

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA**

Ana Luiza Marin Bortoluzzi Limberger

**ESTUDO DO POLIMORFISMO EM DIFERENTES FÁRMACOS
DE INTERESSE PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA:
CIMETIDINA, MEBENDAZOL E PARACETAMOL**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – como requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Elenara Lemos Senna.

Florianópolis

2011

Ana Luiza Marin Bortoluzzi Limberger

**ESTUDO DO POLIMORFISMO EM DIFERENTES FÁRMACOS
DE INTERESSE PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA:
CIMETIDINA, MEBENDAZOL E PARACETAMOL**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis 10 de outubro de 2011.

Prof. Dr. Jamil Assreuy
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Elenara Lemos Senna,
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Paulo Renato de Oliveira
Universidade Federal de Santa Catarina

Gecioni Loch Neckel
Universidade Federal de Santa Catarina

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais Valdir e Leci
Bortoluzzi, ao meu irmão
Francisco e ao meu esposo
Maximiliano, os amores de minha
vida.*

AGRADECIMENTO

À Deus, por tudo que conquistei até agora, por me manter firme e por ter me permitido a realização deste trabalho;

À minha família Leci, Valdir e Francisco, pelo apoio, confiança e amor, nos quase dois anos de estrada para realização deste sonho, sem o apoio e amor de vocês não estaria aqui;

Ao meu esposo, Maximiliano, pela compreensão, carinho e amor, nos momentos que estive ausente em função dos trabalhos desta dissertação;

À minha orientadora, Prof. Dra. Elenara Lemos Senna, pela confiança e dedicação na execução deste trabalho, sem sua ajuda isto não seria possível;

À Coordenação do Mestrado, pela confiança e pelo espírito entusiasta que não me fizeram pensar em desistir;

À todos os docentes do curso por acreditarem neste projeto;

À todos meus amigos que sempre me incentivaram para concretização deste sonho;

Aos meus colegas de pós-graduação que sempre motivaram para a conclusão deste trabalho;

*O Senhor é meu pastor, nada me faltará.
Em verdes prados ele me faz repousar.
Conduz-me junto às águas refrescantes,
restaura as forças de minha alma.
Pelos caminhos retos ele me leva,
por amor do seu nome.
Ainda que eu atravesse o vale escuro,
nada temerei, pois estais comigo.*

(Salmo 22)

RESUMO

É sabido que os sólidos farmacêuticos podem existir em mais de uma forma sólida, as quais podem exibir diferentes propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas como solubilidade, velocidade de dissolução e biodisponibilidade, além de conduzir a sérios problemas no processo de produção dos medicamentos. Várias técnicas de análise podem ser usadas para este fim, incluindo difração de raios-x, microscopia eletrônica, técnicas calorimétricas e técnicas espectroscópicas. Este trabalho tem como objetivo estudar o polimorfismo de três diferentes fármacos, mebendazol, cimetidina e paracetamol e suas consequências para a indústria farmacêutica. A pesquisa bibliográfica foi realizada em bases eletrônicas de dados bibliográficos e bibliotecas eletrônicas de periódicos, nesse último caso o portal da CAPES, usando as palavras chaves *polymorphism*, *solid state*, *crystal*, bem como o cruzamento das mesmas com *cimetidine*, *mebendazole* e *paracetamol*. Esta revisão descreve as técnicas de caracterização que permitem identificar os diferentes polimorfos destes três fármacos, além de discutir os aspectos encontrados na literatura relacionados aos medicamentos.

Palavras-chaves: Polimorfismo, paracetamol, cimetidina, mebendazol, técnicas de detecção, caracterização de polimorfos.

STUDY OF THE POLYMORPHISM OF DIFFERENT DRUGS: CIMETIDINE, MEBENDAZOLE E PARACETAMOL

ABSTRACT

It is well known that many pharmaceutical solids can exist in more than one solid form, which can exhibit different physicochemical and biopharmaceutical properties as solubility, dissolution rate and bioavailability, besides to produce a great impact on the solid dosage form manufacturing. Various analysis techniques can be used for this purpose, including x-ray diffraction, electron microscopy, calorimetric and spectroscopic techniques. The aim of this work is to evaluate the polymorphism of three different drugs, mebendazole, paracetamol and cimetidine, as well as its consequences for the pharmaceutical industry. The literature search was conducted in electronic databases of publications and electronic libraries of periodicals in the latter case the CAPES portal, using the key words polymorphism, solid state, crystal, and the intersection thereof with cimetidine, mebendazole and paracetamol. This review describes the main techniques currently used to identify the polymorphs of these three drugs, and discusses the aspects of the literature related to these three drugs.

Keywords: Polymorphism, paracetamol, cimetidine, mebendazole, detection techniques, characterization of polymorphs.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Propriedades que variam de acordo com a forma polimórfica	33
Tabela 2. Técnicas analíticas para caracterização de polimorfos	34
Tabela 3. Sistema de Classificação Biofarmacêutica	45
Tabela 4. Métodos de obtenção dos polimorfos da cimetidina	46
Tabela 5. Comparação dos dados publicados sobre as propriedades físico-químicas dos polimorfos da Cimetidina.....	47
Tabela 6. Bandas de absorção mais representativas dos polimorfos da cimetidina, detectadas por FT-IR	49
Tabela 7. Espectros de infravermelho mais significativos das formas monohidratadas M1, M2 e M3.....	51
Tabela 8. Características do cristal e perfil de fusão de cinco polimorfos da cimetidina	52
Tabela 9. Propriedades físico-químicas e espectrais das três formas polimórficas do mebendazol	65
Tabela 10. Principais comprimentos de onda das bandas vibracionais das formas A e C, por FT-IR e FT-Raman.....	68
Tabela 11. Regiões onde foram encontradas diferenças nos espectros de DRIFTS dos três polimorfos do mebendazol	70
Tabela 12. Regiões onde foram encontradas diferenças nos espectros de DRIFTS do polimorfo C do mebendazol em comparação com comprimidos de Vermox®.....	70
Tabela 13 Picos característicos freqüentes para diferenciação dos polimorfos do paracetamol.....	83
Tabela 14. Informações termodinâmicas dos polimorfos do paracetamol	86
Tabela 15. Principais picos das formas I e II por difração de raios-x de pó.....	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema das diferenças no arranjo molecular dos compostos no estado sólido.....	31
Figura 2. Formas polimórficas I e II do ritonavir.....	32
Figura 3. Espectros de infravermelho de dois polimorfos da nabumetona. A mudança no radical carbonila entre as duas formas é um indicativo de diferenças na interação molecular	36
Figura 4. Sobreposição de quatro polimorfos da carbamazepina pela técnica de DSC. Estes polimorfos são facilmente distinguidos por esse método. As curvas indicam forma II, III e IV transformada em I após aquecimento	39
Figura 5. Comparação de quatro polimorfos da carbamazepina por PXRD.....	41
Figura 6. Estrutura química da cimetidina	44
Figura 7. (A) Estrutura química e sistema numérico da cimetidina. Conformações moleculares dos polimorfos da cimetidina, determinadas pela técnica de difração de raios-x.	46
Figura 8. Espectro de absorção no infravermelho dos polimorfos de cimetidina. (a) polimorfo A, (b) polimorfo B, (c) polimorfo C e (d) polimorfo D.....	49
Figura 9. Espectros de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) dos polimorfos A e C da cimetidina.....	50
Figura 10. Espectro de infravermelho dos polimorfos M1 M2 e M3..	51
Figura 11. Termogramas dos polimorfos A e D da cimetidina, obtidos após análise por DSC, com taxa de aquecimento de 5 K/min	52
Figura 12. Termograma da forma M1 da cimetidina. Picos endotérmicos a 73,6°C, (evaporação da água) e a 139,8°C (fusão); taxa de aquecimento de 5 K/min.....	53
Figura 13. Modelos de difração de raios-x de pó de quatro formas cristalinas da cimetidina. As formas A, B e D são anidras e a forma C é monohidratada.....	54
Figura 14. Modelos de difração de raios-X das formas polimórficas A e C da cimetidina	55
Figura 15. Modelo de Difração de raios-X de pó de polimorfos da cimetidina (a) Forma A, (b) Forma monohidratada	55
Figura 16. Micrografias obtidas por MEV do (a) polimorfo A e (c) uma forma monohidratada, e de (b e d) duas formas amorfas	56
Figura 17. Imagens topográficas de 10 µm x 10 µm do (a) polimorfo A, (c) polimorfo B e (e) mistura de A e B (50:50) e suas correspondentes imagens de fase (figuras b, d e f)	57

Figura 18. Curvas de amplitude e fase <i>versus</i> distâncias obtidas após análise dos polimorfos A e B e das regiões escuras e claras da mistura 50:50	58
Figura 19. Perfis de dissolução de quatro formas cristalinas da cimetidina.....	60
Figura 20. Estrutura química do mebendazol	61
Figura 21. (a) Estrutura dos cristais dos polimorfos A, B e C do mebendazol. (b) Hábitos cristalinos: Hábito piramidal quadrado planar A; Forma prismática B; Forma pseudo-hexagonal C	64
Figura 22. Estrutura do mebendazol mostrando as ligações de interesse na espectroscopia no infravermelho.....	65
Figura 23. Espectros de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) dos polimorfos A, B e C do mebendazol.....	66
Figura 24. Espectros FT-IR dos polimorfos A e C do mebendazol.....	67
Figura 25. Espectros FT-Raman formas A e C do mebendazol.....	67
Figura 26. Comparação dos espectros FT-Raman dos polimorfos do mebendazol em comprimidos comerciais	68
Figura 27. Comparação dos espectros de infravermelho próximo dos polimorfos do mebendazol em comprimidos comerciais.....	69
Figura 28. Espectros dos três polimorfos do mebendazol por espectroscopia de absorção no infravermelho por reflectância difusa com transformada de Fourier em discos de KBr (DRIFTS)	69
Figura 29. Termogramas de DSC dos três polimorfos do mebendazol.....	71
Figura 30. Padrões de XRPD dos três polimorfos do mebendazol e seus picos característicos	72
Figura 31. Padrão da forma C do mebendazol por difração de raios-x de pó com variação de temperatura (VTXRPD), caracterizando mudanças específicas do cristal	74
Figura 32. Perfil de dissolução dos polimorfos do mebendazol em HCl 0,1 M e HCl 0,1M com 1% de LSS	75
Figura 33. Efeito da adição de LSS 1% no meio de dissolução dos três polimorfos do mebendazol após 120 minutos.....	76
Figura 34. Perfil de dissolução dos diferentes polimorfos do mebendazol pelo método USP modificado.	77
Figura 35. Estrutura química do paracetamol	78
Figura 36. Micrografia obtida por microscopia eletrônica de varredura demonstrando os hábitos cristalinos dos polimorfos do paracetamol: (a) forma I, monoclinica; (b) forma II, ortorrômbica	81
Figura 37. Arquiteturas de empacotamento dos polimorfos do paracetamol obtidas com base nos dados de difração de raios-X. (a) forma I, (b) forma II.....	82

Figura 38 Espectro na região de 1200 e 1260 cm^{-1} demonstrando as diferenças entre os três polimorfos do paracetamol	83
Figura 39. Termogramas por DSC das formas polimórficas I (a) e forma II (b)	85
Figura 40. Micrografias das três formas polimórficas do paracetamol obtidas por microscopia com estágio à quente	86
Figura 41. Modelos de difração de raios-x de pó das formas polimórficas forma I (a) e forma II (b)	88
Figura 42. Compressibilidade de quatro amostras de paracetamol. A resistência à tração do comprimido é citada em função da pressão máxima do perfurador superior.	89
Figura 43. Compressibilidade das amostras de paracetamol. Porosidade dos comprimidos (A), Porosidade mínima durante a compressão (B), e (C) recuperação de elasticidade	90

LISTA DE ABREVEATURAS

DRIFTS – Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectrometry
DSC – Differential Scanning Calorimetry
DXR – Difração de Raios-x
FT-IR – Fourier Transform Infrared Spectroscopy
FT-NIR – Fourier Transform Near Infrared Spectroscopy
FT-Raman – Fourier Transform Raman Spectroscopy
HSM – Hot Stage Microscopy
ICH – International Conference on Harmonisation
IR – Infrared Spectroscopy
LSS – Lauril Sulfato de Sódio
MBZ – Mebendazol
MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura
MIR – Medium Infrared Spectroscopy
NIR – Near Infrared Spectroscopy
PXRD – Powder X-Ray Diffraction
SSNMR – Solid State Nuclear Magnetic Resonance
SUS – Sistema Único de Saúde
TBZ – Tiabendazol
TGA – Thermogravimetric Analysis
USP – United States Pharmacopeia

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	25
II. OBJETIVOS	28
OBJETIVO GERAL	28
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
III. METODOLOGIA	29
IV. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	30
1 DEFINIÇÕES	30
2 IMPACTOS DO POLIMORFISMO NA ÁREA FARMACÊUTICA	31
3 TÉCNICAS PARA CARACTERIZAÇÃO DE POLIMORFOS	34
3.1 TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS	35
3.2 TÉCNICAS TERMOANALÍTICAS	38
3.3 TÉCNICAS DE MICROSCOPIA	39
3.4 RESSONÂNCIA MAGÉTICA NUCLEAR	40
3.5 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X	40
4.1 CIMETIDINA	43
4.1.1 Características gerais	43
4.1.2 Propriedades farmacocinéticas e biofarmacêuticas	44
4.1.3 Polimorfismo da cimetidina e suas conseqüências para a indústria farmacêutica	45
4.1.3.1 Aspectos gerais e obtenção	45
4.1.3.2 Caracterização dos polimorfos	48
4.1.3.2.1 <i>Espectroscopia de absorção no infravermelho</i>	48
4.1.3.2.2 <i>Propriedades térmicas</i>	51
4.1.3.2.3 <i>Difração de Raios-X</i>	53
4.1.3.2.4 <i>Técnicas microscópicas</i>	55
4.1.3.3 Conseqüências do polimorfismo da cimetidina para a indústria farmacêutica	58
5.1 MEBENDAZOL	61
5.1.1 Características estruturais e físico-químicas	61
5.1.2 Propriedades farmacocinéticas e terapêuticas	61
5.1.3 Polimorfismo do mebendazol e suas conseqüências para a indústria farmacêutica	63
5.1.3.1 Aspectos gerais e obtenção	63
5.1.3.2 Caracterização dos polimorfos	64
5.1.3.2.1 <i>Espectroscopia de absorção no infravermelho</i>	65
5.1.3.2.2 <i>Propriedades térmicas</i>	70
5.1.3.2.3 <i>Difração de Raios-X (DRX)</i>	71

5.1.3.3 Conseqüências do polimorfismo do mebendazol para a indústria farmacêutica.....	73
6.1 PARACETAMOL.....	78
6.1.1 Características estruturais e físico-químicas	78
6.1.2 Propriedades farmacocinéticas e terapêuticas	78
6.1.3 Polimorfismo do paracetamol e suas conseqüências para a indústria farmacêutica.....	80
6.1.3.1 Aspectos gerais	80
6.1.3.2 Caracterização dos polimorfos	82
6.1.3.2.1 <i>Espectroscopia de absorção no infravermelho.....</i>	<i>82</i>
6.1.3.2.2 <i>Propriedades térmicas</i>	<i>84</i>
6.1.3.2.3 <i>Difração de Raios-X de pó.....</i>	<i>87</i>
6.1.3.3 Conseqüências do polimorfismo do paracetamol para a indústria farmacêutica.....	88
V. DISCUSSAO GERAL.....	91
VI. CONCLUSÃO.....	95
VII. REFEÊRNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	96

I. INTRODUÇÃO

Para o sucesso no desenvolvimento de um medicamento é imprescindível o profundo conhecimento das propriedades físicas dos ingredientes farmacêuticos. É sabido que os sólidos farmacêuticos podem existir em mais de uma forma sólida; o sólido pode ser amorfo, ou seja, não apresentar ordem estrutural no estado normal, ou cristalino, o qual exibe forma e estrutura bem definida (BUGAY, 2000). A maioria dos compostos orgânicos e inorgânicos de relevância farmacêutica existe em uma ou mais formas cristalinas, as quais surgem quando esses compostos cristalizam em diferentes tipos de empacotamento e/ou diferentes conformações (VIPAGUNTA, BRITAIN, GRANT, 2001). Esse fenômeno é denominado polimorfismo. O pseudopolimorfismo, por outro lado, é o termo utilizado para designar formas cristalinas em que moléculas do solvente fazem parte da estrutura do cristal (SINGHAL, CURATOLO, 2003; BRITAIN, 2010). Tais modificações na estrutura do cristal resultam em sólidos que apresentam diferentes propriedades físico-químicas incluindo, ponto de fusão e entalpia de fusão, solubilidade, velocidade de dissolução, índice de refração, densidade, dureza, compressibilidade e cor (GIRON, 1995; BOTTOM, 1999; FLORENCE, ATTWOOD, 2003).

Desde a metade do século dezoito é conhecido que muitas substâncias podem ser obtidas em mais de uma forma cristalina, mas o assunto do polimorfismo somente recebeu atenção acadêmica e industrial a partir dos relatos pioneiros de Aguiar e colaboradores, que evidenciaram o efeito do polimorfismo sobre a dissolução e biodisponibilidade do palmitato de cloranfenicol (SAIFEE *et al.*, 2009; SINGHAL, CURATOLO, 2003), um dos primeiros fármacos a apresentar problemas de segurança e qualidade relacionados a esse fenômeno. Relatos descrevem a ocorrência de transição polimórfica durante o processo de fabricação, em que o polimorfo B, uma forma metastável mas ativa desse fármaco, se transformou no polimorfo A, que é terapêuticamente ineficaz. Por ser uma reação que ocorre com liberação de calor, sua transformação foi irreversível e resultou na perda de atividade do medicamento (CSAKURDA-HARMATHY, THEGE, 1997).

Mais de 90% dos medicamentos utilizados em formas sólidas, como comprimidos, aerossóis, cápsulas, suspensões e supositórios contêm o fármaco particulado e, em geral, na forma cristalina (SHEKUNOV, YORK, 2000). Enquanto as diferenças nas propriedades físicas dos polimorfos exercem um grande efeito no processamento de substâncias de interesse terapêutico, as diferenças na solubilidade

podem ter implicações importantes na dissolução e absorção do fármaco a partir da forma farmacêutica. Entretanto, deve-se enfatizar que para substâncias de elevada solubilidade aquosa, o polimorfismo não exerce um efeito significativo sobre a biodisponibilidade e bioequivalência das formas farmacêuticas. Isto pode ser crítico somente em se tratando de substâncias de baixa solubilidade aquosa. Por outro lado, o polimorfismo presente nas substâncias altamente solúveis em água pode afetar significativamente as etapas de produção das formas farmacêuticas sólidas (VIPPAGUNTA, BRITAIN, GRANT, 2001).

Como os polimorfos originam-se de diferentes arranjos das moléculas ou íons no retículo cristalino, eles apresentam também diferentes energias de interação no estado sólido. Sob um dado conjunto de condições, a forma polimórfica de menor energia é a mais estável e as outras formas tendem a se transformar nela. Essas transformações entre as formas polimórficas podem causar problemas de formulação. Um exemplo é a mudança no tamanho dos cristais nas suspensões que pode, eventualmente, levar a alterações na velocidade de sedimentação das partículas (FLORENCE, ATTWOOD, 2003).

A possibilidade de ocorrer transformações morfológicas do cristal do fármaco formando outras formas deve ser levada em consideração pelo fabricante do medicamento. É importante notar que estas transformações podem ser de velocidades variáveis, ou seja, pode levar horas ou anos para se concretizar durante o armazenamento do medicamento e, conseqüentemente, prejudicar a qualidade do produto a ser dispensado, mesmo esse estando dentro do seu prazo de validade (GIRON, 1995). Por outro lado, dependendo das características das substâncias isoladas, dos adjuvantes empregados nas formulações e do método de fabricação empregado, alterações no estado sólido das substâncias ativas podem ocorrer durante a fabricação dos medicamentos. Estas alterações algumas vezes resultam em mudanças indesejáveis na qualidade e desempenho do produto final. Isto faz com que seja indispensável o profundo conhecimento das propriedades físico-químicas dos fármacos e excipientes. Exemplos de etapas da produção de formas farmacêuticas sólidas que podem induzir a transições polimórficas incluem: redução do tamanho de partícula, granulação, secagem, compressão, revestimento, entre outras (ZHANG *et al.*, 2004).

No Brasil, os medicamentos genéricos e os medicamentos similares, no momento do registro ou na renovação (pós-registro), ficaram obrigados a informar se os fármacos apresentam polimorfos, descrever o método analítico adotado e resultados dos testes de

determinação dos prováveis polimorfos (BRASIL, 2007 a, b; BRASIL, 2003 a, b,). A ocorrência de polimorfismo num fármaco pode levar a diferenças na solubilidade dos polimorfos, o que pode ser um determinante para as diferenças na biodisponibilidade, e, conseqüentemente, comprometerem a bioequivalência do medicamento genérico e a biodisponibilidade relativa do medicamento similar. (CAPUCHO, MASTROIANI, CUFFINI, 2008).

Uma vez tendo identificado a presença de polimorfismo em algum fármaco, as matérias-primas, produtos intermediários e produtos finais devem ser caracterizados, principalmente em casos que possam comprometer a qualidade e eficácia terapêutica do medicamento. Várias técnicas de análise podem ser usadas para este fim, incluindo difração de raios-x, microscopia eletrônica, técnicas calorimétricas (DSC, TGA) e técnicas espectroscópicas (infravermelho, Raman) (CAPUCHO, MASTROIANI, CUFFINI, 2008). Os padrões previstos pela USP, em geral, não estão certificados para o controle do polimorfismo, exceto para aqueles princípios ativos para os quais é solicitada a análise por difração de raios-x, como a ranitidina e a carbamazepina. Além disso, na especificação para o ensaio por infravermelho (IR), geralmente é indicado preparar a amostra de tal forma que mascara a informação sobre polimorfismo, fazendo com que não seja possível diferenciar se duas matérias-primas apresentam diferentes polimorfos por meio dessa técnica. Portanto, apesar de as matérias-primas cumprirem o ensaio de IR, não significa que o polimorfismo foi controlado (CAPUCHO, MASTROIANI, CUFFINI, 2008).

