

Aplicações Tecnológicas do Polimorfismo Farmacêutico

Felipe T. Martins

Sólidos farmacêuticos podem apresentar diferentes arranjos arquitetônicos de suas estruturas cristalinas. Este fenômeno é conhecido como polimorfismo e, no caso dos fármacos, pode impactar sobre propriedades farmacotécnicas e farmacocinéticas. Em última análise, o emprego de uma forma polimórfica inadequada no estágio de formulação ou qualquer transformação entre fases durante o processamento e estocagem pode resultar em ineficácia farmacêutica ou até mesmo em toxicidade. Isto destaca que o conhecimento das possíveis formas polimórficas que um fármaco pode apresentar é essencial para assegurar o comportamento reprodutível dos medicamentos e sua segurança. Por outro lado, a engenharia de cristais moleculares, fundamentada na síntese supramolecular racional de novas formas cristalinas, é uma atraente alternativa para melhoramento de perfis farmacêuticos sem a necessidade de quebrar ou formar ligações covalentes. O presente trabalho tem como finalidade apresentar os principais aspectos relacionados ao polimorfismo, às estratégias de engenharia de cristais moleculares e às técnicas de caracterização e controle de qualidade de polimorfos de fármacos.

Palavras-chave: *sólidos farmacêuticos, polimorfismo, engenharia de cristais moleculares.*

Pharmaceutical solids can present different crystal structure assemblies. Such phenomenon is defined as polymorphism and can impact on pharmacotechnical and pharmacokinetic features of drugs. The use of a wrong polymorph for incorporation into drug formulations or phase transformations during processing and storage can lead to pharmaceutical ineffectiveness or even toxicity. This means that the knowledge of all polymorphs of a drug is crucial to ensure a reproducible behavior of medicines and safety. On the other hand, crystal engineering of molecular solids, which is based on rational supramolecular synthesis of novel crystal forms, is an attractive alternative to improve pharmaceutical properties without either cleaving or forming covalent bonds. This work aims to present the main issues related to polymorphism, crystal engineering strategies and solid state techniques for characterization and quality control of drug polymorphs.

Keywords: *pharmaceutical solids, polymorphism, crystal engineering.*

Sólidos Farmacêuticos e o Polimorfismo

Sólidos moleculares podem exibir polimorfismo, o que é definido como a habilidade de um composto existir em duas ou mais estruturas no estado sólido¹⁻⁴. Em outras palavras, polimorfos são fases sólidas de uma mesma substância caracterizadas por diferentes arranjos arquitetônicos de suas estruturas cristalinas. Com relação aos insumos farmacêuticos, este fenômeno vem atualmente recebendo destaque devido ao seu impacto na produção e desempenho de medicamentos⁵⁻⁷.

Dois mecanismos principais pelos quais compostos orgânicos se empacotam em formas diferentes na rede cristalina são reconhecidos^{8,9}. Um deles ocorre quando moléculas consideravelmente rígidas são arranjadas em formas diferentes dentro da estrutura cristalina, como consequência dos variados padrões de interações intermoleculares que podem ser formados, originando, portanto, cristais com diferentes estruturas tridimensionais¹⁰⁻¹³. Ou seja, quando alterações no ordenamento molecular são responsáveis pela diferença estrutural, há o polimorfismo orientacional ou de empacotamento⁸. Neste caso, alterações na estrutura intramolecular não são significativas. Quando torções no esqueleto molecular são associadas a mudanças no ordenamento a longo alcance, configura-se o polimorfismo conformacional, o qual é comumente observado em diferentes estruturas de moléculas pouco rígidas¹⁴⁻¹⁹. Na maioria dos casos, alterações conformacionais estão relacionadas a mudanças nos

padrões de interações intermoleculares^{9,15}. Na Figura 1, os principais mecanismos responsáveis pela ocorrência do polimorfismo verdadeiro de fármacos são ilustrados.

Além dos polimorfos verdadeiros, em que a constituição química de estruturas diferentes de um mesmo composto é idêntica, em alguns casos podem ser obtidos solvatos, co-cristais e sais de fármacos com a finalidade de aperfeiçoar determinada propriedade de estado sólido ligada ao processamento técnico de um fármaco e/ou ao seu perfil farmacológico²⁰⁻²⁴. Solvatos podem ser preparados através da incorporação de outras espécies, orgânicas ou inorgânicas, à estrutura cristalina do fármaco²⁵. Estas espécies são oriundas do processo de obtenção das formações sólidas. Por sua vez, modificações cristalinas em que fármacos cristalizam junto com outras espécies moleculares são denominadas co-cristais, caso as espécies orgânicas não estejam dissociadas (espécies neutras)²⁶. Na comprovação da existência de cargas entre as unidades formadoras do cristal, a denominação “co-cristal” é substituída por “sal”²⁷.

Estratégias de Síntese de Novas Formas Cristalinas de Fármacos

A engenharia de cristais moleculares está fundamentada na síntese supramolecular racional, o que consiste na inspeção e reconhecimento de características químico-estruturais relacionadas à estruturação de formas sólidas a partir de moléculas conhecidas sem a necessidade de quebrar ou formar ligações covalentes²⁸. Dentro de uma abordagem racional de engenharia de



Figura 1. Exemplificação do polimorfismo verdadeiro de um fármaco. Nesta ilustração, polimorfos de clortalidona (veja abaixo), um fármaco diurético amplamente utilizado como anti-hipertensivo, são exibidos. Diferentes conformações moleculares e orientações de dímeros presentes nas estruturas cristalinas dos polimorfos são destacadas.

cristais moleculares, uma série de fatores e variáveis deve ser levada em consideração na tentativa de encontrar condições termodinâmicas favoráveis para a nucleação dos diferentes espécimes cristalinos, tais como polimorfos verdadeiros, solvatos, co-cristais e sais de fármacos²⁹. Não obstante, o planejamento racional de cristais moleculares envolve uma análise detalhada de características estruturais moleculares e reconhecimento de padrões supramoleculares de interações químicas entre candidatos a componente de uma modificação cristalina^{26,30}.

Para a escolha de agentes de co-cristalização e contra-íons a serem utilizados na triagem de co-cristais e sais de fármacos dentro de uma estratégia racional para o preparo de modificações cristalinas, alguns pontos merecem destaque. A análise do caráter ácido-base é muito útil no direcionamento da pesquisa por co-cristais (pequena diferença entre os valores de pK_a dos constituintes do cristal, geralmente menor que três) ou sais (notável diferença entre os valores de pK_a dos constituintes do cristal, geralmente maior que três)³¹.

Além disso, outras características estruturais relevantes devem ser inspecionadas quando cristais de fármacos são planejados. A observação de funcionalidades supramoleculares e características conformacionais dos componentes do cristal é uma etapa decisiva durante a seleção de agentes de co-cristalização e formadores de sais com maior probabilidade de formar modificações cristalinas sob condições laboratoriais. Esta prática também permite prever a compatibilidade de co-cristalização de diferentes fármacos dentro de uma fase cristalina³², o que, em determinados casos, é desejado do ponto de vista farmacotécnico dado que a incorporação de múltiplos fármacos dentro de uma única fase sólida pode evitar incompatibilidades físicas entre diferentes insumos farmacêuticos³³, sendo isto, entretanto, algo pouco reportado na literatura³⁴.

