Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2012;33(1):27-36
ISSN 1808-4532

Polimorfismo na produção de medicamentos

Gabriel Lima Barros de Araujo[1*]; Altivo Pitaluga Jr[2]; Selma Gutierrez Antonio[3]; Carlos de Oliveira Paiva Santos[3]; Jivaldo do Rosário Matos[4]

[1]Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
[2]Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
[3]Instituto de Química, UNESP, Araraquara, SP, Brasil.
[4]Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

O polimorfismo pode ocasionar desvios de qualidade durante o processo produtivo e influenciar o desempenho dos medicamentos. Por isso, o entendimento do fenômeno e suas implicações abre um campo amplo de possibilidades a serem exploradas na área farmacêutica, incluindo o surgimento de novos paradigmas e ferramentas na garantia da qualidade de medicamentos. Este trabalho apresenta uma introdução aos aspectos básicos do fenômeno do polimorfismo e suas implicações na produção e controle de medicamentos, com ênfase no polimorfismo dos fármacos.
Palavras-chave: Polimorfismo de fármacos. Caracterização no estado sólido. Cristalografia de policristais.

INTRODUÇÃO

O polimorfismo é definido como a habilidade de uma substância existir no estado sólido com, no mínimo, duas estruturas cristalinas diferentes. Por consequência, cada polimorfo é uma fase cristalina distinta (Haleblian & Mccrone, 1969).

A princípio, todos os fármacos apresentam a capacidade de se cristalizar em estruturas cristalinas diferentes, portanto, todos os fármacos podem apresentar o fenômeno do polimorfismo. Entretanto, em função de barreiras cinéticas e termodinâmicas, isso nem sempre é observado.

A criação do termo "polimorfismo" é atribuída ao químico alemão Eilhard Mitscherlich em 1822, mas o conhecimento do fenômeno é antigo: já em 1788 o químico alemão Martin Heinrich Klaproth observou que carbonato de cálcio pode cristalizar-se em calcita e aragonita (Haleblian & Mccrone, 1969). Apesar do fenômeno do polimorfismo ser conhecido há mais de dois séculos, o setor farmacêutico começou a estudá-lo com mais ênfase somente a partir de 1960, sendo que os maiores esforços para o entendimento e a avaliação do impacto do polimorfismo de fármacos têm sido realizados apenas nas últimas décadas (Grant & Byrn, 2004).

A Figura 1 apresenta o resultado de um levantamento realizado em agosto de 2009 nas bases de dados CAPLUS (*American Chemical Society*) e MEDLINE (*U.S. National Library of Medicine*) por referências (patentes e artigos) contendo o conceito "*drug crystal polymorphism*", utilizando a ferramenta *SciFinder Scholar*® (*American Chemical Society)*. Foram encontradas, no total, 952 referências a partir de 1990. É possível observar no gráfico um expressivo aumento do número de publicações sobre o tema ao longo dos últimos 10 anos.

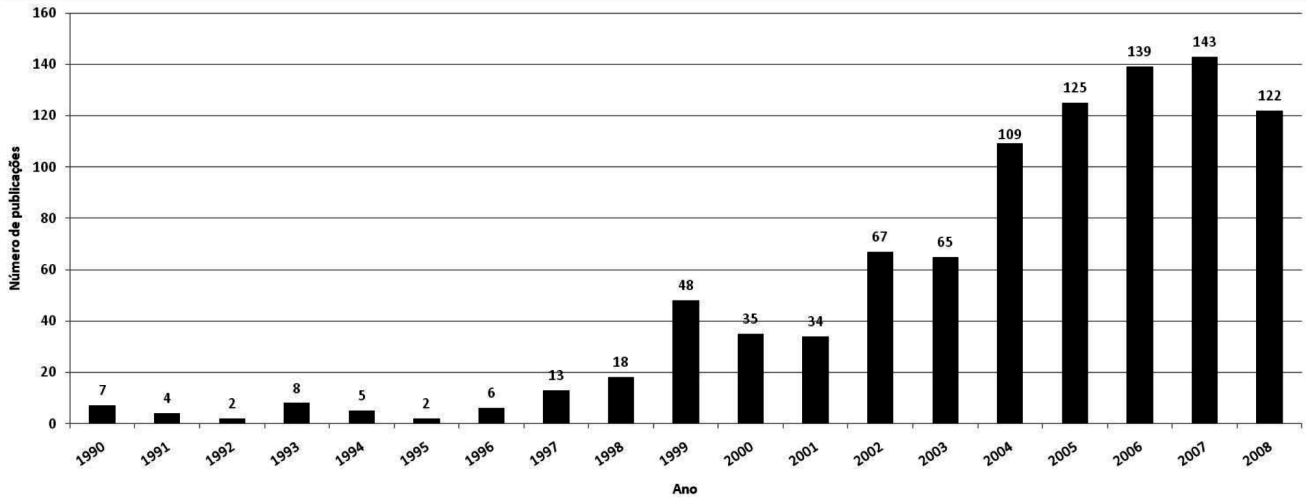
Anterior a esse período, podem ser encontradas apenas pouco mais de 30 publicações. Das publicações mais recentes (2004), destacam-se os artigos publicados no volume 56 (nº 3) do periódico *Advanced Drug Delivery Reviews* dedicados exclusivamente ao polimorfismo; tal edição fornece rico material de estudo sobre tópicos como os fundamentos moleculares, aspectos regulatórios e de desenvolvimento farmacêutico, bem como as fronteiras e oportunidades econômicas envolvendo o *design* de novas formas cristalinas (Raw & Yu, 2004).

No Brasil, o interesse pelo tema também é crescente e vem sendo abordado em diversos eventos promovidos para divulgação e discussão sobre o assunto. É interessante destacar, entretanto, que das 1062 referências encontradas desde 1950, na pesquisa bibliográfica realizada, existem apenas 2 publicações redigidas em língua portuguesa. A primeira, de 1999, aborda os importantes aspectos do fenômeno, com ênfase na técnica de RMN13C CP/MAS para o estudo dos polimorfos e solvatos existentes em fármacos (Aguiar et al., 1999). O outro trabalho descreve um importante estudo que identifica e avalia a dissolução das formas polimórficas do mebendazol em diferentes matérias-primas e medicamentos disponíveis no mercado nacional (Froehlich & Gasparotto, 2005). Ampliando a busca da pesquisa bibliográfica para a base de publicações científicas *SciELO*, também não foi encontrada nenhuma outra referência em português até agosto de 2009.

