 2015.

NAKATANI, M.; TAKESHI, S.; OHKI, T.; TOYOSHIMA, K. Solid Telmisartan pharmaceutical formulations United States Patent US 2004/0110813 A1. , 2004.

NEHM, S. J.; RODRIGUEZ-SPONG, B.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. Phase solubility diagrams of cocrystals are explained by solubility product and solution complexation. **Crystal Growth and Design**, v. 6, n. 2, p. 592–600, 2006.

NEWMAN, A. (PHARMACEUTICAL SCIENTIST). **Pharmaceutical amorphous solid dispersions**. Wiley, 2015.

PADRELA, L.; RODRIGUES, M. A.; TIAGO, J.; et al. Tuning physicochemical properties of theophylline by cocrystallization using the supercritical fluid enhanced atomization technique. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 86, p. 129–136, 2014.

PARK, J.; CHO, W.; CHA, K.-H.; et al. Solubilization of the poorly water soluble drug, telmisartan, using supercritical anti-solvent (SAS) process. **International journal of pharmaceutics**, v. 441, n. 1–2, p. 50–5, 2013. Elsevier B.V.

PARK, J.; PARK, H. J.; CHO, W.; et al. Comparative study of telmisartan tablets prepared via the wet granulation method and Pritor™ prepared using the spray-drying method. **Archives of Pharmacal Research**, v. 34, n. 3, p. 463–468, 2011.

PINTO, J. M. O.; LEÃO, A. F.; RIEKES, M. K.; FRANÇA, M. T.; STULZER, H. K. HPMCAS as an effective precipitation inhibitor in amorphous solid dispersions of the poorly soluble drug candesartan cilexetil. **Carbohydrate Polymers**, v. 184, n. December 2017, p. 199–206, 2018.

QIAO, N.; LI, M.; SCHLINDWEIN, W.; et al. Pharmaceutical cocrystals: An overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 419, p. 1–11, 2011.

QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G. G.; YU, L.; MANTRI, R. V. **Developing solid oral dosage forms**. Academic Press, 2017.

RAMOS, J. J. M.; DIOGO, H. P. Thermal behavior and molecular mobility in the glassy state of three anti-hypertensive pharmaceutical ingredients. **RSC Advances**, v. 7, p. 10831–10840, 2017.

RAO, V. M.; SANGHVI, R.; ZHU, H. (JIM). Solubility of Pharmaceutical Solids. In: Y. Qiu; Y. Chen; G. G. Z. Zhang (Eds.); **Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical Theory and Practice**. p.3–24, 2009. New York: Academic Press.

ROCHA, A. B. O.; KUMINEK, G.; MACHADO, T. C.; et al. Cocrystals: uma estratégia promissora na área farmacêutica. **Química Nova**, v. X, n. 00, p. 1–14, 2016.

RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; NEHM, S. J.; SEEFELDT, K. F.; PAGAN-TORRES, Y.; FALKIEWICZ, C. J. Reaction Crystallization of Pharmaceutical Molecular Complexes. **Molecular pharmaceutics**, v. 3, p. 362–367, 2006.

RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; MURPHY, D. Significance of controlling crystallization mechanisms and kinetics in pharmaceutical systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 7, p. 651–660, 1999.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. G.; QUINN, M. E. (EDS.). **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6th ed. 2009: Pharmaceutical Press, 2009.

ROY, L.; LIPERT, M. P.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Co-crystal Solubility and Thermodynamic Stability. In: Johan Wouters and Luc Que' re (Ed.); **RSC Drug Discovery Series**. v. 16, p.247, 2012. Royal Society of Chemistry.

RUMONDOR, A. C. F.; DHARESHWAR, S. S.; KESISOGLOU, F. Amorphous Solid Dispersions or Prodrugs: Complementary Strategies to Increase Drug Absorption. **Journal of Pharmaceutical Science**, p. 1–11, 2016.

SCHNEIDER, H.; SCHNEIDER, M. Polymorphs of Telmisartan. , 2002a.

SCHNEIDER, H.; SCHNEIDER, M. Polymorphs of telmisartan - US 6,358,986 B1. , 2002b.

SCHULTHEISS, N.; NEWMAN, A. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 6, p. 2951–2967, 2009.

SERAJUDDIN, A. T. M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 88, p. 1058–1066, 1999.

SHAH, N.; SANDHU, H.; CHOI, D. S.; CHOKSHI, H.; MALICK, A. W. (EDS.). **Amorphous solid dispersions**. New York, NY: Springer New York, 2014.

SHAN, N.; ZAWOROTKO, M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. **Drug discovery today**, v. 13, n. May, p. 440–446, 2008.

SIMASAKI, M.; YAMASHITA, K.; IAMANISHI, R.; et al. Pharmacokinetics of 14c-telmisartan. Absorption, distribution, and protein binding of 14c-telmisartan after a single oral administration to rats. **Drug metabolism pharmacokinetics**, v. 14, p. 425–431, 1999.

STEED, J. W. The role of co-crystals in pharmaceutical design. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 34, n. 3, p. 185–193, 2013.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Commentary Haste Makes Waste: The Interplay Between Dissolution and Precipitation of Supersaturating Formulations. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 6, 2015.