Diante dos aspectos mencionados acima, o presente trabalho tem como objetivo estudar o polimorfismo em três fármacos de interesse para a indústria farmacêutica, na qual a presença de polimorfos tem sido identificada. Os fármacos selecionados para a elaboração desse trabalho foram a cimetidina, paracetamol e mebendazol, baseado em relatos de uma indústria farmacêutica que apresentou problemas de bioequivalência com estes três medicamentos. Para tal, um levantamento bibliográfico foi realizado buscando, sobretudo, verificar quais técnicas e quais características físico-químicas, espectroscópicas e termoanalíticas podem ser empregadas para diferenciar a presença de polimorfos nas matérias primas, produtos intermediários e produtos acabados desses fármacos. Esse trabalho contribuirá para a elaboração de um banco de dados que possa ser empregado pela indústria farmacêutica para o estabelecimento de rotinas de controle do polimorfismo nos fármacos estudados.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Realizar levantamento bibliográfico sobre o polimorfismo dos fármacos cimetidina, mebendazol e paracetamol.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os polimorfos citados na literatura para os fármacos cimetidina, mebendazol e paracetamol
- Descrever e discutir as técnicas empregadas na caracterização de cada um dos polimorfos
- Verificar quais as consequências da presença de polimorfos dos fármacos estudados para a produção de medicamentos.
- Gerar um banco de dados que contribua para a qualificação de fornecedores e matérias-primas.

III. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em levantamento bibliográfico sobre o polimorfismo dos fármacos cimetidina, mebendazol e paracetamol, sua caracterização e consequências para a produção de medicamentos. A pesquisa bibliográfica foi realizada em bases eletrônicas de dados bibliográficos e bibliotecas eletrônicas de periódicos, nesse último caso o portal da CAPES, usando as palavras chaves *polymorphism*, *solid state*, *crystal*, bem como o cruzamento das mesmas com *cimetidine*, *mebendazole* e *paracetamol*. A inserção dos dados levantados no corpo do texto foi realizada conforme a sua relevância no atendimento dos objetivos propostos. Os artigos utilizados datam até agosto de 2011.

V. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1 DEFINIÇÕES

Muitos compostos orgânicos e inorgânicos de relevância farmacêutica podem existir em uma ou mais formas cristalinas. Quando aplicado aos sólidos, o termo cristalino designa um cristal ideal, na qual as unidades estruturais, chamadas unidades celulares, se repetem regular e indefinidamente em três dimensões no espaço. Estas unidades celulares tem forma e orientações definidas por vetores translacionais a , b , e c . As formas cristalinas comumente encontradas para um dado fármaco são os polimorfos e os solvatos (VIPPAGUNTA, BRITAIN, GRANT, 2001).

Além dos compostos com forma, estrutura e volumes definidos, existem também os compostos denominados de sólidos amorfo, que não contém, entre outras características, estrutura cristalina organizada e definida (YU, 2001). Os sólidos amorfos existem em vários produtos industriais importantes, como por exemplo, polímeros, cerâmicas, metais e ingredientes farmacêuticos. No caso dos insumos farmacêuticos podemos citar como propriedades úteis: a alta solubilidade, altas taxas de dissolução e algumas vezes características de compressão melhores que os correspondentes na forma cristalina, embora apresentem instabilidades, uma vez que os sólidos amorfos têm geralmente menor estabilidade física e química que os cristais (YU, 2001).

Polimorfismo é definido como a existência de alterações no arranjo cristalino de uma substância sem modificações na estrutura das moléculas (Figura 1) (GIRON, 1995; BOTTOM, 1999). Segundo Rodriguez-Spong *et al.* (2004), o polimorfismo é a capacidade do cristal em existir em diferentes arranjos moleculares e/ou em diferentes conformações moleculares. As formas sólidas do mesmo composto são chamadas de polimorfos ou modificações cristalinas. Os polimorfos apresentam as mesmas propriedades no estado gasoso ou líquido, mas diferentes propriedades no estado sólido. O pseudopolimorfismo se refere à estrutura cristalina que contém moléculas de solvente integrantes na estrutura molecular (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004). A expressão pseudopolimorfismo se aplica a hidratos e solvatos obtidos numa cristalização. As implicações do pseudopolimorfismo se referem ao fato de que algumas moléculas de solvente podem estar presentes na estrutura cristalina de uma substância, interferindo na sua cristalização (BECKMAN, 2003). Uma representação dos arranjos das moléculas no estado sólido é apresentada na Figura 1.



Figura 1. Esquema das diferenças no arranjo molecular dos compostos no estado sólido (Adaptado de HILFIKER, 2006).

2 IMPACTOS DO POLIMORFISMO NA ÁREA FARMACÊUTICA

O ritonavir, um inibidor de protease utilizado em pacientes portadores do vírus HIV, é um dos muitos exemplos de como o polimorfismo pode influenciar nas propriedades do medicamento. Esse fármaco foi descoberto pelo laboratório farmacêutico Abott em 1992 e colocado no mercado em 1996. Visto que o ritonavir não era suficientemente biodisponível por via oral no estado sólido, o medicamento (Norvir®) foi formulado na forma de uma cápsula preenchida com um líquido contendo o fármaco dissolvido em um veículo hidroalcoólico. Dois anos após o lançamento, vários lotes de cápsulas de Norvir® começaram a falhar nas especificações de dissolução. A avaliação dos lotes que apresentavam falhas revelou que uma segunda forma cristalina do ritonavir, cerca de 50% menos solúvel, havia precipitado. Essa nova forma polimórfica do ritonavir ficou sendo conhecida como forma II e o fármaco utilizado inicialmente na fabricação do medicamento como forma I (Figura 2). Após todo o esforço e tempo gastos para identificar o problema, todos os lotes contendo a forma II, foram retirados do mercado mundial, gerando para o laboratório Abott grandes prejuízos de ordem financeira. (CHENBURKAR *et al.*, 2000, MORISSETTE *et al.*, 2003).

Esse exemplo mostra bem como a produção de formas farmacêuticas sólidas com uma forma polimórfica inadequada, formada tanto no estágio de cristalização ou por meio de uma transformação de uma forma em outra, durante o processamento e estocagem, pode

resultar em formas farmacêuticas que são ineficazes ou mesmo tóxicas (BRITAIN, 2002; MORISSETTE *et al.*, 2003). Isso se deve ao fato de que formas polimórficas podem apresentar diferentes propriedades químicas e físicas, incluindo ponto de fusão, reatividade química, solubilidade, taxa de dissolução, propriedades ópticas e mecânicas diferentes, pressão de vapor e densidade. Sendo assim, o polimorfismo pode afetar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento (ANDAS, 2007). Na tabela 1 encontram-se resumidas algumas das propriedades que podem divergir entre os polimorfos de um mesmo fármaco.

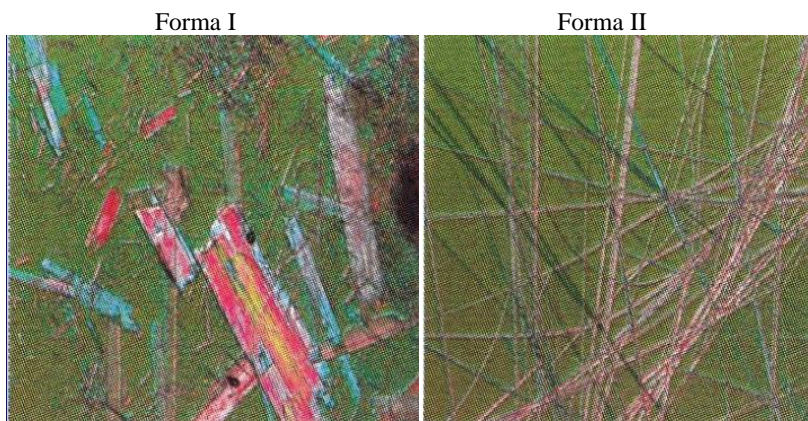


Figura 2. Formas polimórficas I e II do ritonavir (MORISSETTE *et al.*, 2003).

Algumas das transições de fase induzidas pelo processamento das matérias-primas em formas farmacêuticas incluem a formação parcial ou completa de polimorfos, formas amorfas e formas solvatadas ou desolvatadas. Polimorfos metastáveis com diferentes solubilidades podem ser convertidos lentamente a outros polimorfos metastáveis ou estáveis, resultando em variações na estabilidade e perfil de dissolução da forma farmacêutica. Formas amorfas apresentam menor estabilidade física e maior reatividade química; a recristalização de fármacos ou excipientes amorfos podem afetar as propriedades dos comprimidos (dureza, desintegração e dissolução). Exemplos de etapas da produção de formas farmacêuticas sólidas que podem induzir a transições polimórficas incluem: redução do tamanho de partícula, granulação, secagem, compressão, revestimento, entre outras (ZHANG *et al.*, 2004).

Tabela 1. Propriedades que variam de acordo com a forma polimórfica (Adaptado de SANCHEZ-GONZALEZ *et al.*, 2007).

Propriedades Cristalinas	<ul style="list-style-type: none"> • Volume molar e densidade • Índice de Refração • Condutividade • Higroscopicidade
Propriedades Tecnológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Dureza • Compressibilidade • Fluxo
Propriedades Termodinâmicas	<ul style="list-style-type: none"> • Temperaturas de fusão e sublimação • Energia interna e entropia • Capacidade calorífica • Energia livre • Potencial químico • Atividade termodinâmica • Pressão de vapor • Solubilidade
Propriedades Espectroscópicas	<ul style="list-style-type: none"> • Vibracional • Rotacional
Propriedades Cinéticas	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidade de dissolução • Velocidade de reação no estado sólido • Estabilidade
Propriedades de Superfície	<ul style="list-style-type: none"> • Tensão interfacial • Hábito cristalino

Para o desenvolvimento racional de novos medicamentos, é essencial a caracterização das propriedades físico-químicas, formas polimórficas e estabilidade do novo fármaco, bem como estudar sua compatibilidade com excipientes durante todo o processamento e armazenamento, a fim de se obter o produto acabado (GIRON, 1995). No caso de um novo fármaco é importante que os dados de polimorfismo sejam gerados antes do início de estudos clínicos e de estabilidade primária. Nesse sentido, indústrias fabricantes de medicamentos genéricos tem como vantagem a grande quantidade de informações disponíveis sobre os medicamentos que serão produzidos. Com isso os produtores de matéria-prima podem desenvolver processos para se adquirir a forma polimórfica desejada (SNIDER, ADDICKS, OWENS, 2004).

3 TÉCNICAS PARA CARACTERIZAÇÃO DE POLIMORFOS

Vários métodos analíticos são atualmente usados para caracterizar as formas cristalinas do fármaco durante as várias etapas do desenvolvimento e produção do medicamento. Na tabela 2 encontram-se sumarizadas as vantagens e desvantagens das técnicas mais utilizadas.

Tabela 2. Técnicas analíticas para caracterização de polimorfos.*

Técnica	Vantagens	Desvantagens
Difração de raios-x de pó (PXRD)	Padrão “ouro” para identificação de fase; mostra diferenças significativas entre as formas cristalinas;	É necessário orientação para utilização; pode existir interferência com excipientes;
Difração de raios-x de monocristal	Fase final de identificação; entendimento profundo da estrutura do cristal;	Dificuldade em preparar amostras de monocristal;
Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	São requeridas pequenas amostras; informações na transição de fase e na interação com excipientes;	Não gera informações da natureza da transição; interferências entre os excipientes cristalinos e amorfos;
Termogravimetria (TG)	Informações quantitativas na estequiometria de solvatos e hidratados;	Mais útil com hidratos e solvatos; interferência dos excipientes que contém água;
Infravermelho médio (MIR)	Método complementar de identificação; habilidade em mostrar os diferentes estados da água; o tamanho da amostra pode ser bem pequeno se utilizar microscopia;	Interferências graves com a mistura; interferência com excipientes; diferenças pequenas entre eles;
Infravermelho próximo (NIR)	Método complementar na identificação de fase; habilidade de penetrar recipientes; habilidade de mostrar diferentes estados da água;	Baixa intensidade; inclinação significativa da linha de base; as diferenças podem ser sutis; interferência com excipientes;
Raman	Método complementar de identificação; pequena	Interferência com excipientes;

	quantidade de amostra; consegue penetrar recipientes; interferência mínima com a água;	
Ressonância magnética nuclear de estado sólido (SSNMR)	Método complementar de identificação; informação de nível atômico	Tempo relativamente longo na geração de dados; artefatos experimentais;
Microscopia polarizada	Infomações do tamanho e da morfologia do cristal; informações qualitativas da cristalização;	Interferência com excipientes;
Termomicroscopia	Método complementar de identificação;	Interferência com excipientes;
Sorção de solventes	Excelente para detecção da fase amorfa; definição da estabilidade dos hidratos;	Interferência com excipientes amorfos;

* Adaptado de Zhang *et al.*, 2004.

3.1 TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS

As técnicas espectroscópicas que mais se destacam na detecção de polimorfos são o infravermelho e a espectroscopia de Raman. Ambas as técnicas geram informações da conformação estrutural e molecular das amostras em estado sólido, por vibração dos átomos (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004). A espectroscopia por infravermelho observa modos vibracionais associados com a absorção de um composto na região do infravermelho do espectro, enquanto, o efeito do Raman é baseado na observação de fótons espalhados que ocorrem como resultado da passagem da luz pela amostra. Diferentes seleções de regras são aplicadas para determinação de quais modos vibracionais serão observados em cada técnica, embora no caso típico de baixa simetria das moléculas sejam observadas bandas na mesma posição em ambas as técnicas apenas com variações de intensidade (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

Estes métodos são importantes para a caracterização de polimorfos, pois os modelos de ligações de hidrogênio entre os átomos são muitas vezes diferentes entre as formas polimórficas e os grupos funcionais afetados demonstram deslocamentos de vários graus. Outra informação obtida das técnicas espectroscópicas vibracionais, que pode

ser útil na distinção de polimorfos, inclui vibrações do latice de baixa energia causada por diferenças do empacotamento cristalino. Esta informação é mais facilmente obtida por Raman do que por espectroscopia no infravermelho, pois por Raman podemos medir faixas menores de frequência vibracional, de 100-600 cm^{-1} . Na figura 3 é mostrado um espectro de infravermelho da nabumetona (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

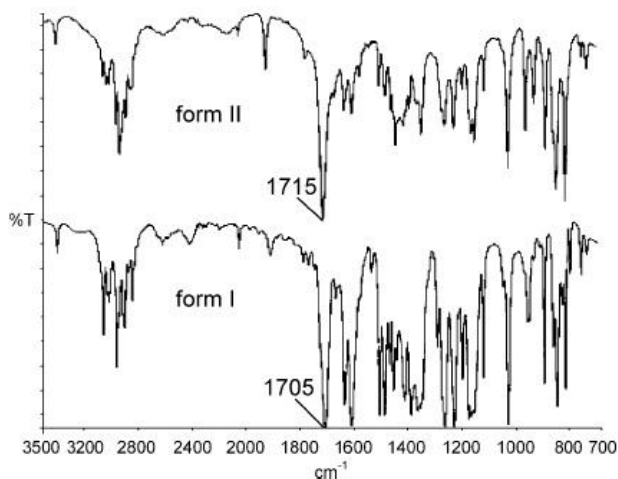


Figura 3. Espectros de infravermelho de dois polimorfos da nabumetona. A mudança na banda de absorção da carbonila entre as duas formas é um indicativo de diferenças na interação molecular (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

A espectroscopia por absorção no infravermelho tem sido utilizada na maior parte das investigações primárias de polimorfismo, pois é uma técnica robusta e disponível na maioria dos laboratórios. Algumas limitações da técnica devem ser consideradas, especialmente em estudos que envolvem pequenas quantidades de amostras ou monocristais. Nestes estudos é mais conveniente a utilização de técnicas baseadas na microscopia por infravermelho, sendo este o método escolhido para estudo de monocristal (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

A espectroscopia por Raman gera informações químicas semelhantes àquelas geradas por espectroscopia de absorção na região do infravermelho. No entanto, em se tratando de polimorfismo, a detecção por Raman tem inúmeras vantagens. A técnica é adequada para

estudos *in situ* de polimorfismo porque é possível fazer medições através do vidro e da água, condição esta que não pode ser realizada por infravermelho. Um espectroscópio de Raman ligado a um microscópio tem vantagens adicionais sendo possível identificar pequenas amostras cristalinas sem que estas sejam removidas dos frascos, eliminando assim a preparação da amostra. Além disso, a resolução espacial de microscopia Raman ($\sim 1\mu\text{m}$) é limitada pelo comprimento de onda da luz visível em sonda, em vez de radiação infravermelha, tornando essa técnica adequada para analisar quantidades de amostra em matrizes complexas (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

As principais aplicações da espectroscopia Raman na área químico-farmacêutica têm sido a análise não-destrutiva de produtos acabados sólidos, líquidos e gases e a rápida identificação de amostras. Também tem se mostrado bastante promissora, devido a diversos fatores: alta capacidade de identificar compostos químicos e a desnecessária preparação das amostras, permite a direta identificação e caracterização das amostras (SOUZA, MACEDO, VERAS, 2002).

Assim como as demais técnicas espectroscópicas, o infravermelho próximo (NIR) também se baseia no campo magnético, ele situa-se entre a região do visível e do infravermelho médio no espectro eletromagnético, abrangendo a faixa de comprimento de onda entre 780-2526 nm (BUGAY, 2001; BLANCO *et al.*, 1998). O crescente interesse despertado por espectroscopia NIR no setor industrial é a utilização desta técnica como uma ferramenta analítica para o controle de qualidade. Assim a baixa absorvidade molar das bandas NIR permite a operação no modo de reflexão e conseqüentemente o registro de espectros de amostras sólidas com um mínimo ou nenhum pré-tratamento, aumentando seu rendimento. Além disso, a dupla dependência do sinal analítico sobre a natureza física e química da amostra facilita tanto sua identificação quanto a determinação de parâmetros físicos e químicos. Apesar destas vantagens, a indústria farmacêutica tem sido lenta em adotar a técnica NIR, uma vez que carece de capacidade de espectroscopia no infravermelho médio (MIR) para identificar amostras pela simples inspeção dos espectros. Além do mais, para análises quantitativas a técnica de NIR envolve calibração matemática sofisticada (BLANCO *et al.*, 1998; REICH, 2005)

3.2 TÉCNICAS TERMOANALÍTICAS

A técnica de calorimetria exploratória diferencial (DSC) mede diferença na quantidade de energia absorvida ou liberada por uma amostra quando ela é aquecida, refrigerada ou mantida em temperatura constante comparando com um padrão (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004). Testes de DSC são muito utilizados para caracterização de substâncias, pois em quase todas as reações de transição de fase, reações químicas ou reações similares são acompanhadas pela troca de calor (GIRON, 1995).

Esta técnica está relacionada com a diferença de fluxo de calor entre uma amostra padrão e uma amostra de estudo; a integração da área sob a curva de fluxo de calor resulta na variação de entalpia associada ao evento térmico de interesse. Dados termodinâmicos que podem ser obtidos por este método inclui o ponto de fusão, a capacidade calorífica e a entalpia de fusão, bem como as transições polimórficas de um determinado composto, se ocorrerem abaixo do ponto de fusão. A calorimetria exploratória diferencial é fundamental para elucidar as diferentes de estabilidades dos polimorfos (Figura 4) (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

Na termogravimetria (TG) a massa de uma amostra é medida em função de um programa de temperatura controlada, ou seja, é utilizada para medir as variações de massa de uma amostra durante o aquecimento, resfriamento ou quando mantida a uma temperatura específica. Os principais dados obtidos por esta técnica incluem: evaporação, sublimação, decomposição, oxidação, redução e adsorção e dessorção de gás. Estas medidas são feitas por uma termobalança (GIRON, 1995).