Diante da importância do tema para a área farmacêutica, este trabalho visa contribuir com os esforços anteriores, em uma abordagem dos principais aspectos básicos do fenômeno do polimorfismo e dos exemplos de suas implicações na área farmacêutica, para a divulgação de material científico em português que proporcione material de estudo introdutório aos iniciantes no tema.

Autor correspondente: Gabriel Lima Barros de Araujo - Departamento de Farmácia - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - telefone: (11)2548-3259 - email: gabriel.araujo@usp.br

Figura 1. Evolução anual do número de referências (patentes e artigos científicos), a partir de 1990, contendo o conceito "drug crystal polymorphism" nas bases de dados CAPLUS e MEDLINE.



CONCEITOS E DEFINIÇÕES

Aspectos cristalográficos

Os materiais podem apresentar-se estruturados e espacialmente organizados. Esta regularidade estrutural denominamos cristais e são comuns em substâncias e compostos sólidos. O processo de formação de um cristal, a cristalização, caracteriza-se pelo agrupamento de aproximadamente 1020 moléculas ou íons em um arranjo regular (Beinstein et al., 1999).

O cristal pode atingir dimensões macroscópicas, visíveis sem o auxílio de lentes, mas ele apresenta uma identidade básica de dimensões muito reduzidas que o caracteriza: uma cela unitária, a menor subcomponente de uma estrutura cristalina, ou seja, a menor unidade imaginária de organização. A cela unitária é definida pelos vetores de translacionais a, b e c e os ângulos α, β e γ entre eles (Figura 2), formando um arranjo geométrico característico a um dos sete sistemas cristalinos possíveis: cúbico, monoclínico, triclínico, hexagonal, ortorrômbico, romboédrico e tetragonal (Cullity, 1978). A Figura 3 exemplifica, por meio do agente antihelmíntico mebendazol, como ocorre a distribuição espacial na cela unitária das moléculas que constituem o retículo cristalino, sendo que a estrutura cristalina da forma A pertence ao arranjo triclínico (Furlan et al, 2009).

Figura 2. Cela Unitária.

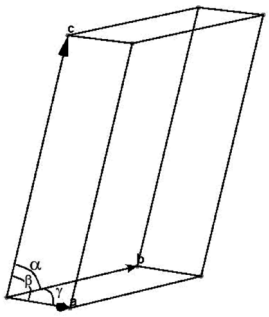
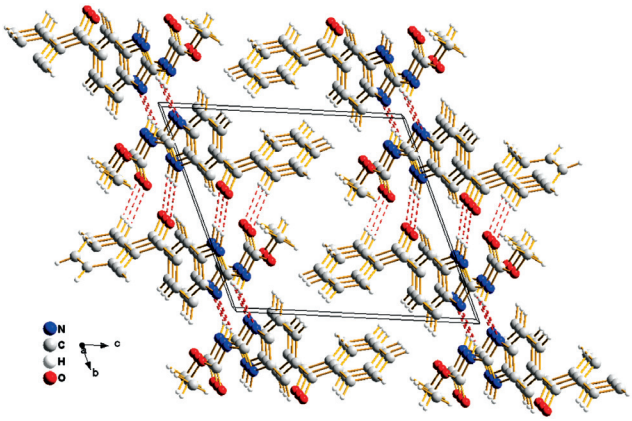


Figura 3. Distribuição espacial da forma A do mebendazol.



Definições sobre o termo polimorfismo

A Figura 4 apresenta um esquema bastante utilizado na literatura (Haleblian, 1975; Lachman et al., 2001) para melhor entendimento dos sólidos de um composto químico. Neste contexto, além da definição de polimorfos, destacam-se as seguintes definições:

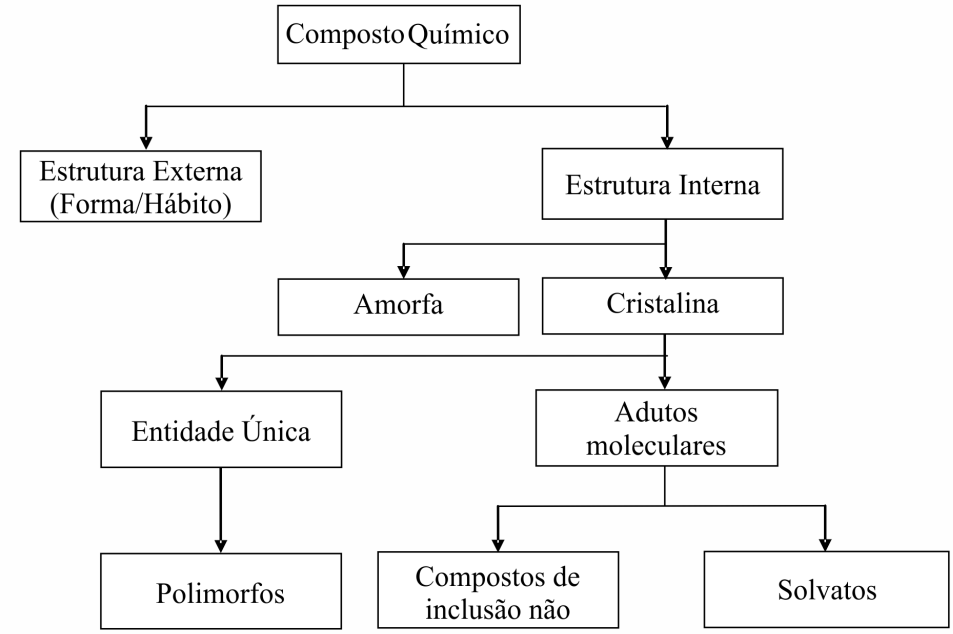
•Sólidos amorfos: enquanto os cristais caracterizam-se pela repetição espacial - tridimensional - dos átomos ou moléculas que os constituem, as formas amorfas apresentam átomos ou moléculas distribuídas aleatoriamente tal como em um líquido.