TAKÁCS-NOVÁK, K.; SZÓKE, V.; VÖLGYI, G.; et al. Biorelevant solubility of poorly soluble drugs: rivaroxaban, furosemide, papaverine and niflumic acid. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 83, p. 279–285, 2013. Elsevier B.V.

TAYLOR, L. S. Physical Stability and Crystallization Inhibition. In: A. Newman (Ed.); **Pharmaceutical amorphous solid dispersions**. p.504, 2015. Sons., John Wiley &.

TAYLOR, L. S.; ZHANG, G. G. Z. Physical chemistry of supersaturated solutions and implications for oral absorption. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 101, p. 122–142, 2016.

THAKURIA, R.; DELORI, A.; JONES, W.; et al. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, p. 101–125, 2013.

TRASI, N. S.; TAYLOR, L. S. Thermodynamics of Highly Supersaturated Aqueous Solutions of Poorly Water-Soluble Drugs - Impact of a Second Drug on the Solution Phase Behavior and Implications for Combination Products. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 8, p. 2583–2593, 2015.

USP. **The United States Pharmacopoeia**. 34th ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2011.

USP. Revision Bulletin - Telmisartan Tablets. **United States Pharmacopoeia**, p. 2–3, 2011.

VASCONCELOS, T.; MARQUES, S.; NEVES, J. DAS; SARMENTO, B. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 100, p. 85–101, 2016.

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

VO, C. L.-N.; PARK, C.; LEE, B.-J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 85, n. 3 Pt B, p. 799–813, 2013. Elsevier B.V.

WARREN, D. B.; BENAMEUR, H.; PORTER, C. J. H.; POUTON, C. W. Using polymeric precipitation inhibitors to improve the absorption of poorly water-soluble drugs: A mechanistic basis for utility. **Journal of Drug Targeting**, v. 18, n. 10, p. 704–731, 2010.

WEBSTER, G. K.; JACKSON, J. D.; BELL, R. G. **Poorly Soluble Drugs: Dissolution and Drug Release**. Pan Stanford Publishing, 2017.

WEGIEL, L. A.; MAUER, L. J.; EDGAR, K. J.; TAYLOR, L. S. Mid-infrared spectroscopy as a polymer selection tool for formulating amorphous solid dispersions. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, n. 2, p. 244–255, 2014.

WHELTON, P. K.; CAREY, R. M.; ARONOW, W. S.; et al. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 71, n. 6, p. 1269–1324, 2018.

WIENEN, W.; ENTZEROTH, M.; MEEL, J. C. A.; et al. A Review on Telmisartan: A Novel, Long-Acting Angiotensin II-Receptor Antagonist. **Cardiovascular Drug Reviews**, v. 18, n. 2, p. 127–154, 2000.

WILLIAMS, H. D.; TREVASKIS, N. L.; CHARMAN, S. A.; et al. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. **Pharmacological reviews**, v. 65, n. January, p. 315–499, 2013.

WOUTERS, J.; ROME, S.; QUERE, L. Monographs of most Frequent Co-Crystal Formers. **RSC Drug Discovery Series No. 16**, p. 338–382, 2012.

XUA, S.; DAI, W. G. Drug precipitation inhibitors in supersaturable formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 36–43, 2013.

YOSHIOKA, M.; HANCOCK, B. C.; ZOGRAFI, G. Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 83, n. 12, p. 1700–1705, 1994.

ZHANG, H.; SUN, L.; LIU, Z.; et al. pH-responsive vesicle-like particles based on inclusion complexes between cyclodextrins and methyl orange. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 358, n. 1–3, p. 115–121, 2010. Elsevier B.V.

ZHOU, D.; ZHANG, G. G. Z.; LAW, D.; GRANT, D. J. W.; SCHMITT, E. A. Physical stability of amorphous pharmaceuticals: Importance of configurational thermodynamic quantities and molecular mobility. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, n. 8, p. 1863–1872, 2002.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O presente estudo demonstrou a aplicação bem sucedida do método de cristalização por reação na obtenção do cocrystal de telmisartana e sacarina. A identificação da amostra da matéria prima da TEL (forma A, polimorfo mais estável), bem como do cocrystal obtido foram caracterizados com sucesso através do emprego das técnicas de DRXP, DSC e FTIR.

A determinação da estabilidade da TEL e do cocrystal (TELSAC) em solução foi acessada com sucesso através de estudos de dissolução cinéticos e termodinâmicos em pH de 1,2 e 6,5;

Os experimentos cinéticos e termodinâmicos realizados em pH 1,2 induziram a conversão de fase no decorrer do experimento. O surgimento de reflexões características do polimorfo B da TEL foi observado tanto para a TEL, quanto para o cocrystal após 30 e 60 min, respectivamente. Também foram observadas outras reflexões, as quais assemelham-se a forma C (solvatada), bem como outras reflexões não relatadas na literatura até o momento foram observadas. Em contrapartida, a TEL manteve-se estável em pH 6,5, estudos cinéticos e termodinâmicos, sem transição de fase e sem alteração do pH do meio no decorrer do experimento. O cocrystal TELSAC apresentou início de conversão de fase após 5 a 6 h de experimento, recristalizando-se na forma polimórfica mais estável da TEL (forma A), da qual o cocrystal é constituído juntamente com a sacarina. Uma vez que o TELSAC não apresentou conversão para outras formas cristalinas diferentes dos seus constituintes, esta faixa de pH foi selecionada para realização de estudos em meios biorrelevantes.

