

Revista Racine 91

Leia no Portal Racine – www.racine.com.br

Influência do Polimorfismo na Farmacotécnica de Cápsulas no Setor Magistral

André Luiz Alves Brandão

Versão Completa

Introdução

O ponto de partida para formulação de um novo medicamento é denominado por pré-formulação. Esta fase de desenvolvimento é caracterizada como a avaliação das propriedades físico-químicas do fármaco isolado ou associado a diversos excipientes (Araújo, 2003), sendo a eficácia e segurança do medicamento desenvolvido, dependente de criteriosos estudos de pré-formulação, formulação e produção em concordância com as Boas Práticas de Fabricação visando à adequada biodisponibilidade da substância ativa.

No desenvolvimento de um novo medicamento, a seleção das matérias-primas deve ser efetuada, visando caracterizar em especial, a substância ativa. No geral, as monografias descritas nos compêndios oficiais, apresentam os ensaios relativos à determinação da qualidade do insumo, abrangendo o seu aspecto qualitativo e quantitativo, assim como os ensaios para a avaliação de pureza. Tais ensaios são fundamentados nas informações referentes ao processo de síntese da substância e às propriedades físico-químicas da substância submetida à análise. Porém, estas especificações oficiais podem não contemplar características específicas relacionadas às possíveis alterações do processo de síntese, como por exemplo, o polimorfismo que segundo Vila Jato (2001), é a capacidade das moléculas cristalizar-se em duas ou mais formas. Tal fato é decorrente das condições empregada na síntese e purificação da substância, dependendo do solvente utilizado e da temperatura de reação conforme rota adotada pelo fabricante.

De acordo com Eyjolfsson (2002), o polimorfo pode apresentar distintas características químicas de estabilidade que nas atuais especificações oficiais, pode não ser abordada esta diferenciação.

O polimorfismo também influencia na fluidez dos pós e na biodisponibilidade do fármaco (Storpiertis, 1999; Lachman; Lieberman; Kaning, 2001). Segundo Mullins e Macek (1969) que estudaram as propriedades farmacológicas de dois polimorfos da novobiocina identificaram que a forma cristalina deste fármaco não é farmacologicamente ativa devido à conversão da forma amorfa solúvel na forma cristalina menos solúvel e inativa. Essa alteração somente pode ser evitada pela adição de metilcelulose na formulação após a caracterização do polimorfo, pois,

mesmos os métodos químicos tradicionais e testes farmacológicos *in vitro* não detectem essas alterações. Em outro estudo realizado por Poole et al. (1968) que avaliaram a influência dos fatores físico-químicos de absorção da forma anidra ou trihidratada da ampicilina, observaram que a solubilidade da forma anidra é maior do que a trihidratada e que estudos *in vitro* e *in vivo*, conforme demonstra a **Figura 1**, evidenciou uma maior absorção para a forma anidra quando comparada a trihidratada.

De acordo com a demonstração destes dados, verifica-se a importância de detectar, quantificar e controlar o polimorfismo em todas as etapas da preparação do medicamento, desde a síntese da substância ativa até à estocagem do mesmo nas prateleiras das farmácias (Storpiritis, 1999; Vila Jato, 2001; Lachman; Lieberman; Kaning, 2001).

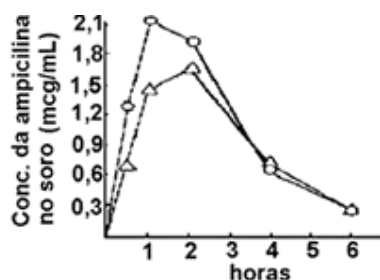


Figura 1 – Concentração média de ampicilina no soro sangüíneo humano, após administração de suspensão oral de 250 mg. O: anidra, Δ: trihidratada

Os métodos analíticos como a microscopia eletrônica, a difração de raio-X pelo método do pó (RX), a ressonância magnética nuclear de alta resolução (RMN), a espectroscopia no infravermelho (IR) e a análise térmica, são os recursos técnicos empregados na identificação e caracterização do polimorfismo e suas diferentes formas cristalinas e amorfas (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001).

Desta forma, é necessário que o medicamento desenvolvido seja conduzido na busca da adequada estabilidade físico-química, eficácia e segurança da formulação desenvolvida, e que realizada sob a luz do conhecimento técnico-científico disponível das características dos insumos envolvidos (Storpiritis et al., 1999) e de fundamental importância que as farmácias com manipulação, detenham de conhecimentos técnicos-científicos teóricos sobre o polimorfismo e os fármacos que o exibem, bem como os cuidados no processo de manipulação e armazenamento da matéria-prima e produto final, pois atualmente, os dados contidos no certificado de análise das matérias-primas não abordam informações suficientes quanto ao polimorfismo e por serem as cápsulas as formas farmacêuticas sólidas de maior produção e economicamente inviável e praticável que as farmácias com manipulação sustentem todo os estudos de pré-formulação e as metodologias analíticas empregadas no estudo do polimorfismo.

Desenvolvimento e preparação de cápsulas

A cápsula foi criada e introduzida na prática farmacêutica em 1833, e sua patente concedida um ano após sua introdução, em 1834. As primeiras cápsulas foram preparadas de forma rudimentar empregando para o processo de selagem, uma gota de gelatina aquecida (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001; Prista et al., 1991). Em 1848, James Murdock desenvolveu a cápsula de gelatina dura constituída por duas peças que se encaixavam e tal dispositivo foi objeto de patente em 1865 (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001; Prista et al., 1991). Atualmente, essa forma farmacêutica apresenta elevada aceitação e constitui hoje, as formas de administração sólida oral de maior consumo (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001) e produção nas farmácias com manipulação. De acordo com Prista et al., (1991), *"as cápsulas gelatinosas são preparações constituídas por invólucros gelatinosos ocos, de forma esférica, ovóide, ovóide com uma ponta alongada ou cilíndrica, corados ou não, os quais contêm substâncias medicamentosas sólidas, pastosas ou líquidas"*.

No processo de manipulação das cápsulas pode-se dividir nas seguintes fases: desenvolvimento e preparo da fórmula; seleção do tamanho da cápsula; enchimento da cápsula e limpeza e polimento das cápsulas cheias (Ansel; Popovick; Loyd, 2000).

O objetivo no desenvolvimento de cápsulas é preparar uma formulação que tenha dose precisa, disponibilidade adequada e facilidade de enchimento. Estudos preliminares de formulação como os estudos de pré-formulação são realizados com o intuito de determinar se fármacos e excipientes, podem ser misturados, ou se é necessário à redução do tamanho das partículas utilizado o processo de moagem (Ansel; Popovick; Loyd, 2000). Este processo também é empregado para garantir uma distribuição uniforme do fármaco em toda a mistura do pó, sendo muitas vezes utilizada para garantir a uniformidade do tamanho de partículas, e que deve ser avaliada na fase de pré-formulação, sua influência na estabilidade dos fármacos (Ansel; Popovick; Loyd, 2000; Vila Jato, 2001). Nas farmácias com manipulação a técnica de moagem utilizada na mistura dos pós e na redução do tamanho de partícula, é empregada de forma generalizada e sem o conhecimento prévio das características físico-químicas do fármaco, principalmente os polimórficos e termolábeis, visto que, não é realizado nenhum estudo que avalie a influência desta técnica sobre a estabilidade termodinâmica do fármaco.

Esta mistura de pós, composta pelo princípio ativo e excipientes com funcionalidades específicas conforme a **Tabela 1**, deve apresentar adequada propriedade de fluidez para garantir um enchimento uniforme e exato da cápsula, sendo que o fluxo da mistura deste pó, esta diretamente relacionada à sua forma cristalina ou amorfa, de tal forma que o polimorfismo pode influenciar no processo de enchimento (Vila Jato, 2001).

Tabela 1 – Excipientes

Função	Excipientes
Diluentes	Amido, lactose, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, manitol
Aglutinantes	Goma adraganta, goma arábica, amido
Desagregantes	Croscarmelose sódica
Absorventes	Dióxido de silício coloidal
Lubrificantes	Talco, estearato de magnésio, carbowax
Tampões	Bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato alcalinos.
Molhantes	Lauril sulfato de sódio, docusato de sódio, Tween 80.
Corantes	Riboflavina, curcumina, carmim

Quanto ao processo de enchimento das cápsulas, os métodos utilizados podem ser: manual e semi-automático para as farmácias com manipulação e automático para as indústrias farmacêuticas. Na técnica manual, os hemi-receptáculos gelatinosos, posicionados de forma vertical, são introduzidos no pó, disposto em forma de bloco de superfície retangular e com uma altura de cerca de seis milímetros sobre uma superfície plana e rígida. O enchimento manual das cápsulas pode ser efetuado empregando movimentos rotatórios com delicada pressão entre os dedos, indicador e polegar. No processo semi-automático, a técnica atualmente empregada nas farmácias, é utilizada um conjunto de placas e contra-placas, perfuradas com diâmetros específicos, de dimensões compatíveis com as cápsulas disponíveis no mercado e com capacidade para 30 a 360 cápsulas. As cápsulas vazias são introduzidas nos orifícios de forma manual e para proceder à abertura da cápsula, o corpo deve ser fixado mediante um sistema que efetua a remoção da tampa no processo de separação das placas. A introdução do pó, na placa inferior pode ser efetuada com o auxílio de uma espátula preenchendo o volume do corpo da cápsula por nivelamento. Após o enchimento das cápsulas efetua-se o seu fechamento (Vila Jato, 2001). Na indústria farmacêutica, existe uma grande variedade de equipamentos, parcial a totalmente automatizados que permitem a produção em grande escala oscilando entre 5.000 a 150.000 cápsulas por hora (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001).

