



**Modalidade do trabalho:** Ensaio teórico  
**Evento:** 2011 SIC - XIX Seminário de Iniciação Científica

## COMPREENDENDO O POLIMORFISMO E SUA INFLUÊNCIA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA<sup>1</sup>

**Aline Tais Fries<sup>2</sup>, Laura Maria Marchionatti Kliemann Hass<sup>3</sup>, Daniela Cristina Pereira<sup>4</sup>.**

<sup>1</sup> Artigo elaborado através de revisões

<sup>2</sup> Farmacêutica, Acadêmica da Habilitação Industrial de Medicamentos da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUI

<sup>3</sup> Farmacêutica Industrial, especialista, docente do DCVida da UNIJUI

<sup>4</sup> Farmacêutica Industrial, Responsável Técnica da Farmácia Escola da UNIJUI do DCVida

### Resumo

Um determinado fármaco no estado sólido pode se apresentar em diferentes formas. Estas formas incluem polimorfos (capacidade de uma substância se apresentar em duas ou mais formas cristalinas), solvatos ou pseudo-polimorfos (formas contendo moléculas de solventes dentro da estrutura cristalina), dessolvatos (formas as quais o solvente é removido de um solvato específico e que ainda retenha a estrutura cristalina original) e amorfos (formas sólidas que não têm nenhuma ordem molecular). O fenômeno do polimorfismo apresenta um desafio na indústria farmacêutica que pretende desenvolver medicamentos de qualidade, pois o desconhecimento das diferentes formas cristalinas e a influência destas no preparo de um medicamento poderá acarretar em grandes prejuízos para a saúde de uma sociedade, além de prejuízos ao fabricante. Com isso, a pesquisa na área de polimorfismo é extremamente atual, sendo um assunto que não deve ser encarado somente como um problema, mas como um processo que deve ser estudado e monitorado, desde a síntese da substância ativa até o armazenamento, resultando em maior qualidade aos medicamentos.

**Palavras-chave:** Polimorfismo. Fármacos. Indústria Farmacêutica.

### Introdução

A grande maioria dos medicamentos comercializados pelas indústrias farmacêuticas encontra-se em formas farmacêuticas sólidas de uso oral que apesar de serem de fácil administração ao paciente, necessitam que o fármaco seja biodisponibilizado em tempo adequado no organismo, tornando necessário o controle de diversos fatores tecnológicos envolvidos na sua produção (COSTA, 2005).

O ponto inicial para a produção de um novo medicamento é chamado de pré-formulação, sendo a primeira fase de desenvolvimento de formas farmacêuticas voltadas para a substância farmacologicamente ativa. Nessa fase ocorre a análise do fármaco em suas características físico-químicas, como solubilidade, presença ou não de formas polimórficas, assim como o comportamento deste, frente a prováveis excipientes farmacêuticos ou outras substâncias farmacologicamente ativas (BRANDÃO, 2006).



**Modalidade do trabalho:** Ensaio teórico

**Evento:** 2011 SIC - XIX Seminário de Iniciação Científica

Com relação ao desenvolvimento de um novo medicamento, no geral, as monografias oficiais apresentam ensaios para a determinação da qualidade e para a avaliação da pureza dos fármacos, testes que são importantes para fornecer informações sobre o processo de síntese e às propriedades físico-químicas da substância submetida à análise. Porém, estas monografias oficiais podem não conter informações relacionadas às possíveis alterações do processo de síntese, como por exemplo, o polimorfismo. Na indústria farmacêutica, o polimorfismo é considerado um parâmetro fundamental na fabricação de um medicamento porque a obtenção de um fármaco sob uma ou outra forma cristalina implica nas propriedades físico-químicas desta substância as quais irão afetar diretamente a biodisponibilidade ou cinética ao invés de processamento do medicamento (SOUZA, 2005).

Frente ao exposto, este trabalho tem como objetivo proporcionar de uma forma sucinta a partir de revisões bibliográficas, a compreensão do polimorfismo como fenômeno propulsor de uma série de alterações aos medicamentos, e como este processo afeta de forma crucial a indústria farmacêutica.