Levando em consideração que uma das principais características do cocrystal é a sua capacidade de modular o pH do meio e, conseqüentemente, a solubilidade do fármaco, o monitoramento do pH em ensaios de dissolução cinética e termodinâmica é altamente recomendável durante a fase de estudos de pré-formulação.

Para fármacos que apresentam polimorfismo conformacional, como a TEL, a avaliação da fase sólida na faixa de pH correspondente ao trato gastrointestinal em estudos de pré-formulação é de suma importância a fim de garantir a estabilidade e o sucesso de sistemas supersaturados de liberação de fármacos em solução. A estabilização de sistemas metaestáveis, como o caso do cocrystal de TELSAC, através do uso de agentes solubilizantes e/ou inibidores de precipitação, bem como o desenvolvimento de formulações são alternativas promissoras a fim de evitar ou reduzir as conversões de fase através da diminuição da vantagem da solubilidade do cocrystal.

Neste contexto, a estabilização da manutenção do estado metaestável induzido por SDDS, bem como a inibição de precipitação de sistemas amorfos (TELG) foram primeiramente avaliados por meio do emprego do polímero com propriedades inibidoras de precipitação HPMCAS em pequenas proporções no meio tampão fosfato pH 7,5. O polímero entérico derivado da celulose HPMCAS demonstrou ser capaz de manter o estado de supersaturação da TELG, sistema altamente energético em concentrações baixas (0,25 e 0,5%) em meio tampão fosfato pH 7,5 (PBpH7.5). Contudo, este comportamento não foi observado para o sistema de cocristais (não mostrado). Desta forma, o polímero HPMCAS foi selecionado como polímero inibidor de precipitação para o desenvolvimento de dispersões sólidas amorfas de TEL (ASD), SDDS obtidas por meio das técnica de moagem em moinho de bolas.

As diferentes formas do estado sólido (amorfo e ASD) demonstraram uma rápida dissolução do fármaco por meio de um notável "*spring*" e sustentaram o estado metaestável "*parachute*" por tempo fisiologicamente relevante (120-240 min) no meio de dissolução. Uma vez que o desempenho desses sistemas foi próspero em pH 7,5, o comportamento em meio biorrelevante simulado jejum foi avaliado (FaSSGF pH 1,6 e FaSSIF pH 6,5). Mesmo contendo baixa proporção de HPMCAS na formulação (25%), o fármaco apresentou um perfil de dissolução equivalente (*spring* e *parachute*) semelhante às outras formulações contendo 50 e 75% de polímero na composição (D2 e D3) em ambos os meios pH 7,5 e pH6,5. Consequentemente, todas as ASD apresentaram área sobre a curva (AUC) superior ao medicamento de referência Micardis[®] (MD) em ambos os meios. O emprego de HPMCAS desempenhou um papel fundamental na manutenção da supersaturação de todos os sistemas obtidos por meio do tecnica de moagem em moinho de bolas. Desta forma, o HPMCAS demonstrou ser um aditivo/carreador promissor para as DSA de TEL desenvolvidas. A formação dos SDDS presentes neste trabalho pode vir a aumentar a absorção oral de TEL *in vivo*. Como perspectivas futuras, tendo em vista os resultados obtidos, estudos *in vivo* são necessários para investigar a existência ou não de correlação *in vitro-in vivo* e, assim, propor a classificação da melhor formulação de SDDS obtida.

REFERENCIAS

- ABDOU, H. M. Dissolution, bioavailability and bioequivalence. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 16, n. 1, p. 185–186, 1990.
- AITIPAMULA, S.; BANERJEE, R.; BANSAL, A. K.; et al. Polymorphs, salts, and cocrystals: What's in a name? **Crystal Growth and Design**, v. 12, p. 2147–2152, 2012.
- AITIPAMULA, S.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. H. Polymorphism in cocrystals: a review and assessment of its significance. **CrystEngComm**, v. 16, p. 3451, 2014.
- AITIPAMULA, S.; WONG, A. B. H.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. H. Pharmaceutical cocrystals of ethenzamide: structural, solubility and dissolution studies. **CrystEngComm**, p. 8515–8524, 2012.
- ALMEIDA E SOUSA, L.; REUTZEL-EDENS, S. M.; STEPHENSON, G. A.; TAYLOR, L. S. Supersaturation Potential of Salt, Co-Crystal, and Amorphous Forms of a Model Weak Base. **Crystal Growth and Design**, v. 16, n. 2, p. 737–748, 2016.
- ALONZO, D. E.; GAO, Y.; ZHOU, D.; et al. Dissolution and precipitation behavior of amorphous solid dispersions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 8, p. 3316–3331, 2011.
- ALONZO, D. E.; ZHANG, G. G. Z.; ZHOU, D.; GAO, Y.; TAYLOR, L. S. Understanding the behavior of amorphous pharmaceutical systems during dissolution. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 4, p. 608–618, 2010.
- AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; CRISON J. R.; SHAH, V. P. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, p. 413–420, 1995.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014. , 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352782/Lista+de+medicamentos+similares+intercambiáveis/27d0f06c-5082-4a92-a667-08b4763a498f>>. .
- ASHLAND. **AquaSolve hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate - Physical and chemical properties handbook**. 2016.
- AUGUSTIJNS, P.; BREWSTER, M. E. Supersaturating drug delivery systems: fast is not necessarily good enough. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 1, p. 7–9, 2012.
- BABU, N. J.; NANGIA, A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 11, p. 887–895, 2011.
- BAGHEL, S.; CATHCART, H.; O'REILLY, N. J. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2527–2544, 2016.