A presença de grupos receptores e doadores de ligações de hidrogênio intermoleculares, a existência de anéis aromáticos aptos a interagirem através de contatos do tipo π - π e a presença de grupos hidrofóbicos são algumas das principais funcionalidades supramoleculares que devem ser levadas em consideração durante o exercício de predição da viabilidade de cristais moleculares ocorrerem³⁵⁻³⁸. As possibilidades conformacionais dos

componentes constituintes do cristal devem também ser analisadas no momento da seleção e triagem de candidatos aos ensaios de cristalização de fármacos^{39,40}. A liberdade (ou o impedimento) de rotação sobre ligações químicas determina a conformação e, conseqüentemente, a posição de funcionalidades supramoleculares dos componentes dentro da rede cristalina. Isto pode reger a compatibilidade do arranjo supramolecular predito, e, conseqüentemente, a formação ou não da modificação cristalina no laboratório.

Aqui, um estudo conduzido pelo nosso grupo de pesquisa exemplifica a viabilidade e a praticidade da preparação de um sal de lamivudina, fármaco anti-HIV amplamente empregado como parte do coquetel anti-AIDS, através de uma estratégia de planejamento racional de cristais moleculares para a escolha do contra-íon formador do sal⁴¹. O planejamento de um maleato de lamivudina foi baseado na existência de um sacarinato de lamivudina⁴², em que o reconhecimento de ambas características físico-químicas (pK_a) e estruturais (funcionalidades supramoleculares devidamente espaçadas, restrição conformacional e estereoquímica) guiaram a seleção do agente formador do sal e preparo de uma modificação cristalina isoestrutural àquela reportada anteriormente (Figura 2).

Uma vez que a viabilidade de formação de uma modificação cristalina foi predita através de abordagens de engenharia de cristais moleculares, a definição das condições de cristalização pode ser definida laboratorialmente²⁹. Neste ponto, a formação espontânea de uma modificação cristalina é uma questão termodinâmica em que a contribuição energética para a diminuição da energia livre de Gibbs, proveniente da entalpia de rede cristalina, deve compensar o componente desfavorável à espontaneidade do processo de cristalização relacionado ao ordenamento molecular no cristal⁴³. O processo de cristalização envolve vários passos, sendo que a etapa de nucleação é limitante^{29,44}. Nesta etapa, cristalitos medindo alguns nanômetros, os quais possuem dimensões suficientes para existirem individualmente e são conhecidos como núcleos, são formados em uma solução supersaturada⁴⁴. O processo de nucleação pode ser primário, o qual não requer cristais preexistentes da modificação cristalina na matriz de cristalização, ou secundário, onde a nucleação é induzida



Figura 2. Um maleato de lamivudina foi planejado com base na estrutura cristalina do sacarinato de lamivudina. a) Ambos os sais exibem um mesmo ordenamento molecular em cristais ortorrômbicos com parâmetros de cela unitária cristalográfica similares. b) Cristalóforo⁴¹ responsável pela formação deste arranjo supramolecular definido.

pela presença de cristais da modificação cristalina em questão. Ainda, a nucleação primária pode ser homogênea, ocorrendo formação espontânea dos núcleos da modificação cristalina na matriz de cristalização, ou heterogênea, quando a nucleação é induzida por partículas exógenas ao meio de cristalização⁴⁵. Após a nucleação, moléculas constituintes da modificação cristalina são progressivamente atreladas aos cristalitos em uma etapa de crescimento do cristal^{29,44}. Este processo de crescimento do cristal pendura até que a saturação da solução seja atingida. Nesse momento, núcleos cujos raios são inferiores a um valor crítico e característico de cada modificação cristalina tendem a se dissolverem, enquanto que cristalitos maiores, cujos diâmetros superam este raio crítico, originam núcleos verdadeiros que formarão cristais macroscópicos⁸.

Nos casos em que estratégias de planejamento racional de modificações cristalinas não prosperam experimentalmente, novas fases cristalinas de insumos farmacêuticos ativos podem ser preparadas através de métodos randômicos de investigação laboratorial, o que envolve a variação de condições de cristalização dos fármacos⁴⁶. Proporção de solventes da matriz de cristalização, pH da fase aquosa (quando presente), taxa de evaporação da matriz solvente, temperatura e pressão são algumas das variáveis mais frequentemente experimentadas^{46,47}. Este procedimento é amplamente difundido para o preparo de modificações cristalinas, sendo que a contemplação do maior número possível de ambientes químicos durante a experimentação aumenta a probabilidade de se obter novas formas cristalinas de fármacos⁴⁸.

Aqui, poderíamos citar inúmeros exemplos

de estudos bem sucedidos onde os métodos de investigação de novos polimorfos (incluindo polimorfos verdadeiros, pseudopolimorfos, co-cristais e sais) basearam-se em estratégias de síntese randômica. No entanto, dois estudos conduzidos pelo nosso grupo de pesquisa demonstram com clareza a eficiência de uma investigação sistemática através de métodos randômicos de síntese de polimorfos.

Mebendazol é um anti-helmíntico ativo frente a nematódeos e cestódeos, sendo utilizado em terapêuticas humana e veterinária, principalmente para combater as parasitoses do lúmen intestinal⁴⁹. A sua ação, neste caso, não é dependente da sua concentração sistêmica, sendo ativo tanto contra o estágio larval quanto o adulto dos nematódeos que causam estas infestações e ovocidas contra *Ascaris* e *Trichuris*⁵⁰. No entanto, ele é indicado como fármaco de segunda escolha em alguns estágios sanguíneos de infestação, necessitando nestes casos de absorção sistêmica⁴⁹. O mebendazol é praticamente insolúvel em água e existe em três diferentes formas polimórficas: A, B e C, onde a última é aquela farmacologicamente favorável^{51,52}. Determinações de estruturas cristalinas deste fármaco são escassamente encontradas na literatura, o que dificulta, entre outras coisas, o controle de qualidade de insumos farmacêuticos contendo este fármaco em uma de suas formas cristalinas, desde que padrões de difração de raios X (DRX) em pó provenientes de certa fase cristalina não podem ser confrontados com difratogramas simulados a partir da estrutura cristalina correspondente.

Apesar deste fármaco ser encontrado em pelo menos três formas cristalinas, nenhuma delas havia sido determinada estruturalmente até a condução do estudo

abordado na seqüência. Nós usamos uma abordagem envolvendo métodos de experimentação randômica para a obtenção da forma C de mebendazol, aquela considerada farmacologicamente ativa. A forma C já havia sido caracterizada por técnicas espectroscópicas, térmicas e por DRX em pó por outros grupos de pesquisa. Contudo, nós fomos pioneiros no que diz respeito à obtenção de cristais adequados para a determinação estrutural conduzida por DRX em monocristal⁵³. Tais cristais foram obtidos de uma solução do fármaco em metanol após 15 dias, a uma temperatura de 15 °C. Entre centenas de combinações de solventes, pH e temperatura de cristalização, estas condições foram as únicas favoráveis para a formação de cristais de tamanho e individualidade suficientes para a análise de DRX em monocristal, demonstrando a importância dos métodos randômicos de síntese na pesquisa e obtenção de formas cristalinas de ingredientes farmacêuticos ativos. Além do conhecimento da estrutura molecular e supramolecular do fármaco anti-helmíntico dentro de sua forma C, informações estruturais obtidas através deste estudo permitem a simulação de padrões de DRX em pó sob diferentes condições de análise (comprimento de onda dos raios X, geometria do difratômetro, etc.). Tais difratogramas simulados são extremamente úteis para a comparação com padrões experimentais de DRX em pó de insumos farmacêuticos e medicamentos acabados contendo mebendazol, levando à indubitável comprovação da presença da forma C e de outras formas cristalinas deste fármaco em tais amostras.

A determinação das estruturas cristalinas da forma I e da forma II de clortalidona, um fármaco diurético amplamente utilizado para o tratamento de distúrbios relacionados à hipertensão arterial, foi o objetivo de outro estudo conduzido pelo nosso grupo de pesquisa. Como mencionado, duas formas cristalinas de clortalidona eram conhecidas até o momento⁵⁴, embora suas estruturas não houvessem sido ainda determinadas. De uma solução de clortalidona em metanol, nós obtivemos cristais da forma I após cinco dias à temperatura de 27 °C (Figura 3). Estes cristais foram apropriados para a determinação estrutural através da técnica de DRX em monocristal⁵⁵.