A técnica de DSC pode ser enganosa nos casos em que há decomposição da amostra durante o aquecimento. O produto da decomposição pode recristalizar ou alterar o ponto de fusão dos compostos. Já na TG pode-se detectar produtos de decomposição quando estes ocorrem com liberação de produtos voláteis, esta técnica geralmente é utilizada para testar essa possibilidade (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

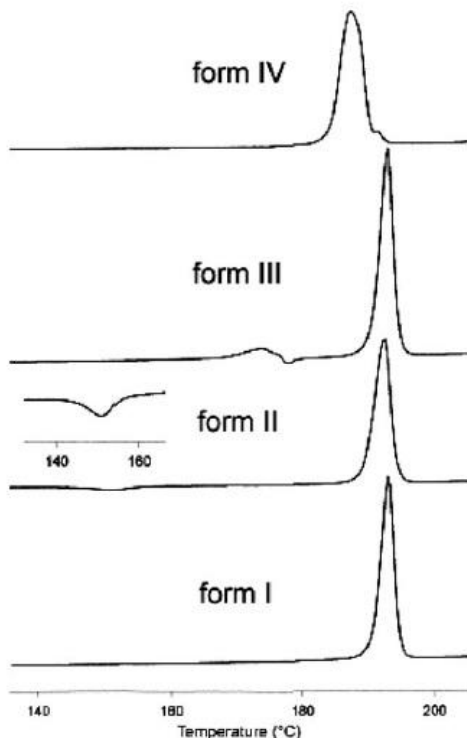


Figura 4. Termogramas de quatro polimorfos da carbamazepina obtidos pela técnica de DSC. Os polimorfos da carbamazepina são facilmente distinguidos por esse método. As curvas indicam que a forma II, III e IV é transformada na forma I após aquecimento (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

3.3 TÉCNICAS DE MICROSCOPIA

Os polimorfos geralmente diferem quanto à morfologia e este é um critério importante para análise preliminar no acompanhamento das cristalizações. A forma dos polimorfos pode ser observada microscopia óptica ou eletrônica muito rapidamente e, em combinação com outros métodos de análise, é possível diferenciar as formas, no entanto é difícil determinar se as diferenças na morfologia são causas do polimorfismo ou do resultado de mudanças nas condições de crescimento do cristal ou ainda solventes (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

A termomicroscopia é uma das mais antigas e um dos métodos mais simples para estudar transições de fase em cristais. A visualização

de uma substância em um microscópio sob temperatura variável, oferece uma riqueza de informações sobre a fusão e/ou o comportamento de recristalização, bem como as transformações do estado sólido. Transições polimórficas são frequentemente acompanhadas por uma mudança na birrefringência do cristal e estas mudanças, mesmo que sutis na estrutura do cristal, podem causar grandes mudanças nas propriedades ópticas. Esta técnica também permite a detecção de solvatos, observando a evolução de um gás ou líquido a partir de um cristal. Polimorfos podem ser gerados por essa técnica, quer pela transição de alta temperatura de uma forma para outra ou através da cristalização. O acoplamento da termomicroscopia com espectroscopia vibracional ou calorimetria exploratória diferencial pode ampliar ainda mais a utilidade deste método (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

3.4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

A ressonância magnética nuclear do estado sólido (ssNMR) tem se tornado uma técnica essencial na caracterização de sólidos farmacêuticos. Esta técnica pode não somente diferenciar duas formas de um material no estado sólido, como também comprovar os aspectos estruturais de cada uma das amostras. Isto é importante para aquelas formas sólidas que não podem ser cristalizadas e estudadas por técnicas de difração de raios-x de monocristal (BUGAY, 2001). A ssNMR também pode determinar o número de sítios cristalograficamente inequivalentes em uma célula unitária. Ao contrário da difração de raios-x de pó, a ssNMR é utilizada para estudar formas amorfas de produtos farmacêuticos e solvatos que são geralmente triviais de detectar. Espectros em várias temperaturas são uma ferramenta muito interessante para compreender as transformações polimórficas e do movimento molecular no estado sólido (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

3.5 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

A difração de raio-x é utilizada em duas técnicas analíticas: a difração de raio-x de monocristal e a difração de raios-x de pó (PXRD). A mais conclusiva dentre estas técnicas é a difração de raios-x de monocristal, pois ela determina exatamente as diferenças no empacotamento e na conformação das moléculas. Além disso, interações intramoleculares em um sólido são elucidadas com resoluções atômicas proporcionando uma riqueza de dados químicos. No entanto, pode ser

difícil obter cristais de alta qualidade e de tamanho adequado para esta técnica e apesar dos importantes avanços na tecnologia de detecção, a difração de raios-x de monocristal permanece com um rendimento relativamente baixo. Uma característica importante da técnica é que ela pode descartar pseudopolimorfos. Nos casos em que cristais de qualidade suficiente para a determinação estrutural não estão disponíveis, solvatos e hidratos muitas vezes podem ser identificados por análise termogravimétrica ou por técnicas espectroscópicas, tais como o infravermelho ou a espectroscopia Raman. Pela difração de raios-x de pó, pode não ser fácil diferenciar entre polimorfos verdadeiros e pseudopolimorfos (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

A difração de raio-x de pó é uma das técnicas mais confiáveis para a diferenciação de polimorfos, na qual gera uma impressão digital da amostra tendo vários picos cujas posições correspondem a espaços periódicos de átomos no estado sólido (Figura 5). Esta técnica é uma das mais importantes na caracterização de polimorfos, visto que as diferentes constantes dos lattices originarão picos em diferentes posições, caracterizando assim a amostra. Uma boa separação entre os picos nos difratogramas permite uma análise quantitativa das misturas dos polimorfos (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

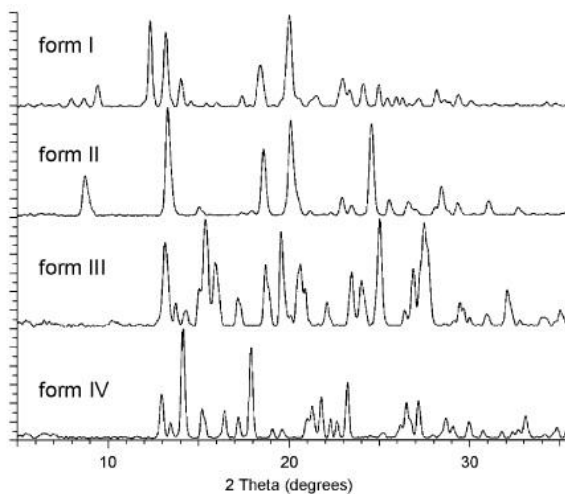


Figura 5. Comparação de quatro polimorfos da carbamazepina por PXRD. Grandes diferenças na posição dos picos são observadas quando comparamos os modelos de difração, fazendo com que essa técnica seja excelente na distinção entre as formas em um sistema tetramórfico (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

Novos avanços na tecnologia de PXRD tornaram possível obter dados a uma velocidade rápida e com pequenas quantidades de amostra (< 1mg). Vários fabricantes de difratômetros desenvolveram sistemas baseados em detectores bidimensionais com fases de mapeamento automatizados, voltados para a alta taxa de transferência de rastreamento. Além disso recentes inovações levaram à concepção de um cristalizador por lote inovador, que pode ser usado em conjunto com a difração de raios-x para estudar soluções de cristalização *in situ* (RODRIGUEZ-SPONG *et al.*, 2004).

4.1 CIMETIDINA

4.1.1 Características gerais

A cimetidina ou N-ciano-N'-metil-N''-[2-[(5-metil-1-H-imidazol-4-yl)-metil]-tio)-etil]-guanidina (figura 6) é um dos vários antagonistas dos receptores H₂, sendo amplamente utilizada nas condições em que a inibição da secreção gástrica pode ser benéfica, como em úlceras gástricas e duodenais. Ela reduz a liberação de pepsina e inibe competitivamente a ação da histamina nos receptores histamínicos H₂ nas células parietais (JANTRATID *et al.*, 2006). A cimetidina diminui a secreção de ácido estimulada pela histamina, bem como pela gastrina e agentes colinomiméticos, por meio de dois mecanismos de ação. Primeiro, a histamina liberada das células ECL (*enterocromaffin-like*) pela gastrina ou por estimulação vagal tem sua ligação ao receptor H₂ da célula parietal bloqueada. Segundo, a estimulação direta da célula parietal pela gastrina ou acetilcolina resulta da diminuição da secreção de ácido na presença de bloqueio dos receptores H₂. Parece que os níveis diminuídos de cAMP das células parietais atenuam a ativação intracelular das proteinoquinasas pela gastrina ou acetilcolina (KATZUNG, 2007).

A cimetidina é levemente solúvel em água, sua solubilidade aquosa é de 11,4 mg/mL a 37°C em pH final de 9,3. A solubilidade mínima determinada na faixa de pH 1-8 a 37°C é de 6 mg/mL. O coeficiente de partição octanol/água (log P) da cimetidina é descrito com sendo 2,5 em pH 9,2. Cálculos usando métodos de fragmentação baseados na contribuição atômica para lipofilicidade e usando o programa C log P forneceram valores de C log P de 0,35 e log P de 0,79. Outros autores relatam um valor de log de P igual a 0,48 para cimetidina, sendo provavelmente obtido em baixos valores de pH. Este medicamento é classificado como uma base fraca com pKa relatado de 6,80 e 6,93. Portanto, a sua forma ionizada está presente, pelo menos parcialmente, no trato gastrintestinal superior (JANTRATID *et al.*, 2006).

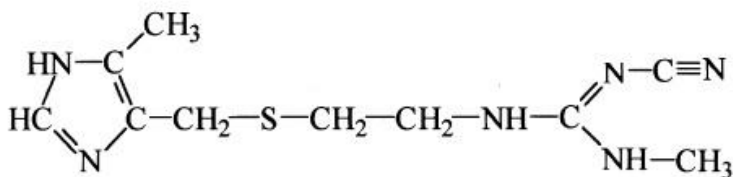


Figura 6. Estrutura química da cimetidina (HEGEDUS, GOROG, 1985).

4.1.2 Propriedades farmacocinéticas e biofarmacêuticas

De acordo com Jantratid *et al.* (2006) a cimetidina é rapidamente absorvida pelo intestino embora não completamente após administração oral. Sua biodisponibilidade é de 56%-68% em indivíduos saudáveis e aproximadamente de 70% em pacientes com úlcera péptica, na qual é observada uma maior variação na absorção. No estado alimentado, a absorção da cimetidina é levemente retardada, mas a extensão de absorção não é significativamente diferente daquela obtida em jejum. Tanto a absorção quanto a depuração da cimetidina são lineares na faixa de dose terapêutica. O volume de distribuição da cimetidina é aproximadamente 0,8 – 1,39 L/kg. A ligação às proteínas plasmáticas de cerca de 19% é considerada baixa e, conseqüentemente, não apresenta significância clínica e farmacocinética. Sua meia-vida sérica varia de 1,1 a 4 h, todavia, a duração de ação depende da dose administrada. Os antagonistas H₂ são depurados através de uma combinação de metabolismo hepático, filtração glomerular e secreção tubular renal (KATZUNG, 2007). A cimetidina e seus metabólitos são eliminados principalmente pelos rins (JANTRATID *et al.*, 2006).

A cimetidina é categorizada como fármaco pertencente à Classe 3 da Classificação Biofarmacêutica (Tabela 3) (WAGH, PATEL, 2010). É classificada como sendo altamente solúvel, visto que a relação dose/solubilidade é de 133, considerando a mais alta dose de 800 mg e a solubilidade de 6 mg/mL. Com pKa de cerca de 6,8, a cimetidina seria solúvel mesmo em pH ácido, indicando que problemas de solubilidade não são esperados para esse fármaco no trato gastrointestinal superior. Entretanto, a cimetidina exibe baixa permeabilidade, visto que se trata de um fármaco hidrofílico o qual é transportado através das membranas plasmáticas pela via paracelular. Portanto, a permeação do fármaco é a

etapa limitante para a sua absorção e a correlação *in vitro-in vivo* é baixa ou não é esperada (JAINTRAIID *et al.*, 2006).

Tabela 3. Sistema de Classificação Biofarmacêutica (AMIDON, *et al.*, 1995).

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

4.1.3 Polimorfismo da cimetidina e suas consequências para a indústria farmacêutica

4.1.3.1 Aspectos gerais e obtenção

A cimetidina possui sete formas polimórficas, sendo as formas A, B, C e D as formas anidras e as modificações M1, M2 e M3 as formas monohidratadas (Figura 7). A obtenção dessas diferentes formas cristalinas depende do modo de cristalização e do solvente utilizado, sendo formadas através de várias ligações de hidrogênio intra e/ou intermoleculares. A cristalização da cimetidina a partir de uma solução aquosa, por exemplo, pode conduzir à obtenção dos quatro polimorfos, enquanto três formas podem ser obtidas através da cristalização em água ou em misturas de água com solventes orgânicos (BARANSKAA, PRONIEWICZA, 1999). Na Tabela 4 encontram-se descritas, de forma resumida, as condições de obtenção de quatro polimorfos anidros e das formas monohidratadas da cimetidina.

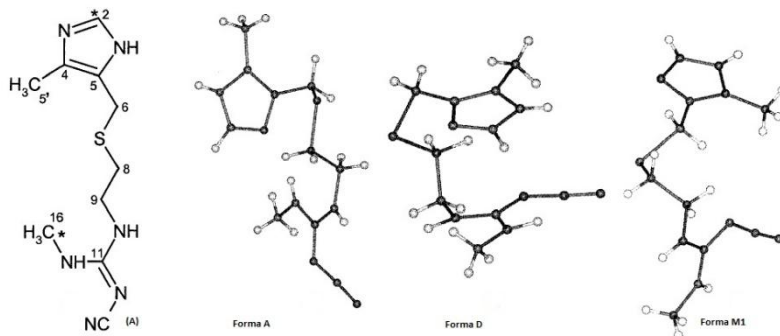


Figura 7. (A) Estrutura química e sistema numérico da cimetidina. Conformações moleculares dos polimorfos da cimetidina, determinadas pela técnica de difração de raios-x (MIDDLETON *et al.*, 2000).

Tabela 4. Métodos de obtenção dos polimorfos da cimetidina.

Forma polimórfica	Condições de obtenção	Referência
Polimorfo A	Obtido a temperatura ambiente a partir de solventes não-aquosos como a acetona, acetonitrila e isopropanol.	DANESH <i>et al.</i> , 2000; BAUER-BRANDL, 1996; HEGEDUS, GOROG, 1985
Polimorfo B	Obtido a partir do isopropanol na presença de cristais ou por meio do resfriamento lento de uma solução aquosa 15% a quente.	BAUER-BRANDL, 1996; HEGEDUS, GOROG, 1985
Polimorfo C	Obtido a partir do resfriamento rápido de uma solução aquosa de cimetidina 5% a 50° a 60° C.	GRABOYES <i>et al.</i> , 1988
Polimorfo D	Obtido a partir de uma solução saturada de cimetidina em uma mistura de metanol e água (1:1, v/v) a 25°C e pH 6,0 a qual é levada a pH 8,5 pela adição de amônia, em banho de gelo.	BAUER-BRANDL, 1996
Forma monohidratada I	Obtido pela adição de uma solução aquosa 15% a quente em um volume 5 vezes maior de gelo.	HEGEDUS, GOROG, 1985
Forma monohidratada II	Obtido a partir de uma solução aquosa 1,4%, mantida em repouso por sete dias a 0° C.	HEGEDUS, GOROG, 1985
Forma monohidratada III	Obtido a partir de uma solução aquosa 10% a partir do acetato de cimetidina, liberando a base a 15° C.	HEGEDUS, GOROG, 1985

Na tabela 5 são mostrados dados publicados sobre as propriedades físico-químicas dos polimorfos da cimetidina.

Tabela 5. Comparação dos dados publicados sobre as propriedades físico-químicas dos polimorfos da cimetidina (BAUER-BRANDL, 1996).

Referência	A	B	C	D	M1
Ponto de Fusão (°C)					
Bavin <i>et al.</i> , (1984)	140-143,5				
Shibata <i>et al.</i> , (1983) ^a	149-152		152-154	141-143	81-83
Parkanyi <i>et al.</i> , (1984)					
Sudo <i>et al.</i> , (1991)	141-143	142-145	145-146		
Prodic-Kojic <i>et al.</i> , (1979)	141-144	142-145	145-146		70-85
Kaijfez <i>et al.</i> , (1977)					
Densidade real (g/cm³)					
Bavin <i>et al.</i> , (1984)	1,2815				
Shibata <i>et al.</i> , (1983) ^a			1,351 D _m	1,310 D _m 1,320 D _m	1,333 D _m 1,310 D _m 1,337 D _m
Hadicke <i>et al.</i> , (1978)	1,30 medid. 1,31 calcul.				
Parkanyi <i>et al.</i> , (1984)				1,321 D _m	
Prodic-Kojic <i>et al.</i> , (1980)					1,330 calcul.
Solubilidade em água (g/L)					
Bavin <i>et al.</i> , (1984)	5,0 (20°C) 6,15 (25°C) 11,4 (37°C)				
Shibata <i>et al.</i> , (1983) ^b	5,4 (25°C)		4,7 (25°C)	5,0 (25°C)	5,8 ^a (25°C)
Prodic-Kojic <i>et al.</i> , (1979)	1,2% (35°C) ^b				
Sudo <i>et al.</i> , (1991) ^a	4,3 (20°C) ^b	3,3(20°C) ^b			

^a Calculado na forma da forma anidra; ^b estimado a partir do gráfico publicado.

4.1.3.2 Caracterização dos polimorfos

Vários métodos têm sido descritos com o objetivo de diferenciar as formas polimórficas da cimetidina, destacando-se a microscopia eletrônica de varredura, a difração de raios-x, a espectroscopia de absorção no infravermelho, a espectroscopia Raman e mais recentemente microscopia de força atômica. Ao contrário do esperado, métodos térmicos como calorimetria exploratória diferencial ou termomicroscopia provaram ser incapazes de identificar os diferentes polimorfos da cimetidina devido às semelhanças em seus perfis térmicos (SANDERS *et al.*, 2000). As características espectroscópicas e de difração de raios-x, assim como a morfologia dos diferentes polimorfos da cimetidina são discutidas abaixo.

4.1.3.2.1 Espectroscopia de absorção no infravermelho

As Figuras 8 e 9 mostram os espectros de absorção no infravermelho das quatro formas polimórficas anidras da cimetidina. As bandas de absorção mais representativas são mostradas na Tabela 6 e podem ser usadas para diferenciar os polimorfos desse fármaco. As diferenças do espectro de absorção no infravermelho foram usadas por Garcia e colaboradores (1999) para estudar o efeito da concentração de etanol em misturas hidroalcoólicas sobre a formação de polimorfos A e B, considerando que o primeiro exhibe quatro bandas características a 1400, 1385, 1205 e 1155 cm^{-1} , enquanto este último se detecta principalmente uma banda distinta a 1180 cm^{-1} (GARCIA *et al.*, 1999).

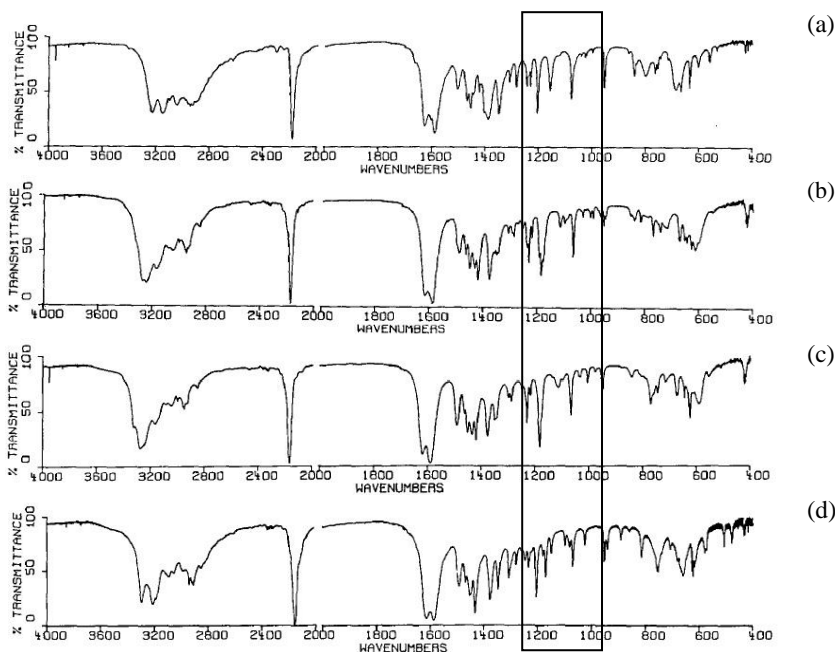


Figura 8. Espectro de absorção no infravermelho dos polimorfos de cimetidina. (a) polimorfo A, (b) polimorfo B, (c) polimorfo C e (d) polimorfo D (HEGEDUS, GOROG, 1985).

Tabela 6. Bandas de absorção mais representativas dos polimorfos anidros da cimetidina, detectadas por FT-IR (Adaptado de HEGEDUS, GOROG, 1985).

A	B	C	D
3236, 3142, 2178,	3237, 3165, 2948,	3276, 2166, 1615,	3295, 3213, 2911,
1623, 1588, 1454,	2174, 1614, 1587,	1587, 1487, 1450,	2155, 1614, 1587,
1388, 1347, 1204,	1417, 1375, 1230,	1433, 1418, 1375,	1492, 1451, 1433,
1156, 1077, 954,	1192, 1184, 1176,	1229, 1182, 1066,	1377, 1205, 1071,
688, 667, 635	1066	948, 771, 625, 422	954, 943, 755, 660, 625

Dados são fornecidos em cm^{-1} .

As formas A e C também podem ser distinguidas pelas bandas de estiramento da ligação $\text{C}\equiv\text{N}$ que ocorrem em 2178 e 2166 cm^{-1} , conforme descrito por Tantishaiyakul *et al.*, 2009 (Figura 9).

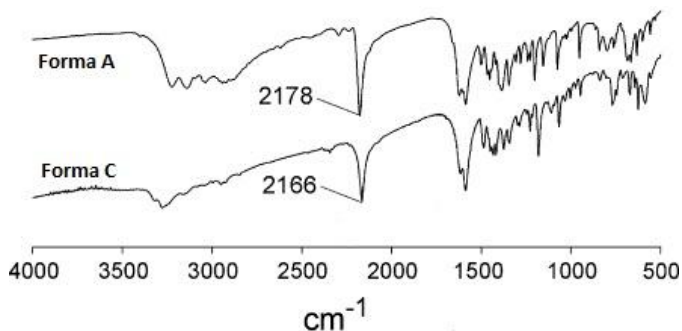


Figura 9. Espectros de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) dos polimorfos A e C da cimetidina (TANTISHAIYAKUL *et al.*, 2009).

Dentre as três formas polimórficas monohidratadas da cimetidina descritas na literatura, a forma M1 é facilmente acessível e sua estrutura pode ser caracterizada por infravermelho como demonstrado na figura 10 (BAUER-BRANDL, 1996).

A forma monohidratada M2 pode se transformar na forma polimórfica C a 90°C, enquanto a forma monohidratada M3 pode se transformar no polimorfo D em temperatura ambiente, (HEGEDUS, GOROG, 1985). Na tabela 7 estão presentes os picos mais importantes para caracterização das formas monohidratadas M1, M3 e M3.

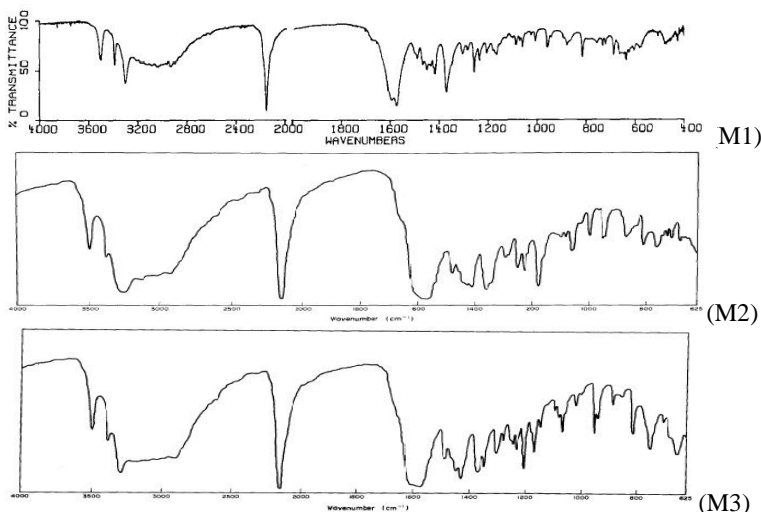


Figura 10. Espectro de infravermelho dos polimorfos M1 M2 e M3 da cimetidina (HEGEDUS, GOROG, 1985).