Após a manipulação das cápsulas devem-se cumprir as especificações exigidas nas farmacopéias, nos quais incluem as monografias para os produtos formulados em cápsulas que estabelecem limites mínimos de aceitabilidade e ensaios que deve se realizados para garantir a qualidade das mesmas. As cápsulas devem conter uma quantidade determinada e uniforme de princípios ativos, estáveis e biodisponíveis nesta forma. Entre os ensaios que devem ser realizados estão a uniformidade de peso e conteúdo, desagregação e dissolução (Prista et al., 1991; Banakar, 1991; Vila Jato, 2001).

Desta forma, sendo a manipulação de fórmulas na forma farmacêutica cápsula representar a maior atividade na farmácia magistral, é erroneamente considerada como a forma farmacêutica mais simples de ser elaborada. O farmacêutico deve ter conhecimentos de outras ciências afins como o estudo de pré-formulação, farmacologia e farmacotécnica que ainda, deve englobar conceitos de biodisponibilidade e bioequivalência, além da Físico-química, Química Orgânica e

Analítica e a Química Farmacêutica. Assim, a correlação destas ciências permite condições de entender e desenvolver medicamentos com segurança que produzam o efeito terapêutico adequado, tendo para isso a estabilidade necessária (Vila Jato, 2001; Lachman; Lieberman; Kaning, 2001).

Pré-formulação

O trabalho que envolve os conhecimentos de características básicas tanto biofarmacêuticas como físico-químicas que influem na seleção e desenvolvimento da forma farmacêutica final do medicamento, se conhece como estudos de pré-formulação segundo Vila Jato (2001).

A pré-formulação se descreve como uma fase de processo de investigação em que são caracterizadas as propriedades físico-químicas e mecânicas de um novo fármaco com o propósito de desenvolver formas farmacêuticas estáveis, seguras e eficazes (Gennaro, 1995).

A fase de pré-formulação deve-se iniciar tão logo quanto à síntese do fármaco, com o intuito de obter informações físico-químicas apropriadas que contribuam na seleção de novas substâncias químicas que se incorporem no processo de desenvolvimento. É nesta etapa de trabalhos experimentais que é selecionada a substância ativa, seja na forma salina ou não, e avaliada suas características físico-químicas. Dados como a solubilidade facilitam a seleção de veículos solubilizantes nos estudos de eficácia e segurança em animais. Muitos fármacos em potencial são farmacologicamente ineficazes e inseguros do ponto de vista toxicológico, devido a sua escassa solubilidade nos veículos utilizados (Gennaro, 1995). De acordo com Ansel, Popovick e Loyd (2000) as características físicas e químicas de cada substância farmacêutica devem ser rigorosamente avaliadas antes do desenvolvimento de uma fórmula ou forma farmacêutica.

Antes de iniciar o desenvolvimento da formulação é necessário que o fármaco seja submetido a diversas avaliações e caracterizações em diferentes fases conforme é demonstrado no **Quadro 1**. Nesta triagem são avaliadas previamente considerações farmacodinâmicas e cinéticas e essencialmente as características físico-químicas, farmacotécnicas e biofarmacêuticas (Vila Jato, 2001).

Quadro 1 – Distintos aspectos presentes na etapa de pré-formulação

Considerações prévias

- Propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas: - Finalidade terapêutica - Efeitos tóxicos - Reações adversas - Doses e frequência de administração	- Características ligadas ao enfermo - Aceitação e comodidade do medicamento - Custo do medicamento
---	---

Considerações biofarmacêuticas

- Biodisponibilidade
- Via de administração
- Características biofarmacêuticas da formulação

Características físico-químicas e farmacotécnicas

- Cristalinidade e polimorfismo
- Ponto de fusão
- Solubilidade
- Fluidez do pó
- Estabilidade
- Compatibilidades físico-química

Considerações prévias no desenvolvimento

Uma vez estabelecida a molécula que possui propriedades farmacológicas de interesse terapêutico e necessário propor a forma farmacêutica. O aspecto terapêutico deve estar sempre presente, ou seja, se o tratamento é destinado para um processo patológico agudo, a formulação desenvolvida deverá ser de liberação rápida, como por exemplo, no tratamento do infarto deve ser utilizada uma forma farmacêutica sublingual (Vila Jato, 2001).

A forma farmacêutica desenvolvida deve ser a mais cômoda possível de administração e frequência ao paciente (Vila Jato, 2001).

As características farmacocinéticas estão intimamente relacionadas no desenvolvimento, pois, a absorção e eliminação do fármaco podem influenciar no tipo de forma farmacêutica a empregar. Um fármaco de rápida eliminação do organismo seria interessante desenvolver uma formulação de liberação prolongada (Storpirtis, 1999; Vila Jato, 2001).

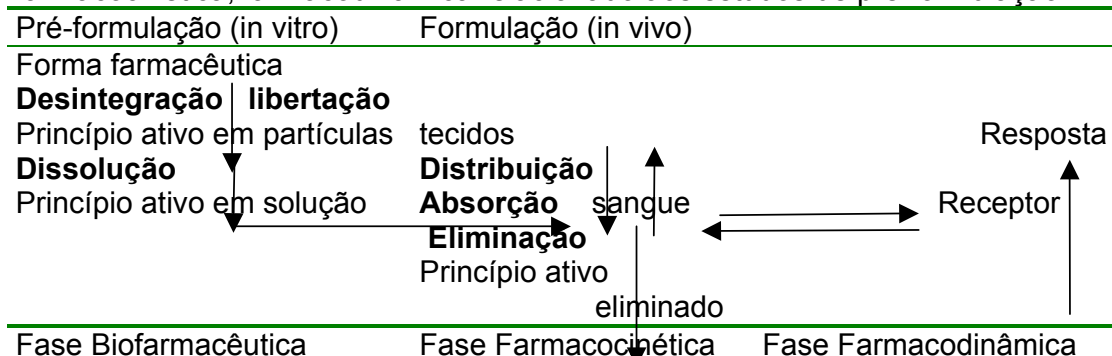
Considerações biofarmacêuticas

Para conseguir o efeito terapêutico é necessário que o fármaco esteja biodisponível, ou seja, que chegue a seu sítio ativo, sendo que a quantidade de fármaco e o tempo que leva a chegar e em desaparecer no sítio de ação, que condicionam uma resposta farmacológica (efeito e duração de efeito) segundo Vila Jato (2001).

Esta resposta terapêutica depende de uma série de características físico-químicas do fármaco e das particularidades da formulação (farmacotécnica) que influi na fase biofarmacêutica (**Quadro 2**) do medicamento que são abordadas durante a etapa de pré-formulação (Leblanc et al., 1997).

A fase biofarmacêutica é uma etapa em que o princípio ativo é libertado ou desintegrado da sua forma farmacêutica, geralmente sólida, em pequenas partículas para facilitar a sua dissolução e facilitar sua passagem através das membranas biológicas, ou seja, que ocorra absorção do fármaco (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001).

Quadro 2 - Representação esquemática das fases biofarmacêutica, farmacocinética, farmacodinâmica relacionado aos estudos de pré-formulação.



Desagregação

Pode-se definir desagregação como o processo mediante o qual, o medicamento em contato com o meio aquoso perde sua forma e fica dissolvido em suspensão de partículas sólidas (Vila Jato, 2001). Caracteriza como um passo anterior à dissolução e que pode ser modificada conforme a forma farmacêutica, ou seja, uma desagregação muito rápida implica numa rápida dissolução e altos valores de biodisponibilidade.

Dissolução

De acordo com Vila Jato (2001), dissolução se define como um processo em que a substância química se solubiliza em um solvente. Em meio biológicos a dissolução se realiza sempre em meio aquoso, fator prévio para a absorção sistêmica (algumas substâncias de características lipídicas podem ser absorvidas por processos de pinocitose, sem dissolução prévia).

De forma simplificada pode ser definida como o processo pelo qual um fármaco é liberado da sua forma farmacêutica e se torna disponível no organismo (Marcolongo, 2003).

A dissolução esta condicionada por fatores físico-químicos, pH do meio de absorção e componentes da formulação que modificam a quantidade dissolvida, velocidade de dissolução e biodisponibilidade (Leblanc et al., 1997).

Características físico-químicas implicadas na solubilidade

As principais propriedades físico-químicas que afetam a solubilidade do fármaco são o seu tamanho da partícula, o seu coeficiente de solubilidade e sua cristalinidade (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001), e de acordo com Gomes-Pinho (1999) a ionização, a salificação e a hidratação do fármaco são outras características que também influem na solubilidade do fármaco.