Além disso, os procedimentos de cristalização permitiram o isolamento de cristais morfologicamente distintos daqueles da forma I (Figura 3). Estes cristais foram isolados após uma solução do fármaco em

diclorometano ser mantida durante três dias a temperatura ambiente. O experimento de DRX em monocristal conduzido com um exemplar destes cristais revelou que estávamos diante de uma nova fase sólida de clortalidona, denominada por nós de forma III⁵⁵. Mais uma vez, fica evidente o significado da pesquisa de polimorfos através da variação sistemática das condições de cristalização. Embora cristais da forma II satisfatórios para a análise de DRX em monocristal não foram obtidos ainda, uma nova forma cristalina deste importante fármaco anti-hipertensivo foi descoberta através de síntese randômica. Implicações legais e científicas derivam desta descoberta e de qualquer outro polimorfo de fármaco a ser futuramente sintetizado. Proteção de propriedade intelectual e estudos de transformação entre fases sólidas são alguns pontos merecedores de atenção. Isto se deve ao fato que esta nova fase cristalina pode ser empregada para a formulação de medicamentos contendo clortalidona como o ingrediente farmacêutico ativo. Igualmente, conversões entre fases cristalinas são extremamente indesejáveis devido à alteração e inconstância de propriedades farmacocinéticas do medicamento, e, por esta razão, devem ser extensivamente investigadas para serem evitadas.

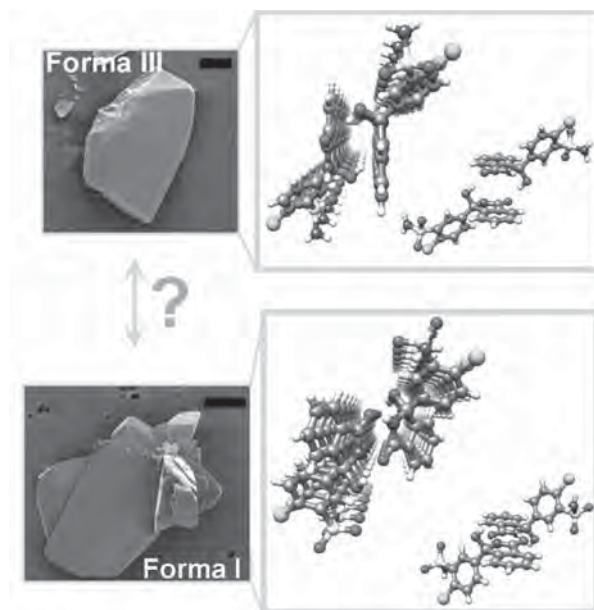


Figura 3. Cristais e dímeros presentes nas estruturas cristalinas da forma I e da forma III de clortalidona⁵⁵. A necessidade de investigações sobre conversões entre estas fases cristalinas é ilustrada no interstício entre as micrografias eletrônicas de varredura dos cristais. Barras: 100 µm.

Influência do Polimorfismo de Fármacos no Desempenho Farmacêutico

A biodisponibilidade de um fármaco é um dos principais parâmetros farmacocinéticos e está intimamente relacionada à sua eficácia, uma vez que este parâmetro é definido como a fração de moléculas intactas de um fármaco disponível à circulação sistêmica ou ao sítio de ação farmacológica, em relação à dose administrada⁵⁶⁻⁵⁸. No que diz respeito às formas farmacêuticas sólidas, a biodisponibilidade de um fármaco é função da sua taxa de absorção gastrointestinal e da fração absoluta absorvida⁵⁹. Nesse sentido, a liberação de um fármaco de sua forma farmacêutica sólida determina sua biodisponibilidade⁶⁰⁻⁶¹.

Por sua vez, a liberação de um fármaco de sua forma farmacêutica sólida envolve a desintegração do medicamento em uma matriz onde então ocorrerá a solubilização⁶². Este processo de transferência de massa de uma forma farmacêutica sólida para uma solução, seja esta sistêmica ou não, é a definição de dissolução de um fármaco⁶¹. Vários parâmetros físicos e químicos governam este processo, como, por exemplo, a composição de uma formulação farmacêutica (presença de excipientes e adjuvantes), compressibilidade, área superficial e forma da partícula, pH e temperatura da matriz onde ocorrerá a dissolução^{63,64}.

Não obstante, a solubilidade no equilíbrio de determinada fase sólida limita o processo de dissolução de um fármaco. A quantidade solúvel de um fármaco em determinado volume de solução será máxima quando ocorrer equilíbrio entre a fase sólida e a fase em solução⁶². Na condição de equilíbrio termodinâmico, as forças de coesão das moléculas em solução à fase sólida são equivalentes às forças de liberação das moléculas do cristal. Agora, não há redução efetiva de energia livre de Gibbs proveniente da solubilização de quantidade adicional do fármaco⁸. Portanto, macroscopicamente não será mais observada solubilização da fase sólida quando a quantidade máxima solúvel for alcançada.

Em última análise, a solubilidade no equilíbrio de uma fase sólida de um fármaco está relacionada à sua eficácia farmacêutica (Figura 4). Por sua vez, a solubilidade no equilíbrio é determinada pela estrutura da fase sólida^{65,66}. Certa quantidade de um fármaco é dissolvida até que

a redução da energia livre de Gibbs do sistema não compense mais a energia livre da rede cristalina^{43,67,68}. A energia livre de solvatação é responsável pela redução da energia livre de Gibbs do sistema e é composta pela entalpia de formação de ligações entre moléculas do solvente e do soluto (favorável à espontaneidade do processo de solubilização) e pela entropia de desordenamento molecular no solvente (desfavorável à espontaneidade do processo de solubilização devido ao ordenamento das moléculas do solvente)⁴³. Similarmente, a energia de rede cristalina também recebe contribuições entrópicas, referentes ao ordenamento molecular no cristal, e entálpicas, devido às forças atrativas entre as espécies moleculares⁴³. Diferentes arranjos intermoleculares caracterizam modificações cristalinas, e, portanto, diferentes ordenamentos moleculares e padrões de interações intermoleculares são descritos para modificações cristalinas de um fármaco, culminando em distintas energias de rede^{8,29}. Consequentemente, modificações cristalinas de fármacos apresentam diferentes solubilidades no equilíbrio e podem apresentar distintas eficácias farmacológicas.

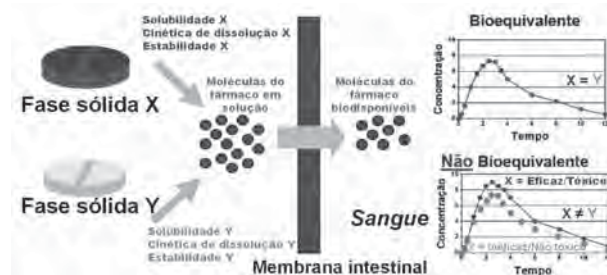


Figura 4. Influência do polimorfismo na biodisponibilidade de um fármaco.