Tabela 7. Espectros de infravermelho mais significativos das formas monohidratadas M1, M2 e M3 da cimetidina (Adaptado de HEGEDUS, GOROG, 1985).

M1	M2	M3
3501, 3386, 3299	3495, 3385, 3260,	3500, 3390, 3300,
2152, 1592, 1571	2155, 1570, 1412,	2150, 1575, 1430,
1449, 1416, 1256	1365, 1179, 1064,	1378, 1207, 1107,
1164, 958, 817, 636	953, 873, 767	1070, 652, 818, 754, 660

Dados em cm^{-1} .

4.1.3.2.2 Propriedades térmicas

Estudos de calorimetria exploratória diferencial (DSC) mostraram que os perfis térmicos das formas anidras da cimetidina, obtidos usando diferentes taxas de aquecimento (10 K/min, 5 K/min e 1 K/min), exibem um único pico, sem a presença de ombros. Curvas DSC representativas dessas formas (A e D) são mostrados na Figura 11 e as temperaturas iniciais (onsets) e de pico, assim como os valores de calor de fusão das formas A, B, C, D e da forma hidratada M1 são mostradas na tabela 8 (BAUER-BRANDL, 1996). De acordo com essa tabela, todas as quatro formas polimórficas apresentam pontos de fusão muito similares, variando entre 139 e 144°C, e entalpia de fusão variando entre 139 e 148°C. As diferenças observadas foram todas consideradas menores que a reprodutibilidade do método. Com o objetivo de verificar qual das formas anidras é mais estável a temperaturas elevadas, o seu comportamento durante aquecimento foi observado por termomicroscopia. Transformações dos diferentes polimorfos não foram observadas, mas a fusão dos respectivos cristais foi verificada e os produtos vítreos obtidos não recristalizaram durante meses de armazenamento a temperatura ambiente (BAUER-BRANDL, 1996).

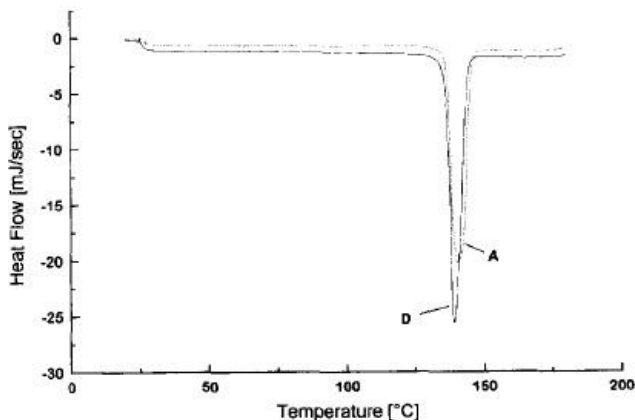


Figura 11. Curvas termoanalíticas dos polimorfos A e D da cimetidina, obtidos após análise por DSC, com taxa de aquecimento de 5 K/min (BAUER-BRANDL, 1996).

Tabela 8. Características do cristal e perfil de fusão de cinco polimorfos da cimetidina. (BAUER-BRANDL, 1996).

Polimorfo	A	B	C	D	M1
Forma do cristal	Plaquetas	Agulhas finas	Agulhas	Prismático	Piramidal
T _{onset} (°C)	136,8±0,1	133,5±0,3	137,8±0,4	136,7±0,4	70,6±2,55
T _{pico} (°C)	140,4±0,2	140,4±0,1	144,3±0,3	139,1±0,3	Decomposição
Entalpia de fusão (J/g)	139,3±5,2	140,2±5,3	145,0±7,0	148,6±8,4	

Quando a modificação M1 foi aquecida até aproximadamente 65°C e observada termomicroscopia, foi observado que este pseudopolimorfo rapidamente perde água de cristalização. Como pode ser observada na curva DSC (figura 12), a forma M1 exibe transições endotérmicas com temperaturas onset e de pico em $70,6 \pm 2,55^\circ\text{C}$ e $75,7 \pm 2,16^\circ\text{C}$, respectivamente, e o entalpia de fusão de $140,5 \pm 21,1$ mJ/mg, correspondendo à transição da forma monohidratada à forma anidra. Um segundo pico é observado na faixa de 135° C a 155° C, o qual é atribuído à fusão da forma anidra (BAUER-BRANDL, 1996).

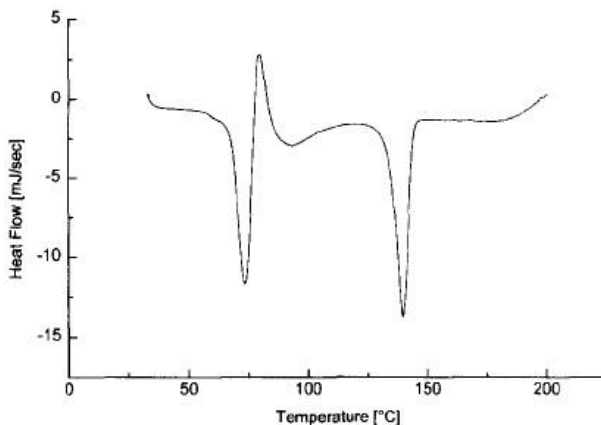


Figura 12. Curva DSC da forma M1 da cimetidina. Picos endotérmicos a 73,6°C, (evaporação da água) e a 139,8°C (fusão); taxa de aquecimento de 5 K/min. (BAUER-BRANDL, 1996).

Conforme mostrado nos dados acima, os métodos termoanalíticos, como DSC e termomicroscopia, provaram ser incapaz de identificar os diferentes polimorfos da cimetidina, devido as semelhanças no comportamento térmico dos mesmos (BAUER-BRANDL, 1996).

4.1.3.2.3 Difração de Raios-x

A técnica de difração de raios-x (DRX) é considerada uma técnica padrão na identificação de polimorfos, visto que geralmente evidencia diferenças significativas entre as formas cristalinas. A análise dos difratogramas obtidos nos experimentos de DRX permite distinguir, com exatidão, os diferentes arranjos dos átomos nos sólidos. Por meio da DRX de monocristal é possível determinar a estrutura de pequenas moléculas em um cristal, fornecendo informação essencial sobre o sólido polimórfico, uma vez que o critério que define a existência do polimorfismo é a demonstração de estruturas não equivalentes nas redes cristalinas (SAIFEE *et al.*, 2009). Apesar de ser uma técnica altamente seletiva para identificação de polimorfos, algumas contradições são encontradas na literatura quanto à denominação dos polimorfos da cimetidina. Um dos primeiros estudos sobre as propriedades estruturais e físico-químicas dos diferentes polimorfos da cimetidina, empregando a técnica de difração de raios-x, foi realizado por Shibata e colaboradores

(1983). Nesse estudo, quatro formas cristalinas da cimetidina (A, B e D), e uma forma monohidratada (chamada forma C) foram obtidas pela lenta evaporação de soluções aquosas de cimetidina de várias concentrações. Os modelos de difração de raios-x obtidos nesse estudo são apresentados na Figura 13.

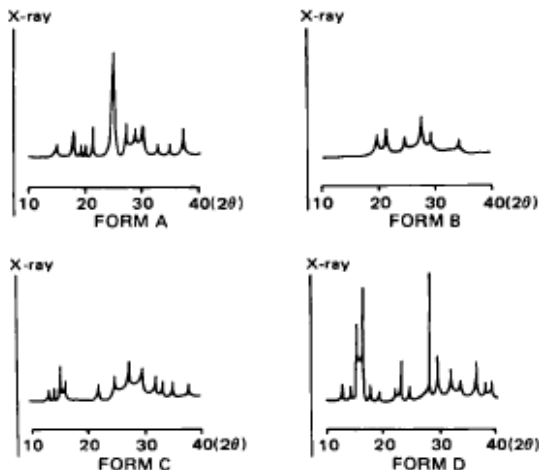


Figura 13. Modelos de difração de raios-x de pó de quatro formas cristalinas da cimetidina. As formas A, B e D são anidras e a forma C é monohidratada (SHIBATA *et al.*, 1983).

O modelo de difração da forma C também foi determinado por Tantishaiyakul e colaboradores (2009), os quais demonstraram que a forma C, apresenta um pico de difração característico a 20° (Figura 14). Apesar da incoerência dos dados da literatura sobre as características de difração dos diferentes polimorfos relatadas por vários autores, a forma A, é usada em todos os comprimidos de cimetidina por ser mais facilmente compressível e tem sido bem caracterizada por essa técnica. Os principais picos de difração da forma A foram identificados a 16,7°, 17,8°, 23,5°, 26,0° e 27,2° (2θ) (Figuras 14 e 15).

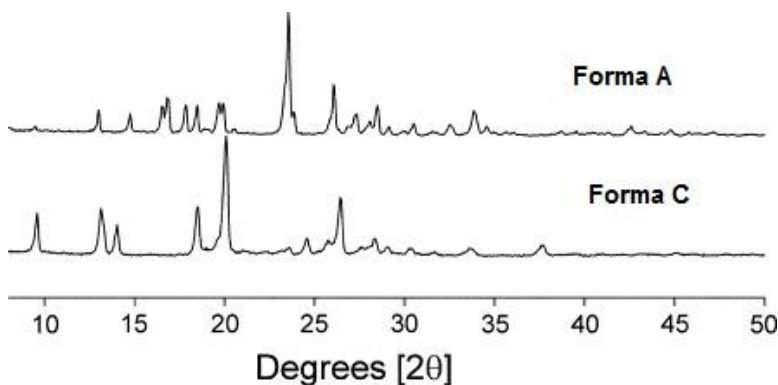


Figura 14. Modelos de difração de raios-X das formas polimórficas A e C da cimetidina segundo Tantishaiyakul *et al.*, (2009).

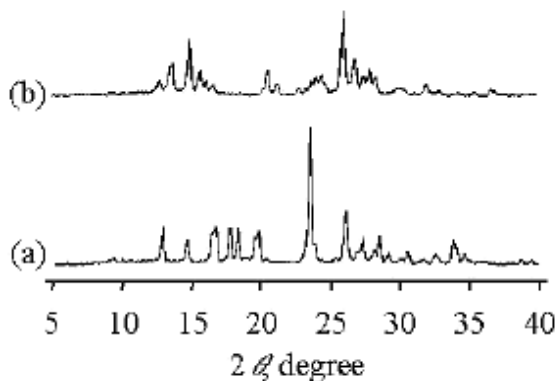


Figura 15. Modelo de Difração de raios-X de pó de polimorfos da cimetidina, segundo Otsuka, Kato, Matsuda (2002). (a) Forma A, (b) Forma monohidratada M1.

4.1.3.2.4 Técnicas microscópicas

As técnicas microscópicas tem se mostrado úteis na caracterização dos polimorfos. A Figura 16 mostra micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura de partículas dos polimorfos A, uma forma monohidratada e de duas formas amorfas obtidas após fusão/trituração da Forma A (OTUSUKA, KATO, MATSUDA, 2002). Como pode ser observado, a forma A exibe cristais achatados de superfície lisa, enquanto a forma monohidratada é constituída de

agregados de cristais cúbicos (Figuras 16a e 16c). Dependendo das condições empregadas para a amorfização da cimetidina, uma massa disforme ou partículas fibrosas foram obtidas (Figuras 16b e 16d).

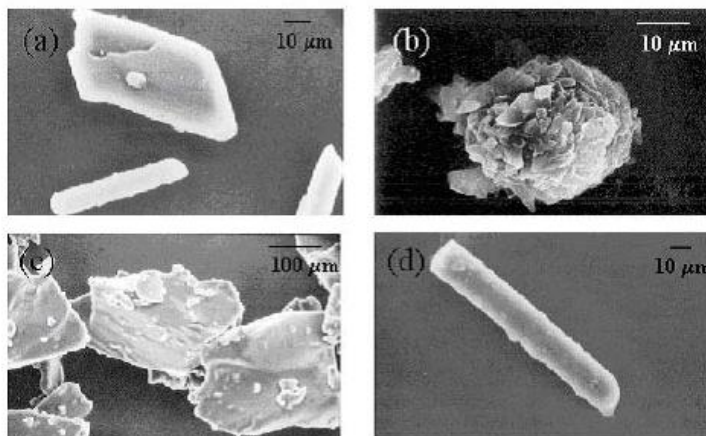


Figura 16. Micrografias obtidas por MEV do (a) polimorfo A e (c) uma forma monohidratada, e de (b e d) duas formas amorfas da cimetidina (OTUSUKA, KATO, MATSUDA, 2002).

Danesh e colaboradores (2000) propuseram a utilização da microscopia de força atômica (AFM) como método alternativo para distinguir os polimorfos A e B da cimetidina. Essa técnica tem sido considerada uma importante ferramenta para visualização da topografia de vários tipos de substratos com uma resolução que varia de alguns micrometros à escala molecular. Na microscopia de força atômica, uma haste flexível comporta-se como uma mola de aproximadamente 100 a 200 micrometros de comprimento, dispoindo de uma agulha montada em sua extremidade livre. A força de interação entre a ponta da agulha e a superfície da amostra resulta em uma deflexão da haste, a qual pode ser medida por meio de um sensor óptico. A topografia tridimensional da amostra pode ser obtida com a varredura do conjunto haste-agulha sobre a superfície em uma sequência de linhas paralelas, mantendo-se constante a força de interação (HERRMANN *et al.*, 2006). As imagens de AFM dos polimorfos A e B da cimetidina são mostradas nas Figuras 17a e 17c, respectivamente. As imagens de fase correspondentes (Figuras 17b e 17d) ilustram a superfície homogênea de um único componente sem significativo contraste de fase. Por outro lado, a

imagem de uma amostra contendo os polimorfos A e B numa proporção de 50:50 exibe uma superfície heterogênea dos dois componentes, com regiões claras e escuras (Figuras 17e e 17f). Os ângulos de contato medidos para as formas polimórficas A e B da cimetidina apresentam uma média, de 33,4 e 56,1 graus, o que de acordo com Danesh e colaboradores (2000), indica um aumento da natureza hidrofílica do polimorfo A em relação ao B.

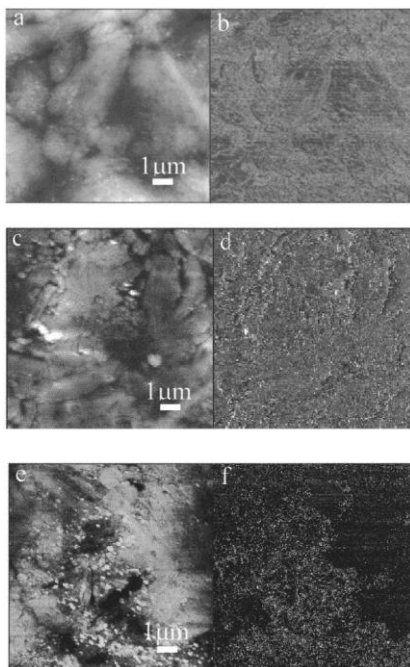


Figura 17. Imagens topográficas de 10 µm x 10 µm do (a) polimorfo A, (c) polimorfo B e (e) mistura de A e B (50:50) da cimetidina e suas correspondentes imagens de fase (figuras b, d e f) (DANESH *et al.*, 2000).

Medidas em modo contato intermitente (*tapping mode*) foram conduzidas com a mesma agulha usada na obtenção das imagens. Nesse modo, a haste, juntamente com a agulha, é colocada próxima à amostra até que o deslocamento contínuo e controlado da base piezelétrica que suporta a haste faça com que a agulha toque levemente a amostra, provocando uma oscilação numa amplitude que varia de 20 a 100 nm (HERRMANN *et al.*, 2006). Curvas de amplitude de fase *versus* distância foram obtidas após varredura da superfície das amostras dos

polimorfos A e B e da mistura 50:50 (figura 18). Esses resultados permitiram a obtenção de uma impressão digital dos polimorfos A e B, discriminando-os com a utilização de uma pequena quantidade de amostra (DANESH *et al.*, 2000).

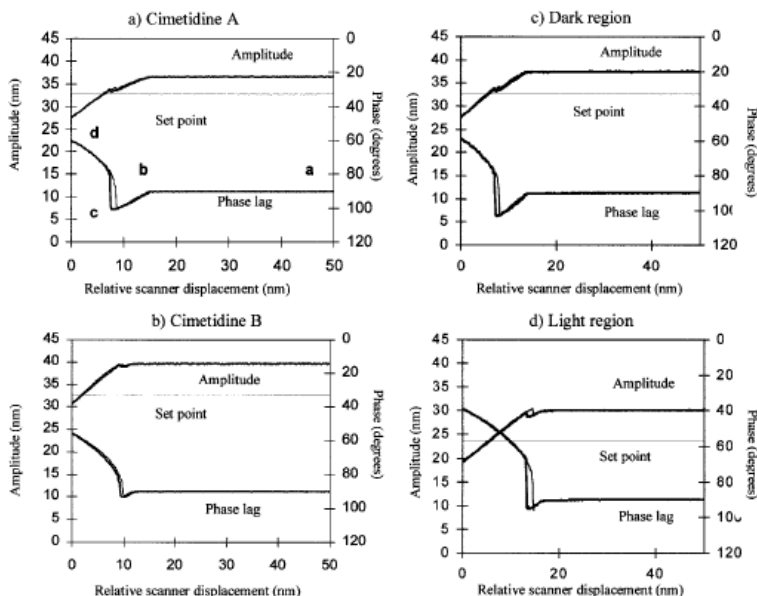


Figura 18. Curvas de amplitude e fase *versus* distância obtidas após análise dos polimorfos A e B e das regiões escuras e claras da mistura 50:50 (DANESH *et al.*, 2000).

4.1.3.3 Consequências do polimorfismo da cimetidina para a indústria farmacêutica

A transformação de uma forma cristalina em outra durante o processamento é de particular importância para fármacos cuja dose necessária para produzir o efeito terapêutico é elevada. Nesses casos, somente uma pequena quantidade de excipiente pode ser adicionada à formulação para melhorar aspectos relacionados à produção das formas farmacêuticas e o desempenho das mesmas após administração. Comprimidos de cimetidina apresentam doses máximas de 800 mg e um teor de fármaco por unidade de dosagem de 70 a 90%. A sua eficácia como inibidor da secreção de ácido gástrico mediada pela histamina está relacionada a sua elevada taxa de dissolução no estômago. Por outro

lado, é importante mencionar que a cimetidina também exerce efeito sistêmico na produção de ácido gástrico e que níveis sanguíneos acima de 0,5 mg/mL são requeridos para que ocorra inibição da secreção gástrica basal (BAUER-BRANDL, 1996).

Os polimorfos usados na produção de formas farmacêuticas são as formas A e B. A forma A é preferida, visto que é mais fácil de obter em um estado cristalográfico puro, é mais fácil de manipular, particularmente em operações de grande escala, devido as suas boas propriedades de fluxo e baixa aderência aos equipamentos (DANESH *et al.*, 2000). Esta forma é usada em todos os comprimidos comercialmente disponíveis (JANTRATID *et al.*, 2006). Contrariamente, as formas B e C não são usadas para a produção de comprimidos, visto que exibem pobres propriedades de fluxo, enquanto que a forma D não apresenta boas características de compressibilidade. A compressibilidade da forma monoidratada é boa e poderia ser usada na fabricação de comprimidos se a transição polimórfica pudesse ser evitada (BAUER-BRANDL, 1996). A forma B tem sido usada na preparação de suspensões farmacêuticas (DANESH *et al.*, 2000).

A presença de polimorfismo também afeta a biodisponibilidade e, portanto, a eficácia clínica da cimetidina. Shibata *et al.* (1983) demonstraram que a constante de velocidade de dissolução da forma monoidratada da cimetidina em água foi encontrada ser 1,29, 1,70 e 1,90 vezes maior do que aquelas medidas para as formas A, D e B, respectivamente (Figura 19). Uma relação similar entre essas quatro formas foi encontrada em estudos *in vivo* de inibição da ulceração. A forma monoidratada (denominada de Forma C pelos autores) mostrou ser mais efetiva que as formas A, B e D, especialmente quando a menor dose foi empregada (SHIBATA *et al.*, 1983).

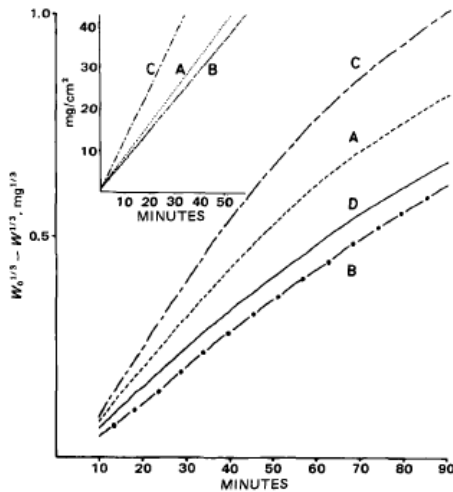


Figura 19. Perfis de dissolução de quatro formas cristalinas da cimetidina (Obs. A forma C denominada pelo autor corresponde a uma das formas monohidratadas) (SHIBATA *et al.*, 1983).

Muitos dos problemas associados à produção de medicamentos estão relacionados às transições polimórficas de formas metastáveis em modificações mais estáveis, durante o processamento e armazenamento. A estabilidade dos polimorfos da cimetidina foi verificada sob condições de produção industrial de formas farmacêuticas sólidas. Segundo Bauer-Brandl (1996), em condições de armazenamento a seco, todas as modificações, inclusive a forma monohidratada mantiveram-se estáveis por mais de um ano. Entretanto, a forma anidra A da cimetidina se converte na forma B, quando em suspensão aquosa, após um curto período de tempo, e na forma D, quando em etanol. Por outro lado, segundo Hegedus e Gorog (1985), as formas monohidratadas da cimetidina podem perder água durante a cristalização sem atingir o ponto de fusão, alterando sua forma cristalina. Além disso, a forma M1 é transformada espontaneamente em cimetidina A após o armazenamento por vários meses em temperatura ambiente, enquanto a forma M2 pode ser transformada na forma C a 9°C e a forma M3 no polimorfo D em temperatura ambiente. Transformações no estado seco foram observadas após operação de moagem. As formas B e C se transformaram na forma A e em todos os casos, a moagem causou substancial amorfização. Transformações polimórficas não foram evidenciadas após operação de compressão (BAUER-BRANDL, 1996).