BARZEGAR-JALALI, M.; VALIZADEH, H.; SHADBAD, M. S.; et al. Cogrounding as an approach to enhance dissolution rate of a poorly water-soluble drug (gliclazide). **Powder Technology**, v. 197, n. 3, p. 150–158, 2010. Elsevier B.V.

BAVISHI, D. D.; BORKHATARIA, C. H. Spring and parachute: How cocrystals enhance solubility. **Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials**, v. 62, p. 1–8, 2016.

BECKMANN, W. Mechanisms of Crystallization. **Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications**, p. 7–33, 2013.

BELLANTONE, R. A. Fundamentals of Amorphous Systems: Thermodynamic Aspects. In: N. Shah; H. Sandhu; D. S. Choi; H. Chokshi; A. W. Malick (Eds.); **Amorphous solid dispersions : theory and practice**. 1st ed., p.3–34, 2014.

BETHUNE, S. J.; HUANG, N.; JAYASANKAR, A.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Understanding and predicting the effect of cocrystal components and pH on cocrystal solubility. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 9, p. 3976–3988, 2009.

BEVERNAGE, J.; BROUWERS, J.; BREWSTER, M. E.; AUGUSTIJNS, P. Evaluation of gastrointestinal drug supersaturation and precipitation : Strategies and issues. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 25–35, 2013. Elsevier B.V.

BHARDWAJ, S.; LIPERT, M.; BAK, A. Mitigating Cocrystal Physical Stability Liabilities in Preclinical Formulations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 1, p. 31–38, 2017.

BOEHRINGER INGELHEIM; QUÍMICA FARMACÊUTICA. ANVISA. Bulário Eletrônico Micardis - Telmisartana. **2013**, 2013.

BORBA, P. A. A. P. A. A.; CAVALLERI, C.; RIEKES, M. K. M. K.; et al. Telmisartan : Quality Control , Purity and Solid State Characterization. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 33, n. 4, p. 557–566, 2014.

BORBÁS, E.; NAGY, Z. K.; NAGY, B.; et al. The effect of formulation additives on in vitro dissolution-absorption profile and in vivo bioavailability of telmisartan from brand and generic formulations. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 114, n. September 2017, p. 310–317, 2018. Elsevier.

BRITISH PHARMACOPOEIA. **Telmisartan monograph**. I e II ed. London: The Department of Health, 2012.

BROUWERS, J.; BREWSTER, M. E.; AUGUSTIJNS, P. Supersaturating Drug Delivery Systems : The Answer to Solubility-Limited Oral Bioavailability ? **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 8, p. 2549–2572, 2009.

CAO, F.; AMIDON, G. L.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; AMIDON, G. E. Mechanistic Analysis of Cocrystal Dissolution as a Function of pH and Micellar Solubilization. **Molecular Pharmaceutics**, p. acs.molpharmaceut.5b00862, 2016.

CAO, F.; AMIDON, G. L.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; AMIDON, G. E. Mechanistic Basis of Cocrystal Dissolution Advantage. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 1, p. 380–389, 2018. American Pharmacists Association.

CAVANAGH, K. L.; MAHESHWARI, C.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Understanding the Differences Between Cocrystal and Salt Aqueous Solubilities. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 1, p. 113–120, 2018. American Pharmacists Association.

CHADHA, R.; BHALLA, Y.; CHADHA, K.; KARAN, M. Chrysin cocrystals: Characterization and evaluation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 134, p. 361–371, 2016. Elsevier B.V.

CHADHA, R.; BHANDARI, S.; HANEEF, J.; KHULLAR, S.; MANDAL, S. Cocrystals of telmisartan: characterization, structure elucidation, in vivo and toxicity studies. **CrystEngComm**, v. 16, p. 8375–8389, 2014.

CHEN, Y. M.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Cocrystals Mitigate Negative Effects of High pH on Solubility and Dissolution of a Basic Drug. **Crystal Growth and Design**, v. 18, n. 3, p. 1358–1366, 2018.

CHILDS, S. L.; CHYALL, L. J.; DUNLAP, J. T.; et al. Crystal engineering approach to forming cocrystals of amine hydrochlorides with organic acids. Molecular complexes of fluoxetine hydrochloride with benzoic, succinic, and fumaric acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 2, p. 13335–13342, 2004.

CHILDS, S. L.; KANDI, P.; LINGIREDDY, S. R. Formulation of a Danazol Cocrystal with Controlled Supersaturation Plays an Essential Role in Improving Bioavailability. **Molecular Pharmaceutics**, , n. 10, p. 3112–3127, 2013.

CHILDS, S. L.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; REDDY, L. S.; et al. Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine. **CrystEngComm**, v. 10, n. 7, p. 856–864, 2008.