Uma estratégia muito utilizada para melhorar a solubilidade no equilíbrio e, consequentemente, a biodisponibilidade de um fármaco consiste em preparar sais⁶⁹. Em sais, fármacos básicos estão protonados na forma de cátions, enquanto fármacos ácidos estão em suas formas aniônicas. Entretanto, a presença de um grupo protonável em fármacos básicos ou de um grupo dissociável em fármacos ácidos não necessariamente significa que um sal será formado sob condições laboratoriais⁷⁰. Um sal será formado apenas se o pH da solução aquosa ou suspensão de

um fármaco básico é ajustado abaixo de seu pH_{max} , o pH em que a solubilidade do sal é máxima e que varia linearmente com o pK_a do fármaco^{69,71}. No caso de um fármaco ácido, a formação do sal ocorrerá se o pH do meio assumir valores acima do pH_{max} . Portanto, a preparação de um sal pode ser planejada com base no comportamento da solubilidade de um fármaco em função do pH e de seu caráter ácido-base. Para incorporação em formulações de formas farmacêuticas sólidas, fases cristalinas de sais são preferidas devido às relações estequiométricas entre fármacos e contra-íons, os quais podem ser inorgânicos (como, por exemplo, haletos) ou orgânicos (como, por exemplo, ácidos carboxílicos), e a baixas taxas de interconversão sólido-sólido, o que implica em reprodutibilidade de propriedades farmacotécnicas e farmacológicas^{69,72}.

Sais de fármacos podem ser preparados com contra-íons inorgânicos ou orgânicos. Cloridratos de fármacos básicos são sais contendo um ânion inorgânico como contra-íon, mais especificamente, o íon cloreto. Estes sais são apreciados pelas suas características físicas, químicas e técnicas, como praticidade de preparação, elevado rendimento do preparo laboratorial, baixo percentual de impurezas residuais, aperfeiçoamento de propriedades farmacotécnicas e, principalmente, incremento substancial da solubilidade do fármaco quando comparada com a solubilidade da espécie molecular não ionizada⁷³⁻⁷⁹. Há muitos ânions orgânicos que podem ser utilizados na preparação de sais de fármacos básicos. Um dos contra-íons orgânicos mais utilizados para este propósito é o ácido maléico. Quimicamente, ele é um ácido dicarboxílico insaturado formado por quatro átomos de carbono, nomeado sistematicamente ácido 2(Z)-butenodióico. Sais de maleato também podem apresentar vantagens técnicas e solubilidades aperfeiçoadas em relação às fases sólidas contendo apenas o fármaco neutro^{80,81}. Por sua vez, um fármaco ácido pode formar um sal sódico^{82,83} ou um sal de amônio quaternário^{84,85}, por exemplo.

TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DE POLIMORFOS DE FÁRMACOS

Certas técnicas de caracterização no estado sólido são frequentemente empregadas para identificação e elucidação estrutural em sólidos farmacêuticos⁸⁶. Entre

elas, podemos citar técnicas microscópicas, como a microscopia eletrônica de varredura (MEV), as quais permitem a descrição do hábito cristalino, fornecendo informações morfológicas valiosas para a triagem de modificações cristalinas^{87,88}, técnicas térmicas por calorimetria exploratória diferencial (CED) e termogravimetria (TG)^{89,90}, técnicas espectroscópicas por absorção na região do infravermelho (IV)⁹¹, espalhamento Raman⁹², e ressonância magnética nuclear (RMN)⁹³, e técnicas cristalográficas por DRX^{94,95}.

As técnicas de análises térmicas distinguem modificações cristalinas com base nas transições de fase que sofrem durante alteração da temperatura^{89,90}. Tais técnicas fornecem informações adicionais com respeito a estas transições de fase, como o ponto de fusão, dessolvatação, cristalização e transição vítrea⁸⁹. A técnica de CED permite a quantificação da energia absorvida ou liberada pela amostra quando esta é aquecida, resfriada ou mantida em temperatura constante. A técnica de TG permite mensurar a perda de massa em função da temperatura⁹⁰. Termogramas por CED e TG podem ser correlacionados e exibem diferenças no comportamento térmico de modificações cristalinas, sendo úteis para estabelecimento de relações estruturais e energéticas, assim como para a diferenciação e identificação de modificações cristalinas de fármacos^{96,97}.

A espectroscopia de estado sólido (absorção no IV, espalhamento Raman e RMN) tem tornado-se parte integral das técnicas físicas de caracterização de sólidos farmacêuticos. As técnicas espectroscópicas de absorção no IV e espalhamento Raman exploram os modos vibracionais das moléculas^{91,92}. Bandas de absorção ou espalhamento da radiação na região do IV podem ser atribuídas a grupos funcionais e à conformação molecular, sendo, portanto, úteis na caracterização estrutural de modificações cristalinas de fármacos^{91,92}. Espectros vibracionais de absorção no IV e espalhamento Raman são impressões digitais das formas sólidas, permitindo a caracterização e distinção de modificações cristalinas de fármacos. A espectroscopia vibracional é também importante para caracterizar solvatos isoestruturais e dessolvatos isomórficos, para os quais as técnicas de difração indicam somente mudanças sutis na ordem de longo alcance^{8,29}. Ambas as técnicas oferecem informações sobre a estrutura e conformação molecular do sólido, e a

comparação com os espectros de RMN no estado sólido auxilia a compreensão das mudanças conformacionais ocorridas durante as transições de fase⁹¹⁻⁹³.

Uma das técnicas mais apropriadas para diferenciar formas cristalinas é a DRX, por pó (DRXP) e por monocristal (DRXM)^{94,95}. A análise dos difratogramas obtidos nos experimentos de DRX permite distinguir os diferentes arranjos dos átomos nos sólidos. Através da DRXM é possível determinar a estrutura de moléculas dentro da rede cristalina, fornecendo uma informação essencial sobre a modificação cristalina, uma vez que o critério que define a existência do polimorfismo é a demonstração de estruturas não equivalentes nas redes cristalinas¹. Um fator limitante desta técnica é a necessidade de amostra em forma monocristalina adequada. A DRXP é outra poderosa técnica apropriada para distinguir fases cristalinas com diferentes propriedades estruturais⁹⁵. Diferente da DRXM, a amostra pode estar na forma de um material policristalino (pó), o qual é constituído de cristalitos de dimensões entre 1 e 10 μm ⁹⁸. Em alguns casos favoráveis é possível determinar parâmetros da cela unitária e o grupo espacial, bem como a determinação da estrutura molecular⁹⁹. A técnica de DRXP também pode ser usada para determinação do grau de cristalinidade, análise quantitativa das fases nos sólidos polimórficos e cinética das reações no estado sólido¹⁰⁰.

CONTROLE DE QUALIDADE DE POLIMORFOS DE FÁRMACOS

Defronte ao impacto do polimorfismo sobre as propriedades farmacotécnicas e farmacológicas, a identificação e a caracterização das modificações cristalinas de fármacos devem ser realizadas para assegurar a qualidade de um medicamento, pois, se no momento da formulação não seja verificado qual será o polimorfo empregado, pode-se obter um produto ineficaz ou tóxico devido ao comprometimento da dissolução do fármaco e, conseqüentemente, de sua biodisponibilidade. Haja visto que o processo de manipulação e formulação de medicamentos também pode induzir transformações polimórficas, o controle de qualidade de modificações cristalinas deve ser praticado tanto em insumos farmacêuticos quanto nos produtos farmacêuticos acabados.

Atualmente no Brasil, com a abertura no mercado de medicamentos decorrente da criação do programa de

genéricos, foram criadas várias indústrias farmacêuticas de pequeno e médio porte, além da existência de farmácias magistrais há muitas décadas que também manipulam medicamentos alopáticos. Todavia, o controle de qualidade de fases polimórficas de insumos e produtos farmacêuticos acabados é escasso, em geral, devido ao alto custo das análises afins e à falta de regulamentação e fiscalização.