O tamanho de partícula exerce influência sobre a velocidade de dissolução do fármaco e sua biodisponibilidade, uma vez que, partículas de tamanhos reduzidos

dispersam-se mais rapidamente por toda superfície de contato para absorção, especialmente se este é limitado pela dissolução (Gomes-Pinho, 1999). A utilização dos pós na sua forma micronizada como a griseofulvina e corticosteróides, é largamente utilizada, de forma a facilitar a dissolução (Marcolongo, 2003), entretanto, uma redução muito excessiva no tamanho da partícula de fármacos hidrofóbicos pode acarretar a formação de agregados que interferem na velocidade de dissolução do fármaco. A formação destes agregados pode ser prevenida quando dispersado com excipientes como polietilenoglicol, povidona ou dextrose durante a moagem ou trituração (Vila Jato, 2001).

O coeficiente de solubilidade pode ser definido como uma quantidade máxima, em grama, de soluto que se dissolve numa quantidade fixa de solvente a uma dada temperatura (Feltre, 1988) e que influencia na absorção do fármaco, pois, altera a velocidade de dissolução do princípio ativo (Marcolongo, 2003).

O estado amorfo, cristalino e a existência de polimorfos afetam a solubilidade do fármaco e sua velocidade de dissolução. As formas amorfas são geralmente mais solúveis que as formas cristalinas e possui maior velocidade de dissolução. (Marcolongo, 2003)

Absorção e seus fatores limitantes

A absorção é definida como a quantidade de fármaco que atinge a circulação sanguínea sem ter sido modificado (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001). Conforme Leblanc et al. (1997) a passagem do princípio ativo em solução do seu ponto de administração para a circulação geral é definida como absorção.

A absorção descreve a velocidade com a qual o fármaco deixa seu local de administração e a magnitude com que isto ocorre. Fatores físico-químicos como o pH do meio de absorção, a solubilidade, o coeficiente de ionização e de dissociação e o coeficiente de partição óleo/água que tem grande influência na capacidade de absorção do princípio ativo bem como a liberação da forma farmacêutica e na sua velocidade de absorção (Labaune, 1993).

Biodisponibilidade

É o estudo que se define como a medida da quantidade e velocidade com que o princípio ativo chega ao sangue segundo Vila Jato (2001).

De acordo com Lachman, Lieberman e Kaning (2001), é uma característica do medicamento quando administrado a um sistema biológico intacto, é definida como uma medida da quantidade e velocidade na qual o princípio ativo é absorvido a partir de uma forma farmacêutica e se torna disponível no sítio de ação.

Características fisiológicas da via de administração

Cada via de administração tem suas características fisiológicas distintas a cada forma farmacêutica, ou seja, a formulação varia conforme a via de administração. Uma solução tópica antialopécia não tem as mesmas propriedades que uma solução oftálmica. Dependendo da via de administração e do adequado desenvolvimento do medicamento, pode-se alterar a biodisponibilidade variando entre uma absorção completa e rápida ou uma absorção lenta e prolongada (Vila Jato, 2001).

Fatores da formulação que influem na solubilidade

Os excipientes presentes em uma formulação farmacêutica podem afetar a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, a velocidade e quantidade pelas quais o mesmo estará disponível para ser absorvido (Gibaldi, 1991).

Alguns dos excipientes (**Quadro 3**) utilizados na elaboração da formulação como o amido e outros desintegrantes tendem a favorecer a dissolução, por outro lado, o talco e o estearato de magnésio que atuam como lubrificante e deslizante, respectivamente, dificultam a dissolução e devem ser adicionados em quantidades mínimas (Gibaldi, 1991). No quadro 3 se resume o efeito de vários excipientes nas características farmacêuticas (Shargel; Yu, 1993).

Quadro 3 - Efeito de distintos excipientes utilizados em formulações de administração oral em algumas características biofarmacêuticas.

Excipientes	Constante de absorção	Tempo de concentração plasmática
Celulose, amido	Aumento	diminuição
Talco, estearato	Diminuição	Aumento
Derivados celulósicos	Diminuição	Aumento
Hidroxipropilmetilcelulose	Sem efeito	Sem efeito
Acetofalato de celulose	Diminuição	Aumento
Metilcelulose, etilcelulose	Diminuição	Aumento

Segundo Vila Jato (2001) os agentes desagregantes, diminuem o tempo de desagregação e aumentam a velocidade de dissolução e absorção e podem elevar a biodisponibilidade de princípios ativos com problemas de solubilidade. Os excipientes lubrificantes repelem a água e quando utilizado em grandes quantidades diminuem a velocidade de dissolução, retarda a absorção e em alguns casos reduzir a biodisponibilidade.

Ensaio de velocidade de dissolução in vitro

Estes ensaios são utilizados com o intuito de conhecer-se a velocidade que o princípio ativo dissolve em um meio líquido (geralmente aquoso) e a quantidade

total que se dissolve. Desta maneira, pode-se conhecer a existência de alguma interação excipiente/fármaco que afete a velocidade de dissolução e sua biodisponibilidade (Vila Jato, 2001).

Considerações físico-químicas

Conhecer as características físico-químicas de uma substância ativa destina-se a obter o máximo de dados de interesse galênico e propriedades físico-químicas do fármaco puro ou em mistura com seus respectivos excipientes e materiais de acondicionamento (Vila Jato, 2001). A descrição do estado físico do fármaco é um dos primeiros itens avaliado, pois, atualmente os fármacos utilizados na produção dos medicamentos são sólidos a condições de temperatura e pressão ambiente (Florence; Attwood, 2003).

O tamanho da partícula influencia na dissolução, reatividade química e fluidez da substância ativa, assim como a homogeneidade da formulação (Vila Jato, 2001).

Substâncias pulverulentas de interesse farmacêutico são subdivididas em grupos de propriedades de fluxo: substância de fluxo livre e substância coesiva (Vila Jato, 2001). Durante o enchimento de cápsulas os pós devem apresentar adequadas propriedades de fluidez (Prista et al., 1991). A capacidade de fluxo do pó está relacionada à superfície do material, especialmente na sua capacidade de retenção de umidade, densidade, distribuição do tamanho de partícula e sua forma e a presença de cargas eletrostáticas (Prista et al., 1991; Vila Jato, 2001). Em fármacos de doses reduzidas, a adição de diluentes com boa capacidade de fluxo, como o amido de milho ou lactose dessecada é suficiente para assegurar um fluxo adequado. Nos fármacos com doses maiores o fluxo é melhorado pela adição de agentes deslizantes como o dióxido de silício que reduzem a fricção interparticular e de lubrificantes como o estearato de magnésio que diminuem a aderência dos pós aos equipamentos. A densidade aparente, o ângulo de repouso e a compressibilidade são características e parâmetros intimamente relacionados com a fluidez de uma massa pulverulenta.

O princípio ativo é objeto de estudos durante a fase de pré-formulação que normalmente, as características de estabilidade das substâncias auxiliares empregadas na formulação são conhecidas. O estudo de estabilidade nesta fase de pré-formulação tem o objetivo de estabelecer as principais causas de alterações e fatores de instabilidade do princípio ativo (efeito da luz, temperatura, umidade, oxigênio, pH do meio); determinar as vias de degradação e a cinética e identificar e estabelecer a natureza dos possíveis produtos de degradação (Vila Jato, 2001).

A avaliação da compatibilidade do princípio ativo com os outros elementos da formulação, definida como estudos de compatibilidade, é enquadrada na fase de pré-formulação com o intuito de detectar em tempo relativamente curto, possíveis interações físicas e químicas (Vila Jato, 2001). A análise térmica tem-se mostrado uma técnica rápida na investigação das possíveis interações, seja química ou física, entre os componentes da formulação. Conforme estudo realizado por

Gomes-Pinho (1999) empregando a termogravimetria (TG) e a calorimetria diferencial exploratória (DSC) relatou que a lactose e o amido interagem com a metformina. Afouna et al. (2001) concluíram por meio das curvas de DSC que a celulose microcristalina (Avicel®) e dióxido de silício (Aerosil®) são compatíveis com o enalapril maleato e ainda, segundo outro estudo realizado por Afouna et al. (2002) relatou a incompatibilidade com o estearato de magnésio, talco, lactose e lauril sulfato de sódio.

Com os resultados de todos os estudos realizados na fase de pré-formulação se elabora um informe que definirá a viabilidade da forma farmacêutica proposta, a metodologia que deve seguir no desenvolvimento na fase de formulação e elaboração (Vila Jato, 2001).

Propriedades do estado sólido

Uma substância no estado sólido é o resultado dos efeitos das forças intermoleculares, o qual determina a repulsão ou aproximação das moléculas (Netz; Ortega, 2002). As propriedades físicas, no estado sólido, dos fármacos e excipientes farmacêuticos são de grande interesse, pois pode afetar diretamente a estabilidade físico-química do produto acabado, quanto ao seu comportamento biológico (Vila Jato, 2001).

Estrutura cristalina

Os cristais são arranjos ordenados de moléculas e átomos, mantidos em contato por interações não covalentes, cuja estrutura se repete numa forma periódica tridimensional, como por exemplo, o cloreto de sódio, cuja estrutura consiste em átomos de sódio e cloro dispostos de forma que um átomo de sódio terá sempre ao seu lado átomos de cloro e vice-versa constituindo uma célula unitária (Netz; Ortega, 2002; Florence; Attwood, 2003).