5.1 MEBENDAZOL

5.1.1 Características estruturais e físico-químicas

O composto mebendazol (metil-5-benzoil-benzimidazol-2-carbamato, $MM=295,29 \text{ g mol}^{-1}$) (Figura 20) é um benzimidazólico sintético que apresenta um amplo espectro de atividade anti-helmíntica, sendo eficaz contra um grande número de espécies de nematódeos e cestódeos (AGATONOVIC-KUSTRIN *et al.*, 2008; KATZUNG, 2007). Apresenta-se na forma de um pó branco a ligeiramente amarelo e inodoro, praticamente insolúvel em água, clorofórmio, cloreto de metileno, etanol e éter metílico, mas solúvel em ácido fórmico (BRASIL, 2010). O mebendazol existe em três formas polimórficas denominadas A, B e C, que apresentam diferentes solubilidades aquosas ($0,984 \pm 0,005$; $7,13 \pm 0,05$; $3,54 \pm 0,05 \text{ mg mL}^{-1} \times 10^{-2}$, respectivamente) e diferentes estabilidades termodinâmicas ($A > C > B$) (AGATONOVIC-KUSTRIN *et al.*, 2008), sendo a forma C descrita como mais favorável do ponto de vista terapêutico (SWANEPOEL, LIEBENBERG, VILLIERS, 2003, FROEHLICH, GASPAROTTO, 2005).

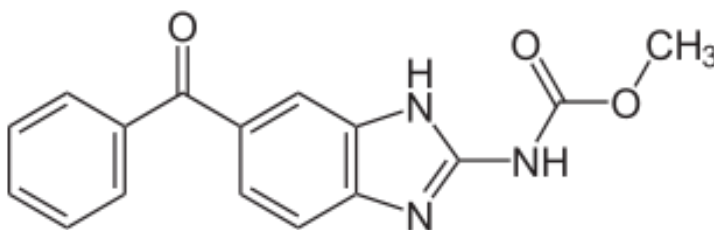


Figura 20. Estrutura química do mebendazol.

5.1.2 Propriedades farmacocinéticas e terapêuticas

O mebendazol é um anti-helmíntico ativo frente à nematódeos e cestódeos, sendo utilizado na terapêutica humana e animal, principalmente para combater as parasitoses do lúmen intestinal. A sua ação, neste caso, não é ditada por sua concentração sistêmica, sendo ativo tanto contra o estágio larval quanto o adulto dos nematódeos que causam estas infecções e ovidas para *Ascaris Trichuris*

(KOROLKOVAS, 2003). A dose recomendada para helmintos das espécies *Ascaris*, *Trichuris*, *Ancylostoma* e *Necator* é de 100 mg por dia durante três dias, para adultos e crianças acima de 2 anos de idade; uma dose de reforço de 100mg deve ser dada após 15 dias (DAYAN, 2003).

O mebendazol causa degeneração dos microtúbulos citoplasmáticos do parasita e devido a isso, bloqueia seletivamente e irreversivelmente a captura de glucose por helmintos intestinais e larvas teciduais, causando a depleção dos estoques de glicogênio do parasita. Isso resulta, por sua vez, na redução da formação de adenosina trifosfato (ATP) requerida para sobrevivência e reprodução do helminto; os correspondentes níveis de energia são reduzidos gradualmente até que ocorra a morte do parasita. A concentração sérica de glucose em humanos, entretanto, não parece ser afetada pelo mebendazol. A eficácia do mebendazol varia com o tempo de transito gastrointestinal, com a intensidade da infecção e com a cepa do parasita (KATZUNG, 2007).

A Organização Mundial da Saúde identificou o mebendazol como um fármaco essencial baseado nos efeitos clínicos e no seu baixo custo. No entanto, tem sido observado que resultados *in vivo* estão longe de serem efetivos como os demonstrados *in vitro* devido a sua baixa absorção. O mebendazol, pertencente à classe II do sistema de classificação biofarmacêutica, sendo essencial, portanto o estudo de polimorfismo (MARTINS *et al.*, 2009).

A baixa solubilidade aquosa limita a absorção oral do mebendazol. A sua absorção oral é pobre em todas as espécies, sendo reportado ser de 5-10% e 17-22% em voluntários adultos saudáveis. A concentração plasmática após administração de 1 g de mebendazol por via oral é menor que 5 µg/L. A mesma dose tomada juntamente com alimentos gordurosos atinge níveis plasmáticos de 27-43 µg/L. A sua biodisponibilidade é muito limitada; menos de 10% do mebendazol administrado por via oral é absorvido. Após absorção, mais de 90% desse fármaco encontra-se ligado às proteínas plasmáticas e seu volume de distribuição é de cerca de 1 L/kg. O mebendazol sofre extenso metabolismo na parede intestinal e no fígado em humanos e animais e tem meia-vida de 2 a 6 h. A maior parte é excretada pela urina, principalmente como derivados decarboxilados. Além disso, uma porção do fármaco absorvido e seus derivados são excretados na bile. (DAYAN, 2003; KATZUNG, 2007).

5.1.3 Polimorfismo do mebendazol e suas conseqüências para a indústria farmacêutica

5.1.3.1 Aspectos gerais e obtenção

A existência de polimorfos é uma das principais causas de variação nos perfis de dissolução dos fármacos. Apesar disso, nem sempre testes adequados são descritos nas monografias para identificar a presença de polimorfos. Foi somente na quarta edição da Farmacopéia Européia, em 2002, no capítulo intitulado “Substância para uso farmacêutico”, que houve alguma menção sobre o polimorfismo. Contudo, esse capítulo trata o assunto de forma generalizada, não especificando a presença de polimorfos para um fármaco ou outro (FROEHLICH, GASPAROTTO, 2006).

Isto pode ser observado com o mebendazol que apresenta três formas polimórficas A, B e C, as quais exibem diferenças significativas na solubilidade e nas propriedades terapêuticas. A solubilidade das três formas polimórficas do mebendazol em meio fisiológico segue a seguinte ordem B>C>A. Baseado nestas diferenças de solubilidade, a forma C é a preferida para fabricação do medicamento, uma vez que sua solubilidade é suficiente para atingir a biodisponibilidade ótima sem a possível toxicidade da forma mais solúvel, forma B. Sabe-se que a forma A não tem atividade anti-helmíntica quando sozinha ou em misturas acima de 30% (VILLIERS *et al.*, 2005).

O ensaio de dissolução para o mebendazol descrito na Farmacopéia Americana (USP) (2005) preconiza a adição de laurilsulfato de sódio (LSS) no meio de dissolução, impedindo a diferenciação dos polimorfos e, conseqüentemente, a detecção de diferenças na solubilidade do fármaco. No entanto, embora a adição de LSS impeça essa diferenciação entre os polimorfos, sua presença é necessária para aumentar a solubilidade do mebendazol no meio, proporcionando a condição *sink* da dissolução (FROEHLICH; GASPAROTTO, 2006). Apesar do conhecimento da existência de polimorfismo e suas conseqüências terapêuticas, a última edição da Farmacopéia Brasileira também não aborda essa questão na monografia do fármaco (BRASIL, 2010).

Os polimorfos do mebendazol podem ser obtidos pela recristalização: a forma A, a partir do ácido acético glacial; a forma B, do clorofórmio; e a forma C, a partir do metanol (VILLIERS *et al.*, 2005). Na figura 21 são apresentadas imagens dos diferentes cristais dos polimorfos do mebendazol.

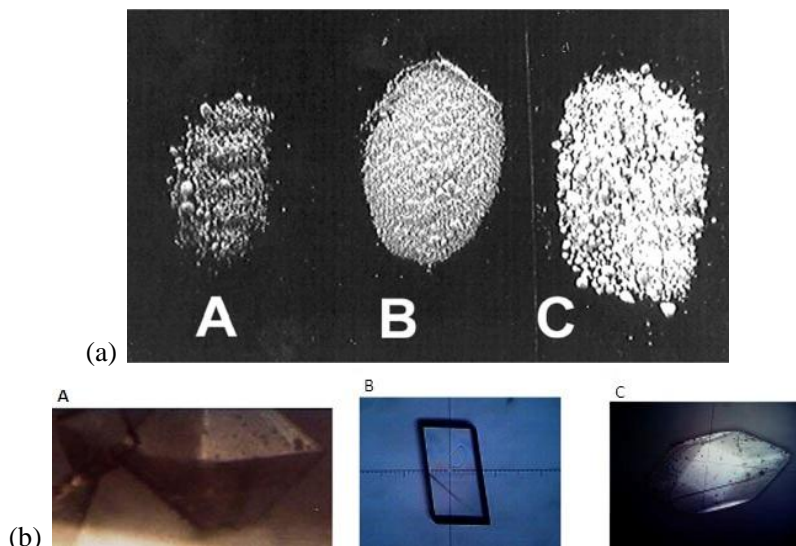


Figura 21. (a) Estrutura dos cristais dos polimorfos A, B e C do mebendazol. SWANEPOEL; LIEBENBERG, VILLIERS, 2003; (b) Hábitos cristalinos: Hábito piramidal quadrado planar A; Forma prismática B; Forma pseudo-hexagonal C (BRUSAU *et al.*, 2008).

5.1.3.2 Caracterização dos polimorfos

O método comumente utilizado para a diferenciação dos polimorfos é a espectroscopia de infravermelho. No entanto quando se trata de misturas destes polimorfos é difícil de qualificar a partir desta técnica (VILLIERS *et al.*, 2005). O polimorfismo do mebendazol é usualmente investigado pela difração de raios-x, esta técnica que é baseada na difração de picos com ângulos e intensidades correspondentes é geralmente preferida para quantificar tanto as formas puras dos polimorfos quanto misturas das formas polimórficas (AYALA, SIESLER, CUFFINI, 2008). Estudos de estabilidade térmica demonstram a ocorrência de transições polimórficas para o mebendazol (VILLIERS *et al.*, 2005). Esses dados serão discutidos com mais detalhes a seguir. As propriedades físico-químicas e espectrais dos três polimorfos do mebendazol encontram-se sumarizadas na Tabela 9.

Tabela 9. Propriedades físico-químicas e espectrais das três formas polimórficas do mebendazol (Adaptado de BRITS; LIEBENBERG; VILLIERS, 2010).

Forma	IR (cm ⁻¹)		XRPD		Solubilidade a 30°C (mg/mL)		DSC	
	-NH	>C=O	2 θ	I/I_0 100%	HCl 0,1M	HCl 0,1M +LSS 1%	T _f (°C)	ΔH (kJ/mol)
A	3370	1730	7,67	7,67	0,02 ± 0,005	0,11 ± 0,006	244	232
B	3340	1700	5,84	19,07	0,07 ± 0,004	0,14 ± 0,007	223, 235	181, 87
C	3410	1720	4,93	19,80	0,04 ± 0,003	0,12 ± 0,008	212, 240	58, 172

5.1.3.2.1 Espectroscopia de absorção no infravermelho

A espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier tem sido usada com sucesso na exploração das diferenças na conformação molecular, no empacotamento e nos arranjos das ligações de hidrogênio dos cristais de compostos orgânicos. Variações espectrais são originadas a partir de alterações nas ligações que exibem frequências vibracionais características, levando a deslocamentos nas frequências e separações das bandas de absorção. A espectroscopia de absorção no infravermelho é muito utilizada para identificar as várias formas polimórficas do mebendazol, pois existem diferenças na forma e na intensidade de algumas das principais bandas de absorção que caracterizam os mesmos. Em especial a carbonila, com frequência de estiramento entre 1700-1730 cm⁻¹, e o grupamento -NH, com frequência de estiramento entre 3340-3410 cm⁻¹, são diferentes em cada uma das formas e são utilizadas para identificar os polimorfos (Figuras 22 e 23) (VILLIERS *et al.*, 2005, KUMAR *et al.*, 2008).

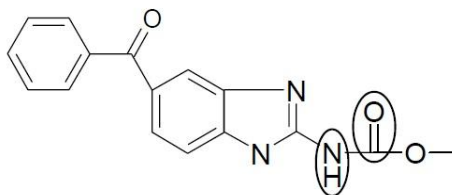


Figura 22 Estrutura do mebendazol mostrando as ligações de interesse na espectroscopia no infravermelho (FROEHLICH, GASPAROTTO, 2006).

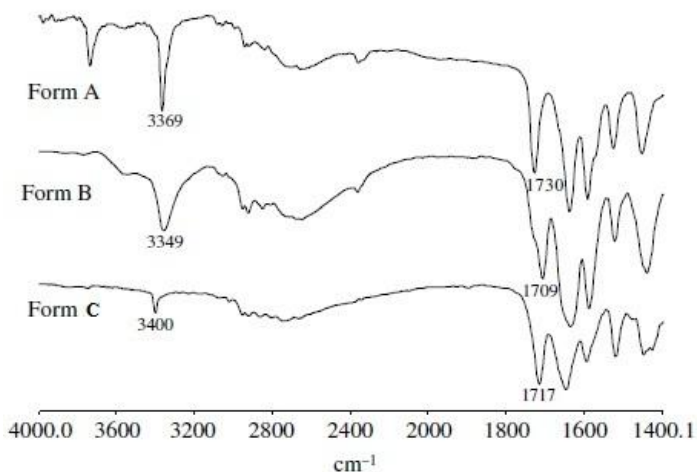


Figura 23. Espectros de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) dos polimorfos A, B e C do mebendazol (KUMAR *et al.*, 2008).

As três formas polimórficas do mebendazol exibem picos únicos. Em um estudo realizado por Kumar e colaboradores (2008), as bandas características para o estiramento carbonila foram observadas a 1730 e 1709 cm⁻¹ na forma A e B, respectivamente, enquanto as bandas do grupamento -NH foram observadas a 3369 cm⁻¹ e 3349 cm⁻¹, respectivamente

Para a forma polimórfica C, Ayala, Sisler e Cuffini (2008), identificaram uma banda significativa no grupamento -NH em 3304. Estes autores avaliaram a capacidade da espectroscopia no infravermelho médio (MIR) e próximo e do espalhamento Raman em identificar as formas cristalinas do mebendazol. A espectroscopia de Raman foi empregada como método complementar, pois permite, devido às diferenças nas regras de seleção, que sejam observadas as bandas de baixa intensidade que não poderiam ser exibidas na espectroscopia de absorção no infravermelho. Os espectros de FT-IR e FT-Raman obtidos por esses autores são mostrados nas Figuras 24 e 25 respectivamente. Os principais comprimentos de onda das bandas vibracionais observadas são mostrados na Tabela 10.

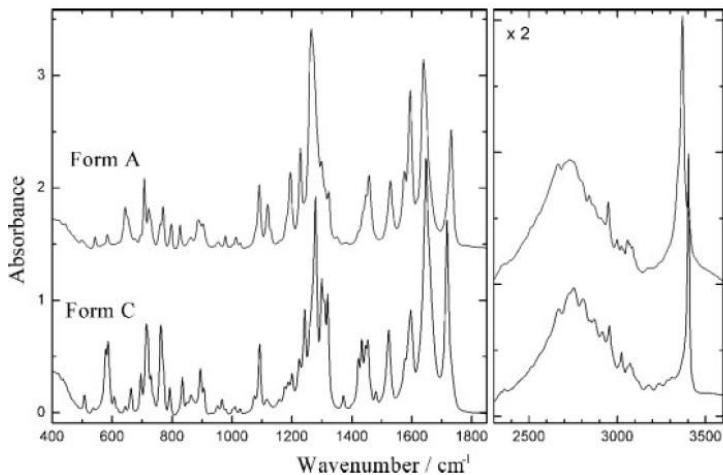


Figura 24. Espectros FT-IR dos polimorfos A e C do mebendazol (AYALA, SISLER, CUFFINI, 2008).

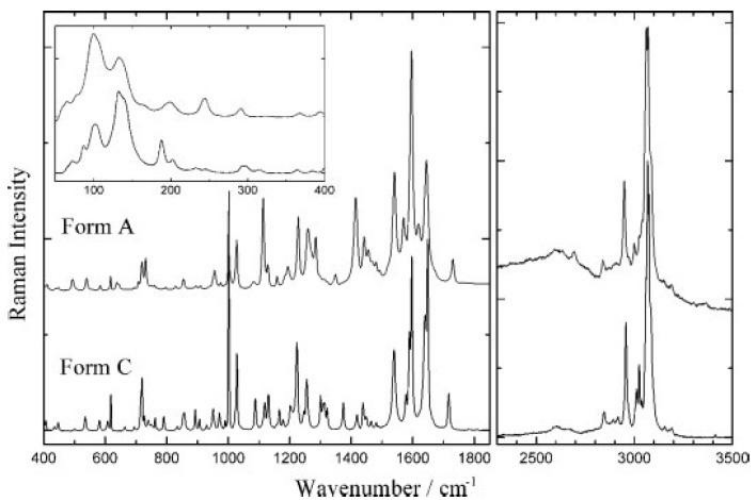


Figura 25. Espectros FT-Raman das formas A e C do mebendazol (AYALA, SISLER, CUFFINI, 2008).

Tabela 10. Principais comprimentos de onda das bandas vibracionais das formas A e C do mebendazol, por FT-IR e FT-Raman (AYALA, SISLER, CUFFINI, 2008).

	Forma C		Forma A	
	Raman	NIR/IR	Raman	NIR/IR
-NH	3412, 1577, 1539	3402, 1577, 1523	3369, 1528	3369, 1528
-CO	1717, 1649	1718, 1648	1730, 1644	1732, 1644

Técnicas espectroscópicas vibracionais têm sido utilizadas com sucesso para a identificação de polimorfos do mebendazol em comprimidos comercializados. As figuras 26 e 27 mostram os espectros de FT-Raman e FT-NIR, obtidos a partir de vários comprimidos. Como pode ser observado, as formas A e C foram facilmente identificadas nos comprimidos MBZI e MBZIII, respectivamente. As bandas de Raman correspondentes a carbonila ao redor de 1640 e 1600 cm^{-1} , bem como a posição da primeira transição harmônica (overtone) referente ao estiramento NH ($\sim 1600\text{ cm}^{-1}$) suportaram essa conclusão. No caso dos comprimidos MBZII, as formas cristalinas foram identificadas como uma mistura de ambos polimorfos A e C, devido à presença de duas bandas correspondentes ao estiramento do grupo -CO (FT-Raman) e duas transições harmônicas (overtones) de absorção do -NH (FT-NIR) (AYALA, SISLER, CUFFINI, 2008).

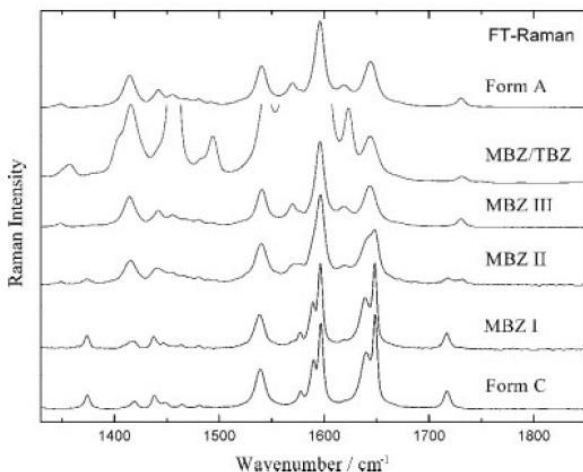


Figura 26. Comparação dos espectros FT-Raman dos polimorfos do mebendazol em comprimidos comerciais. O espectro Raman da amostra MBZ / TBZ foi dimensionada para destacar a contribuição de mebendazol. (AYALA, SISLER, CUFFINI, 2008).

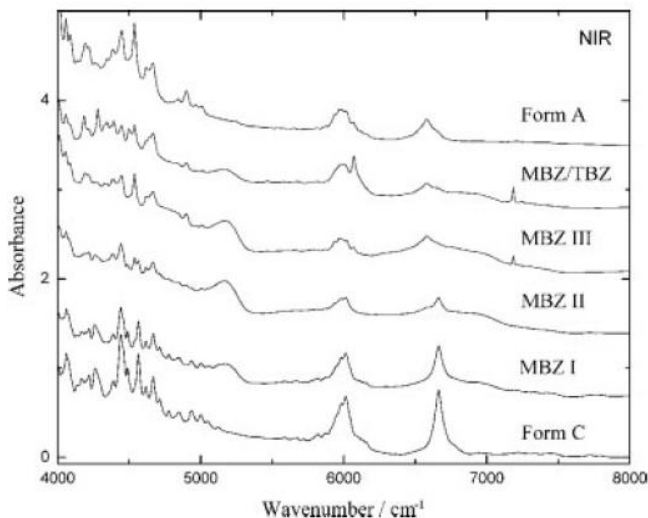


Figura 27. Comparação dos espectros de infravermelho próximo dos polimorfos do mebendazol em comprimidos comerciais. (AYALA, SISLER, CUFFINI, 2008).

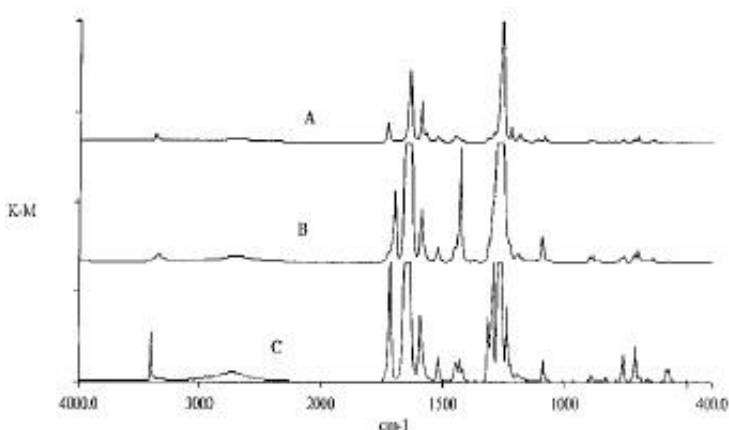


Figura 28. Espectros dos três polimorfos do mebendazol por espectroscopia de absorção no infravermelho por reflectância difusa com transformada de Fourier em discos de KBr (DRIFTS) (ABOUL-ENEIN; BUNACIU, FLESCHEIN, 2002).