•Solvatos: um aduto é o resultado da combinação direta de duas ou mais moléculas distintas resultando em produto cristalino cuja estrutura é formada por todos os componentes, mas com sua integridade individual preservada. Quando moléculas de solvente fazem parte do retículo cristalino, esses adutos são denominados solvatos. Solvatos cujo solvente de cristalização é a água são denominados hidratos. (Lachman et al., 2001). Os solvatos também podem ser chamados de pseudopolimorfos (Spong et al., 2004; Gavezzotti, 2007). O cloridrato de mefloquina é um exemplo de fármaco que tem diversos solvatos. Apesar da indústria farmacêutica utilizar normalmente formas

anidras, este agente antimalárico pode formar solvatos com etanol, acetona, isopropanol, metil etilcetona, THF e água (Pitaluga Jr et al., 2010).

Dessa forma, os termos polimorfo, solvato e sólido amorfo possuem significados distintos, entretanto, os guias da *Food and Drug Administration* (FDA) e do *International Conference on Harmonisation* (ICH) direcionados ao tema consideram, de modo geral, o termo polimorfismo como "a ocorrência de diferentes formas cristalinas de um mesmo fármaco" e abrangem, dentro do termo polimorfo, os solvatos/hidratos (FDA, 2007; EMEA, 2006). As formas amorfas também estão incluídas na definição de polimorfo desses guias. Mas cabe ressaltar que, formalmente, os sólidos amorfos não podem ser considerados polimorfos, pois eles não são sólidos cristalinos. O fenômeno do polimorfismo pode ainda ser classificado em polimorfismo conformacional e "por empacotamento". No primeiro caso, as diversas estruturas cristalinas possuem moléculas com conformações diferentes, enquanto no segundo, por empacotamento, as moléculas de diferentes polimorfos estão empacotadas de forma diferenciada dentro da cela unitária. (Sachin & Grant, 2006). Essa classificação é considerada por diversos autores um tanto artificial, pois, virtualmente, todos os polimorfos possuem diferenças, mesmo por vezes pequenas, de conformação molecular e/ou de interações inter/intramoleculares, que inevitavelmente, resultarão em diferenças no empacotamento (Vippaguntaa et al., 2001; Spong et al., 2004).

Figura 4. Esquema da estrutura de um composto químico (Haleblian, 1975; Lachman et al., 2001).



Nomenclatura dos polimorfos

Até o momento não existe um sistema de convenção internacional para a nomenclatura de polimorfos. Os numerais romanos (I, II, III, etc.) são os mais frequentemente utilizados, precedidos da palavra forma ou polimorfo (ex: forma I ou polimorfo I) para designar as diferentes formas cristalinas (Haleblian & Mccrone, 1969; Giron, 1995).

Alguns autores consideram que a forma I deveria ser a de maior ponto de fusão ou a forma mais estável à temperatura ambiente. Mas este sistema não é satisfatório, uma vez que sempre há a possibilidade de se identificar uma nova forma de maior estabilidade ou de ponto de fusão mais alto (Haleblian & Mccrone, 1969).

Também pode ser encontrada na literatura a utilização do alfabeto latino, por exemplo: tolbutamida (formas A e B) (Ueda et al., 1985) e mesilato de doxasozina (formas A, B, C, D, E, F, G, H e I) (Sohn & Lee, 2005).

Em algumas referências bibliográficas utiliza-se o alfabeto latino para distinguir os diferentes solvatos de uma substância por intermédio de duas letras em conjunto -por exemplo: SA, SB, etc. Também existe uma variação desta nomenclatura para os hidratos: HA, HB, etc. (Giron, 1995).

Outro sistema é a utilização do alfabeto grego (α,β, etc.). A carbamazepina é um exemplo em que este sistema é empregado (Grzesiak et al., 2003). Mas ele é particularmente utilizado para polimorfos de ácidos glaxos, álcoois, ésteres e glicerídeos (Giron, 1995).

Um sistema mais lógico e simples poderia ser a indexação das formas pela ordem cronológica da descoberta ou da produção do polimorfo. Mas esta abordagem também não é a mais adequada, pois diversas limitações (dificuldade com línguas estrangeiras, publicações em banco de dados não indexados, dificuldade de acesso a certos documentos, etc.) podem dificultar a busca sobre a história dos polimorfos de uma substância. Além disso, existe a possibilidade de grupos de pesquisa diferentes estarem trabalhando separadamente com a mesma substância, o que pode acarretar em indexações divergentes para as mesmas formas cristalinas.

Uma alternativa para minimizar as divergências existentes é referenciar os sistemas cristalinos e os parâmetros cristalográficos das diversas formas cristalinas existentes de uma substância. Como esta abordagem permite uma indexação única, no futuro ela poderá se tornar

a nomenclatura definitiva. Mas antes é necessário que as técnicas utilizadas para identificar os referidos sistemas e parâmetros se tornem-se mais difundidas e informações a respeito da qualidade das análises cristalográficas, tanto por métodos de policristais como pelo método de monocristal, sejam absorvidas pelos pesquisadores na área. Também é necessário que soluções para quaisquer problemas de amostragem que possam ocorrer sejam implementadas, de forma a não causar ambiguidade nem erros na análise.

Influência do polimorfismo nas propriedades de fármacos

Muitas das propriedades físico-químicas de um sólido variam quando a estrutura cristalina deste é alterada. Propriedades elétricas e ópticas, dureza, ponto de fusão, pressão de vapor, solubilidade, densidade, grau de higroscopicidade, reatividade no estado sólido, estabilidade física, estabilidade química e comportamento térmico são exemplos de características que podem apresentar divergências em formas cristalinas diferentes de um mesmo composto. Como consequência, muitas das propriedades importantes para o fármaco podem ser afetadas, dentre elas, pode-se destacar: a velocidade de dissolução (que pode acarretar em desvios na biodisponibilidade), a densidade aparente e verdadeira, a morfologia do cristal, a compactação e o escoamento do pó, além da estabilidade química e física (Byrn et al., 1999).

Polimorfismo e Biodisponibilidade

A influência do polimorfismo na biodisponibilidade é considerada a mais importante consequência do fenômeno na área farmacêutica e ocorre quando existe dependência entre a velocidade de dissolução *in vivo* e a velocidade de absorção. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e o tempo necessário para obtê-la (t_{max}) são os principais parâmetros que sofrem impacto *in vivo*. Tal fato é o reflexo das consequências do polimorfismo na solubilidade, uma vez que a forma mais estável (menor energia livre) possui menor solubilidade. Isto resulta, na maioria dos casos, em menor velocidade de dissolução e, consequentemente, menor velocidade de absorção (Singhal & Curatolo, 2004; FDA, 2007).