A necessidade de controle de qualidade de insumos farmacêuticos e medicamentos é evidente no caso do mebendazol. Como mencionado anteriormente, mebendazol é praticamente insolúvel em água e existe em três diferentes formas polimórficas: A, B e C, onde a última é aquela farmacologicamente preferida devido ao valor médio de solubilidade ser intermediário entre aqueles da forma A (baixa solubilidade, ineficaz) e B (alta solubilidade, tóxico)^{51,52}. As análises de DRX em pó de três medicamentos genéricos de diferentes fornecedores (Figura 5) revelam que, além dos excipientes, os produtos acabados apresentam a forma A ao invés da forma C de mebendazol, aquela eficaz e segura. Ou seja, estes três medicamentos outrora destinados para o uso terapêutico como anti-helmíntico não passam de placebos, expondo a necessidade de um controle de qualidade rigoroso de formas polimórficas de insumos farmacêuticos.

Propriedade Intelectual e o Polimorfismo

Uma nova forma polimórfica pode ser considerada uma invenção, e se tiver uma significativa aplicabilidade industrial poderá ser patenteada, a exemplo do que ocorreu com ranitidina, ritonavir, ampicilina, palmitato de cloranfenicol, celecoxibe, novobiocina, griseofulvina, indometacina, etc.¹⁰¹. As formas sólidas que mostram vantagens adicionais, em termos das propriedades físico-técnicas e físico-químicas, e apresentem realce na bio-eficácia, podem ser entendidas como um novo fármaco.

As pesquisas envolvendo a descoberta de novas formas cristalinas de fármacos são importantes para o processo de patentes, ajudando companhias inovadoras a manter a propriedade intelectual de uma substância. Existem numerosos exemplos onde companhias inovadoras adquiriram patentes sobre uma particular forma polimórfica, que se estenderam além da expiração da patente da molécula básica. Em detrimento disto, há

uma grande preocupação da indústria farmacêutica em exaurir todas as possibilidades de polimorfos de uma dada substância e assim patentear todos os polimorfos possíveis de maneira a proteger o seu produto. Sabe-se que pelas leis de patentes atuais, é considerado como objeto de uma patente, qualquer fármaco que apresente uma nova forma polimórfica ou esteja co-cristalizado com outra substância. Para a indústria farmacêutica detentora da patente de um princípio ativo, isso poderia significar um prejuízo enorme caso o novo polimorfo mostre biodisponibilidade equivalente ao(s) polimorfo(s) original(is) de sua patente. Portanto, isso abre uma nova vertente para os pesquisadores da área farmacêutica: a busca por um polimorfo ou co-cristal de fármacos já conhecidos, apresentando bioequivalência farmacêutica ou até mesmo promovendo as características farmacocinéticas em relação aos polimorfos conhecidos.

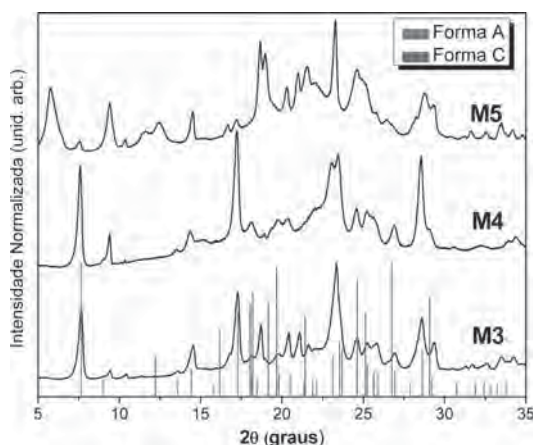


Figura 5. Comparação entre difratogramas de raios X experimentais de medicamentos genéricos contendo mebendazol como princípio ativo oriundos de diferentes fornecedores (linhas contínuas M3, M4 e M5) e difratogramas indexados da forma A e C de mebendazol (linhas verticais).

Considerações Finais

O conhecimento acerca da existência e o controle da formação de modificações cristalinas são fundamentais para que o desempenho farmacêutico de uma pequena molécula esteja dentro dos limites esperados. As características técnicas e farmacológicas de uma molécula bioativa podem ser aperfeiçoadas através da seleção e preparo de certa modificação

cristalina, constituindo em uma atraente alternativa para melhoramento de perfis farmacêuticos através de química supramolecular no estado sólido. Sem dúvida, pesquisadores tangenciando as grandes áreas das ciências farmacêuticas, químicas e físicas devem se deparar com novos desafios e oportunidades relacionadas ao polimorfismo e à engenharia de cristais moleculares de fármacos. Não obstante, o fenômeno do polimorfismo não pode ser negligenciado ao longo de todo o processo de desenvolvimento do medicamento. Não basta dispensar milhões de dólares para o desenvolvimento de um medicamento se não tivermos em mente e em prática o polimorfismo, pois, ao término do processo de desenvolvimento farmacodinâmico, o medicamento pode sucumbir devido as suas características farmacocinéticas inadequadas. Mais adiante, atenções especiais devem ser dadas à estabilidade e à conversão entre fases polimórficas durante a estocagem dos medicamentos em drogarias, farmácias, hospitais, etc., para que não ocorra alterações das propriedades de estado sólido, e, portanto, a bioatividade dos medicamentos seja garantida dentro das faixas esperadas. Neste aspecto, a regulamentação comprometida com o polimorfismo no âmbito de farmacovigilância é evidente, haja visto que, neste caso, o impacto do polimorfismo pode não ser percebido nas etapas iniciais do desenvolvimento do fármaco: as alterações das propriedades de estado sólido ocorreriam durante o armazenamento e só seriam percebidas após o uso pelo paciente. Desta forma, os medicamentos devem ser periodicamente avaliados após introdução no mercado para avaliação da estabilidade e averiguação de conversão entre fases devido à estocagem, denotando a necessidade de laboratórios especializados no controle de polimorfos farmacêuticos.

Por fim, embora o polimorfismo possa parecer um problema para o desenvolvimento farmacêutico, ele deve ser encarado como uma solução para o embate saúde pública versus indústria, uma vez que, se considerarmos o polimorfismo como fator determinante para a produção de medicamentos, talvez possamos conciliar saúde para população e prosperidade para economia. É mais uma questão de postura frente aos desafios e oportunidades oriundos do polimorfismo e engenharia de cristais moleculares de fármacos, uma questão de omissão ou inserção.