Como os espectros das três formas polimórficas do mebendazol são muito similares e estão em um intervalo entre $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ um

estudo por espectrometria com transformada de Fourier e reflectância difusa (DRIFTS) foi realizado por Aboul-Enein, Bunaciu e Fleschin (2002). O espectro DRIFTS dos polimorfos A e C são mostrados na figura 28 e a tabela 11 exhibe as regiões onde diferenças foram encontradas no espectro DRIFTS desses polimorfos. Segundo os autores, informações espectrais disponíveis no espectro DRIFTS permitiram a diferenciação dos polimorfos. Essa técnica também foi útil para identificação dos polimorfos nos comprimidos comerciais (Tabela 12).

Tabela 11. Regiões onde foram encontradas diferenças nos espectros de DRIFTS dos três polimorfos do mebendazol (ABOUL-ENEIN; BUNACIU, FLESCHEIN, 2002).

Principais picos de absorção (cm ⁻¹)										
A		1638,5	1594					1262		
B	1700	1647,5	1594,5		1434			1272	1092	
C	3404	1718	1649,5	1596,6	1523	1434	1299	1273	1092	172

Tabela 12. Regiões onde foram encontradas diferenças nos espectros de DRIFTS do polimorfo C do mebendazol em comparação com comprimidos de Vermox® (ABOUL-ENEIN; BUNACIU, FLESCHEIN, 2002).

Principais picos de absorção (cm ⁻¹)											
Forma C	3404	1718	1649	1595,9	1523	1434	1299	1273	1092	762	713
Vermox®	3404,5	1718	1649	1595,9		1434	1299	1277	1093	763	713

5.1.3.2.2 Propriedades térmicas

Os termogramas de DSC das três formas polimórficas do mebendazol são mostrados na Figura 29. Conforme pode ser observado, a forma C apresenta três eventos: um pequeno evento endotérmico/exotérmico a 195°C, seguindo por um pequeno evento endotérmico a 225°C e dois eventos endotérmicos bem definidos a 253°C, na qual é seguido por uma segunda e final endoterma de fusão a 330°C. O termograma da forma B é caracterizado por três largas endotermas a 220, 263 e 330°C, respectivamente, e a forma A apresenta uma única transição endo/exotérmica a 250-255°C e uma endoterma final de fusão a 330°C (VILLIERS *et al.*, 2005). Conforme estudos realizados por Kumar e colaboradores (2008), o primeiro evento endotérmico é seguido da recristalização da forma C a A e, portanto, os

dois últimos eventos endotérmicos correspondem a fusão da forma A em temperaturas mais elevadas.

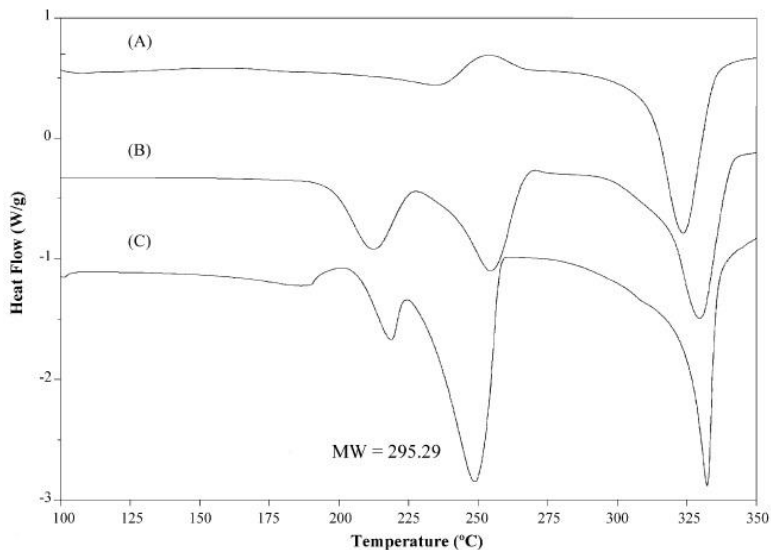


Figura 29. Termogramas de DSC dos três polimorfos do mebendazol (VILLIERS *et al.*, 2005).

5.1.3.2.3 Difração de Raios-X (DRX)

A figura 30 e 31 mostram os modelos de difração de raios-x de pó das três formas polimórficas do mebendazol, cujos picos de difração característicos foram descritos na Tabela 9.

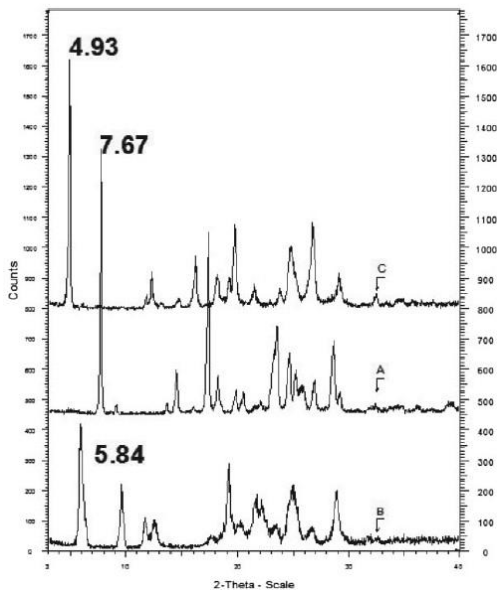


Figura 30. Padrões de XRPD dos três polimorfos do mebendazol e seus picos característicos (BRITS; LIEBENBERG; VILLIERS, 2010).

Estudos de difração de raios-x com variação de temperatura foram realizados por Villiers e colaboradores (2005). A análise por DRX com temperatura variável demonstrou que o polimorfo C foi estável em temperatura ambiente até $\pm 179^{\circ}\text{C}$, não parecendo ocorrer transformações do cristal nestas temperaturas. Por outro lado, com o aumento da temperatura a forma C se transforma completamente em um cristal diferente, sendo essa transformação concluída em $\pm 225^{\circ}\text{C}$. O pequeno evento endotérmico/exotérmico a 195°C mostrado no termograma do fármaco (Figura 29), provavelmente indica o início dessa mudança na estrutura do cristal do polimorfo C. O fato de que essa mudança foi pequena provavelmente indica que este processo consistiu em um rearranjo interno da estrutura do cristal. A estrutura cristalina da forma obtida pelo aquecimento do polimorfo C a $> 200^{\circ}\text{C}$ foi comparável a modelo de difração do polimorfo A. Assim, os resultados obtidos por esses autores indicaram que o polimorfo C é transformado no polimorfo A com aquecimento entre 200 e 225°C , confirmando as análises obtidas por DSC. A transformação do polimorfo C em A ocorre provavelmente por meio da formação de uma mistura dos polimorfos A e C. Isso é sugerido no modelo de difração

obtido a 202°C, o qual pode representar uma mistura destas duas formas polimórficas. Além disso, o processo de fusão e degradação do polimorfo A do mebendazol iniciado em temperatura superior a 240°C. Esse processo de degradação é claramente ilustrado pela mudança na estrutura do cristal observada nessas temperaturas e pela formação de uma forma mais amorfa em temperaturas mais elevadas (VILLIERS *et al.*, 2005).

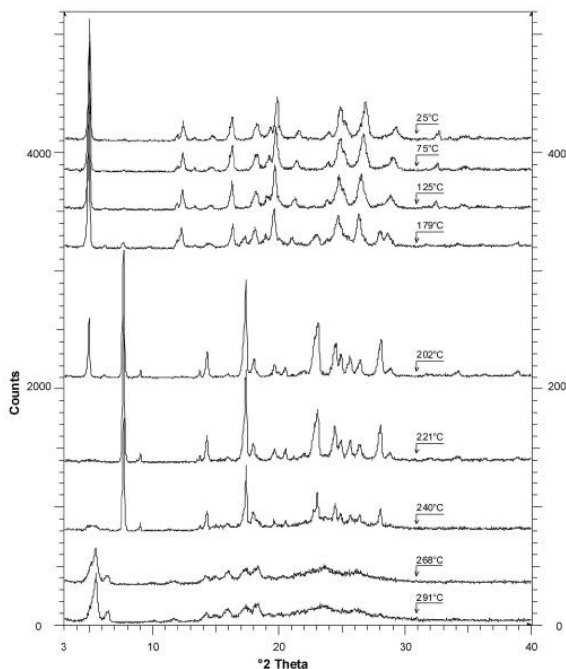


Figura 31. Modelo de difração da forma C do mebendazol obtida por difração de raios-x de pó com variação de temperatura (VTXRPD), caracterizando mudanças específicas do cristal (VILLIERS *et al.*, 2005).

5.1.3.3 Consequências do polimorfismo do mebendazol para a indústria farmacêutica

Muitos estudos têm mostrado que especialidades farmacêuticas contendo mebendazol exibem diferenças significativas no comportamento físico, físico-químico e de toxicidade, requerendo, portanto, a utilização de técnicas mais específicas para caracterização

das matérias-primas e dos produtos acabados. De fato, fármacos pertencentes à classe II da classificação biofarmacêutica, que exibem baixa solubilidade na faixa de pH fisiológico, são mais suscetíveis a variações na eficácia terapêutica devido a presença de polimorfismo e necessitam de estudos a respeito do polimorfismo, incluindo o pseudo-polimorfismo, além da determinação do tamanho das partículas como um possível fator que pode comprometer a qualidade do produto final. A Farmacopéia Internacional 4^a edição, por exemplo, restringe claramente formas polimórficas do mebendazol para a forma C, além de enfatizar que o processo de formulação, fabricação e embalagem do mebendazol na forma de comprimidos mastigáveis sejam concebidos e controlados de forma a minimizar a conversão da forma polimórfica C para A (WHO, 2010).

Estudos de dissolução de formas farmacêuticas sólidas do mebendazol têm sido realizados objetivando mostrar o efeito do polimorfismo sobre a velocidade de dissolução desse fármaco. Swanepoel e colaboradores (2003) propuseram um ajuste no ensaio de dissolução para o mebendazol para torná-lo capaz de distinguir os polimorfos, e fornecer aos fabricantes um método que permitisse assegurar que o polimorfo C, terapeuticamente ativo, é usado. A figura 32 mostra a percentagem dissolvida *versus* o tempo para os três polimorfos do mebendazol dispersos no meio como pó, apresentando tamanho de partículas abaixo de 10 μm .

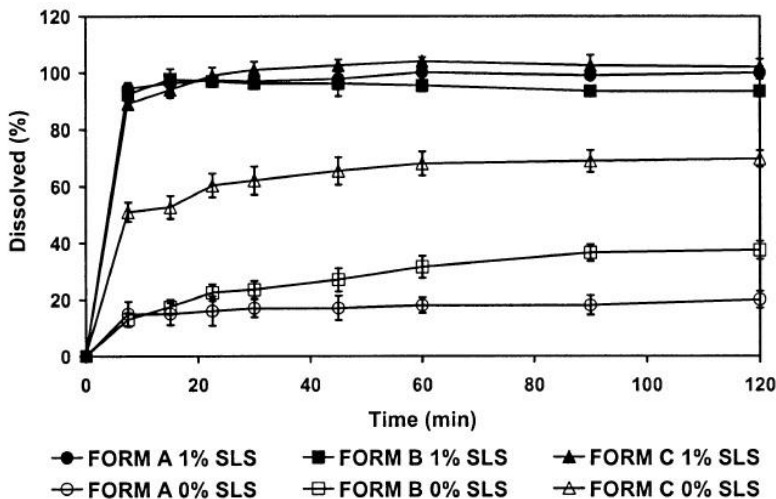


Figura 32. Perfil de dissolução dos polimorfos do mebendazol em HCl 0,1 M (símbolos abertos) e HCl 0,1M com 1% de LSS (símbolos fechados) (SWANEPOEL, LIEBENBERG, VILLIERS, 2003).

Os resultados obtidos nesse estudo demonstraram que as condições descritas na USP não foram capazes de distinguir os perfis de dissolução dos polimorfos do mebendazol completamente dispersos com tamanhos de partícula comparáveis. Quando o lauril sulfato de sódio foi retirado do meio, os perfis de porcentagem dissolvida *versus* tempo alteraram mostrando que o polimorfo C é dissolvido mais rapidamente (70% em 120 min), comparado ao polimorfo B (37% em 120 min) e polimorfo A (20% em 120 min). Segundo a Farmacopéia Americana 25ª edição (USP, 2002) não mais que 75% do mebendazol deve ser dissolvido dentro de 120 minutos. O estudo de Swanepoel, Liebenberg, Villiers (2003) evidenciou que o teste de dissolução com LSS, a porcentagem dissolvida de mebendazol após 120 minutos foi de 100%, 98% e 94%, para os polimorfos C, B e A, respectivamente. Em HCl 0,1M as taxas de dissolução foram significativamente mais baixas e há claras diferenças nas propriedades de dissolução entre os três polimorfos, sendo o percentual dissolvido no mesmo período de 70%, 37% e 20%, respectivamente (Figura 33).

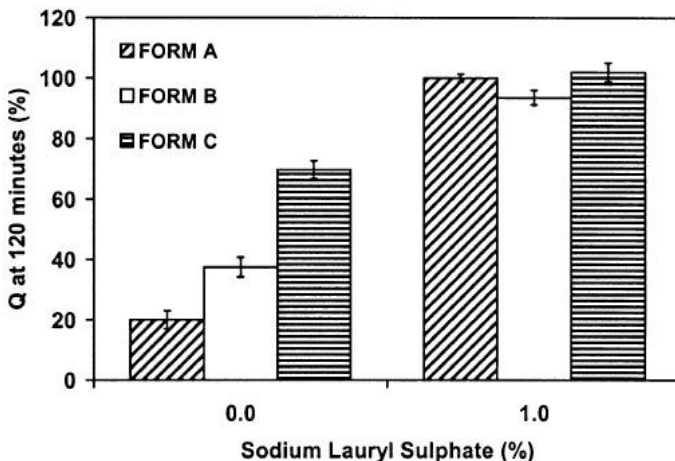


Figura 33. Efeito da adição de LSS 1% no meio de dissolução dos três polimorfos do mebendazol após 120 minutos (SWANEPOEL, LIEBENBERG, VILLIERS, 2003).

Com o intuito de verificar se as diferentes formas polimórficas do mebendazol são encontradas em matérias-primas e medicamentos (genéricos e referência) disponíveis no mercado nacional, Froehlich e Gasparotto (2006) analisaram o espectro de absorção na região do infravermelho e avaliaram o perfil de dissolução de três medicamentos adquiridos diretamente do mercado. Nesse estudo foi utilizado HCl 0,1N como meio de dissolução, sem a adição de lauril sulfato de sódio, uma vez que a adição desse tensoativo no meio não permite evidenciar a presença de polimorfismo. Os resultados obtidos demonstram que as três formas polimórficas do mebendazol estão presentes nos medicamentos e duas delas em matérias-primas. As três formulações contendo cada um dos polimorfos, caracterizadas por IR, foram selecionadas para os ensaios de dissolução. Ao final de 120 min, o polimorfo A apresentou uma porcentagem dissolvida de cerca de 20%; o polimorfo B teve entre 30 – 40% de dissolução; enquanto que o polimorfo C teve a maior porcentagem de dose dissolvida entre os três polimorfos: 50 – 60%. (Figura 34). Os autores sugeriram que maior controle deve ser utilizado para a seleção de matérias-primas que apresentam polimorfismo, assegurando, através de testes simples e rápidos, a qualidade de medicamentos genéricos.

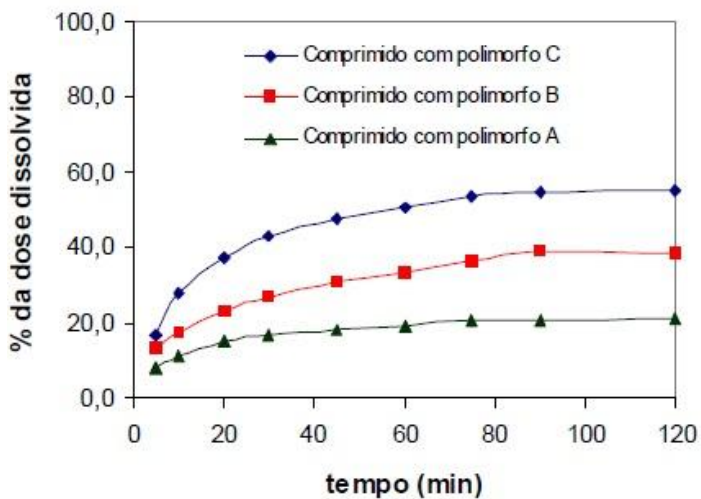


Figura 34. Perfil de dissolução dos diferentes polimorfos do mebendazol pelo método USP modificado (sem adição de lauril sulfato de sódio).

6.1 PARACETAMOL

6.1.1 Características estruturais e físico-químicas

O paracetamol, denominado quimicamente de N-(4-hidroxifenil) acetamida, também conhecido como acetaminofeno, tem atividades analgésica e antipirética, usado no tratamento sintomático da dor moderada e da febre (figura 35) (KALANTZI *et al.*, 2006).

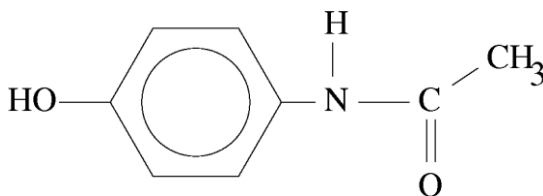


Figura 35. Estrutura química do paracetamol.

O paracetamol é solúvel 1 parte em 70 partes de água a temperatura ambiente e 1 em 20 partes de água em ebulição. Outras referências relatam uma solubilidade aquosa de 14,7 mg/mL a 20°C, 14,3 mg/mL a 25°C e 23,7 mg/mL a 37°C. O coeficiente de partição octanol/água (log P), medido experimentalmente é 0,2. Cálculos utilizando métodos de fragmentação baseado nas contribuições atômicas para lipossolubilidade e pelo emprego do programa de C log P versão 3.0 fornecem valores de 0,31 (log P), 0,49 (C log P) e 0,89 (log P). O pKa é de 9,5 a 25°C. (KALANTZI *et al.*, 2006).

6.1.2 Propriedades farmacocinéticas e terapêuticas

A WHO recomenda a dose de 100 a 500 mg deste fármaco, sendo a 1 g considerado a dose ótima para adultos. Comercialmente apresenta-se com mais frequência na forma de comprimidos e cápsulas de liberação imediata, mas também é encontrado como grânulos, comprimidos efervescentes, xaropes e soluções. Quando utilizado nas doses recomendadas proporciona um excelente perfil de segurança, sem os efeitos colaterais no trato gastrointestinal apresentados pela aspirina e ibuprofeno. No entanto, a sobre dose aguda de paracetamol, acidental ou deliberada, é relativamente comum e pode ser extremamente séria. A ingestão de 10-15g de paracetamol por adultos pode causar necrose hepatocelular e doses acima de 20-25g são potencialmente fatais (KALANTZI *et al.*, 2006).

O paracetamol é um inibidor fraco das enzimas ciclooxigenase COX-1 e COX-2. Atua de forma mais específica sobre a prostaglandina sintetase no cérebro, promovendo ação antipirética que se baseia no bloqueio da ação de pirógenos. As COX produzem prostanóides, que são mediadores que sensibilizam os receptores da dor. O paracetamol inibe a ciclooxigenase para impedir a conversão de ácido araquidônico em metabólitos de prostaglandina. Ao contrário da Aspirina, o acetaminofeno se liga à enzima COX de modo reversível e não competitivo. Embora a inibição da COX seja benéfica na atividade analgésica e antipirética, essa inibição simultânea de prostaglandinas no trato gastrointestinal, muitas vezes resulta em úlceras gástricas e intestinais, que podem ter consequências graves (CRYER, FELDMAN, 1998).

A biodisponibilidade absoluta do paracetamol em jejum encontra-se na faixa de 62% a 89%. A biodisponibilidade absoluta incompleta é causada pela depuração pré-sistêmica de cerca de 20% da dose oral. O pico de concentração plasmática é alcançado entre 0,17 a 1,2 h após a dose. A biodisponibilidade oral não apresenta variações com doses na faixa de 5 a 20 mg/Kg, mas alguns autores relatam que valores de áreas sobre a curva e de concentração plasmática máxima são dose dependentes na faixa entre 325 e 2.000 mg. A presença de alimentos reduz a absorção do paracetamol aumentando os valores de T_{max} e diminuindo C_{max} . O efeito dos alimentos se deve principalmente ao atraso no esvaziamento gástrico. Embora não existam dados diretos publicados sobre a biodisponibilidade no estado alimentado, a presença de alimentos não afeta a quantidade total de paracetamol que chega ao sangue (KALANTZI *et al.*, 2006).

O volume aparente de distribuição do paracetamol é de 0,69 – 1,36 L/Kg. Cerca de 20 a 25% do fármaco liga-se às proteínas em concentrações terapêuticas. O paracetamol é metabolizado pelas enzimas microsossmais no fígado, com 85% - 90% do fármaco sofrendo glucoronidação e sulfatação à metabólitos inativos, que são eliminados na urina. Uma pequena quantidade deste fármaco sofre conjugação com cisteína e ácido mercaptúrico e somente ~ 5% é eliminado inalterado na urina. O clearance varia de 11,8 a 22,3 L/h; o tempo de meio-vida de eliminação varia entre 1,9 a 4,3 h (KALANTZI *et al.*, 2006).

O paracetamol não se ioniza substancialmente em pH menor que 9,0 e, portanto, sua solubilidade não varia em função do pH. Para a dose mais alta, 500 mg, a relação dose/solubilidade é 21 mL, considerando a solubilidade de 23,7 mg/mL a 37° C. Como esse valor é menor que 250 mL, ele não pode ser classificado como altamente solúvel pela

classificação biofarmacêutica de fármacos. Estudos de perfusão em ratos têm indicado que o paracetamol é classificado como pouco permeável, visto que os valores de permeabilidade encontrados ($\sim 2-4 \times 10^{-4}$ cm/s) encontraram-se no limite entre um fármaco muito permeável e pouco permeável. Além disso, para um fármaco ser considerado altamente permeável, a fração da dose absorvida em seres humanos deve ser maior que 90%. Para o paracetamol, a fração da dose absorvida, estimada pela adição do percentual de fármaco metabolizado no fígado a biodisponibilidade absoluta, é maior que 80%. Assim, esses dados classificam o paracetamol como pertencente a classe III da classificação biofarmacêutica (KALANTZI *et al.*, 2006).