CROWLEY, K. J.; ZOGRAFI, G. Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates: assessment of amorphous phase formation and amorphous phase physical stability. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 91, p. 492–507, 2002.

CSD. The Cambridge Structural Database. , 2000.

CURATOLO, W.; NIGHTINGALE, J. A.; HERBIG, S. M. Utility of Hydroxypropylmethylcellulose Acetate Succinate (HPMCAS) for Initiation and Maintenance of Drug Supersaturation in the GI Milieu. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 6, p. 1419–1431, 2009.

DESTRO, M.; CAGNONI, F.; DOGNINI, G. P.; et al. Telmisartan: just an antihypertensive agent? A literature review. , v. 12, p. 2719–2735, 2011.

DINNEBIER, R. E.; SIEGER, P.; NAR, H.; SHANKLAND, K.; DAVID, W. I. Structural characterization of three crystalline modifications of telmisartan by single crystal and high-resolution X-ray powder diffraction. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 89, n. 11, p. 1465–1479, 2000.

DRESSMAN, J. B.; THELEN, K.; JANTRATID, E. Towards quantitative prediction of oral drug absorption. **Clinical Pharmacokinetics**, 2008.

DUGGIRALA, N. K.; PERRY, M. L.; ALMARSSON, Ö.; ZAWOROTKO, M. J. Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines. **Chem. Commun.**, v. 52, p. 640–655, 2016.

DUKECK, R.; SIEGER, P.; KARMWAR, P. Investigation and correlation of physical stability, dissolution behaviour and interaction parameter of amorphous solid dispersions of telmisartan: a drug development perspective. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 49, n. 4, p. 723–31, 2013. Elsevier B.V.

ELDER, D. P.; HOLM, R.; DIEGO, H. L. DE. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, p. 88–100, 2013.

FDA. Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals - Guidance for Industry. 2016.

FRANÇA, M. T.; NICOLAY, R. P.; RIEKES, M. K.; et al. Investigation of novel supersaturating drug delivery systems of chlorthalidone : The use of polymer-surfactant complex as an effective carrier in solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 111, n. June 2017, p. 142–152, 2018.

FRANK, K. J.; WESTEDT, U.; ROSENBLATT, K. M.; et al. What Is the Mechanism Behind Increased Permeation Rate of a Poorly Soluble Drug from Aqueous Dispersions of an Amorphous Solid Dispersion? **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 6, p. 1779–1786, 2014.

FRIESEN, D. T.; SHANKER, R.; CREW, M.; et al. Spray-Dried Dispersions : An Overview. **Molecular Pharmaceutics**, v. 5, n. 6, p. 1003–1019, 2008a.

FRIESEN, D. T.; SHANKER, R.; CREW, M.; et al. Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate-Based Spray-Dried Dispersions: An Overview. **Molecular Pharmaceutics**, v. 5, n. 6, p. 1003–1019, 2008b.

GALZERANO, D.; CAPOGROSSO, C.; MICHELE, S. DI; et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. **Vascular Health and Risk Management**, v. 6, p. 113–133, 2010.

GAO, P.; SHI, Y. Characterization of supersaturatable formulations for improved absorption of poorly soluble drugs. **The AAPS Journal**, v. 14, n. 4, p. 703–713, 2012.

GAO, Y.; GAO, J.; LIU, Z.; et al. Cofomer selection based on degradation pathway of drugs: A case study of adefovir dipivoxil-saccharin and adefovir dipivoxil-nicotinamide cocrystals. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 438, p. 327–335, 2012.

GOOD, D. J.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 9, p. 2252–2264, 2009.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **Manual of Pharmacology and Therapeutics**. 11 ed. ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2008.

GOSSE, P. A. A review of telmisartan in the treatment of hypertension: blood pressure control in the early morning hours. **Journal of Vascular Health and Risk Management**, v. 2, p. 195–201, 2006.

GOYAL, S.; ARORA, S.; MITTAL, R.; et al. Myocardial salvaging effect of telmisartan in experimental model of myocardial infarction. **European journal of pharmacology**, v. 619, n. 1–3, p. 75–84, 2009. Elsevier B.V.

GRASSI, G.; QUARTI-TREVANO, F.; MANCIA, G. Review: Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 9, p. 66–74, 2008.

GRECO, K.; BOGNER, R. Solution-Mediated Phase Transformation of Haloperidol Mesylate in the Presence of Sodium Lauryl Sulfate. , v. 12, n. 3, p. 909–916, 2011.

GROHGANZ, H.; LÖBMANN, K.; PRIEMEL, P.; et al. Amorphous drugs and dosage forms. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 23, n. 4, p. 403–408, 2013. Elsevier Masson SAS.

GROSSJOHANN, C.; SERRANO, D. R.; PALUCH, K. J.; et al. Polymorphism in Sulfadimidine/4-Aminosalicylic Acid Cocrystals: Solid-State Characterization and Physicochemical Properties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 4, p. 1385–1398, 2015.

GUZMÁN, H.; TAWA, M.; ZHANG, Z.; et al. Spring and parachute approach to designing solid celecoxib formulations having enhanced oral absorption. **The AAPS Journal**, v. 6, p. T2189, 2004.