Um dos primeiros relatos da influência na dissolução e biodisponibilidade é o de suspensões de palmitato de cloranfenicol, um pró-fármaco do cloranfenicol descrito por Aguiar et al., (1967 apud Haleblian & Mccrone, 1969; Byrn et al., 1999). Este pró-fármaco existe em três formas cristalinas (A, B e C) e na forma amorfa. Os autores descrevem significantes variações na biodisponibilidade do cloranfenicol quando viabilizado na forma de suspensões, decorrentes da utilização de proporções diferentes das formas cristalinas A e B contidas nas formulações. Para que haja a absorção do cloranfenicol existe a necessidade de que ocorra a hidrólise do pró-fármaco, palmitato, por esterases intestinais. Estas variações na absorção decorrem da forma B ser mais solúvel que a forma A, uma vez que a velocidade de hidrólise depende da velocidade de dissolução do pró-fármaco. Assim, uma biodisponibilidade maior foi obtida em suspensões que continham uma maior proporção da forma B (Haleblian & Mccrone, 1969).

Outros trabalhos também descrevem a importância dos estudos de formas cristalinas para a dissolução e a biodisponibilidade dos fármacos. Em 1978, Chakrabarti et al. isolaram e caracterizaram as duas formas cristalinas da fenitoína, obtendo diferentes velocidades de dissolução em função do tipo de cristal (Chakrabarti et al., 1978).

A forma cristalina do antibiótico novobiocina, apesar de ser química e termodinamicamente mais estável que a sua forma amorfa, é pouco absorvida e não provê níveis plasmáticos terapeuticamente adequados. Mas, como a forma amorfa se converte lentamente em sua forma cristalina em suspensões, para o preparo de formulações terapeuticamente ativas com o sólido amorfo, faz-se necessário ter o cuidado de se adicionar aditivos para supressão de cristalização (Haleblian & Mccrone, 1969).

Também o anti-helmíntico mebendazol pode apresentar diferentes solubilidades para polimorfos conhecidos (formas A, B e C). As formas C e A têm estrutura cristalina conhecida (Figura 5a e 5b respectivamente), enquanto a estrutura cristalina da forma B ainda não foi elucidada. Na estrutura da forma C (Martins et al, 2009), como pode-se observar na Figura 5a, existem ligações de hidrogênio mais fracas (2,7 a 2,9 Å) que na forma A (2,1 a 2,4 Å) (Fig. 5b), o que a torna menos estável e, consequentemente, mais solúvel, resultando em melhor dissolução e biodisponibilidade (Swanepoel et al., 2003; Furlan et al., 2009).

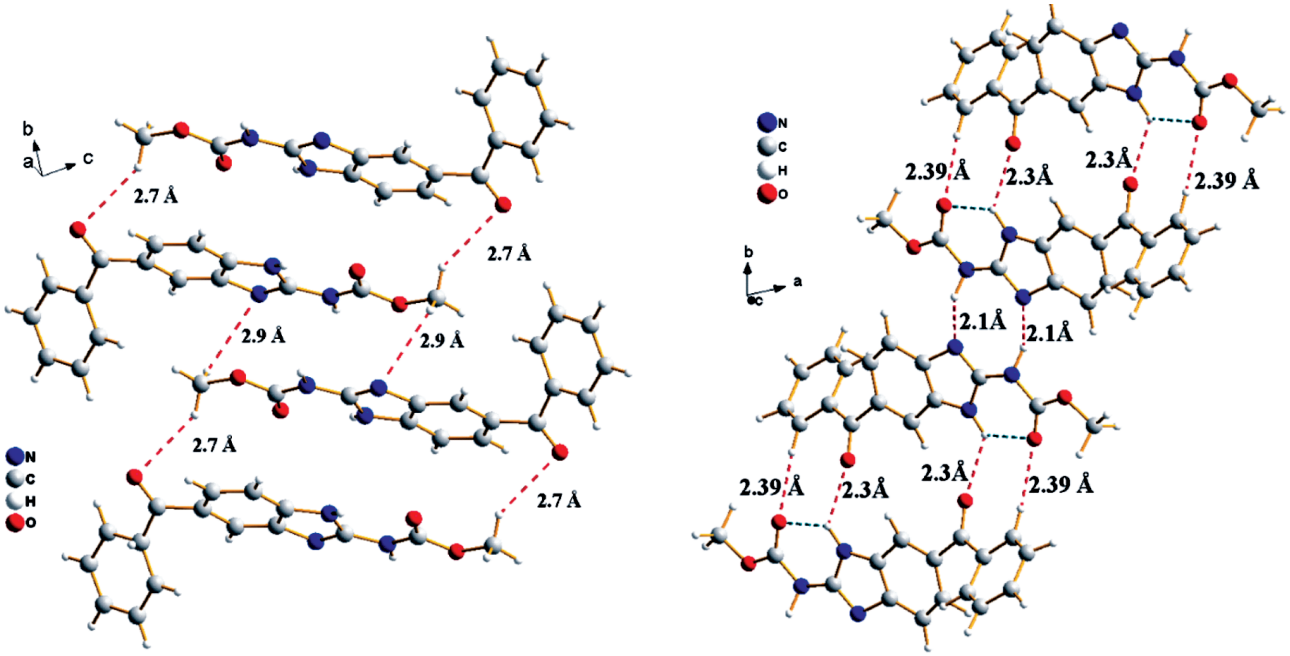
Em uma avaliação de seis amostras comerciais de oxitetraciclina, que atendiam as especificações da farmacopeia americana, Liebenberg et al., (1999) identificaram duas amostras com o polimorfo A. Os comprimidos preparados com a forma A apresentaram cerca de 55% de dissolução em 30 minutos (HCl 0,1 mol/L), enquanto os comprimidos preparados com a outra forma cristalina apresentaram, aproximadamente, 95% de dissolução no mesmo tempo, ou seja, a forma A possui uma dissolução significativamente menor (Liebenberg et al., 1999).

Pudipeddi & Serajuddin (2004), em uma análise de 55 compostos descritos na literatura (correspondendo a 81 razões de solubilidade em função das múltiplas formas existentes), apresentam dados que questionam o real impacto do polimorfismo na solubilidade de fármacos, apesar dos casos críticos apresentados na literatura. Os autores mostram que a razão de solubilidade entre a forma mais e a menos solúvel é de no máximo 2, com algumas exceções.