6.1.3 Polimorfismo do paracetamol e suas consequências para a indústria farmacêutica

6.1.3.1 Aspectos gerais

A literatura descreve três formas polimórficas para o paracetamol: monoclinica (forma I), ortorrômbica (forma II) e uma fase instável (forma III), na qual pode ser estabilizada somente sob certas condições (por exemplo, em uma lâmina de vidro e uma lamínula). A forma ortorrômbica, na qual todos os ângulos entre as ligações são iguais a 90° , é a forma mais apropriada para obtenção de comprimidos por compressão direta e é também ligeiramente mais solúvel, mas sua cristalização é feita apenas em pequenas quantidades. A forma monoclinica é aquela encontrada comercialmente. Nesta forma, apenas um dos ângulos entre as ligações é diferente de 90° , sendo esta modificação a mais estável termodinamicamente (KALANTZI *et al.*, 2006, PERLOVICH, VOLKOVA, BAUER-BRANDL, 2007). A figura 36 mostra fotomicrografias obtidas por MEV das formas I e II do paracetamol.

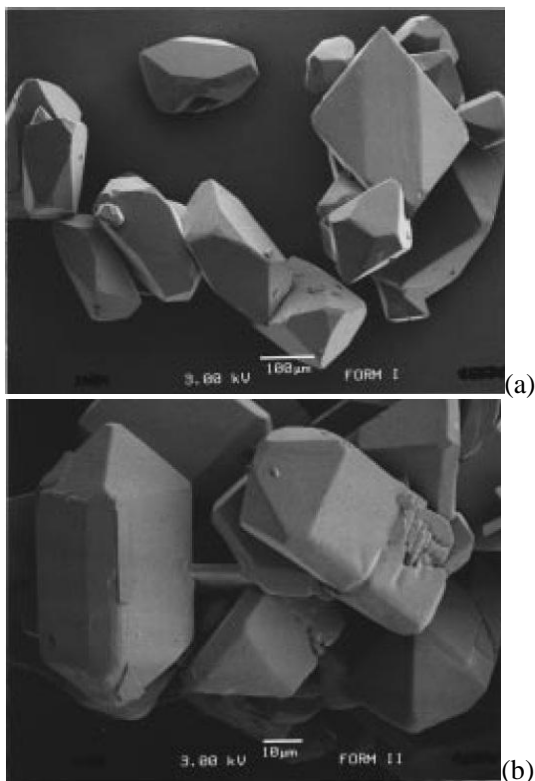


Figura 36. Micrografia obtida por microscopia eletrônica de varredura demonstrando os hábitos cristalinos dos polimorfos do paracetamol: (a) forma I, monoclínica; (b) forma II, ortorrômbica (NICHOLS, FRAMPTON, 1998).

As arquiteturas de empacotamento das duas formas são diferentes (Figura 37). Em ambas as fases, as moléculas do cristal encontram-se empacotadas na forma de folhas, as quais interagem entre si unicamente por meio de forças de Van der Waals: as folhas da modificação I apresentam modelo *zig-zag*, enquanto na modificação II elas são mais planares. Dentro das folhas, as moléculas criam redes de ligações de hidrogênio. Embora estruturalmente as formas polimórficas sejam muito semelhantes, elas diferem entre si em inúmeras propriedades físicas (PERLOVICH, VOLKOVA, BAUER-BRANDL, 2007).

A estrutura do cristal do polimorfo I possui folhas empilhadas ao longo do eixo *b*, tornando-o relativamente duro, resultando em propriedades de compressão pobres, como descrito anteriormente. A melhoria das propriedades de compressão pode ser obtida variando os

hábitos cristalinos no processo de fabricação e eliminando completamente os resíduos dos solventes utilizados. Já a forma ortorrômbica, forma II, possui ligações de hidrogênio paralelas ao longo do eixo *c* gerando planos de deslizamento na qual permite deformação plástica. Sendo assim a compressão direta da forma ortorrômbica em comprimidos tem sido investigado pela indústria farmacêutica como uso potencial. A possibilidade da transição da forma II em I foi investigada nos comprimidos durante o armazenamento, mas essa transição não trouxe consequências para a biodisponibilidade (BEYER, DAY, PRICE, 2001).

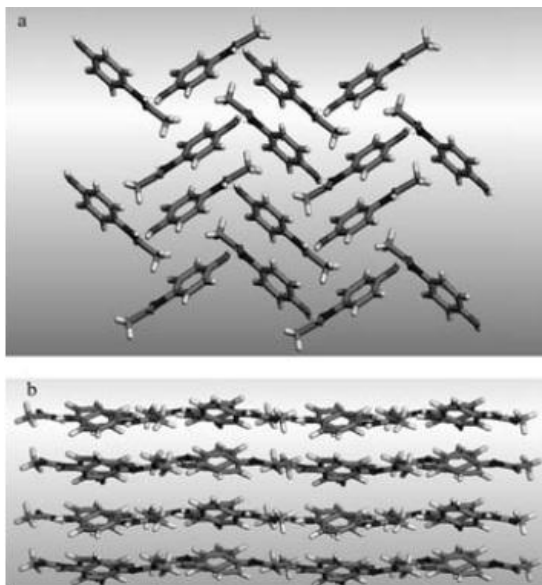


Figura 37. Arquiteturas de empacotamento dos polimorfos do paracetamol obtidas com base nos dados de difração de raios-X. (a) forma I, (b) forma II (PERLOVICH, VOLKOVA, BAUER-BRANDL, 2007).

6.1.3.2 Caracterização dos polimorfos

6.1.3.2.1 Espectroscopia de absorção no infravermelho

HUMPREY, O'HARE (2002) identificaram diferenças entre as formas I e II no espectro de absorção no infravermelho na região de

1260-1225 cm^{-1} . No espectro obtido a partir da forma monoclinica (forma I), três bandas de absorção relativamente fortes, de aproximadamente igual intensidade, foram observadas nessa região (1260, 1244 e 1227 cm^{-1}), enquanto no espectro obtido para a forma ortorrômbica (forma II), duas bandas são observadas, uma forte absorção a 1240 e uma média absorção a 1218 cm^{-1} . Essas bandas de absorção foram consideradas as mais úteis para distinguir as duas formas polimórficas.

A figura 38 revela que os três polimorfos do paracetamol podem ser bem discriminados por espectroscopia de Raman com espectro na região entre 1200 e 1260 cm^{-1} . Na tabela 13 estão as frequências características para diferenciação dos polimorfos.

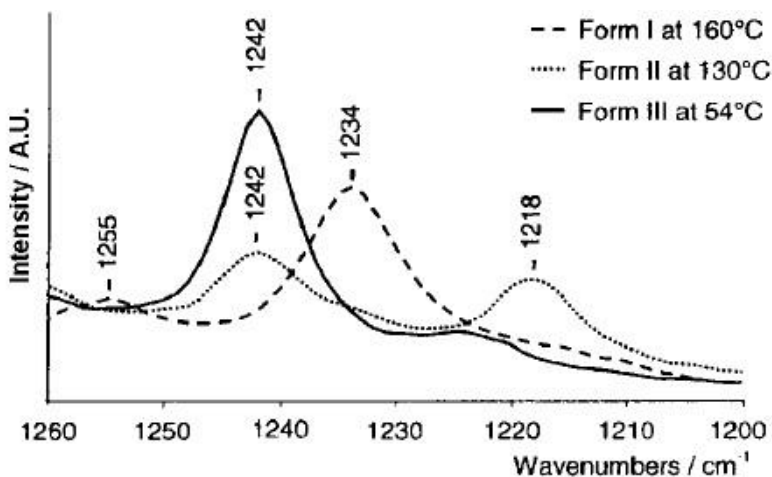


Figura 38 Espectro na região de 1200 e 1260 cm^{-1} demonstrando as diferenças entre os três polimorfos do paracetamol (SZELAGIEWICZ *et al.*, 1999).

Tabela 13. Picos característicos frequentes para diferenciação dos polimorfos do paracetamol (SZELAGIEWICZ *et al.*, 1999).

Raman frequência/ cm^{-1}	Forma I/ cm^{-1}	Forma II/ cm^{-1}	Forma III/ cm^{-1}
1200-1260	1254-1258; 1233- 1238	1241; 1218-1219	1241-1244
855-865	857-859	860	863-865
790-810	795-798	797-798	799-801
450-470	460-466	451-452	454-458
200-220	207-215	200-201	212-216

6.1.3.2.2 Propriedades térmicas

Conforme estudos realizados por Nichols e Frampton (1998), o termograma obtido a partir da análise da forma I por calorimetria exploratória diferencial (DSC) (figura 39a) exibiu um único evento endotérmico ao redor de 171°C, com início em 169°C e entalpia em 186 J g⁻¹. A forma polimórfica II (Figura 39b), por outro lado, exibiu três eventos endotérmicos: um evento amplo e fraco, ocorrendo na faixa de temperatura de 122°C no início, e entalpia a 2 J g⁻¹; um segundo evento também fraco, que apresenta pico em cerca de 157°C e início em 157°C com entalpia de 1 J g⁻¹, e um terceiro evento endotérmico forte e nítido em cerca de 171°C, com início em 169°C e entalpia de 185 J g⁻¹. Os eventos para forma II foram interpretados por Nichols e Frampton (1998), na ordem de aumento da temperatura, como uma conversão da forma II em I, seguida pela fusão da forma II não-convertida e, finalmente, a fusão da forma I. Curiosamente, o comportamento térmico da forma I, que se cristalizou a partir de solução é diferente da forma II que foi cristalizada a partir de fusão. A forma I tem um evento endotérmico único e forte, devido a fusão em cerca de 157°C. Isto sugere que a forma I é polimorficamente pura, enquanto a forma II apresenta um baixo nível de forma I presente.

É possível dizer também que os cristais da forma II que precipitaram rapidamente a partir da solução podem conter muitos defeitos estruturais que pode promover uma conversão termicamente induzida da forma II em I. Na tabela 13 estão dados termodinâmicos das formas polimórficas do paracetamol. Informações termodinâmicas da forma III não estão disponíveis, pois este polimorfo só é estável em certas condições (NICHOLS, FRAMPTON, 1998).

O estudo feito por Nichols e Frampton (1998) sugere que o método de DSC não é um método confiável para controle de qualidade de rotina da forma II, crescida a partir de solução, devido ao maior evento térmico ser a fusão da forma I, o que resulta em uma indução térmica de conversão do estado sólido da forma II em I.

Os resultados obtidos por Szelagiewicz e colaboradores (1999) estão expostos na tabela 14. Estes autores caracterizaram as formas polimórficas I e II do paracetamol, para estudar o potencial das técnicas de Raman como uma ferramenta importante no controle do polimorfismo de fármacos.

A figura 40 mostra a aparência óptica das três formas polimórficas do paracetamol, bem como os espectros de Raman que foram obtidos por microscopia com estagio à quente.

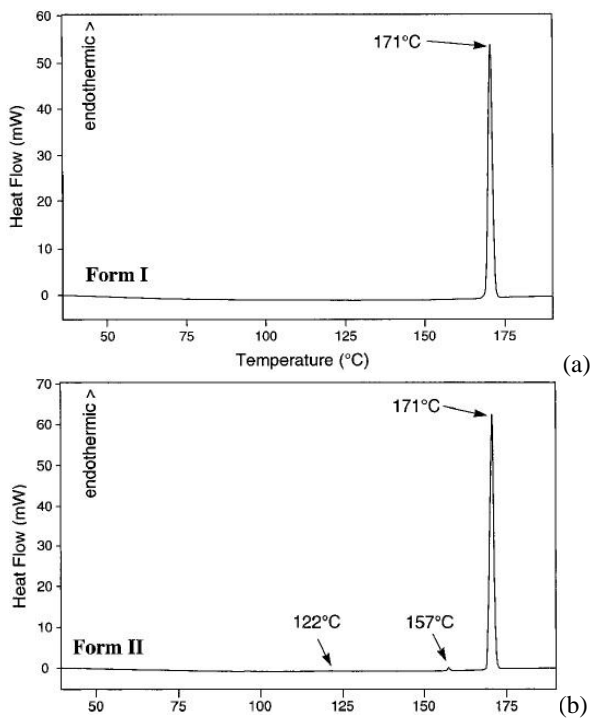


Figura 39. Termogramas por DSC das formas polimórficas I (a) e forma II (b) (NICHOLS, FRAMPTON, 1998).

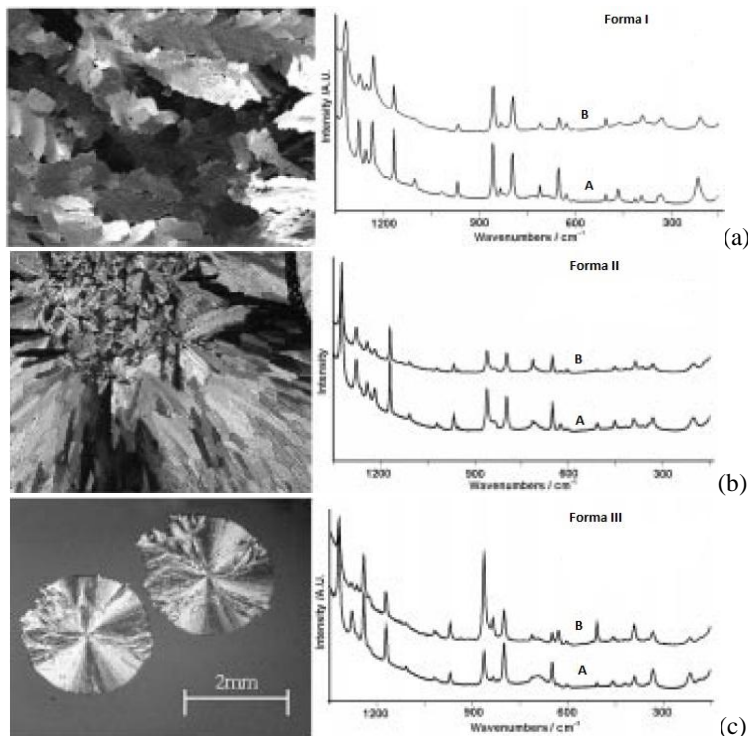


Figura 40. (a) Aparência óptica e espectros de Raman do polimorfo I, os espectros A e B forma registrados em diferentes temperaturas, como resultados algumas frequências de bandas mudaram; (b) Aparência óptica da forma II, os prismas e os cristais maiores tem espectros similares; (c) Aparência óptica da forma III, os espectros A e B foram medidos em diferentes posições na spherulites. A diferença na intensidade entre algumas dos dois espectros são devido aos efeitos de polarização (SZELAGIEWICZ *et al.*, 1999).

Tabela 14. Informações termodinâmicas dos polimorfos do paracetamol (SZELAGIEWICZ *et al.*, 1999)

	Forma I	Forma II
$T_{\text{fus}} / ^\circ\text{C}$	169	157
$\Delta H \text{ kJ mol}^{-1}$	28,0	26,5
Densidade/ g cm^3	1,293	1,336

Transição Polimórfica	Temperatura de Transição $T_{\text{tr}} / ^\circ\text{C}$	de Entalpia de Transição $\Delta_{\text{trs}} \text{ H/kJ mol}^{-1}$
II>I	87 (DSC) ^a	+0,4
III>II		-1,2

^a Ponto estimado de transição termodinâmica: $<10^\circ\text{C}$

6.1.3.2.3 Difração de Raios-X de pó

As formas polimórficas I e II apresentam diferentes estruturas cristalinas que podem ser distinguidas a partir de DRX de pó, conforme mostrado por Nichols e Frampton (1998). A Figura 41 demonstra os padrões de difração das formas I e II. Os dados dos principais picos que apresentam intensidades relativas maior ou igual a 20% são listados na Tabela 15.

Tabela 15. Principais picos das formas I e II por difração de raios-x de pó de paracetamol (NICHOLS, FRAMPTON, 1998).

Forma I				Forma II			
hkl	d (Å)	2 Θ	I/I _{max} (%)	hkl	d (Å)	2 Θ	I/I _{max} (%)
011	7,301	12,112	26	211	5,061	17,508	26
101	5,709	15,508	72	220	4,862	18,232	22
111	4,877	18,175	68	021	4,618	19,203	49
021	4,355	20,376	39	221	4,066	21,844	22
121	3,785	23,483	62	002	3,699	24,038	100
022	3,650	24,367	100	122	3,084	28,931	21
122	3,355	26,545	62	222	2,945	30,325	27

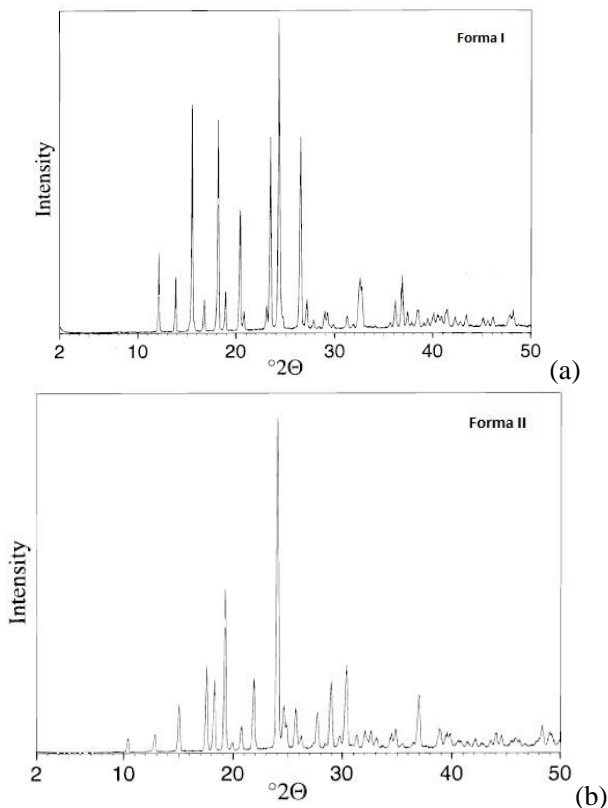


Figura 41. Modelos de difração de raios-x de pó das formas polimórficas forma I (a) e forma II (b) de paracetamol (NICHOLS, FRAMPTON, 1998).

6.1.3.3 Consequências do polimorfismo do paracetamol para a indústria farmacêutica

De acordo com Kalantzi e colaboradores (2006), o paracetamol é classificado como um fármaco da classe III (alta solubilidade e baixa permeabilidade) no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), embora possua propriedades limítrofes com fármacos da classe I (altamente solúveis e altamente permeáveis). Efeitos de formulação geram grandes diferenças na absorção, ou seja, as diferenças entre as áreas sob a curva dos produtos teste e referência não são conhecidas e podem ser minimizadas se estes produtos forem formulados com os excipientes usados naqueles produtos que já são comercializados (KALANTZI *et al.*, 2006).

Entretanto o maior problema do paracetamol relacionado ao polimorfismo reside nas diferenças que as formas polimórficas apresentam quanto à característica de compressibilidade. Quando as propriedades de compactação das formas I e II são comparadas, é possível dizer que a forma II possui características de deformação plástica, confirmando que ela pode ser comprimida diretamente na fabricação de comprimidos.

Compressibilidade é, segundo Joiris e colaboradores (1998), a capacidade do pó de um material se transformar em um comprimido de dosagem especificada sob o efeito da pressão de compressão. Do ponto de vista tecnológico, este é um parâmetro importante. Na Figura 42 é exposta esta capacidade de quatro amostras de paracetamol. A figura demonstra que a forma ortorrômbica apresenta uma melhor compressibilidade do que a forma monoclinica, isso devido provavelmente ao tamanho das partículas no comprimido.

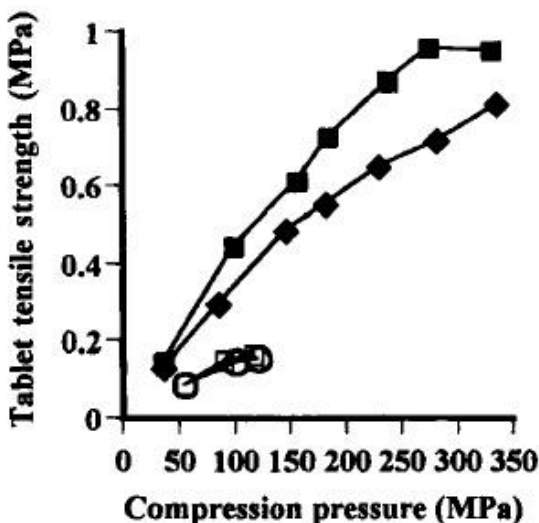


Figura 42. Compressibilidade de quatro amostras de paracetamol. A resistência à tração do comprimido é citada em função da pressão máxima da punção superior. Cada ponto é a média de cinco medidas. Figuras abertas forma monoclinica I e figuras fechadas forma ortorrômbica II (JOIRIS *et al.*, 1998).

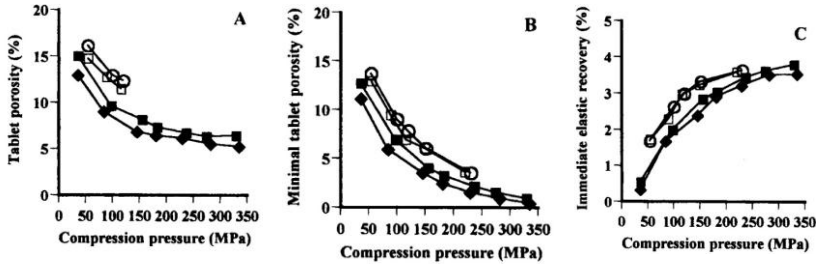


Figura 43. Compressibilidade das amostras de paracetamol. Porosidade dos comprimidos (A), Porosidade mínima durante a compressão (B), e (C) recuperação de elasticidade. Figuras abertas forma monoclinica I e figuras fechadas forma ortorrômbica II (JOIRIS *et al.*, 1998).

Na Figura 43 observa-se que a forma monoclinica apresentou 12,5% de porosidade nos comprimidos por volta de 100 MPa. Ao contrário, a forma ortorrômbica é bem melhor, com 8,5% de porosidade nos comprimidos sob a mesma pressão. Pode-se perceber a partir destes resultados que a compressibilidade da forma II deve-se, por um lado, pela melhor deformação do pó durante a compressão e, por outro lado, a menor expansão durante a descompressão (JOIRIS *et al.*, 1998).