HENS, B.; BROUWERS, J.; CORSETTI, M.; AUGUSTIJNS, P. Supersaturation and Precipitation of Posaconazole Upon Entry in the Upper Small Intestine in Humans. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2677–2684, 2016. Elsevier.

HENS, B.; CORSETTI, M.; BROUWERS, J.; AUGUSTIJNS, P. Gastrointestinal and Systemic Monitoring of Posaconazole in Humans After Fasted and Fed State Administration of a Solid Dispersion. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2904–2912, 2016.

HICKEY, M. B.; PETERSON, M. L.; SCOPPETTUOLO, L. A.; et al. Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67, p. 112–119, 2007.

HIGUCHI, T.; CONNORS, K. Phase solubility techniques. **Advances in analytical chemistry and instrumentation**, v. 4, p. 117–212, 1965.

HINOI, T.; Y. TOMOHIRO; S. KAJIWARA; et al. Telmisartan, an Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker, Improves Coronary Microcirculation and Insulin Resistance among Essential Hypertensive Patients without Left Ventricular Hypertrophy. **Hypertension Research**, v. 31, p. 615–622, 2008.

HUANG, L.-F.; TONG, W.-Q. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. **Advanced drug delivery reviews**, v. 56, n. 3, p. 321–34, 2004.

HUANG, N. C. **ENGINEERING COCRYSTAL SOLUBILITY AND STABILITY VIA IONIZATION AND MICELLAR SOLUBILIZATION**, 2011. The University of Michigan.

HUANG, Y.; DAI, W. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 4, p. 18–25, 2014.

JANSSENS, S.; MOOTER, G. VAN DEN. Review: physical chemistry of solid dispersions . **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 61, p. 1571–1586, 2009.

JANTRATID, E.; DRESSMAN, J. Simulating the Proximal Human Gastrointestinal Tract: An Update. **Dissolution Technologies**, , n. August, p. 21–25, 2009.

JAYASANKAR, A.; ROY, L.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. Transformation Pathways of Cocrystal Hydrates When Cofomer Modulates Water Activity. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 9, p. 3977–3985, 2010.

JERMAIN, S. V.; BROUGH, C.; WILLIAMS, R. O. Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly water-soluble drug delivery – An update. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, n. 1–2, p. 379–392, 2018. Elsevier.

JUNG, M. S.; KIM, J. S.; KIM, M. S.; et al. Bioavailability of indomethacin-saccharin cocrystals. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 62, p. 1560–1568, 2010.

KAKUTA, H.; SUDOH, K.; SASAMATA, M.; YAMAGISHI, S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. **International Journal of Clinical Pharmacology**, v. 25, p. 41–46, 2005.

KALE, D. P.; ZODE, S. S.; BANSAL, A. K. Challenges in Translational Development of Pharmaceutical Cocrystals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 1–14, 2016.

KANAUJIA, P.; POOVIZHI, P.; NG, W. K.; TAN, R. B. H. Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs. **Powder Technology**, v. 285, p. 2–15, 2015.

KNOPP, M. M.; CHOURAK, N.; KHAN, F.; et al. Effect of polymer type and drug dose on the in vitro and in vivo behavior of amorphous solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 105, p. 106–114, 2016.

KUMINEK, G.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; SIEDLER, S.; ROCHA H. V. A, CUFFINI, S. L.; CARDOSO, S. G. How cocrystals of weakly basic drugs and acidic cofomers might modulate solubility and stability. **Chemical Communications**, v. 52, n. 34, p. 5832–5835, 2016.

KUMINEK, G.; CAO, F.; BAHIA DE OLIVEIRA DA ROCHA, A.; GONÇALVES CARDOSO, S.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 101, p. 143–166, 2016.

LAAD, P.; SHETE, G.; MODI, S. R.; BANSAL, A. K. Differential surface properties of commercial crystalline telmisartan samples. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, p. 109–116, 2013.

LAITINEN, R.; LOBMANN, K.; STRACHAN, C. J.; et al. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. **International journal of pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 65–79, 2013. Elsevier B.V.

LEMKE, THOMAS L, WILLIAMS, DA. A. **Foye's Principles of Medicinal Chemistry Seventh Edition**. 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.

LI, N.; TAYLOR, L. S. Tailoring supersaturation from amorphous solid dispersions. **Journal of Controlled Release**, v. 279, p. 114–125, 2018. Elsevier.

LIM, R. T. Y.; NG, W. K.; TAN, R. B. H. Dissolution enhancement of indomethacin via amorphization using co-milling and supercritical co-precipitation processing. **Powder Technology**, v. 240, p. 79–87, 2013. Elsevier B.V.

LIN, S.-Y.; HSU, C.-H.; SHEU, M.-T. Curve-fitting FTIR studies of loratadine and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex induced by co-grinding process. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 53, n. 3, p. 799–803, 2010.

LIPERT, M. P.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Cocrystal Transition Points: Role of Cocrystal Solubility, Drug Solubility, and Solubilizing Agents. **Molecular Pharmaceutics**, v. 12, n. 10, p. 3535–3546, 2015.

LÖBENBERG, R.; AMIDON, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 2000.

LOHANI, S.; COOPER, H.; JIN, X.; et al. Physicochemical properties, form, and formulation selection strategy for a biopharmaceutical classification system class II preclinical drug candidate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 10, p. 3007–3021, 2014.