## Polimorfismo

Segundo Honorato (2009), um determinado fármaco no estado sólido pode se apresentar em diferentes formas. Estas formas incluem polimorfos (capacidade de uma substância se apresentar em duas ou mais formas cristalinas), solvatos ou pseudo-polimorfos (formas contendo moléculas de solventes dentro da estrutura cristalina), dessolvatos (formas as quais o solvente é removido de um solvato específico e que ainda retenha a estrutura cristalina original) e amorfos (formas sólidas que não têm nenhuma ordem molecular).

O sólido cristalino é formado por átomos, moléculas ou íons, arranjados de uma forma periódica em três dimensões, onde as posições ocupadas seguem uma ordenação que se repete, segundo uma ordem definida ao longo de toda a partícula. No estado sólido, os átomos de uma molécula podem existir em um dos sete arranjos cristalinos fundamentais: triclinico, monoclinico, ortorrômbico, romboédrico, tetragonal, hexagonal ou cúbico (FORTE, 2010; SOUZA, 2005).

Os sólidos amorfos são compostos por átomos, moléculas ou íons que não possuem um arranjo tridimensional regular, contrariamente aos cristais. Os estados amorfos podem aparecer em diversos estágios do processamento do fármaco, momento em que as moléculas não tiveram oportunidade de alinhar-se de forma correta para formar um cristal, nessas substâncias é comum existir regiões organizadas circundadas por desordem, o que é conhecido como matérias ou substâncias semicristalinas. Apresentam propriedades muito diferentes das observadas nas respectivas formas cristalinas de uma determinada substância como o ponto de fusão e a expansão térmica. Os cristais, por exemplo, apresentam ponto de fusão, ao passo que a estrutura amorfa não apresenta, uma vez que não existe retículo cristalino (FORTE, 2010; SOUZA, 2005).

A expressão pseudopolimorfismo se aplica a hidratos e solvatos, quando a água for a molécula solvatante, forma-se hidrato, porém, quando outros solventes, que não a água, estão presentes no retículo cristalino, a substância é denominada solvato. A presença de pseudopolimorfos deve ser identificada, uma vez que a maioria dos polimorfos pode ser obtida mudando-se o solvente de cristalização (SOUZA, 2005).



**Modalidade do trabalho:** Ensaio teórico

**Evento:** 2011 SIC - XIX Seminário de Iniciação Científica

Dentre as etapas da síntese de um fármaco, há a possibilidade de transformações polimórficas durante a fase de cristalização, secagem e estocagem do fármaco. A cristalização é uma etapa usada para a obtenção de fármacos e excipientes durante estágios iniciais ou finais da purificação e separação de compostos, e é este processo que define o grau de pureza química e as propriedades químicas e físicas da substância que está sendo isolada, tais como tamanho e forma da partícula, estrutura cristalina e grau de imperfeições na mesma. Sendo de grande importância o estudo detalhado do solvente e impureza presente no processo de cristalização, pois, há uma influência direta na possível formação de polimorfos durante a purificação do material (COSTA, 2005).

Além disso, no processo de fabricação das formas farmacêuticas, algumas etapas também podem levar a alterações polimórficas como processo de micronização ou moagem; granulação via úmida, secagem, compressão e descontaminação microbiológica com irradiação gama. Desta forma, além da caracterização inicial do fármaco ao chegar à fábrica, é importante avaliar se o processo produtivo também pode alterar a forma polimorfa (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

#### Propriedades dos Polimorfos

Apesar de uma substância ativa poder existir sob duas ou mais formas cristalinas, apenas uma destas formas é termodinamicamente estável, a uma determinada temperatura e pressão, as outras formas (metaestáveis) com o passar do tempo se convertem na forma estável (SOUZA, 2005). Além disso, os diferentes polimorfos de um mesmo fármaco são quimicamente idênticos, mas apresentam diferentes características físico-químicas, que são essenciais para que um princípio ativo atinja níveis terapêuticos no organismo (COSTA, 2005). Segundo Capucho; Mastroiani; Cuffini (2008), um polimorfo de um fármaco pode ser ativo terapeuticamente e outro ser menos ativo, inativo ou, até mesmo, tóxico.