A forma ortorrômbica do paracetamol exibe uma melhor compressibilidade que a forma monoclinica. Essa habilidade de reduzir seu volume como resultado de uma pressão aplicada é acompanhado pela baixa recuperação da elasticidade. A redução do volume das partículas é significativo no começo do ciclo de compressão, na qual é consequência do fenômeno de rearranjo interno da partícula. A grande tendência das pequenas fraturas em baixa pressão de compressão e do comportamento plástico em altas pressões de compressão constitui o real mecanismo de densificação. Em consequência disso, é possível imaginar que partículas tem um contato próximo com os cristais vizinhos e que as ligações entre as partículas são formadas, sendo responsável pelo aumento da coesão. A forma ortorrômbica é responsável por essa melhor compressão, por que em sua estrutura as moléculas estão organizadas em planos paralelos (JOIRIS *et al.*, 1998).

V. DISCUSSAO GERAL

O polimorfismo de fármacos tem sido alvo de intenso interesse na indústria farmacêutica por mais de 40 anos. Embora idênticos quanto à composição química, polimorfos diferem entre si quanto as suas características de solubilidade e taxa de dissolução, biodisponibilidade, estabilidade química e física, ponto de fusão, cor, densidade e propriedades de fluxo, entre outras. Além disso, formas polimórficas tendem a se converter espontaneamente da menos estável à forma mais estável, podendo trazer graves conseqüências nas etapas de produção dos medicamentos e na biodisponibilidade. Assim a caracterização dos polimorfos é imprescindível para assegurar a qualidade e eficácia terapêutica do produto final. Idealmente, o polimorfo mais estável deve ser identificado o mais cedo possível, enquanto o candidato a um novo fármaco ainda está sob investigação, de modo que esta seja a forma utilizada para testes posteriores (LLINAS *et al.*, 2007).

Dentre os fármacos estudados o paracetamol apresenta problemas nas características de compressibilidade de comprimidos, pois é um fármaco que exhibe baixa propriedade de escoamento, pouca habilidade de compressão e tendência ao capeamento. Das duas formas polimórficas do paracetamol, a forma ortorrômbica está disponível comercialmente para fabricação de medicamentos, esta forma possui baixa capacidade de compressão, sendo geralmente granulada para fabricação de comprimidos, já a forma ortorrômbica apresenta outro tipo de plano, já descrito anteriormente com certa plasticidade, sendo esta característica necessária para compressão direta. No entanto o processo de obtenção desta forma polimórfica como temperatura e tempo de congelamento, devem ser muito bem controlados (DI MARTINO *et al.*, 1996).

A propriedade plástica da forma ortorrômbica do paracetamol, preferida para a fabricação de medicamentos, uma vez que se faz necessário estudos mais intensos para o desenvolvimento de uma técnica que viabilize a produção desse polimorfo, gerando para as indústrias brasileira de produção de medicamentos um nicho de pesquisa e desenvolvimento para obtenção da forma ortorrômbica, uma vez que o processo de obtenção atualmente não é viável para fabricação do paracetamol com esta forma polimórfica.

O polimorfismo do paracetamol não apresenta problemas de absorção e biodisponibilidade, mas sim dificuldades na fabricação de comprimidos, sendo este o ponto onde as indústrias fabricantes de medicamentos devem se atentar para desenvolver técnicas que facilitem

e viabilizem o uso da forma ortorrômbica na produção de medicamentos.

Nos outros dois fármacos estudados, cimetidina e no mebendazol, o que ocorre devido ao polimorfismo destes fármacos são problemas nas propriedades biofarmacêuticas como absorção e biodisponibilidade. A cimetidina por ser um fármaco de dosagem alta, não permite a utilização de muitos excipientes para melhorar essas características. Como já descrito anteriormente, a cimetidina apresenta sete formas polimórficas, diante disso a transição polimórfica de uma forma em outra, sob diferentes condições é muito comum. Os polimorfos usados na produção de formas farmacêuticas são a forma A e B. A forma A é preferida, visto que é mais fácil de obter em um estado cristalográfico puro e mais fácil de manipular, particularmente em operações de grande escala, devido as sua boa propriedade de fluxo e baixa aderência aos equipamentos e a forma B tem sido usada na preparação de suspensões farmacêuticas (DANESH *et al.*, 2000).

O polimorfismo nesse caso deve ser bem estudado, uma vez que para o registro de um medicamento, seja ele genérico ou similar, a escolha dos polimorfos adequados é muito importante, bem como a utilização destes polimorfos após a obtenção do registro do medicamento, tendo em vista que a escolha de três fornecedores diferente no momento do registro não pressupõe que todos forneçam os polimorfos que tem atividade e isto vale não somente para os fármacos estudados neste trabalho, mas também para os medicamentos comercializados no país de uma forma geral.

Com o mebendazol, o polimorfismo deve ser claramente elucidado, pois para este fármaco, dos três polimorfos conhecidos, a forma A apresenta atividade pois é praticamente insolúvel, e a forma B é toxica. Sendo assim, para que esse fármaco apresente a atividade esperada é imprescindível que a forma polimórfica a ser utilizada seja a forma C. Um fator que deve ser levado em consideração pelas indústria é o fato da utilização do lauril sulfato de sódio na fabricação de comprimidos de mebendazol, uma vez que a utilização deste tensoativo mascara a detecção dos polimorfos do mebendazol.

Vários métodos têm sido utilizados para caracterizar polimorfos nos sólidos farmacêuticos. Microscopia óptica e de polarização e termomicroscopia provaram ser ferramentas úteis. A análise térmica pode ser usada para obter informações adicionais, incluindo mudanças de fase, e para deduzir se cada forma isolada é um solvato ou anidro. Técnicas espectroscópicas como o FT-IR, Raman, RMN têm se tornado cada vez mais úteis na caracterização de polimorfos. Entretanto, deve-se

ênfatisar que o critério definitivo para a existência de polimorfismo é por meio de demonstração de uma estrutura de cristal não-equivalente, normalmente pela comparação dos padrões de difração de raios-x (ANDAS, 2002).

Do ponto de vista sanitário, a manutenção da qualidade do medicamento significa a garantia de que o mesmo se apresente sempre seguro e eficaz, em consonância com as evidências constantes da literatura e dos dados apresentados às autoridades quando do seu registro. Um desvio de qualidade pode significar uma perda de eficácia ou segurança, expondo o paciente a um risco desnecessário. Tendo em vista as implicações que o polimorfismo apresenta, faz-se importante seu controle para garantir que o medicamento terá suas características repetidas de maneira uniforme a cada lote de produção.

O ônus da validação da metodologia analítica para identificar e controlar o polimorfismo é todo da empresa produtora do medicamento. Deste modo, no plano ideal da legislação brasileira, a empresa detentora do registro de um medicamento genérico deverá garantir que todos os fornecedores do fármaco autorizados forneçam rigorosamente o mesmo fármaco, controlando inclusive a ocorrência do polimorfismo.

As diferenças observadas na legislação brasileira em relação à legislação de outros países e mesmo o ICH fragilizam a segurança dos medicamentos registrados no país. Enquanto internacionalmente os cuidados com o polimorfismo dos fármacos têm regras mais claramente estabelecidas e os registros de medicamento genéricos permitem apenas um fornecedor do fármaco, no Brasil a possibilidade de alterações na qualidade dos medicamentos genéricos, e mesmo similares, devido a falta de um controle rígido da ANVISA em relação ao polimorfismo pode colocar em risco os usuários de medicamentos.

Os estudos de equivalência e bioequivalência farmacêutica são realizados com o medicamento produzido a partir de apenas um dos três lotes-piloto, de um dos fornecedores do fármaco. A necessidade de apresentar perfil de dissolução comparativo das formas farmacêuticas sólidas orais com o fármaco dos outros dois fabricantes, que não foram submetidos ao estudo de bioequivalência com o referência, visa mostrar que os perfis de dissolução *in vitro* são semelhantes ao perfil do biolote, não havendo problemas de dissolução decorrentes do modo como o fármaco foi produzido que possam alterar sua dissolução *in vivo*. Este pressuposto, no entanto, parte da premissa que os testes de dissolução apresentados nas monografias oficiais permitem uma correlação dos resultados *in vitro* com a dissolução observada *in vivo*, o que na maioria das vezes não está adequadamente estabelecido. Deste modo, a ausência

de diferenças importantes entre os perfis de dissolução atesta, necessariamente, que os medicamentos produzidos com fármacos dos três fornecedores diferentes são equivalentes entre si, o que sem os testes abrem brechas para desvios de qualidade dos medicamentos produzidos a partir destes fornecedores que não foram qualificados quanto ao tipo de polimorfo presente na matéria-prima.

Tendo em vista a qualidade do medicamento fabricado no Brasil esse trabalho compilou dados importantes na caracterização destes medicamentos, sendo o polimorfismo causador de problemas na qualidade do medicamento. Uma vez que a indústria farmacêutica disponibilize dados e valide as técnicas de detecção e caracterização, no seu programa de controle de qualidade, o polimorfismo é facilmente controlado. A escolha destes fármacos levou em consideração relatos de uma indústria farmacêutica que estava enfrentando problemas de bioequivalência com estes medicamentos. Além disso, estes três fármacos fazem parte da linha básica de medicamentos disponibilizados pelo governo federal, sendo utilizado por milhares de usuários do SUS.

VI. CONCLUSÃO

Apesar dos problemas causados pelo polimorfismo de drogas descritos amplamente por vários autores, as farmacopéias raramente abordam a caracterização destes polimorfos, além disso, ensaios de dissolução não são discriminatórios.

Durante a realização deste trabalho, foi possível observar que dentre as inúmeras técnicas de detecção e caracterização dos polimorfos a mais eficaz é a difração de raios-x, uma vez que esta técnica, fornece dados precisos sobre cada amostra estudada. É claro que as demais técnicas são necessárias e devem ser utilizadas para confirmação dos resultados obtidos pela DRX em caso de dúvidas, como uma prova real que os dados estão corretos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOUL-ENEIN, H. Y., BUNACIU, A. A., FLESCHEIN, S. Analysis of Mebendazole Polymorphs by Fourier Transform IR Spectrometry Using Chemometric Methods. *Biopolymers (Biospectroscopy)*. v. 67, p. 56-60, 2002.

AGATONOVIC-KUSTRIN, S., *et al.* Analysing the crystal purity of mebendazole raw material and its stability in a suspension formulation. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 361, p. 245–250, 2008.

AMIDON, G. L., *et al.* A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceuticals Research*, v.12, n.3, p.413-420, 1995.

ANDAS. Guidance for industry. Pharmaceutical Solid Polymorphism chemistry, manufacturing, and controls information. USA, July 2007.

ANDAS. Scientific Considerations of Polymorphism in Pharmaceutical Solids: Abbreviated New Drug Applications. USA, 2002.

AYALA, A. P., SIESLER, H. W., CUFFINI, S. L. Polymorphism incidence in commercial tablets of mebendazole: a vibrational spectroscopy investigation. *Journal of Raman Spectroscopy*. v. 39, p. 1150-1157, 2008.

BARANSKAA, M., PRONIEWICZA, L. M., FT-IR and FT-Raman spectra of cimetidine and its metallocomplexes. *Journal of Molecular Structure*. v. 511–512, p. 153–162, 1999.

BAUER-BRANDL, A. Polymorphic transition of cimetidina during manufacture of solid dosage forms. *International Journal of pharmaceutics*. v. 140, p. 195-206, 1996.

BECKMAN, W. Crystallization of Pharmaceutical Compounds- Polymorphs, Pseudo-Polymorphs and Particle Formation. *Eng. Life. Sci.*, v. 3, p. 113-120, 2003.

BEYER, T., DAY, G. M., PRICE, S. L. The Prediction, Morphology, and Mechanical Properties of the Polymorphs of Paracetamol. *Journal of American Chemistry Society*. v. 123, p. 5086-5094, 2001.

BLANCO, M., *et al.* Near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical industry. *Analyst*, v. 123, p. 135-150, 1998.

BOTOM, R. The role of modulated temperature differential scanning calorimetry in the characterization drug molecule exhibiting polymorphic and glass forming tendencies. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 192, p. 47-53, 1999.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira, volume 1-2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.

BRASIL. Resolução RDC nº 136 de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun 2003a.

BRASIL. Resolução RDC nº 16 de 02 de março de 2007. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. Diário Oficial da União, Brasília, 05 mar 2007a. Seção 1 p. 29

BRASIL. Resolução RDC nº 893 de 29 de maio de 2003. Guia para realização de alteração, inclusão e notificação pós registro de medicamento. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun 2003b.

BRASIL. Resolução RDC nº 17 de 02 de março de 2007. Dispõe sobre registro de medicamento similar e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 05 mar. 2007b. Seção 1 p. 30

BRITS, M.; LIEBENBERG, W.; VILLIERS, M. M. de Characterization of polymorph transformations that decrease the stability of tablets containing the WHO essential drug mebendazole. *Journal of Pharmaceutical Science*. v. 99, n. 3, p. 1138-1151, 2010.

BRITAIN, H. G. Effects of Mechanical Processing on Phase Composition *Journal of Pharmaceutical Science* v. 91, n. 7, 1573-1580, 2002.

BRITTAIN, H. G., Polymorphism and Solvatomorphism. *Journal of Pharmaceutical Science* v. 99, n. 9, 2010.

BRUSAU, E. V., *et al.* Synthesis and Characterization of a New Mebendazole Salt: Mebendazole Hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 97, n. 1, 2008.

BRYN, S. *et al.* Pharmaceutical solids: A strategic approach to regulatory considerations. *Pharmaceutical Science e Technology Today*. v. 2, n. 8, p. 311-320, 1999.

BUGAY, D. Characterization of the solid state: spectroscopic techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 48, p. 43-65, 2001.

CAPUCHO, H. C., MASTROIANI, P. C., CUFFINI, S. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança de medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas*. v. 29, n.3, p. 277-283, 2008.

CHEMBURKAR, S. R. *et al.* Dealing with the impact of ritanovir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. *Organic Process Research & Development*. v. 4, p. 413-417, 2000.

CHILDS, S. L. *et al.* A metastable polymorph of metformin hydrochloride: isolation and characterization using capillary crystallization and thermal microscopy techniques. *Crystal Growth & Desing*. v. 4, n. 3, p. 441-449, 2004.

CRYER, B., FELDMAN, M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Medicine*. v. 104, p. 413-421, 1998.

CSAKURDA-HARMATHY, Z., THEGE I. K., Transformation of chloramphenicol palmitate from therapeutically inactive polymorph A to active polymorph: Identification and determination of modification A in modification B by DSC. *Journal of Thermal Analysis*, v. 50, p. 867-871, 1997.

DANESH, A., *et al.* Polymorphic Discrimination Using Atomic Force Microscopy: Distinguishing between Two Polymorphs of the Drug Cimetidine. *Langmuir*. v. 16, p. 866-870, 2000.

DAYAN, A. D. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Tropica* v. 86 p. 141-159, 2003.

DI MARTINO, P. *et al.* A new pure paracetamol for direct compression: the orthorhombic form. *International Journal of Pharmaceuticals*. v. 128, p. 1-8, 1996.

FERREIRA, F. F. *et al.*, Crystal Structure determination of mebendazole form A using high-resolution synchrotron X-ray powder diffraction data. *Journal of Pharmaceutical Science*. v. 99, n. 4, p. 1734-1744, 2010.

FLORENCE, A., ATTWOOD, D. Princípios físico-químicos em farmácia. Ed Universidade de São Paulo. 3ªed. São Paulo, SP, 2003.

FROEHLICH, P. E, GASPAROTTO, F. S. Mebendazol: identificação das formas polimórficas em diferentes matérias-primas e medicamentos (referência e genéricos) disponíveis no mercado nacional. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. v. 26, n.3, p. 205-210, 2005.

GABOYES, H., *et al.* Process for preparing cimetidine polymorph B. U.S. Patent n. 4.786.735, 1988.

GARCIA, E., *et al.* Crystallization and dissolution of pharmaceutical compounds: An experimental approach. *Journal of Crystal Growth*. v. 198-199, p. 1360-1364, 1999.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. *Thermochemica Acta*. v. 248, p 1-59, 1995.

HEGEDUS, B., GOROG, S., The polymorphism of cimetidine. *Journal of Pharmaceutial & Biomedical Analysis*. v. 3, n. 4, p. 303-313, 1985.

HERRMANN, P.S.P; MATTOSO, L.H.C.; BERNARDES FILHO, R.; FROMMER, J.; CIDADE, G.; BISCH, P.; WEISSMULLER, G. Microscopia de varredura por sonda: aspectos práticos e suas aplicações na nanociência e nanotecnologia. In: DURAN, N.; MATTOSO, L.H.C.; MORAIS, P. C. (Eds) Nanotecnologia. Introdução, preparação e

caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação. ArtLiber Editora Ltda: São Paulo. 2006. p. 111-140.

HILFIKER, R. Polymorphism in pharmaceutical industry. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, 2006.

JANTRATID, E. *et al.* Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Cimetidine. *Journal of Pharmaceutical Science*. v. 95, n. 5, p. 974-984, 2006.

JOIRIS, E., *et al.* Compression Behavior of Orthorhombic Paracetamol. *Pharmaceutical Research*. v. 15, n. 7, 1998.

KALANTZI, L. *et al.* Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Acetaminophen (paracetamol). *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 95, n. 1, p. 4-14, 2006.

KATZUNG, B. G. Farmacologia Básica e Clínica. p. 787-796, 10ª Ed. Editora Mc Graw Hill. São Paulo, 2007.

KOROLKOVAS, A. Dicionário Terapêutico Guanabara. 9ª Ed. Guanabara Koogan, 2003.

KUMAR, S. *et al.* Characterization of solid-state forms of mebendazole. *Pharmazie*. v. 63, p. 136-143, 2008.

LLINAS, A., *et al.* A new method for the reproducible generation of polymorphs: two forms of sulindac with very different solubilities. *Journal of Applied Crystallography*. v. 40, p. 379-381, 2007.

MARTINS, F. T. *et al.* Intermolecular contacts influencing the conformational and geometric features of the pharmaceutically preferred mebendazole polymorph C. *Journal of Pharmaceutical Science*. v.98, n. 7, p. 2336-2344, 2009.

MIDDLETON, D. A., *et al.* Molecular Conformations of the Polymorphic Forms of Cimetidine from ¹³C Solid-State NMR Distance and Angle Measurements. *Journal American Chemistry Society*. v. 122, p. 1161-1170, 2000.

MORISSETTE, S. L. *et al.* Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization. *PNAS*, v. 100, n. 5, 2180-2184, 2003.

MOYNIHAN, H. A, O'HARE, I. P. Spectroscopic characterisation of monoclinic and orthorhombic forms of paracetamol. *International Journal of Pharmaceutics*, n.247, p. 179-185, 2002.

NICHOLS, G., FRAMPTON, S.F., Physicochemical Characterization of the Orthorhombic Polymorph of Paracetamol Crystallized from Solution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v.87, n. 6, 1998.

OTSUKA, M., KATO, F., MATSUDA, Y. Physicochemical Stability of Cimetidine Amorphous Forms Estimated by Isothermal Microcalorimetry. *AAPS PharmSciTech*. v. 3, n. 4, 2002.

PERLOVICH, G. L., VOLKOVA, T. V., BAUER-BRANDL, A. Polymorphism of Paracetamol: Relative stability of the monoclinic and orthorhombic phase revisited by sublimation and solution calorimetry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 89, n. 3, p. 767-774, 2007.

REICH, G. Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 57, p. 1109-1143, 2005.

RODRIGUESZ-SPONG B. *et al.* General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supra molecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol 56, p 241-274, 2004.

SAIFEE, M., *et al.*, Drug Polymorphism: A Review. *International Journal of Health Research*. v. 2, n.4, p. 291-306, 2009.

SANCHEZ-GONZALEZ, E., *et al.* Relevancia del polimorfismo em el área farmacéutica. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. v. 38, n. 2, p. 57-76, 2007.

SANDERS, G. H. W. *et al.* Discrimination of polymorphic form of drug product by localized thermal analysis. *Journal of Microscopy*. v. 198, p. 77-81, 2000.

SHEKUNOV, B., YORK, P. Crystallization process in pharmaceutical technology and drug delivery design. *Journal of Crystal Growth*. v. 211, p. 122-139, 2000.

SHIBATA, M., *et al.* X-ray Structural Studies and Physicochemical Properties of Cimetidine Polymorphism. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 72. n. 12, 1983.

SINGHAL, D.; CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage from desing: a pratical perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 56, p. 335-347, 2003.

SNIDER, D. A., ADDICKS, W., OWENS, W. Polymorphism in generic drug product development. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 56, p. 391-395, 2004.

SOUZA, F. S., MACEDO, R. O., VERAS, J. W. E. Studies of cimetidine pre-formulated and tablets for TG and DSC coupled to the photovisual system. *Thermochimica Acta*. v. 392-393, p. 99-106, 2002.

SWANEPOEL, E.; LIEBENBERG, W.; VILLIERS, M. M. de. Quality evaluation of generic drugs by dissolution test: changing the US dissolution medium to distinguish between active and non-active mebendazole polymorphs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. v. 55, p. 345-349, 2003.

SZELAGIEWICZ, M., *et al.* *In Situ* characterization of polymorphic forms: The potential of Raman techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 57, p. 23-43, 1999.

TANTISHAIYAKUL, V., *et al.* Crystal Structure Transformations and Dissolution Studies of Cimetidine–Piroxicam Coprecipitates and Physical Mixtures. *American Association of Pharmaceutical Scientists*. v. 10, n. 3, 2009.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 25^a ed. Editora Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2002.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 28^a ed. Editora Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, p.1189-90, 2005

VILLERS, M. M., *et al.* Variable-temperature X-ray powder diffraction analysis of the crystal transformation of the pharmaceutically preferred polymorph C of mebendazole. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* v. 38 p. 435-441, 2005.

VIPPAGUNTA, S. R., BRITTAİN, H. G., GRANT, D. J. W. Crystalline solids. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 48, p. 3-26, 2001.

WAGH, M. P.; PATEL, J. S. Biopharmaceutical classification system: Scientific basis for biowaiver extensions. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. v.2, n. 1, p. 12-19, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pharmaceutical development for multisource (Generic) Pharmaceutical Products. v. 1, 2010.

YU, L. Amorphous pharmaceuticals solids: preparation, characterization and stabilization. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 48, p. 27-42, 2001.

ZANG, G. G. Z., *et al.* Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 56, p. 371-390, 2004.