Referências

- Vippagunta, S. R.; Brittain, H. G.; Grant, D. J. W. *Crystalline solids*. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 48, p. 3-26, **2001**.
- Desiraju, G. R. *Polymorphism: the same and not quite the same*. Crystal Growth & Design, v. 8, p. 3-5, **2008**.
- Bilton, C.; Howard, J. A. K.; Madhavi, N. N. L.; Nangia, A.; Desiraju, G. R.; Allen, F. H.; Wilson, C. C. *When is a polymorph not a polymorph? Helical trimeric O-H center dot center dot center dot O synthons in trans-1,4-diethynylcyclohexane-1,4-diol*. Chemical Communications, n. 17, p. 1675-1676, **1999**.
- Lu, J.; Rohani, S. *Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs)*. Current Medicinal Chemistry, v. 16, p. 884-905, **2009**.
- Hilfiker, P. *Polymorphism in the pharmaceutical industry*. Weinheim, Germany: Wiley-VHC, **2006**. 433 p.
- Katrinic, L. M.; Sun Y. T.; Carlton, R. A.; Diederich, A. M.; Mueller, R. L.; VOGT, F. G. *Characterization, selection, and development of an orally dosed drug polymorph from an enantiotropically related system*. International Journal of Pharmaceutics, v. 366, p. 1-13, **2009**.
- Brittain, H. G. *Effects of mechanical processing on phase composition*. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 91, p. 1573-1580, **2002**.
- Brittain, H. G. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. New York: Marcel Dekker, **1999**. 448 p.
- Babu, N. J.; Cherukuvada, S.; Thakuria, R.; Nangia, A. *Conformational and synthon solymorphism in furosemide (Lasix)*. Crystal Growth & Design, v. 10, p. 1979-1989, **2010**.
- Kachrimanis, K.; Fucke, K.; Noisternig, M.; Siebenhaar, B.; Griesser, U. J. *Effects of moisture and residual solvent on the phase stability of orthorhombic paracetamol*. Pharmaceutical Research, v. 25, p. 1440-1449, **2008**.
- Heng, J. Y. Y.; Williams, D. R. *Wettability of paracetamol polymorphic forms I and II*. Langmuir, v. 22, p. 6905-6909, **2006**.
- Burley, J. C.; Duer, M. J.; Stein, R. S.; Vrcelj, R. M. *Enforcing ostwald's rule of stages: isolation of paracetamol forms III and II*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 31, p. 271-276, **2007**.
- Zerkowski, J. A.; Macdonald, J. C.; Whitesides, G. M. *Polymorphic packing arrangements in a class of engineered organic crystals*. Chemistry of Materials, v. 9, p. 1933-1941, **1997**.
- Akutagawa, T.; Koshinaka, H.; Ye, Q.; Noro, S.; Kawamata, J.; Yamaki, H.; Nakamura, T. *Conformational polymorph of o-aminoanilinium(dibenzo[18]crown-6) supramolecules in [Ni(dmit)₂]⁻ salts*. Chemistry-An Asian Journal, v. 5, p. 520-529, **2010**.
- Bhatt, P. M.; Azim, Y.; Thakur, T. S.; Desiraju, G. R. *Co-crystals of the anti-HIV drugs lamivudine and zidovudine*. Crystal Growth & Design, v. 9, p. 951-957, **2009**.
- Maria, T. M. R.; Castro, R. A. E.; Bebiano, S. S.; Silva, M. R.; Beja, A. M.; Canotilho, J.; Eusebio, M. E. S. *Polymorphism of trans-1,4-cyclohexanediol: conformational isomorphism*. Crystal Growth & Design, v. 10, p. 1194-1200, **2010**.
- Dey, S. K.; Das, G. *Conformational polymorphism of a simple tripodal podand bearing nitro functionality*. Crystal Growth & Design, v. 10, p. 754-760, **2010**.
- Sokolov, A. N.; Sumrak, J. C.; Macgillivray, L. R. *Conformational polymorphism facilitates assignment of trans and cis-conformers of an alpha-substituted oligothiophene via IR spectroscopy*. Chemical Communications, n. 46, p. 82-84, **2010**.
- Uzarevic, K.; Rubcic, M.; Dilovic, I.; Kokan, Z.; Calogovic, D. M.; Cindric, M. *Concomitant conformational polymorphism: mechanochemical reactivity and phase relationships in the (methanol)cis-dioxo(N-salicylidene-2-amino-3-hydroxypyridine) molybdenum(VI) trimorph*. Crystal Growth & Design, v. 9, p. 5327-5333, **2009**.
- Stahly, G. P. *Diversity in single- and multiple-component crystals: the search for and prevalence of polymorphs and cocrystals*. Crystal Growth & Design, v. 7, p. 1007-1026, **2007**.
- Monisette, S. L.; Almarsson, O.; Peterson, M. L.; Remenar, J. F.; Read, M. J.; Lemmo, A. V.; Ellis, S.; Cima, M. J.; Gardner, C. R. *High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids*. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 56, p. 275-300, **2004**.
- Braga, D.; Grepioni, F.; Maini, L.; Polito, M. *Crystal Polymorphism and Multiple Crystal Forms*. Molecular Networks, v. 132, p. 25-50, **2009**.
- Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Peterson, M. L.; Hickey, M. B.; Shattock, T. R.; Zaworotko, M. J. *Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals from polymorphic active pharmaceutical ingredients*. Chemical Communications, n. 36, p. 4601-4603, **2005**.
- Aakeroy, C. B.; Fasulo, M. E.; Desper, J. *Cocrystal or salt: does it really matter?* Molecular Pharmaceutics, v. 4, p. 317-322, **2007**.
- Brittain, H. G. *Polymorphism and solvatomorphism 2007*. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 98, p. 1617-1642, **2009**.
- Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Bis, J. A.; Zaworotko, M. J. *Pharmaceutical co-crystal*. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 95, p. 499-516, **2006**.
- Childs, S. L.; Stahly, G. P.; Park, A. *The salt-cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state*. Molecular Pharmaceutics, v. 4, p. 323-338, **2007**.
- Moulton, B.; Zaworotko, M. J. *From molecules to crystal engineering: supramolecular isomerism and polymorphism in network solids*. Chemical Reviews, v. 101, p. 1629-1658, **2001**.
- Berstein, J. *Polymorphism in molecular crystals*. New York: Oxford University Press, **2002**. 410 p.
- Desiraju, G. R. *Crystal engineering: solid state supramolecular synthesis*. Current Opinion in Solid State & Materials Science, v. 2, p. 451-454, **1997**.
- Elder, D. P.; Delaney, E.; Teasdale, A.; Eyley, S.; Reif, V. D.; Jacq, K.; Facchine, K. L.; Oestrich, R. S.; Sandra, P.; David, F. *The utility of sulfonate salts in drug development*. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 99, p. 2948-2961, **2010**.
- Cheney, M. L.; Mcmanus, G. J.; Perman, J. A.; Wang, Z. Q.; Zaworotko, M. J. *The role of cocrystals in solid-state synthesis: cocrystal-controlled solid-state synthesis of imides*. Crystal Growth & Design, v. 7, p. 616-617, **2007**.
- Almarsson, O.; Zaworotko, M. J. *Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?* Chemical Communications, n. 17, p. 1889-1896, **2004**.
- Higashi, K.; Ideura, S.; Waraya, H.; Limwikrant, W.; Moribe, K.; Yamamoto, K. *Simultaneous dissolution of naproxen and furbiprofen from a novel ternary gamma-cyclodextrin complex*. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, v. 58, p. 769-772, **2010**.
- Dey, A.; Kirchner, M. T.; Vangala, V. R.; Desiraju, G. R.; Mondal, R.; Howard, J. A. K. *Crystal structure prediction of aminols: advantages of a supramolecular synthon approach*