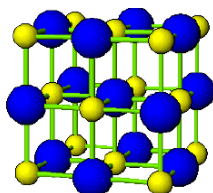


Figura 2 - Célula unitária do NaCl

Uma célula unitária é a menor estrutura que representa um cristal, isto é, um cristal é formado por diversas células unitárias arranjadas tridimensionalmente, chamadas de rede cristalina. Há sete celas unitárias básicas, ou primitivas: cúbica, tetragonal, ortorrômbica, romboédrica (ou trigonal), hexagonal, monoclinica e triclinica. O que diferencia esses tipos de células unitárias é a relação entre seus parâmetros de rede. Os seis parâmetros de rede definem a célula unitária da seguinte forma: a , b e c que indicam o comprimento dos três eixos, enquanto α , β e γ são os três ângulos existentes em um vértice da célula. No caso do cristal de NaCl (simetria cúbica) $a = b = c = 5,64 \text{ \AA}$ e $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$. A partir desses sete sistemas são obtidas as chamadas 14 redes de Bravais

(Figura 3). No caso específico dos fármacos, os três tipos mais comuns de cela unitária são: triclínica, monoclínica e ortorrômbica (Florence; Attwood, 2003).

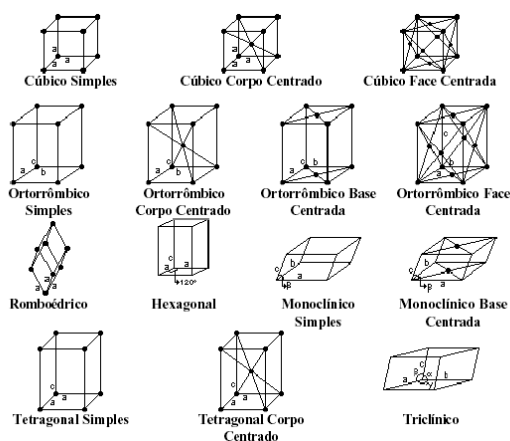


Figura 3 - Redes bravais

Forma cristalina

Os cristais de uma substância podem variar em tamanho, desenvolvimento relativo de uma dada face e no número e tipo de faces (formas) presentes; isto é, os cristais podem apresentar diferentes hábitos cristalinos que incluem as formas de agulhas, prismáticos, piramidais, tabulares, colunares e lamelares. Dois cristais podem ter o mesmo hábito com diferente combinação de faces, a mais óbvia é a forma ortorrômbica em que uma mesma combinação conduz às formas prismática, isométrica (cúbica) ou tabular. Embora possa não haver diferenças significativas na biodisponibilidade dos fármacos de diferentes hábitos, a importância refere-se do ponto de vista tecnológico, como a influência na compressão de comprimidos durante a produção e nas propriedades de fluidez do pó no estado sólido como os cristais tipo placa de tolbutamida que entopem a máquina de prensar comprimidos. Este problema não ocorre com cristais de outros hábitos cristalinos. O hábito cristalino depende das condições de cristalização, tais como o solvente usado, a temperatura, a concentração e a presença de impurezas. A cristalização pode ser pela supersaturação da solução que é atingida por resfriamento, evaporação, adição de precipitante ou uma reação química que muda a natureza do soluto; pela formação de núcleos cristalinos e crescimento cristalino em torno dos núcleos (Netz; Ortega, 2002; Florence; Attwood, 2003).

A forma cristalina e a estrutura interna de um fármaco podem afetar as propriedades físico-químicas do granel que incluem desde a capacidade de escoamento até à estabilidade química de acordo com Lachman, Lieberman e Kaning (2001). A estrutura interna de um composto pode ser classificada de várias formas, sendo a principal diferença à forma cristalina ou amorfa do sólido. Enquanto os cristais se caracterizam pela repetição espacial, tridimensional dos átomos ou moléculas que constituem, as formas amorfas apresentam átomos ou moléculas distribuídas aleatoriamente tal como num líquido. As formas amorfas

são preparadas por precipitação, liofilização ou arrefecimento rápido de materiais fundidos, sendo que, normalmente possuem nível de energia mais elevado do que as formas cristalinas, solubilidade e velocidade de dissolução superior. A instabilidade termodinâmica que pode ocorrer durante o processamento do granel, ou, nas formas farmacêuticas, constitui uma desvantagem para o desenvolvimento da forma amorfa. Um composto cristalino pode conter ou não, quantidade estequiométrica de solvente de cristalização. Quando este solvente incorporado é a água, denomina-se hidrato cristalino (solvatos cristalinos). O termo hemihidratado, monohidratado e dihidratado refere-se às formas hidratadas em equivalentes molares de água correspondendo à meia, uma ou duas moléculas de água. O composto que não contém água na sua estrutura cristalina é denominado como anidro (Lachman, Lieberman e Kaning, 2001; Netz; Ortega, 2002; Florence; Attwood, 2003).

Quando o solvente é responsável pela coesão da estrutura cristalina, estes solvatos são extremamente estáveis e difíceis de dessolvatar. Quando estes cristais perdem seu solvente, há um colapso, e se recristalizam em nova forma cristalina, denominados solvatos polimórficos. Em outros solvatos que perdem o solvente mais facilmente e não ocorre destruição do retículo cristalino é denominado de solvato pseudopolimorfo (Florence; Attwood, 2003). A identificação de possíveis hidratos é de fundamental importância, pois, influenciam diretamente nos níveis plasmáticos sanguíneos dos fármacos.

Polimorfismo

O polimorfismo pode ser definido como a capacidade de cristalização de uma espécie originada, sob determinadas condições, mais de uma forma cristalina segundo Vila Jato (2001).

A existência de polimorfismo pode influenciar na biodisponibilidade, estabilidade química e física do fármaco e ter implicações no desenvolvimento e estabilidade da forma farmacêutica, levando-se em consideração as alterações ocorridas nas características dos cristais (Arancibia; Pezoa, 1992).

O polimorfismo é o responsável pelas diferenças nas propriedades físico-químicas dos polimorfos como, solubilidade, ponto de fusão, densidade, dureza, configuração do cristal, propriedades ópticas e elétricas e pressão de vapor (Gomes-Pinho, 1999; Lachman; Lieberman; Kaning, 2001, Araújo, 2003). Dessa forma, os fármacos no estado sólido podem apresentar diferentes formas cristalinas (**Figura 4**) com características distintas de dissolução, ocasionando alterações na biodisponibilidade. Os fármacos pouco solúveis, a velocidade de dissolução dos polimorfos é o fator limitante da sua absorção dos fármacos (Del Rio, 1992).



Figura 4 - Microscopia eletrônica de varredura das formas I e II dos cristais de indometacina.

De acordo com Gomes-Pinho (1999) alguns fármacos na forma amorfa apresentaram concentrações plasmáticas 3 a 4 vezes maiores em relação à forma cristalina.

Como os polimorfos originam-se de diferentes arranjos das moléculas ou íons no retículo e apresentam diferentes energias de interação no estado sólido e sob um dado conjunto de condições, pode ocorrer a transição polimórfica, ou seja, a forma polimórfica de maior energia tende a se transformar na forma de menor energia, forma mais estável (Gomes-Pinho, 1999; Araújo, 2003).

A estabilidade de um polimorfo deve ser realizada durante os estudos de pré-formulação, fase em que deve ser identificada e determinada as possíveis transições polimórficas que podem ocorrer em função do tempo e da temperatura de armazenamento, do tipo de processo de compressão e da redução do tamanho de partículas, que podem interferir na eficácia e segurança do produto final (Shargel; Yu, 1999; Ansel, Popovich; Loyd, 2000; Lachman; Lieberman; Kaning, 2001). O palmitado de cloranfenicol, por exemplo, um metaestável originalmente, pode-se transformar na forma mais estável com perda de atividade. Além disso, o polimorfismo pode acarretar inúmeros problemas de formulação, como o crescimento de cristais e perda de estabilidade física em suspensões, modificações no estado cristalino por processos tecnológicos e problemas de estabilidade química (Consigliere; Storpirtis; Ferraz, 2000). Eyjolfsson (2001) empregando as formas polimórficas I e II do enalapril maleato na forma de comprimidos, comprovou a influência do polimorfismo na instabilidade química do fármaco conforme resultados demonstrado na **Tabela 2**. As avaliações foram efetuadas utilizando cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC).

Tabela 2 - Comparação do Teor de Diketopiperazina (DKP) para as Formas I e II nos Lotes I e II Imediatamente após a Produção e após 1 Mês

Polimorfo	Teor de DKP (%)	
	Ponto Zero	1 mês
Forma I – lote 1	<0,15	<0,15
Forma I – lote 2	<0,15	<0,15
Forma II – lote 1	0,34	7,94
Forma II – lote 2	0,23	6,77

Técnicas de detecção do polimorfismo

Os polimorfos podem ser caracterizados e diferenciados pelas suas propriedades físico-químicas empregando métodos analíticos como a microscopia eletrônica, a difração de raios X pelo método do pó, a espectroscopia no infravermelho, métodos termoanalíticos (análise térmica) e ressonância magnética nuclear de alta resolução (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001) empregado na fase de pré-formulação, tecnologias estas, inviáveis as farmácias. Neste caso, o farmacêutico magistral, deve recorrer em pesquisa em base científica (Bireme, Medline) ou fontes bibliográficas como o Merck Index e Martindale para identificação do polimorfismo e quando possível, a utilização de metodologias analíticas mais simples como a medição do ponto de fusão, com o intuito de caracterizar a forma polimórfica mais estável.