Já as razões anidro/hidrato são maiores, sendo que, quando se compara uma forma cristalina a uma forma amorfa, as razões de solubilidade superam 10 vezes (Pudipeddi & Serajuddin, 2004). A baixa razão de solubilidade encontrada entre os polimorfos estudados pode ser explicada por pequenas diferenças existentes entre as energias livres de cada fase cristalina.

Cabe ressaltar, entretanto, que o resultado obtido por Pudipeddi & Serajuddin (2004) não pode ser utilizado como argumento para minimizar a importância do estudo do polimorfismo nos fármacos e nem ser extrapolado para todas as moléculas: os próprios autores concluem que a consequência do polimorfismo na biodisponibilidade de fármacos é uma questão complexa, pois depende não só da solubilidade, mas também de outros fatores como dose, permeabilidade, metabolização e formulação.

Figura 5. Distâncias intermoleculares nas formas A e C do mebendazol.



(a) Forma C **(b) Forma A**

Polimorfismo e estabilidade química

Além de alterações nas propriedades físico-químicas, o polimorfismo pode ocasionar alterações na estabilidade química, principalmente, para os compostos com predisposição à degradação no estado sólido (Tonglei & Shaoxin, 2005).

As distribuições de carga nas moléculas de dois polimorfos não são iguais devido às diferentes conformações e interações intra/intermoleculares. Este fato pode alterar a reatividade do composto químico e, consequentemente, a sua velocidade de degradação (Xiaoming et al., 2002). Além das alterações na distribuição de carga, os sítios de reatividade podem ficar mais ou menos expostos de acordo com arranjo espacial das moléculas na cela unitária.

Um exemplo é o ácido flufenâmico, um agente anti-inflamatório não esteroide, cuja forma I apresenta maior reatividade ao gás amônia, à temperatura ambiente, que a forma III, possivelmente em função do maior acesso aos grupos reativos (Xiaoming et al., 2002).

Outro exemplo é o esteroide sintético tibolona muito utilizado na terapia de reposição hormonal na menopausa. A forma triclínica (forma II) desse fármaco apresenta menor estabilidade térmica que a forma monoclínica (forma I) e cinética de decomposição diferente(Araujo et al., 2010a). Além disso, estudos isotérmicos a 50°C e 90%UR também mostraram que a estabilidade de ambas as formas cristalinas é afetada pelo processo de compactação dos pós, sendo também constatada a menor estabilidade da forma triclínica nessas condições (Araujo et al., 2010b). Nesse mesmo estudo, constatou-se que a reatividade dos polimorfos de tibolona frente a excipientes comumente utilizados na fabricação de comprimidos é significativamente diferente e pode afetar a estabilidade da forma farmacêutica dependendo do polimorfo utilizado na formulação.

A forma β, de formato esférico, do antibiótico monobactâmico aztreonam é estável por anos quando exposto às condições de umidade elevadas (37°C / 75%UR). Já a forma α, de formato acicular, quando exposta às mesmas condições, apresenta meia-vida de apenas 6 meses, sofrendo hidrólise do anel β-lactâmico (Floyd et al., 1990)

Outros trabalhos relatam, também, a influência do polimorfismo na fotoestabilidade química. Como exemplo a metilprednisolona, que se cristaliza em duas formas: a forma I é quimicamente estável e a outra (forma II) reage quando exposta à luz ultravioleta, calor ou umidade elevada (Byrn et al., 1999).

Em geral, as formas amorfas possuem maior reatividade que as formas cristalinas (Pikal et al., 1978). As formas amorfas da penicilina G sódica e potássica possuem menor estabilidade que as formas cristalinas. Por exemplo, os cristais da forma sódica podem ser submetidos à secagem com aquecimento por várias horas, sem que haja decomposição. Já a forma amorfa, nas mesmas condições apresenta significante queda de atividade (Macek, 1965).

Influências no hábito cristalino

As diferenças na estrutura morfológica externa, ou hábito, resultam da interação de inúmeros outros fatores além da estrutura interna como, por exemplo, a inibição ou diferentes velocidades de crescimento de determinadas faces do cristal durante a cristalização, o grau de saturação da solução e a temperatura. Dessa forma, a

descoberta de diferentes hábitos de um mesmo composto não necessariamente significa que se trata de polimorfos diferentes, uma vez que o termo polimorfismo se refere às diferenças em relação à estrutura interna do cristal. Como por exemplo, a forma II da prednisona pode existir com hábito acicular ou prismático. Já as formas I e V do mesmo fármaco podem se apresentar com o mesmo formato de agulhas (Tiwary, 2001).

O hábito cristalino pode influenciar e modificar características como fluidez, compressibilidade, seringabilidade, estabilidade em suspensão e a dissolução do pó (Tiwary, 2001).

Em 1972, foi descoberto que a tolbutamida existe nas formas A e B. A forma B possui aspecto de placa e causa decapagem dos comprimidos durante a compressão. A forma A, que não possui este formato, não apresenta problemas durante a etapa de compressão (Haleblian, 1975).

Ibuprofeno é geralmente obtido industrialmente através da cristalização em hexano, formando agulhas alongadas. Este formato é geralmente inadequado para compressão, em função da baixa fluidez. Cristais equidimensionais obtidos pela cristalização em metanol apresentam melhores propriedades de fluidez e compressibilidade. Shell descreve melhor seringabilidade para cristais placoides em comparação com os cristais aciculares (Shell, 1963).

Durante as etapas de desenvolvimento, também é importante estudar as possíveis mudanças no hábito cristalino que podem ocorrer devido às transformações polimórficas, para manter a qualidade das matérias-primas utilizadas e garantir a reprodutibilidade do desempenho das formas farmacêuticas que serão produzidas (Tiwary, 2001).

Transições polimórficas

Embora um fármaco possa coexistir em duas ou mais formas polimórficas ou fases cristalinas, somente uma delas é a forma termodinamicamente estável a uma dada temperatura e pressão. As demais formas cristalinas, termodinamicamente instáveis naquelas condições, tendem a se converterem com o passar do tempo à forma mais estável (Zhanga, 2004). Em geral, a forma mais estável exibe maior ponto de fusão, menor solubilidade e máxima estabilidade química. A forma metaestável, entretanto, pode exibir estabilidade química e física suficiente nas condições de prateleira para justificar a sua utilização, seja por uma melhor compressibilidade, melhor dissolução, etc. (Wadke et al., 1989).