LU, Z.; YANG, Y.; COVINGTON, R.-A.; et al. Supersaturated controlled release matrix using amorphous dispersions of glipizide. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 511, n. 2, p. 957–968, 2016.

MACHADO, T. C.; GELAIN, A. B.; ROSA, J.; CARDOSO, S. G.; CAON, T. Cocrystallization as a novel approach to enhance the transdermal administration of meloxicam. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 123, p. 184–190, 2018.

MARTINDALE, S. S. C. The Complete Drug Reference. Thomson Reuters Micromedex®2.0 (Healthcare Series). , 2013.

MICARDIS. Telmisartana. Itapecerica da Serra: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica. , 2013. Bula de medicamento.

MILLER, J. M.; BEIG, A.; CARR, R. A.; SPENCE, J. K.; DAHAN, A. A win-win solution in oral delivery of lipophilic drugs: supersaturation via amorphous solid dispersions increases apparent solubility without sacrifice of intestinal membrane permeability. **Molecular Pharmaceutics**, v. 9, n. 7, p. 2009–2016, 2012.

MUNSON, E. J. Analytical Techniques in Solid-state Characterization. **Developing Solid Oral Dosage Forms Theory and**. p.61–74, 2009.

NAKATANI, M.; TAKESHI, S.; OHKI, T.; KENZO, T. Solid telmisartan pharmaceutical formulations - United States Patent US 8,980,870 B2. , 2015.

NAKATANI, M.; TAKESHI, S.; OHKI, T.; TOYOSHIMA, K. Solid Telmisartan pharmaceutical formulations United States Patent US 2004/0110813 A1. , 2004.

NEHM, S. J.; RODRIGUEZ-SPONG, B.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. Phase solubility diagrams of cocrystals are explained by solubility product and solution complexation. **Crystal Growth and Design**, v. 6, n. 2, p. 592–600, 2006.

NEWMAN, A. (PHARMACEUTICAL SCIENTIST). **Pharmaceutical amorphous solid dispersions**. Wiley, 2015.

PADRELA, L.; RODRIGUES, M. A.; TIAGO, J.; et al. Tuning physicochemical properties of theophylline by cocrystallization using the supercritical fluid enhanced atomization technique. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 86, p. 129–136, 2014.

PARK, J.; CHO, W.; CHA, K.-H.; et al. Solubilization of the poorly water soluble drug, telmisartan, using supercritical anti-solvent (SAS) process. **International journal of pharmaceutics**, v. 441, n. 1–2, p. 50–5, 2013. Elsevier B.V.

PARK, J.; PARK, H. J.; CHO, W.; et al. Comparative study of telmisartan tablets prepared via the wet granulation method and PritorTM prepared using the spray-drying method. **Archives of Pharmacal Research**, v. 34, n. 3, p. 463–468, 2011.

PINTO, J. M. O.; LEÃO, A. F.; RIEKES, M. K.; FRANÇA, M. T.; STULZER, H. K. HPMCAS as an effective precipitation inhibitor in amorphous solid dispersions of the poorly soluble drug candesartan cilexetil. **Carbohydrate Polymers**, v. 184, n. December 2017, p. 199–206, 2018.

QIAO, N.; LI, M.; SCHLINDWEIN, W.; et al. Pharmaceutical cocrystals: An overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 419, p. 1–11, 2011.

QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G. G.; YU, L.; MANTRI, R. V. **Developing solid oral dosage forms**. Academic Press, 2017.

RAMOS, J. J. M.; DIOGO, H. P. Thermal behavior and molecular mobility in the glassy state of three anti-hypertensive pharmaceutical ingredients. **RSC Advances**, v. 7, p. 10831–10840, 2017.

RAO, V. M.; SANGHVI, R.; ZHU, H. (JIM). Solubility of Pharmaceutical Solids. In: Y. Qiu; Y. Chen; G. G. Z. Zhang (Eds.); **Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical Theory and Practice**. p.3–24, 2009. New York: Academic Press.

ROCHA, A. B. O.; KUMINEK, G.; MACHADO, T. C.; et al. Cocrystals: uma estratégia promissora na área farmacêutica. **Química Nova**, v. X, n. 00, p. 1–14, 2016.

RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; NEHM, S. J.; SEEFELDT, K. F.; PAGAN-TORRES, Y.; FALKIEWICZ, C. J. Reaction Crystallization of Pharmaceutical Molecular Complexes. **Molecular pharmaceutics**, v. 3, p. 362–367, 2006.

RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; MURPHY, D. Significance of controlling crystallization mechanisms and kinetics in pharmaceutical systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 7, p. 651–660, 1999.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. G.; QUINN, M. E. (EDS.). **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6th ed. 2009: Pharmaceutical Press, 2009.

ROY, L.; LIPERT, M. P.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Co-crystal Solubility and Thermodynamic Stability. In: Johan Wouters and Luc Que' re (Ed.); **RSC Drug Discovery Series**. v. 16, p.247, 2012. Royal Society of Chemistry.

RUMONDOR, A. C. F.; DHARESHWAR, S. S.; KESISOGLOU, F. Amorphous Solid Dispersions or Prodrugs: Complementary Strategies to Increase Drug Absorption. **Journal of Pharmaceutical Science**, p. 1–11, 2016.