Ponto de fusão

O ponto de fusão é uma propriedade física da substância que auxilia na sua identificação, análise de pureza e estabilidade. A determinação do ponto de fusão é um dos métodos de identificação mais antigos utilizados para as substâncias orgânicas, sendo que o ponto de fusão das substâncias é dependente da sua pureza, dado essencial para ser utilizado na determinação da qualidade das substâncias (Farmacopéia Portuguesa, 2002). O método clássico para a determinação do ponto de fusão é o método do tubo capilar aberto.

O captopril que exhibe polimorfismo possui na sua especificação técnica conforme descrição no Merck Index (2001) que a forma mais estável tem um ponto de fusão a 106°C, enquanto que a forma instável tem o ponto de fusão a 86°C. Deste modo, conhecendo o ponto de fusão é possível caracterizar a forma polimórfica mais estável.

Microscopia

O exame microscópico da matéria-prima farmacêutica é uma etapa importante no trabalho de pré-formulação. O tamanho das partículas e sua variação tanto da matéria-prima quanto da estrutura cristalina são caracterizados, e fornecem informações importantes de possíveis problemas no processo de formulação devido a mudanças nas características das partículas ou cristais do fármaco (Ansel; Popovich; Loyd, 2000).

As substâncias transparentes quando examinadas ao microscópio de luz polarizada são classificadas como isotrópicas ou anisotrópicas (Netz; Ortega, 2002). As substâncias amorfas, como compostos orgânicos não cristalinos ou substâncias cristalinas com estruturas cúbicas (NaCl), são substâncias isotrópicas que apresentam um único índice de refração. Com filtros polarizadores cruzados, estas substâncias isotrópicas não transmitem luz, aparecendo negro. Substâncias

contendo mais de um índice de refração são classificadas como anisotrópica, aparecendo claro com cores brilhantes contra um fundo negro polarizado.

O microscópio de luz polarizada com placa de aquecimento é um instrumento útil na investigação do polimorfismo conforme Del Rio (2002).

Difração de raios-X

A difração de raios-X (RX) é uma técnica largamente utilizada na caracterização de estrutura de materiais (Duarte, 2000). Representa um fenômeno de interação entre o feixe de raios-X incidente e os elétrons dos átomos componentes de um material, relacionado ao espalhamento coerente. A técnica consiste na incidência da radiação em uma amostra e na detecção dos fótons difratados, que constituem o feixe difratado. Em um material onde os átomos estejam arranajados periodicamente no espaço, característica das estruturas cristalinas, o fenômeno da difração de raios-X ocorre nas direções de espalhamento que satisfazem a Lei de Bragg (equação 1). Admitindo que um feixe monocromático de determinado comprimento de onda (λ) incide sobre um cristal a um ângulo θ , chamado de ângulo de Bragg, tem-se:

$$n \lambda = 2 d \text{ sen}\theta \quad (1)$$

onde, θ corresponde ao ângulo medido entre o feixe incidente e determinados planos do cristal, "d" é a distância entre os planos de átomos e "n" a ordem de difração (Ewing, 1996; Duarte, 2000).

Quando este feixe de elétrons choca-se com o material-alvo, os elétrons geralmente perdem velocidade por interações múltiplas com os elétrons do alvo, e a energia perdida se converte numa radiação X contínua, com um comprimento de onda mínimo λ_{min} (frequência máxima) correspondente à energia máxima dos elétrons que não se pode exceder (Ewing, 1996). O limite do comprimento de onda (em angstroms) é dado por:

$$\lambda_{\text{min}} = hc / Ve = 12.400 / V$$

h = constante de Planck

c = velocidade de radiação eletromagnética no vácuo

e = carga eletrônica

V = potencial de aceleração através da válvula de raios X, em volts.

À medida que o potencial cresce, atinge-se um ponto em que a energia é suficiente para remover completamente o elétron planetário para fora do átomo do alvo. Então, outro elétron cai no seu lugar e emite-se um fóton de radiação X com um comprimento de onda dependente dos níveis de energia envolvidos, característico do elemento. Como estão envolvidas altas energias, os elétrons mais próximos ao núcleo são os mais afetados. Assim pode-se ejetar um elétron na camada K e no seu lugar é ocupado por um elétron proveniente da camada L. Devido ao fato de esses elétrons internos não se relacionarem ao estado de combinação química dos átomos (excetuando-se os elementos mais leves), segue-se que as propriedades de raios X dos elementos são independentes do

estado de combinação química ou dos estados físico. Os comprimentos de onda correspondentes a essas energias elevadas são pequenos, da ordem de 10^{-2} a 10 \AA . O intervalo de $0,7$ a 20 \AA inclui os comprimentos de onda mais úteis para fins analíticos (Ewing, 1996).

A difração raio-x é uma técnica que permite a identificação e descrição precisa de substâncias cristalinas que pode ser demonstrada conforme estudos realizados por Marona, Storti e Neto (2003) que determinaram a estrutura cristalina da flutamida.

As dimensões das unidades e os ângulos determinados permitem caracterizar com precisão a estrutura do cristal, proporcionando diferenças específicas entre as formas cristalinas de um determinado composto (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001). Como por exemplo, o monocrystal do polimorfo α da testosterona demonstra a presença de quatro moléculas por célula unitária e confirmou a existência de duas moléculas em uma unidade assimétrica, designadas U e V e ligadas entre si por ligações hidrogênio, segundo um padrão do tipo cabeça-cauda (Aguiar; Germal; San Gil, 1999).

O enalapril maleato que exhibe polimorfismo (Forma I e II) e é identificado pelas técnicas de espectroscopia de alta resolução (RMN) e calorimetria de dissolução (Ip et al., 1986; Wang; Lin; Chen, 2001), somente pode ser caracterizado pelo espectro de difração por raio- X que exhibe um pico mais característico de intensidade média de $13.0^\circ 2\theta$ para a forma II enquanto a forma I que não apresenta tal característica (Ip et al., 1986; Eijolfsson, 2002).

É uma técnica também importante na verificação de reprodutibilidade entre lotes de uma forma cristalina. A orientação aleatória da estrutura do cristal numa amostra em pó, leva ao desvio dos picos dos raios X de uma forma reprodutível em ângulos diferentes em relação ao feixe incidente. Cada tipo de difração é característica de uma estrutura cristalina específica para um dado composto. Uma forma amorfa não conduz à produção de um determinado desvio. Misturas de formas cristalinas diferentes podem ser analisadas usando-se intensidades normalizadas com ângulos específicos, os quais são únicos para a forma cristalina (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001).

Espectroscopia de infravermelho

Define-se espectrofotometria no infravermelho, como a medida da absorção, por parte de compostos químicos analisados, de uma radiação eletromagnética em que o comprimento de onda se situa na faixa de 10^{-4} a 10^{-2} cm , sendo este espectro único para cada substância com exceção aos isômeros ópticos que em solução apresentam espectros idênticos (Korolkovas, 1984).

A testosterona foi identificada utilizando a técnica de espectroscopia no infravermelho, identificando três pseudopolimorfos, mostrando ser um método analítico capaz distinguir os pseudopolimorfos nas suas formas α , β e δ (Aguiar; Gema; San Gil, 1999).

Análise térmica

O termo análise térmica refere-se a um grupo de técnicas na qual uma propriedade física de uma substância e/ou de uma reação é medida em função do tempo ou da temperatura enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura (Ford, 1986; Giolito; Ionashiro, 1998). A termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG), a análise térmica diferencial (DTA) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) são as técnicas termoanalíticas mais difundidas e empregadas nos estudos de pré-formulação, sendo especificamente, a análises através de DSC utilizadas para estudar as possíveis interações intermoleculares entre fármacos e adjuvantes (Giolito, 1988; Araújo, 2003).

As análises são realizadas comparando as curvas termoanalíticas das substâncias puras com aquelas obtidas da mistura física na proporção 1:1, em massa, onde, em caso de não ocorrência de incompatibilidade, a curva da mistura mostra-se como um somatório das curvas relativas aos componentes puros. As alterações nos perfis termoanalíticos das espécies, como deslocamentos, redução significativa ou desaparecimento de picos na curva DSC, quando comparados aos perfis dos compostos individualmente, podem caracterizar incompatibilidade fármaco/excipiente ou fármaco/fármaco. O mesmo deve acontecer para os registros por TG/DTG, em que a diminuição da estabilidade térmica das substâncias quando em misturas, representadas por deslocamentos de eventos de perda de massa, podem ocorrer quando há diferenças nestas curvas (Gomes-Pinho, 1999).