- with experimental structures. *Journal of the American Chemical Society*, v. 127, p. 10545-10559, **2005**.
36. Thalladi, V. R.; Weiss, H. C.; Blaser, D.; Boese, R.; Nangia, A.; Desiraju, G. R. *C-H center dot center dot center dot F interactions in the crystal structures of some fluorobenzenes*. *Journal of the American Chemical Society*, v. 120, p. 8702-8710, **1998**.
 37. Desiraju, G. R.; Kishan, K. V. R. *Crystal-chemistry of some (alkoxyphenyl)propionic acids - the role of oxygen and hydrogen-atoms in determining stack structures of planar aromatic-compounds*. *Journal of the American Chemical Society*, v. 111, p. 4838-4843, **1989**.
 38. Vangala, V. R.; Bhogala, B. R.; Dey, A.; Desiraju, G. R.; Broder, C. K.; Smith, P. S.; Mondal, R.; Howard, J. A. K.; Wilson, C. C. *Correspondence between molecular functionality and crystal structures. Supramolecular chemistry of a family of homologated aminophenols*. *Journal of the American Chemical Society*, v. 125, p. 14495-14509, **2003**.
 39. Khan, M.; Enkelmann, V.; Brunklaus, G. *Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals: application of methyl paraben as molecular hook*. *Journal of the American Chemical Society*, v. 132, p. 5254-5263, **2010**.
 40. Ranjbar, P. R.; Vafakish, B.; Abbasi, A.; Fischer, A. *Host-guest interaction in propeller-shaped molecules. Part one: single crystal X-ray analysis of benzylidene-1,1'-bis-2-naphthol solvent cocrystals*. *Zeitschrift fur Kristallographie*, v. 224, p. 499-505, **2009**.
 41. Martins, F. T.; Paparidis, N.; Dorigueto, A. C.; Ellena, J. *Crystal engineering of an anti-HIV drug based on the recognition of assembling molecular frameworks*. *Crystal Growth and Design*, v. 9, p. 5283-5292, **2009**.
 42. Banerjee, R.; Bhatt, P. M.; Ravindra, N. V.; Desiraju, G. R. *Saccharin salts of active pharmaceutical ingredients, their crystal structures, and increased water solubilities*. *Crystal Growth & Design*, v. 5, p. 2299-2309, **2005**.
 43. Silva, L. A.; Martins, C. R.; Andrade, J. B. *Why are all nitrates soluble?* *Quimica Nova*, v. 27, p. 1016-1020, **2004**.
 44. Khurshid, S.; Haire, L. F.; Chayen, N. E. *Automated seeding for the optimization of crystal quality*. *Journal of Applied Crystallography*, v. 43, p. 752-756, **2010**.
 45. Khan, A. N.; Hong, P. D.; Chuang, W. T.; Shih, K. S. *Crystallization kinetics and structure of poly(trimethylene terephthalate)/monolayer nano-mica nanocomposites*. *Materials Chemistry and Physics*, v. 119, p. 93-99, **2010**.
 46. Li, H. T.; Kiang, Y. H.; Jona, J. *Multiple approaches to pharmaceutical polymorphism investigation - A case study*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 38, p. 426-432, **2009**.
 47. Altonen, J.; Alleso, M.; Mirza, S.; Koradia, V.; Gordon, K. C.; Rantanen, J. *Solid form screening - A review*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 71, p. 23-37, **2009**.
 48. Fabbiani, F. P. A.; Allan, D. R.; David, W. I. F.; Davidson, A. J.; Lennie, A. R.; Parsons, S.; Pulham, C. R.; Warren, J. E. *High-pressure studies of pharmaceuticals: an exploration of the behavior of piracetam*. *Crystal Growth & Design*, v. 7, p. 1115-1124, **2007**.
 49. França, F. F. A. C. *Andrejus korolkovas: Dicionário Terapêutico Guanabara*. 10. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, **2003**.
 50. Tracy, J. W.; Webster, L.T. *Fármacos Usados No Tratamento Das Helminthíases* In: Gilman, A. G.; Hardman, J. G.; Molinoff, P. B. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 9 ed. Rio de Janeiro, McGraw - Hill Interamericana Editores, **1996**. pp 741-753.
 51. Swanepoel, E.; Liebenberg, W.; Devarakonda, B.; De Villiers, M. M. *Developing a discriminating dissolution test for three mebendazole polymorphs based on solubility differences*. *Pharmazie*, v. 58, p. 117-121, **2003**.
 52. Swanepoel, E.; Liebenberg, W.; De Villiers M. M. *Quality evaluation of generic drugs by dissolution test: changing the USP dissolution medium to distinguish between active and non-active mebendazole polymorphs*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 55, p. 345-349, **2003**.
 53. Martins, F. T.; Neves, P. P.; Ellena, J.; Camí, G. E.; Brusau, E. V.; Narda, G. E. *Intermolecular contacts influencing the conformational and geometric features of the pharmaceutically preferred mebendazole polymorph C*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.98, p.2336 - 2344, **2009**.
 54. Kountourellis, J. E.; Markopoulou, C. K.; Underwood, F. A.; Chapman, B.; *Characterization of 12 diuretics*. *Journal of Chemical and Engineering Data*, v. 37, p. 187-191, **1992**.
 55. Martins, F. T.; Bocelli, M. D.; Bonfilio, R.; De Araújo, M. B.; De Lima, P. V.; Neves, P. P.; Veloso, M. P.; Ellena, J.; Dorigueto, A. C. *Conformational Polymorphism in Racemic Crystals of the Diuretic Drug Chlortalidone*. *Crystal Growth & Design*, v.9, p.3235 - 3244, **2009**.
 56. Chiou, W. L. *The rate and extent of oral bioavailability versus the rate and extent of oral absorption: clarification and recommendation of terminology*. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, v. 28, p. 3-6, **2001**.
 57. Swarbrick, J. *Current concepts in the biopharmaceutical sciences: dosage form design and bioavailability*. Philadelphia: Lea & Febiger, **1973**. 230 p.
 58. Chiou, W. L.; Chung, S. M.; Wu, T. C. *Apparent lack of effect of P-glycoprotein on the gastrointestinal absorption of a substrate, tacrolimus, in normal mice*. *Pharmaceutical Research*, v. 17, p. 205-208, **2000**.
 59. Chiou, W. L.; Buehler, P. W. *Comparison of oral absorption and bioavailability of drugs between monkey and human*. *Pharmaceutical Research*, v. 19, p. 868-874, **2002**.
 60. Khan, M. Z. I. *Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: challenges and opportunities*. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 140, p. 131-143, **1996**.
 61. Hersey, J. A.; Marty, J. J. *Drug dissolution - Critical review*.