Portanto, mesmo com a identificação, caracterização e seleção de formas cristalinas para um desenvolvimento de formulação, é importante garantir que a forma cristalina permaneça inalterada até o final do prazo de validade do medicamento.

Cuidados também são necessários durante as operações unitárias de fabricação, como: moagem, granulação, secagem, compressão e exposição a solventes, pois estes processos podem favorecer mudanças da forma cristalina (Zhanga, 2004).

Entre os fármacos que podem apresentar transições polimórficas durante o processo produtivo pode-se citar a digoxina, espironolactona e estradiol. Tais fármacos apresentam transições durante o processo de pulverização (Wadke et al, 1989) .

Técnicas utilizadas no estudo do polimorfismo

Qualquer característica de um fármaco que possa afetar a processabilidade, a estabilidade, a segurança e a biodisponibilidade deve ser monitorada e controlada. No caso do polimorfismo, as agências reguladoras exigem que sejam utilizados procedimentos analíticos que permitam este controle e monitoramento da qualidade das matérias-primas e do produto acabado (Brasil 2003a, 2003b; FDA, 2007; EMEA 2006).

Diversas técnicas têm sido utilizadas para identificar as diferentes formas cristalinas de fármacos. A TABELA 1 resume os principais métodos analíticos utilizados para o estudo do polimorfismo.

Existem casos em que é possível utilizar apenas uma técnica analítica para identificar as fases cristalinas de um fármaco, entretanto, devido as peculiaridades de cada substância e as limitações experimentais/instrumentais, utilizar uma combinação das técnicas analíticas apresentadas na TABELA 1 é mais adequado, e muitas vezes, necessário. (Yu et al.,1998).

Aspectos regulatórios do polimorfismo na área farmacêutica

Diante da importância do fenômeno do polimorfismo para a qualidade dos medicamentos, os órgãos reguladores têm atuado de forma a minimizar os riscos à população, exigindo, para o registro de medicamentos com fármacos novos ou mesmo genéricos, estudos que comprovem o monitoramento e o controle de qualidade das formas cristalinas existentes (Byrn et al., 1999).

O guia mais completo atualmente disponível foi publicado pela FDA em julho de 2007 e aborda os principais aspectos do fenômeno sobre a qualidade dos medicamentos.

Entre outras questões, o guia discute que não há necessidade do medicamento genérico possuir o mesmo polimorfo (uma vez que a identidade química do fármaco é a mesma), mas destaca a responsabilidade da empresa em controlar a forma cristalina caso a biodisponibilidade do medicamento possa ser afetada. Além disso, também recomenda que procedimentos analíticos apropriados sejam utilizados para detectar as formas cristalinas. (FDA, 2007).

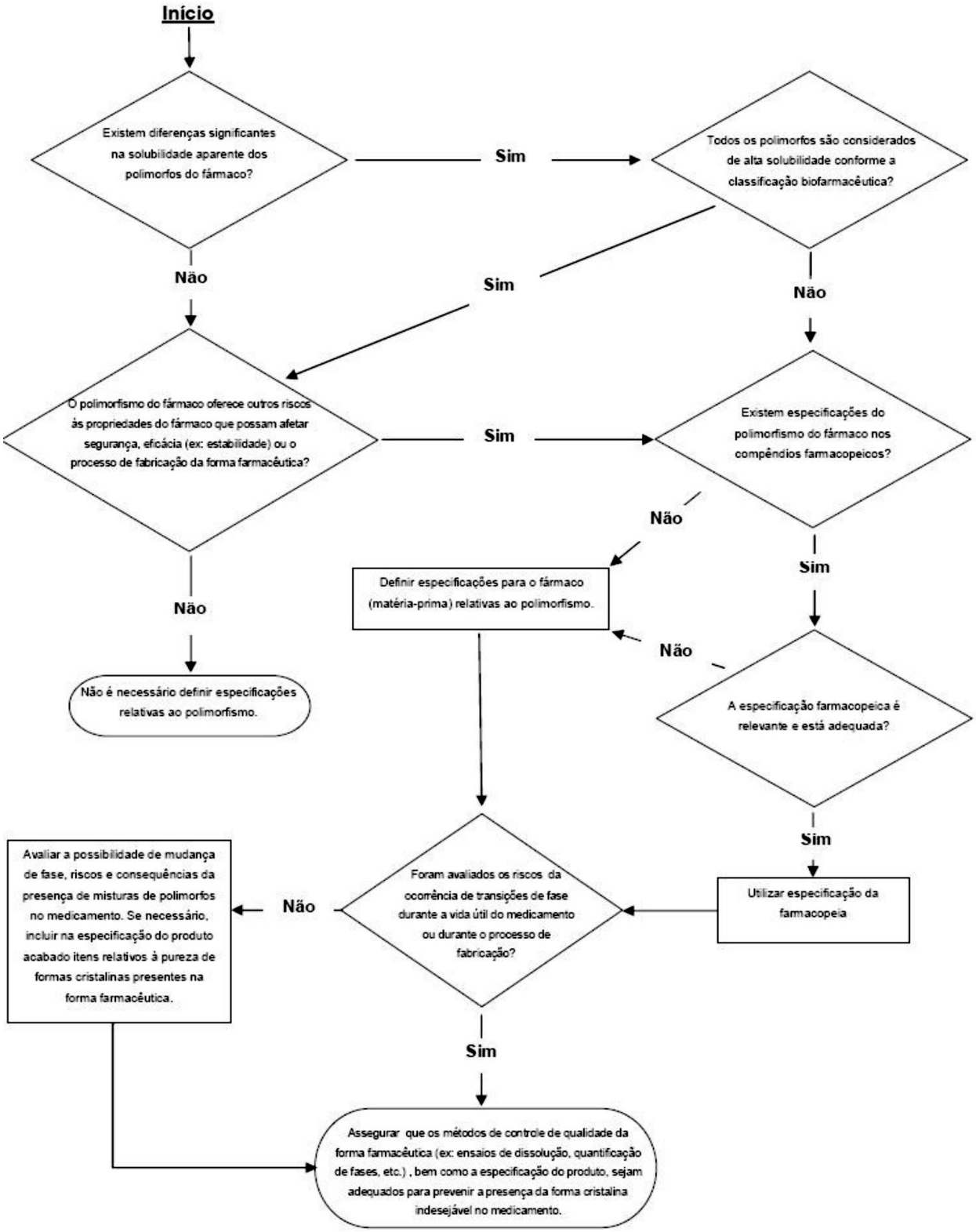
A Figura 6 apresenta a árvore de decisões para auxiliar na identificação das necessidades de se definir especificações para polimorfos na matéria-prima e no produto acabado.