Análise térmica diferencial

A análise térmica diferencial é a técnica na qual a diferença de temperatura (ΔT) entre a substância e o material de referência (termicamente inerte) é medida em função da temperatura, enquanto a substância e o material de referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura (Giolito, 1988; Araújo, 2003).

Calorimetria diferencial exploratória

É a técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, termicamente inerte, em função da temperatura, enquanto a substância e a referência são submetidas a uma programação controlada de temperatura. Este método quantifica a perda ou ganho de calor resultante das mudanças físicas e químicas ocorridas na amostra em função da temperatura programada (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001). De acordo com o método de medição utilizado, há duas modalidades: o DSC com compensação de potência e o DSC com fluxo de calor. Os principais fenômenos físicos que podem ser observados são: transição cristalina, fusão, vaporização, sublimação, adsorção, dessorção, absorção, transição ponto Curie, transição cristal-líquido, transição vítrea e capacidade calorífica. Dentre os fenômenos químicos podem-se destacar:

quimiossorção, dessolvatação, desidratação, decomposição, degradação oxidativa, oxidação em atmosfera gasosa, reações oxido-redução, reações em estado sólido, polimerização, pré-cura e reações catalíticas, entre outros (Giolito, 1988; Araújo, 2003).

Termogravimetria e termogravimetria derivada

A termogravimetria é a técnica de análise térmica em que a variação da massa da amostra (perda ou ganho) é determinada em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura. É importante observar que as técnicas termoanalíticas são complementares entre si no que diz respeito à avaliação do comportamento térmico dos materiais. Dentre os fenômenos físicos detectados por esta técnica podem-se destacar: desidratação, vaporização, sublimação, adsorção, dessorção e absorção. Em relação aos fenômenos químicos pode-se destacar: quimiossorção, dessolvatação, decomposição, degradação oxidativa e redutiva e reações em estado sólido (Giolito, 1988; Araújo, 2003).

Aplicação da análise térmica na área farmacêutica

As técnicas de termoanálise incluindo a calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG) / termogravimetria derivada (DTG) tem grande aplicação nos estudos de pré-formulação, incluindo a determinação do grau de pureza, polimorfismo, solvatação, degradação e compatibilidade com excipientes (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001; Araújo, 2003). Para a caracterização das formas cristalinas, o calor de fusão, (ΔH_f) pode ser obtido a partir da área sob a curva do DSC da endotérmica de fusão. O caráter inter e multidisciplinar têm despertado o interesse dos pesquisadores e tecnólogos das mais diversas áreas da ciência aplicada. No campo das ciências farmacêuticas, as técnicas termoanalíticas vêm sendo utilizadas nos últimos 30 anos e o crescente interesse é evidenciado pela publicação do livro *Pharmaceutical Thermal Analysis* em 1989, pelo volume 248 de 1995 do periódico *Thermochimica Acta* com artigos dedicados, exclusivamente, a aplicações farmacêuticas, tem grande atenção dedicada pela indústria farmacêutica para a aplicação das técnicas de análise térmica (Gomes-Pinho, 1999; Araújo, 2003).

Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é definida como a medição da absorção de radiação eletromagnética na região de radiofrequência entre 4 e 750 MHz, limites correspondentes a 75 e 0,4 m (Aguiar, Gemal; San Gil, 1999).

O uso da ressonância magnética nuclear (RMN) no estado sólido para a investigação de polimorfismo é facilmente entendido baseado no seguinte modelo: se um composto apresenta dois polimorfos, α e β , suas formas cristalinas são conformacionalmente diferentes. Isto significa que um determinado carbono presente na forma α pode possuir geometria molecular ligeiramente diferente

quando comparada com o mesmo carbono na forma β , o que pode originar ambientes locais distintos apesar de possuírem os mesmos átomos ligados entre si. A diferença no ambiente local pode acarretar diferentes interações de deslocamento químico para o mesmo átomo de carbono nas duas diferentes formas polimórficas. Se for possível obter um material puro (isto é, uma das formas), a análise e o assinalamento do espectro de RMN no estado sólido das duas formas, em conjunto com outras técnicas tais como a análise térmica, microscopia óptica, espectrometria na região do infravermelho e cristalografia de raios-X de pó ou monocristal, pode levar à origem da diferença de conformação dos dois polimorfos (Aguiar, Gemal; San Gil, 1999).

Um das principais vantagens da RMN é a possibilidade de utilização desta técnica no produto acabado, ou seja, no fármaco formulado, pois o deslocamento químico do polimorfo é sensível ao ambiente químico e à conformação molecular, o que permite investigar a conversão nos vários polimorfos durante o processamento. Foram analisadas as cefazolinás hidratadas por RMN de alta resolução, todos os sinais dos carbonos presentes na forma penta-hidratada e tanto nos espectros obtidos em solução quanto no estado sólido. No espectro da forma sesquihidratada, os sinais correspondentes aos carbonos insaturados não foram bem resolvidos, fornecendo apenas um sinal desdobrado na região entre 180 a 200 ppm, enquanto a forma amorfa apresentou apenas um sinal alargado nesta mesma região, o que possibilitou a diferenciação desses polimorfos (Aguiar, Gemal; San Gil, 1999).

Relação de fármacos que exibem polimorfismo

Uma substância orgânica pode existir no estado sólido sob forma cristalina ou amorfa (Gomes-Pinho, 1999) sendo estimado que um terço dos compostos orgânicos apresentam duas ou mais formas cristalina. Dentre os fármacos que exibem polimorfismo pode-se destacar os antibióticos, antiparasitários e antifúngicos (**Tabela 3**), anti-inflamatórios (**Tabela 4**); anti-hipertensivos, cardiotônico e diuréticos (**Tabela 5**); ansiolíticos, antidepressivos e anticonvulsivantes (**Tabela 6**); antiúlceros (**Tabela 7**) e entre outros como: baclofen, bezafibrato, cafeína, cisaprida, clorpropamida, menadiona, nimodipina, teofilina, testosterona, tetracaína (Martindale, 2002).

Tabela 3 – Antibióticos, antiparasitários e anti-fúngicos que exibem polimorfismo

Antibióticos, antiparasitários e anti-fúngicos		
Antibióticos	Anti-fúngicos	Antiparasitários
Ampicilina	Miconazol	mebendazol
Cloranfenicol palmitato	Terbinafina	
Eritromicina		
Novobiocina		
Mupirocina		
Roxitromicina		

Tabela 4 – Antiinflamatórios que exibem polimorfismo

Antiinflamatórios	
Esteróidais	Não esteróidais
Betametasona	Ácido mefenâmico
Betametasona 17-valerato	Indometacina
Betametasona 21-acetato	Nimesulide
Cortisona e cortisona acetato	Piroxicam
Dexametasona acetato	Tenoxicam
Fludrocortisona acetato	
Metilprednisolona	
Prednisolona e prednisolona acetato	
Prednisona	
Triancinolona	

Tabela 5 – Anti-hipertensivos, cardiotônicos e diuréticos que exibem polimorfismo

Anti-hipertensivos, cardiotônico e diuréticos.			
Betabloqueadores	Cardiotônico	Inibidores da Eca	Diuréticos
Carvedilol	Digoxina	Captopril	Clortalidona
Metoprolol		Enalapril	Espironolactona
		Lisinopril	Manitol

Tabela 6 – Ansiolíticos, antidepressivos e anticonvulsivantes que exibem polimorfismo

Ansiolíticos, antidepressivo e anticonvulsivante.		
Ansiolíticos	Antidepressivos	Anticonvulsivantes
Alprazolam	Maprotilina	Carbamazepina
Clordiazepóxido cloridrato		Fenobarbital
Lorazepam		

Tabela 7 – Antiulcerosos que exibem polimorfismo

Antiúlceros	
Antagonistas H1	
Cimetidina	Ranitidina

Implicações farmacêuticas do polimorfismo

A transformação entre as formas polimórficas pode causar problemas de formulação. Estas transformações de fases podem causar mudanças no tamanho dos cristais em suspensão e, eventualmente, a sedimentação. O crescimento de cristais em cremes resultante da transformação das fases pode tornar o creme grosseiro. De forma similar, alterações nas formas polimórficas de veículos tais como o óleo de teobroma, usado no preparo de supositórios, pode acarretar produtos com características de fusão diferentes e inaceitáveis (Florence; Attwood, 2003).