SCHNEIDER, H.; SCHNEIDER, M. Polymorphs of Telmisartan. , 2002a.

SCHNEIDER, H.; SCHNEIDER, M. Polymorphs of telmisartan - US 6,358,986 B1. , 2002b.

SCHULTHEISS, N.; NEWMAN, A. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 6, p. 2951–2967, 2009.

SERAJUDDIN, A. T. M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 88, p. 1058–1066, 1999.

SHAH, N.; SANDHU, H.; CHOI, D. S.; CHOKSHI, H.; MALICK, A. W. (EDS.). **Amorphous solid dispersions**. New York, NY: Springer New York, 2014.

SHAN, N.; ZAWOROTKO, M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. **Drug discovery today**, v. 13, n. May, p. 440–446, 2008.

SIMASAKI, M.; YAMASHITA, K.; IAMANISHI, R.; et al. Pharmacokinetics of 14c-telmisartan. Absorption, distribution, and protein binding of 14c-telmisartan after a single oral administration to rats. **Drug metabolism pharmacokinetics**, v. 14, p. 425–431, 1999.

STEED, J. W. The role of co-crystals in pharmaceutical design. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 34, n. 3, p. 185–193, 2013.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Commentary Haste Makes Waste: The Interplay Between Dissolution and Precipitation of Supersaturating Formulations. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 6, 2015.

TAKÁCS-NOVÁK, K.; SZŐKE, V.; VÖLGYI, G.; et al. Biorelevant solubility of poorly soluble drugs: rivaroxaban, furosemide, papaverine and niflumic acid. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 83, p. 279–285, 2013. Elsevier B.V.

TAYLOR, L. S. Physical Stability and Crystallization Inhibition. In: A. Newman (Ed.); **Pharmaceutical amorphous solid dispersions**. p.504, 2015. Sons., John Wiley &.

TAYLOR, L. S.; ZHANG, G. G. Z. Physical chemistry of supersaturated solutions and implications for oral absorption. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 101, p. 122–142, 2016.

THAKURIA, R.; DELORI, A.; JONES, W.; et al. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, p. 101–125, 2013.

TRASI, N. S.; TAYLOR, L. S. Thermodynamics of Highly Supersaturated Aqueous Solutions of Poorly Water-Soluble Drugs - Impact of a Second Drug on the Solution Phase Behavior and Implications for Combination Products. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 8, p. 2583–2593, 2015.

USP. **The United States Pharmacopoeia**. 34th ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2011.

USP. Revision Bulletin - Telmisartan Tablets. **United States Pharmacopoeia**, p. 2–3, 2011.

VASCONCELOS, T.; MARQUES, S.; NEVES, J. DAS; SARMENTO, B. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 100, p. 85–101, 2016.

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

VO, C. L.-N.; PARK, C.; LEE, B.-J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 85, n. 3 Pt B, p. 799–813, 2013. Elsevier B.V.

WARREN, D. B.; BENAMEUR, H.; PORTER, C. J. H.; POUTON, C. W. Using polymeric precipitation inhibitors to improve the absorption of poorly water-soluble drugs: A mechanistic basis for utility. **Journal of Drug Targeting**, v. 18, n. 10, p. 704–731, 2010.

WEBSTER, G. K.; JACKSON, J. D.; BELL, R. G. **Poorly Soluble Drugs: Dissolution and Drug Release**. Pan Stanford Publishing, 2017.

WEGIEL, L. A.; MAUER, L. J.; EDGAR, K. J.; TAYLOR, L. S. Mid-infrared spectroscopy as a polymer selection tool for formulating amorphous solid dispersions. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, n. 2, p. 244–255, 2014.

WHELTON, P. K.; CAREY, R. M.; ARONOW, W. S.; et al. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 71, n. 6, p. 1269–1324, 2018.

WIENEN, W.; ENTZEROTH, M.; MEEL, J. C. A.; et al. A Review on Telmisartan: A Novel, Long-Acting Angiotensin II-Receptor Antagonist. **Cardiovascular Drug Reviews**, v. 18, n. 2, p. 127–154, 2000.

WILLIAMS, H. D.; TREVASKIS, N. L.; CHARMAN, S. A.; et al. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. **Pharmacological reviews**, v. 65, n. January, p. 315–499, 2013.

WOUTERS, J.; ROME, S.; QUERE, L. Monographs of most Frequent Co-Crystal Formers. **RSC Drug Discovery Series No. 16**, p. 338–382, 2012.

XUA, S.; DAI, W. G. Drug precipitation inhibitors in supersaturable formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 36–43, 2013.

YOSHIOKA, M.; HANCOCK, B. C.; ZOGRAFI, G. Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 83, n. 12, p. 1700–1705, 1994.

ZHANG, H.; SUN, L.; LIU, Z.; et al. pH-responsive vesicle-like particles based on inclusion complexes between cyclodextrins and methyl orange. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 358, n. 1–3, p. 115–121, 2010. Elsevier B.V.

ZHOU, D.; ZHANG, G. G. Z.; LAW, D.; GRANT, D. J. W.; SCHMITT, E. A. Physical stability of amorphous pharmaceuticals: Importance of configurational thermodynamic quantities and molecular mobility. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, n. 8, p. 1863–1872, 2002.