No Brasil, a ANVISA solicita para o registro de genéricos, similares e inovadores informações sobre os prováveis polimorfos e, sempre que possível, a metodologia analítica para a sua determinação (Brasil, 2003a, 2003b) na matéria-prima e no produto final. Uma vez que é permitido o registro de até três fabricantes de princípio ativo por medicamento, uma avaliação técnica criteriosa deve ser realizada, pelo laboratório fabricante e pela agência reguladora, a respeito de possíveis diferenças na matéria-prima adquirida e dos impactos relacionados ao polimorfismo.

Tabela 1 - Técnicas utilizadas no estudo do polimorfismo e seus principais aspectos (Giron, 2003).

Técnica	Medida obtida	Características e Aplicações
Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	Fluxo de Calor versus temperatura	Rápida, pouca quantidade de amostra e muito sensível. Permite automação Provê informações termodinâmicas, possibilita o estudo de transições vítreas, a quantificação limitada em função de efeitos cinéticos e as impurezas modificam o ponto de fusão Pode ser acoplada às técnicas DRX, IR e TG.
Microcalorimetria	Fluxo de calor versus tempo	Provê informações termodinâmicas Quantificação da forma amorfa
Termogravimetria (TG)	Variação de massa em função da temperatura	Rápida, pouca quantidade de amostra e muito sensível. Permite automação Estudo de Solvatos, hidratos Pode ser acoplada às técnicas CG/MS e IR Quantificação de fases Estudos de estabilidade
Isoterrmas de adsorção/dessorção de vapor de água	Variações de massa versus variações de umidade relativa	Higroscopicidade Definições das de armazenamento, Cinética de formações de hidratos Estudo da cristalização de amorfos
FT-IR, DRIFT, ATR	Espectro no infravermelho	Pode ser acoplada a platinas de aquecimento e a microscopia Avaliação de solventes e solvatos A preparação da amostra pode introduzir artefatos Influência da umidade na preparação Quantificação de fases
Raman	Espectro Raman	Informações complementares ao IR Acoplamento à microscopia Sem preparação da amostra Quantificação de fases
NMR no estado sólido	Espectro de Ressonância	Caracterização das fases Quantificação de fases
Difratometria de raios X (DRX)	Difratograma	Determinação de estrutura cristalina (a partir de monocristal ou pó) Permite acoplamento com sistemas para determinações in situ, ciclos de aquecimento e resfriamento, câmaras com variação de umidade Técnica mais utilizada para quantificação de fases Influência de orientação preferencial, tamanho de partícula e umidade
Solubilidade	Quantidade dissolvida em solventes e temperaturas diferentes	Determinação de solubilidade: dado necessário à pré-formulação Solubilidade versus temperatura: determinação de temperatura de transição Dissolução intrínseca Solubilidade de saturação: avaliação de transições de fase mediadas por solventes
Microscopia, SEM	Microscopia por reflexão da luz ou de elétrons	Avaliação da morfologia, análise de superfície, determinação de sistemas cristalinos Microscopia térmica Microscopia-IR Microscopia Raman

Figura 6 - Árvore de decisões sobre a definição de especificações de polimorfos. Adaptado do guia FDA (FDA, 2007).



CONCLUSÕES

A escolha da forma cristalina pode ser decisiva para determinar se a formulação farmacêutica será física e quimicamente estável, se o pó irá ou não ser compressível, se os níveis plasmáticos necessários serão atingidos para uma resposta terapêutica desejada. Assim, as agências reguladoras, as indústrias farmoquímicas e farmacêuticas devem estimular os esforços para a identificação e o estudo das propriedades das diferentes formas cristalinas dos fármacos, mapeando suas possíveis consequências para a manufatura, a segurança e a eficácia dos medicamentos.

ABSTRACT

Polymorphism in the manufacture of medicines

Polymorphism can cause quality deviations during the production of medicines and can influence their effectiveness. Therefore, an understanding of this phenomenon and its implications opens a wide field of possibilities to be explored in the pharmaceutical field, including the emergence of new paradigms and tools for the quality assurance of medicines. This paper presents an introduction to basic aspects of the polymorphism phenomenon and its implications for the production and control of medicines, with emphasis on drug polymorphs.

Keywords: Polymorphism of drugs. Solid State Characterization. Crystallography of Polycrystals.

AGRADECIMENTOS

À CAPES, FAPESP, CNPQ.

REFERÊNCIAS

Aguiar MRMP, Gemal AL, San Gil RAS. Caracterização de polimorfismo em fármacos por ressonância magnética nuclear no estado sólido. Quím Nova. 1999;22(4):553-64.

Araujo GLB, Faria DLA, Zaim MH, Carvalho FMS, Andrade FRD, Matos JDR. Thermal studies on polymorphic structures of tibolone. J Therm Anal Calorim. 2010a;102(1):233-41.

Araujo GLB, Salvio Neto H, Zaim MH, Matos JDR. Drug excipient interaction study with polymorphic forms of Tibolone. 2010b; Lat Am J Pharm. 29(3):472-6.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução - RDC nº 135, de 29 de maio de 2003a. Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Republicada no Diário Oficial da União, 12 de agosto de 2003.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução - RDC nº 136, de 29 de maio de 2003b. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. Diário Oficial da União, 02 de junho de 2003.

Bernstein J, Davey RJ, Henck JO. Concomitant polymorphs. Angew Chem Int Ed. 1999;38(23):3440-61.

Byrn SR, Pfeiffer RR, Stowell, JG. Solid-state chemistry of drugs. 2nd. ed. West Lafayette: SSCI; 1999.

Chakrabarti S, Belpaire FM. Bioavailability of phenytoin in lipid containing dosage forms in rats. J Pharm Pharmacol. 1978;30(5):330-1.