Do ponto de vista de analítico é necessário estabelecer condições para que quaisquer que sejam as diferentes formas de uma substância, se existirem, elas sejam convertidas em uma única forma, de tal modo que as diferenças no espectro infravermelho do estado sólido, resultante de diferentes estruturas internas das formas cristalinas, sejam eliminadas. Como essas estruturas surgem dos diferentes arranjos de moléculas ou íons em um arranjo tridimensional, isto implica diferentes energias de interação no estado sólido. Então, deve-se esperar pontos de fusão e solubilidade também diferentes (diferentes espectros no infravermelho). Mudanças no espectro no infravermelho de esteróides devido à moagem com KBr foram relatadas; em algumas substâncias, as mudanças no espectro foram atribuídas à conversão de uma forma cristalina em amorfa, como no caso da digoxina, ou em uma segunda forma cristalina. Mudanças na forma cristalina também podem ser induzidas por métodos de extração, com solventes, usados para o isolamento dos fármacos a partir de formulações antes do exame por infravermelho. As dificuldades na identificação aparecem quando as amostras, que se acredita sejam da mesma substância, fornecem espectros diferentes no estado sólido, como, por exemplo, o acetato de cortisona que existe em pelo menos sete formas, ou o acetato de dexametasona que exibe quatro formas cristalinas. Como exemplo da possível confusão o “autêntico” acetato de cortisona da Farmacopéia Britânica é a forma II, mas a USP e a Organização Mundial de Saúde assume a forma III como autêntica, além do mais, se há probabilidade de polimorfismo, é sempre melhor coletar o espectro em solução desde que apenas a identificação química seja necessária. O caminho normal para superar os efeitos do polimorfismo é converter ambas as amostras em uma mesma forma cristalina por recristalização a partir de um mesmo solvente, embora obviamente essa técnica não deva ser usada para esconder a presença de polimorfos (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001; Araújo, 2003; Florence; Attwood, 2003).

A consequência mais importante do polimorfismo é a possível diferença na biodisponibilidade das diferentes formas polimórficas de um fármaco, particularmente quando a substância é pouco solúvel. A velocidade de absorção de um fármaco depende, em geral, da sua velocidade de dissociação. Usualmente tanto o polimorfo mais estável é o menos solúvel, quanto é o que apresenta menor velocidade de dissociação. Felizmente, a diferença na biodisponibilidade dos diferentes polimorfos é, geralmente, insignificante. Foi proposto que quando as diferenças de energia livre entre os polimorfos são pequenas não deve existir muita diferença em seu comportamento biofarmacêutico, conforme medido pelos níveis sanguíneos que elas atingem. Somente quando as diferenças são grandes é que podem afetar a extensão da absorção. ΔG_{BRA} para a transição do palmitado de cloranfenicol da forma B para A é $-3,24 \text{ kJmol}^{-1}$; ΔH é $-27,32 \text{ kJmol}^{-1}$. Para o ácido mefenâmico, $\Delta G_{II,RI}$ é $-1,05 \text{ kJmol}^{-1}$ e ΔH é $-4,18 \text{ kJmol}^{-1}$. Embora haja diferenças no caso dos palmitatos polimorfos, não foram observadas diferenças na atividade biológica para polimorfos do ácido mefenâmico. Quando pouca energia é necessária para transformar um polimorfo entre outro é provável que as formas sejam

interconvertidas in vivo e que a administração de uma forma em vez de outra não seja clinicamente relevante (Florence; Attwood, 2003).

A redução no tamanho das partículas pode levar à mudanças fundamentais nas propriedades do sólido. A moagem de substâncias cristalinas, tais como a digoxina, pode levar à formação de material amorfo, que tem velocidade de dissolução intrinsecamente mais elevada e, aparentemente, maior atividade. Tal é a importância da forma polimórfica de fármacos fracamente solúveis, que deve ser controlada. Há um limite no polimorfo inativo do palmitato de cloranfenicol é virtualmente destituída de atividade biológica porque é hidrolisada muito lentamente in vivo a cloranfenicol livre (Lachman; Lieberman; Kaning, 2001; Araújo, 2003; Florence; Attwood, 2003).

Durante o desenvolvimento da formulação é vital que cuidados suficientes sejam tomados para determinar tendências polimórficas de fármacos fracamente solúveis. Este fato é importante para que as formulações possam liberar o fármaco na velocidade correta, e assim previsões inteligentes possam ser realizadas antes da verificação clínica de possíveis influências do alimento e terapia concomitante na absorção do fármaco (Gomes-Pinho, 1999; Araújo, 2003; Florence; Attwood, 2003).

Conclusão

O polimorfismo pode ser considerado como uma alteração que ocorre na estrutura cristalina do fármaco convertendo-se na sua forma mais estável, porém, podendo ser farmacologicamente inativa.

É importante identificar e caracterizar o polimorfismo durante o estudo de pré-formulação, visto que a eficácia e segurança do produto acabado esta relacionada diretamente as diferenças das propriedades físico-químicas e estabilidade da forma cristalina. Para as farmácias com manipulação, a pesquisa em base de dados científica e a consulta em referências como Martindale e Merck Index, auxiliam respectivamente na identificação de fármacos polimórficos e caracterização da forma polimórfica mais estável a partir do seu ponto de fusão.

A identificação e caracterização das formas polimórficas na fase de pré-formulação deve ser realizada segundo o fluxograma (**Quadro 4**) de investigação de polimorfismo.

Os polimorfos apresentam características físico-químicas diferentes e conseqüentemente, diferença na biodisponibilidade das diferentes formas polimórficas.

Para os fármacos pouco solúveis, à velocidade de dissolução do polimorfo é o fator limitante da absorção. Sendo de fundamental importância a utilização de excipientes que facilitem a dissolução deste fármaco.

A forma amorfa de um fármaco pode se converter em uma forma cristalina com perfis de solubilidade diferentes modificando a biodisponibilidade do produto final.

Durante o processo de manipulação não é recomendada a utilização da técnica de moagem (gral e pistilo), exceto que exista dados científicos que comprovem que esta técnica não influencia na estabilidade do fármaco.

A técnica mais ideal para garantir a uniformidade da mistura do pó sem comprometer a estabilidade físico-química dos fármacos que exibem polimorfismo e a utilização do tamis.

A utilização de excipientes como a metilcelulose e povidona, durante o processo de moagem pode evitar a conversão da forma amorfa a forma cristalina como no caso da novabiocina.

As principais técnicas analíticas empregadas na detecção e caracterização do polimorfismo são a difração de raio-X pelo método do pó, a ressonância magnética nuclear e a termoanálise. Entretanto o método de ponto de fusão é uma técnica acessível e economicamente viável para as farmácias na caracterização da forma polimórfica mais estável.

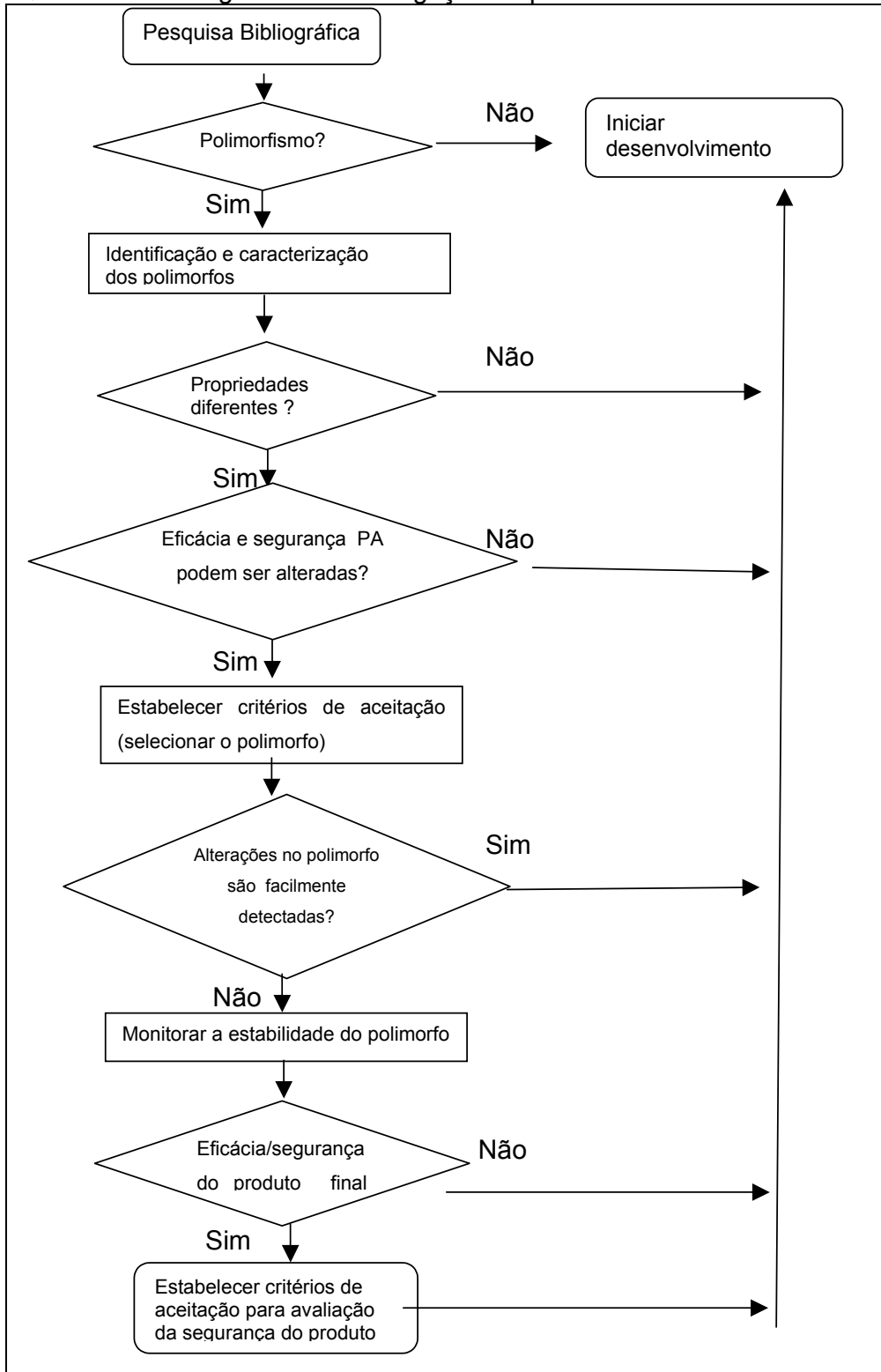
A ressonância magnética nuclear no estado sólido tem se mostrando uma técnica promissora na análise qualitativa quanto quantitativa dos polimorfos e pseudopolimorfos. A aplicação desta técnica em fármacos e em formulações permite detectar modificações importantes do ponto de vista da atividade biológica e que necessariamente não são detectadas pelos métodos farmacopéicos tradicionais.