Os polimorfos de um mesmo fármaco podem apresentar diferenças como na solubilidade, ponto de fusão, densidade, textura, sublimação, condutividade, volume, viscosidade, dureza do cristal, forma do cristal, cor, índice de refração, higroscopicidade, reações no estado sólido, estabilidade, fluidez dos pós, perfil de dissolução, etc. A grande importância do controle do polimorfismo está principalmente relacionada às suas diferenças de solubilidade, as quais podem afetar diretamente a biodisponibilidade e, portanto, a eficácia do fármaco, tornando-se elementar a verificação da existência de polimorfos antes dos estudos clínicos e dos testes de estabilidade, evitando uma baixa qualidade do produto final (BRANDÃO, 2006; COSTA, 2005; NAPOLITANO et al., 2005).

Várias técnicas físico-químicas são usadas para analisar a presença de polimorfismo nos fármacos. Os métodos envolvem fenômenos ópticos como espectro infra-infravermelho, difratometria de pós por raios X, microscopia de RAMAN, métodos que envolvem fenômenos térmicos como análise térmica (DSC), calorimetria diferencial (DTA), termogravimetria (TGA), microcalorimetria, e, em alguns casos, a combinação de várias técnicas em um único método. Há outras técnicas que podem ser aplicadas, como a microscopia óptica e a determinação do ponto de fusão que, no entanto, não apresentam a resolução necessária para diferenciar polimorfos de diversos fármacos (COSTA, 2005).



**Modalidade do trabalho:** Ensaio teórico

**Evento:** 2011 SIC - XIX Seminário de Iniciação Científica

### Polimorfismo na Indústria Farmacêutica

O polimorfismo tem influência direta no aspecto econômico de uma indústria farmacêutica, pois envolve patentes de diferentes formas de uma mesma substância ou, então, de novas formas de substâncias já comercializadas. Antigas substâncias podem apresentar novos polimorfos e formas completamente desconhecidas poderão surgir a partir de qualquer deslize no procedimento de síntese desses fármacos, além do que, um polimorfo indesejado (e potencialmente tóxico ou inerte) poderia ser manufaturado (SOUZA, 2005). Portanto, segundo Napolitano et al. (2005), após a obtenção de uma nova formulação farmacêutica, vários aspectos devem ser analisados como: qual o tipo de polimorfismo exibe um determinado fármaco; qual a diferença estrutural entre os polimorfos (ex: empacotamento cristalino, ligações de hidrogênio, conformação molecular); de que maneira os polimorfos diferem em propriedades que podem afetar a qualidade e o desempenho de fármacos (estabilidade, solubilidade, higroscopicidade etc.); e como as propriedades físicas podem ser previstas com base na estrutura e vice-versa.

Os excipientes também podem apresentar alterações polimórficas sendo necessária uma avaliação na fase pré-farmacotécnica afim do desenvolvimento de medicamentos que produzam um efeito terapêutico satisfatório (SOUZA, 2005). A partir de 2007, os medicamentos genéricos e os medicamentos similares, no momento do registro ou na renovação (pós-registro), ficaram obrigados a informar se os fármacos apresentam polimorfos, e a também descrever o método analítico adotado e os resultados dos testes de determinação dos prováveis polimorfos (CAPUCHO; MASTROIANI; CUFFINI, 2008). Segundo Honorato (2009), as mudanças de fase durante o processamento são um problema que pode ser evitado por estudos iniciais cuidadosos. A disponibilidade de dados estruturais detalhados combinados com projetos estratégicos tem conduzido a significativos avanços no controle de polimorfos obtidos em uma cristalização. Com todas as informações disponíveis destes estudos iniciais, deve ser possível projetar e selecionar as condições de processamento que gerará certo polimorfo e manterá a forma desejada do começo ao fim durante os vários estágios de processamento e de síntese do fármaco.