Cullity BD. Elements of x-ray diffraction. 2nd. ed. New York: Addison-Wesley Publishing; 1978. Series in Metallurgy and Materials.

Food and Drug Administration - FDA. Guidance for Industry: ANDAs: Pharmaceutical solid polymorphism - chemistry, manufacturing and controls information. Rockville; 2007. [citado 2007 nov 15] Disponível em: http://www.fda.gov/Cder/guidance/7590fnl.pdf.

Floyd D, Kocy OR, Monkhouse DC, Pipkin JD, inventors. E. R. Squibb & Sons Inc, assignee. The crystalline anhydrous form of [3S-[3.alpha.(Z),4.beta.]]-3-[[(2-amino-4-thiazolyl)[(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl] amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidines sulfonic acid is prepared. US patent 4,946,838. 1990 Ago 7.

Froehlich PE, Gasparotto FS. Mebendazol: identificação das formas polimórficas em diferentes matérias-primas e medicamentos (referência e genéricos) disponíveis no mercado nacional. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2005;26(3):205-10.

Furlan FF, Antonio SG, ROSA PCP, Paiva-Santos CO. Crystal structure determination of mebendazole form A using high-resolution synchrotron x-ray powder diffraction data. J Pharm Sci. 2009;99(4):1734-44.

Gavezzotti A. A solid-state chemist's view of the crystal polymorphism of organic compounds. J Pharm Sci. 2007;96(9):2232-41.

Giron D. Thermal-analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. Thermochim Acta. 1995;248:1-59.

Grant DJW, Byrn SR. Timely re-examination of drug polymorphism in pharmaceutical development and regulation. Adv Drug Deliv Rev. 2004;56:237-9.

Grzesiak AL, Lang M, Kim K, Matzger AJ. Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of Form I. J Pharm Sci. 2003;2(11):2260-71.

Haleblian J, Mccrone W. Pharmaceutical applications of polymorphism. J Pharm Sci. 1969;58(8):911-29.

Haleblian J. Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. J Pharm Sci. 1975;64(8):1269-88.

EMEA. Quality Guidelines. ICH Topic Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (including Decision Trees), 2006. Disponível em: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002823.pdf. Acesso em: 15 nov. 2007.

Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001. v. 1, p.305.

Liebenberg W, De Villiers M, Wurster DE, Swanepoel E, Dekker TG, Lotter AP. The effect of polymorphism on powder compaction and dissolution properties of chemically equivalent oxytetracycline hydrochloride powders. Drug Dev Ind Pharm. 1999;25:1027–33.

Macek T. The physical and chemical problems inherent in the formulation of dosage forms for new pharmaceuticals. Am J Pharm Sci support Public health. 1965;137(6): 217-38.

Martins FT, Neves PP, Ellena J, Camí GE, Brusau EV, Narda GE. Intermolecular contacts influencing the conformational and geometric features of the pharmaceutically preferred mebendazole polymorph C. J Pharm Sci. 2009;98(7):2336-44.

Pikal MJ, Lules AL, Lang JE, Gaines, K. Quantitative crystallinity determinations for beta-lactam antibiotics by solution calorimetry: Correlations with stability. J Pharm Sci. 1978;67(6):767-73.

Pitaluga Jr A, Prado LD, Seiceira R, Wardell JL, Wardell SMSV. Further study of (±)-mefloquinium chloride solvates. Crystal structures of the hemihydrate and monohydrate of (±)-mefloquinium chloride, from data collected at 120K. Int J Pharm. 2010;398:50-60.

Pudipeddi M, Serajuddin ATM. Trends in solubility of polymorphs. J Pharm Sci. 2004;94(5):929-39.

Raw AS, Yu LX. Pharmaceutical solid polymorphism in drug development and regulation. Adv Drug Deliv Rev. 2004;56(3):235–6.

Sachin L, Grant JWD. Thermodynamics of Polymorphs. In: Hilfiker R. Polymorphism in the Pharmaceutical Industry. Weinheim: Wiley-VCH; 2006. p.21-42.

SHELL JW. X-ray and crystallographic applications in pharmaceutical research III. Crystal habit quantitation. J Pharm Sci. 1963;52:100-01.

Singhal D, Curatolo W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. Adv Drug Deliv Rev. 2004;56(3):335–47.

Sohn YT, Lee YH. Polymorphism of Doxazosin Mesylate. Arch Pharmacol Res. 2005;28(6):730-5.

Spong BR, Priceb CP, Jayasankara A, Matzgerb AJ, Hornedoa NR, General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. Adv Drug Deliv Rev. 2004;56(3):241–74.

Swanepoel E, Liebenberg W, de Villiers MM. Quality evaluation of generic drugs by dissolution test: changing the USP dissolution medium to distinguish between active and non-active mebendazole polymorphs. Eur J Pharm Biopharm. 2003;55(3):345-9.

Tiwary AK. Modification of crystal habit and its role in dosage form performance. Drug Dev Ind Pharm. 2001;27(7):699-709.

Tonglei L, Shaoxin F. Study of crystal packing on the solid-state reactivity of indomethacin with density functional theory. Pharm Res. 2005;22(11):1964–9.

Ueda T, Ohnishi N, Yokoyama T, Kuroda T, Kita Y, Kuroda K, Tatsumi E, Matsuda Y. A kinetic study on the isotermal transition of polymorphic forms of tolbutamide and mefenamic acid in solid state at high temperatures. Chem Pharm Bull. 1985;33:2073-8.

Vippagunta SR, Brittain HG, Grant DJW. Crystalline solids. Adv Drug Deliv Rev. 2001;48(1):3–26.

Wadke DA, Serajuddin ATM, Jacobson H. Preformulation testing. In: Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB. Pharmaceutical dosage forms: tablets. 2nd. ed. New York: Marcel Dekker; 1989. p.34-41.

Xiaoming C, Tonglei L, Morris KR, Byrn SR. Crystal packing and chemical reactivity of two polymorphs of flufenamic acid with ammonia. Mol Cryst Liq Cryst Sci Tech A. 2002;381:121-31.

Yu L, Reutzel SM, Sterphenson GA. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. Pharm Sci Technol. 1998;1(3):118-27.

Zhanga GGZ, Lawa D, Schmittb EA, Qiu Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. Adv Drug Deliv Rev. 2004;56(1):371-90.

Recebido em: 11/01/2011

Aceito em: 30/08/2011