As condições de armazenamento, tanto da matéria-prima bruta quanto do produto acabado devem ser à temperatura ambiente (25°C). Salvo, quando houver necessidade de refrigeração.

Deve-se especificar no pedido de cotação das matérias-prima às formas polimórficas mais estáveis.

Os farmacêuticos devem exigir que os certificados de análise abordem informações pertinentes à existência ou não de polimorfismo e quanto à forma mais estável, no qual os fornecedores e distribuidores de matérias-primas no Brasil devem solicitar aos seus fornecedores e/ou fabricantes de matérias-primas.

Quadro 4 - Fluxograma de investigação de polimorfismo



André Luiz Alves Brandão é farmacêutico industrial formado pela Universidade de Alfenas (UNIFENAS), pós-graduado em Manipulação Magistral Alopática pelo Instituto Racine e analista técnico-científico do Grupo Racine.

Referências Bibliográficas

- (1) Abdou, H. M. Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence. Easton: Mack Publishing Company, 1989. 554p;
- (2) Afouna, M. I., Fincher, T. K., Ibrahim, E. A., Kassem, A. E., Reddy, I. K. Effect of the manufacturing technique upon the physicochemical properties and the in vitro release of enalapril maleate tablets. American Association of Pharmaceutical Scientists. Disponível em: <http://www.aapspharmaceutica.com>. acesso em: 13 marc. 2003. v. 4, n. 4, 2002;
- (3) Afouna, M. I., Ibrahim, E. A., Kassem, A. E., El-Shattawy, H. H. Stability characterization of long-acting ace inhibitor enalapril maleate physical mixture with wide variety of tablet excipients using differential scanning calorimetry. American Association of Pharmaceutical Scientists. Disponível em: <http://www.aapspharmaceutica.com>. acesso em: 13 marc. 2003. v. 3, n.3, 2001;
- (4) Aguiar, M. R. M. P., Gemal, A. L. e San Gil, R. A. S. Caracterização de polimorfismo em fármacos por ressonância magnética nuclear no estado sólido. Quím. Nova, jul./ago. 1999, vol.22, no.4, p.553-564;
- (5) Ansel, H.C., Popovich, N. G., Allen, L. V. Farmacotécnica: formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos. 6 ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000, 568p;
- (6) Arancibia, A., Pezoa, R. Biodisponibilidade de medicamentos: simpósio Internacional I. Santiago. Editorial Universitária. Universidade do Chile. 1992. 309p;
- (7) Araújo, A. A. S. Análise térmica e determinação dos parâmetros cinéticos de preparações farmacêuticas e novas especialidades de zidovudina. 225f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, São Paulo, 2003;
- (8) Banakar, U. K. Pharmaceutical Dissolution Testing. New York: Marcel Dekker Bonaerense, Buenos Aires, v. 10, n.2, p. 123-133, 1991;
- (9) Consigliere, V. O., Storpirtis, S., Ferraz, H. G. Pharmaceutical factors affecting Drug bioavailability and bioequivalence. Rev. Ciênc. Farm. São Paulo: v.21, n.1, p.23-41,2000;
- (10) Del Rio, L. A. Preformulation study for the development of polycrystalline indomethacin tablets. Ars Pharmaceutica. Madrid. v.43, n. 1-2, p.147-171,2002;
- (11) Duarte, E. L. Estudo de fases termotrópicas por microscopia óptica, medidas de densidade, entálpicas e espalhamento de raios-x. 100f. Dissertação (Mestrado em Ciências Físicas) – Faculdade de Ciências Físicas – USP, São Paulo, 2000;
- (12) Ewing, G. W. Métodos Instrumentais de Análise Química. Ed. Edgard Blucher Ltda. São Paulo, 1996;
- (13) Eyjolfsson, R. Enalapril maleate polymorphs: instability of form II in a tablet formulation. Pharmazie. Iceland, v. 57, n.5, p.347-348, 2002;
- (14) Farmacopéia Portuguesa VII. Lisboa: Infarmed, 2002, v. 1-2;
- (15) Feltre, R. Química: físico-química. 3 ed. São Paulo: Editora Moderna, 1980. v. 2, 472p;

- (16) Ford, J. L., Timmins, P. *Pharmaceutical thermal analysis: technique and applications*. New York: Wiley, 1986, p. 9-24;
- (17) Gennaro, A. R. *Remington farmácia*. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1995.
- (18) Gibaldi, M. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. 406p;
- (19) Giolito, I. Desenvolvimento, classificação e aplicações dos métodos termoanalíticos. *Ver. Quim Ind.*, Rio de Janeiro, n.663, p.12-20, 1988;
- (20) Giolito, I., Ionashiro, M. *Nomenclatura em análise térmica: Parte II. Cerâmica*, São Paulo, v.34, p. 163-164, 1988;
- (21) Ip, D. P., Brenner, G. S., Stevenson, J. M., Lindenbaum, S., Douglas, A. W., Klein, S. D., McCauley, J. A. High resolution spectroscopic evidence and solution calorimetry studies on the polymorphs of enalapril maleate. *Int. J. Pharm.* West Point. v. 28, 183-191, 1986;
- (22) Ip, D. P., Brenner, G. S. *Anal Profiles Drug Subst.* New York .v. 16, p. 207-243, 1987;
- (23) Labaune, J. P. *Farmacocinética*. Andrei. São Paulo: 1993. p.;
- (24) Lachman, L., Lieberman, H. A., Kaning, J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v.1-2;
- (25) Leblanc, P. P., Aiache, J. M., Vencer, J.G., Buri, P., Lesne, M. *Tratado de biofarmácia e farmacocinética*. Piaget. Lisboa: 1997. p.;
- (26) Lin, S., Wang, S. L., Chen, T. F., Hu, T. Intramolecular cyclization of diketopiperazine formation in solid-state enalapril maleate studied by thermal FT-IR microscopic system. *Eur. J. of Pharm. Biopharmaceutics*. Taiwan, v. 54, n.2, p. 249-254,2002;
- (27) Marcolongo, R. *Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica*. 127f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, São Paulo, 2003;
- (28) Marona, H. R. N., Storti, M. P. B., Neto, V. A. L. Flutamide: a review of its pharmacological and physico-chemical properties. *Methods for analysis pharmaceutical formulas*. *Rev. Bras. Canc. Brasil*: 50 (1):37-44, 2004;
- (29) *Martindale the extra pharmacopeia*. 33. ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 2002;
- (30) *Merck Index*, Merck & Co. Inc. 12th. Ed. New York: Rohway, 2001;
- (31) Mullins, J. D., Macek, T. J. In: Haleblan, J.; McCrone. W.; *J. Pharm. Sci.* 1969, 58, 911;
- (32) Netz, P. A., Ortega, G. G. *Fundamentos de físico-química: uma abordagem conceitual para as ciências farmacêuticas*. Artmed. Porto Alegre: 2002;
- (33) Pinho, J. J. R. G. *Desenvolvimento de comprimidos de cloridrato de metformina de liberação convencional e modificada: influência dos excipientes sobre o perfil de dissolução e avaliação termoanalítica*. 215f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, São Paulo, 1999;
- (34) Poole, J. W., Owen, G., Silverio, J., Freyhof, J. N., Rosenman, S. B., *Current Therap. Res.* 1968, 10, 292;
- (35) Prista, L. N., Alves, A. C., Morgado, R. M. R. *Técnica farmacêutica e farmácia galênica*. 4.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1992. v.1;

- (36) Shargel, L., Yu, A. B. C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 4 ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999. 768p;
- (37) Storpirtis, S., Oliveira, P.G., Rodrigues, D., Maranhão, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. Rev. Bras. Cien. Farm., São Paulo, v.35, n.1, p.1-16, 1999;
- (38) Storpirtis, S. Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos. São Paulo [s.n], 1999: 78p;
- (39) Vila Jato, J. L. Tecnologia farmacêutica: formas farmacêuticas. Madrid. Editorial Sintesis, 2001. v.1-2;
- (40) Wang, S., Lin, S., Chen, T. Reaction kinetics of solid-state cyclization of enalapril maleate investigated by isothermal FT-IR microscopic system. Chem Pharm. Bull. Taipei, v. 49, n.4, p. 402-406, 2001.