- Manufacturing Chemist and Aerosol News, v. 46, p. 43-53, **1975**.
62. Manadas, R.; Pina, M. E.; Veiga, F. A. *Dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 38, p. 375-400, **2002**.
 63. Huang, L. F.; Tong, W. Q. *Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates*. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 56, p. 321-334, **2004**.
 64. Horter, D.; Dressman, J. B. *Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract*. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 46, p. 75-87, **2001**.
 65. Kreyes, A.; Ellinger, S.; Landfester, K.; Defaux, M.; Ivanov, D. A.; Elschner, A.; Friedrichsen, T. M.; Ziener, U. *Fine tuning of solid-state properties of septithiophenes by tailoring the substituents*. Chemistry of Materials, v. 22, p. 2079-2092, **2010**.
 66. Bhatt, P. M.; Ravindra, N. V.; Banerjee, R.; Desiraju, G. R. *Saccharin as a salt former: enhanced solubilities of saccharinates of active pharmaceutical ingredients*. Chemical Communications, n. 8, p. 1073-1075, **2005**.
 67. Parshad, H.; Frydenvang, K.; Liljefors, T.; Larsen, C. S. *Correlation of aqueous solubility of salts of tolfenamine with experimentally and theoretically derived parameters. A multivariate data analysis approach*. International Journal of Pharmaceutics, v. 237, p. 193-207, **2002**.
 68. Surov, A. O.; Szterner, P.; Zielenkiewicz, W.; Perlovich, G. L. *Thermodynamic and structural study of tolfenamic acid polymorphs*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 50, p. 831-840, **2009**.
 69. Serajuddin, A. T. M. *Salt formation to improve drug solubility*. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 59, p. 603-616, **2007**.
 70. Paulekuhn, G. S.; Dressman, J. B.; Saal, C. *Trends in active pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the Orange Book Database*. Journal of Medicinal Chemistry, v. 50, p. 6665-6672, **2007**.
 71. Stahl P. H.; Wermuth, C. G. *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use*. Weinheim, Germany: Wiley-VHC, **2002**, 374 p.
 72. Jones, H. P.; Davey, R. J.; Cox, B. G. *Crystallization of a salt of a weak organic acid and base: solubility relations, supersaturation control and polymorphic behavior*. Journal of Physical Chemistry B, v. 109, p. 5273-5278, **2005**.
 73. Daiichi Sankyo K.K. Y Nakamura; C. Sato; T. Miyamoto; H. Kajino. *Pharmaceutical composition for treating diabetes, hyperlipidemia, polycystic ovarian syndrome or atherosclerosis, has crystal of 5-4-6-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazole-2-yl-methoxy-benzyl thiazolidine-2,4-dione hydrochloride*. JP2008044932-A, 28 Feb. **2008**.
 74. Synthon BV. R. J. H. Westheim. *New crystalline erlotinib hydrochloride hydrate is epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor useful for preparing anhydrous erlotinib hydrochloride and treating proliferative disorders and cancer e.g. ovarian cancer*. WO2008049645-A2, 02 May **2008**.
 75. Dipharma Spa. G. Castaldi; G. Barreca; P. Allegrini; G. Ventimiglia; G. Balleca; J. Ventimilia. *New monohydrate crystalline form of fexofenadine hydrochloride useful in therapy and as antihistaminic, antiallergic and bronchodilator medicaments*. US2005282860-A1, 22 Dec. **2005**.
 76. Kissei Pharm Co Ltd. H. Isawa; M. Toda. *Crystal of specific dimethyl phenoxy ethyl acetate hydrochloride hydrate derivative used in pharmaceutical composition for preventing and treating diseases such as urinary incontinence, neurogenic bladder dysfunction and nocturia*. WO2006118087-A1, 09 Nov. **2006**.
 77. Cipla Ltd. D. R. Rao; R. Kankan. *New crystalline form of sibutramine (N-(1-(1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl)-3-methylbutyl)-N,N-dimethyl-amine) free base is a neuronal monoamine reuptake inhibitor useful to treat/prevent/ameliorate/eliminate e.g. depression*. KR2006034636-A, 18 Nov. **2004**.
 78. Wyeth Corp. J. Schmid; J. J. Bicksler. *New hydrochloride salt of quinoline and its crystalline monohydrochloride salt useful for treating e.g. dementia, Alzheimer's disease, schizophrenia and depression*. WO2007146115-A2, 21 Dec. **2007**.
 79. Li, S. F.; Doyle, P.; Metz, S.; Royce, A. E.; Serajuddin, A. T. M. *Effect of chloride ion on dissolution of different salt forms of haloperidol, a model basic drug*. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 94, p. 2224-2231, **2005**.
 80. Schering Corp. M. Hu; S. Paliwal; N. Shih; F. Guenter; I. Mergelsberg. *New crystalline esylate, mesylate, maleate and oxalate salt forms of (5S,8S)-8-((1R)-1-(3,5-bis-(trifluoromethyl)phenyl)-ethoxy)-methyl)-8-phenyl-1,7-diazaspiro(4.5)decan-2-one, useful in pharmaceutical composition for treating nausea*. WO2007114922-A2, 11 Oct. **2007**.
 81. Reddy's Lab Ltd. S. Eswaraiah; G. M. Reddy; J. M. Reddy; K. V. Rambabu; B. V. Bhaskar. *New crystalline forms I and II of amlodipine maleate useful as anti-ischemic and anti-hypertensive agents*. US2007004783-A1, 04 Jan. **2007**.
 82. Fini, A.; Fazio, G.; Rodriguez, M. G.; Cavallari, C.; Passerini, N.; Rodríguez, L. *Formation of ion-pairs in aqueous solutions of diclofenac salts*. International Journal of Pharmaceutics, v. 187, p. 163-173, **1999**.
 83. O'Connor, K. M.; Corrigan, O. I. *Preparation and characterization of a range of diclofenac salts*. International Journal of Pharmaceutics, v. 226, p. 163-179, **2001**.
 84. O'Connor, K. M.; Corrigan, O. I. *Comparison of the physicochemical properties of the N-(2-hydroxyethyl) pyrrolidine, diethylamine and sodium salt forms of diclofenac*. International Journal of Pharmaceutics, v. 222, p. 281-293, **2001**.
 85. Tantishaiyakul, V. *Prediction of aqueous solubility of organic salts of diclofenac using PLS and molecular modeling*. International Journal of Pharmaceutics, v. 275, p. 133-139, **2004**.
 86. Raw, A. S.; Furness, M. S.; Gill, D. S.; Adams, R. C.; Holcombe, F. O.; Yu, L. X. *Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications (ANDAs)*. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 56, p. 397-414, **2004**.
 87. Carini, J. P.; Pavei, C.; Silva, A. P. C.; Machado, G.; Mexias, A. S.; Pereira, V. P.; Fialho, S. L.; Mayorga, P. *Solid state evaluation of some thalidomide raw materials*. International Journal of Pharmaceutics, v. 372, p. 17-23, **2009**.
 88. Romero, A. J.; Savastano, L.; Rhodes, C. T. *Monitoring crystal modifications in systems containing ibuprofen*. International Journal of Pharmaceutics, v. 99, p. 125-134, **1993**.
 89. Silva, C. C. P.; Martins, F. T.; Honorato, S. B.; Boechat, N.; Ayala, A. P.; Ellena, J. *Triple structural transition below room temperature in the antifilarial drug diethylcarbamazine citrate*. Crystal Growth & Design, v. 10, p. 3094-3101, **2010**.
 90. Roy, S.; Aitipamula, S.; Nangia, A. *Thermochemical analysis of venlafaxine hydrochloride polymorphs 1-5*. Crystal Growth & Design, v. 5, p. 2268-2276, **2005**.
 91. Zencirci, N.; Gelbrich, T.; Apperley, D. C.; Harris, R. K.; Kahlenberg, V.; Griesser, U. J. *Structural features, phase*

- relationships and transformation behavior of the polymorphs I-VI of phenobarbital*. *Crystal Growth & Design*, v. 10, p. 302-313, **2010**.
92. Skorda, D.; Kontoyannis, C. G. *Identification and quantitative determination of atorvastatin calcium polymorph in tablets using FT-Raman spectroscopy*. *Talanta*, v. 74, p. 1066-1070, **2008**.
93. Virtanen, T.; Maunu, S. L. *Quantification of a polymorphic mixture of an active pharmaceutical ingredient with solid state C-13 CPMAS NMR spectroscopy*. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 394, p. 18-25, **2010**.
94. Brittain, H. G. *X-ray diffraction II: using single-crystal X-ray diffraction to study polymorphism and solvatomorphism*. *Spectroscopy*, v. 15, p. 34-39, **2000**.
95. Ferreira, F. F.; Antoni, S. G.; Rosa, P. C. P.; Santos, C. D. P. *Crystal structure determination of mebendazole form a using high-resolution synchrotron X-ray powder diffraction data*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 99, p. 1734-1744, **2010**.
96. Caira, M. R.; Bettinetti, G.; Sorrenti, M.; Catenacci, L. *Relationships between structural and thermal properties of anhydrous and solvated crystalline forms of brodimoprim*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 96, p. 996-1007, **2007**.
97. Jankovic, B.; Mentus, S. *Thermal stability and nonisothermal kinetics of Folvak (R) degradation process*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 36, p. 980-992, **2010**.
98. Giacovazzo, C. *Fundamentals of crystallography*. New York: Oxford University Press, **1992**. 674 p.
99. Stephenson, G. A. *Structure determination from conventional powder diffraction data: application to hydrates, hydrochloride salts, and metastable polymorphs*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 89, p. 958-966, **2000**.
100. Yu, L. X.; Furness, M. S.; Raw, A.; Outlaw, K. P. W.; Nashed, N. E.; Ramos, E.; Miller, S. P. F.; Adams, R. C.; Fang, F.; Patel, R. M.; Holcombe, F. O.; Chiu, Y. Y.; Hussain, A. S. *Scientific considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications*. *Pharmaceutical Research*, v. 20, p. 531-536, **2003**.
101. *The United States Pharmacopeia XXXI and National Formulary XXVI*; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD, **2008**.

Felipe T. Martins

Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, CP 131, CEP 74001-970, Goiânia/GO, Brasil.

e-mail: felipe@quimica.ufg.br