Com base no exposto é possível afirmar que um grande desafio da indústria farmacêutica é a escolha e o controle da forma cristalina de um princípio ativo. Do ponto de vista analítico é necessário o desenvolvimento de melhores métodos qualitativos para identificar um único polimorfo em uma mistura de polimorfos e para determinar as porcentagens do conteúdo amorfo ou cristalino de um fármaco. E um entendimento crescente do fenômeno do polimorfismo deve possibilitar o controle sobre o processo de cristalização a fim de obter seletivamente o polimorfo desejado ou suprimir o aparecimento de um indesejado (HONORATO, 2009).

Desta forma, é necessário que o medicamento em desenvolvimento seja conduzido na busca da adequada estabilidade físico-química, eficácia e segurança da formulação desenvolvida, sendo de fundamental importância deter os conhecimentos técnicos-científicos teóricos sobre o polimorfismo e os fármacos que o exibem, bem como os cuidados no processo de fabricação e armazenamento da matéria-prima e produto acabado (BRANDÃO, 2006).



**Modalidade do trabalho:** Ensaio teórico

**Evento:** 2011 SIC - XIX Seminário de Iniciação Científica

### Conclusão

O fenômeno do polimorfismo apresenta um desafio na indústria farmacêutica que pretende desenvolver medicamentos de qualidade, pois o desconhecimento das diferentes formas cristalinas e a influência destas no preparo de um medicamento poderá acarretar em grandes prejuízos para a saúde de uma sociedade, além de prejuízos ao fabricante (NAPOLITANO et al., 2005; SOUZA, 2005).

Com isso, a pesquisa na área de polimorfismo é extremamente atual, sendo este que este assunto não deve ser visto somente como um problema, mas como um processo que deve ser estudado e monitorado, desde a síntese da substância ativa até o armazenamento, resultando em maior qualidade dos medicamentos.

### Referências

- BRANDÃO, A. L. A. Influência do Polimorfismo na Farmacotécnica de Cápsulas no Setor Magistral. Revista Racine, São Paulo, n. 91, mar/abril, 2006. Disponível em: <[http://www.intecq.com.br/files/artigos/polimorfismo\\_e\\_farmacocinetica.pdf](http://www.intecq.com.br/files/artigos/polimorfismo_e_farmacocinetica.pdf)>. Acesso em: 10 ago. 2011.
- CAPUCHO, H. C.; MASTROIANI, P. C.; CUFFINI, S. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., v. 29, n.3, p. 277-283, 2008.
- COSTA, L. L. Avaliação do Polimorfismo de fármacos utilizados para produção de medicamentos genéricos no Brasil. Dissertação. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.
- FORTE, C. A. D. Estudos de formação de co-cristais com o Diflunisal e isômeros de piridina-carboxamida. Dissertação. Coimbra: Departamento de Química, Universidade de Coimbra, 2010.
- HONORATO, S. B. Polimorfismo em Fármacos. Tese. Fortaleza: Departamento de Física, Universidade Federal do Ceará, 2009.
- NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A. J.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C.; ELLENA, J.; CUNHA, S. Caracterização de Fármacos Polimórficos. Estudos Tecnologia, Goiânia, v. 32, n. 11, p. 2021-2046, nov. 2005.
- OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. de L. Análise Térmica Aplicada a Fármacos e Formulações Farmacêuticas na Indústria Farmacêutica. Química Nova. Disponível em: <<http://quimicanova.sbq.org.br/qn/No%20Prelo/RV/RV10799.pdf>>. Acesso em: 05 ago. 2011.
- SOUZA, K. C. D. de. Preparação e Caracterização de Estruturas Polimórficas da Talbutamina e Nifedipina. Dissertação. Niterói: Centro de Estudos Gerais, Universidade Federal Fluminense, 2005.