

Artigo

Estado Sólido na Indústria Farmacêutica: Uma Breve Revisão

Prado, L. D.;* Rocha, H. V. A.

Rev. Virtual Quim., 2015, 7 (6), 2080-2112. Data de publicação na Web: 25 de agosto de 2015<http://www.uff.br/rvq>**Solid State in the Pharmaceutical Industry: A Brief Review**

Abstract: Most marketed pharmaceuticals consist of molecular crystals due to reasons of stability and ease handling during the development. Pharmaceutical solids can exist in the different forms. The arrangement of the molecules in a crystal determines its physical properties, influences the formulation, as well as dissolution rate and stability. Several examples are reported to demonstrate the importance of polymorphism in properties that can change the quality of the final product. A thorough understanding of the relationships between physical structures and the properties of pharmaceutical solids is therefore important in selecting the most suitable form. In this review, the different crystal forms of pharmaceuticals, the commonly used solid-state analytical techniques and advantages and disadvantages of each technique are discussed. In more detail, here is exposed the impact of solid forms in a galenic level.

Keywords: Polymorphism; drug; analytical techniques; bioavailability; stability; processability.

Resumo

Muitos fármacos comercializados consistem em cristais moleculares devido a razões de estabilidade e para facilitar o manuseio durante o desenvolvimento. Sólidos farmacêuticos podem existir em diferentes formas. O arranjo das moléculas no cristal determina as suas propriedades físicas, influencia a formulação, assim como a taxa de dissolução e estabilidade. Diversos exemplos são relatados para demonstrar a importância do impacto do polimorfismo em propriedades que podem alterar a qualidade do produto final. Uma compreensão completa das relações entre as estruturas físicas e as propriedades dos sólidos farmacêuticos é, portanto, importante na escolha da forma mais apropriada. Nesta revisão, as diferentes formas cristalinas de fármacos, as técnicas de análise de estado sólido comumente utilizadas e as vantagens e desvantagens de cada técnica são discutidas. De forma mais detalhada é exposto o impacto das formas sólidas em nível galênico.

Palavras-chave: Polimorfismo; fármaco; técnicas analíticas; biodisponibilidade; estabilidade; processabilidade.

* Fundação Oswaldo Cruz, Farmanguinhos, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Laboratório de Sistemas Farmacêuticos Avançados, Av. Comandante Guarany, 447, CEP 22775-903, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

✉ lviaderis@gmail.com

DOI: [10.5935/1984-6835.20150123](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150123)

Estado Sólido na Indústria Farmacêutica: Uma Breve Revisão

Livia D. Prado,* Helvécio Vinícius A. Rocha

Fundação Oswaldo Cruz, Farmanguinhos, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Laboratório de Sistemas Farmacêuticos Avançados, Av. Comandante Guarany, 447, CEP 22775-903, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

* liviaderis@gmail.com

Recebido em 14 de novembro de 2014. Aceito para publicação em 23 de agosto de 2015

1. **Introdução**
2. **Sólidos Cristalinos e Amorfos**
 - 2.1. Tipos de Formas Cristalinas
3. **Impacto do Polimorfismo na Indústria Farmacêutica**
 - 3.1. Biodisponibilidade
 - 3.2. Processabilidade
 - 3.3. Estabilidade Química e Física
4. **Preparação de Formas Cristalinas**
5. **Caracterização e Avaliação de Formas Cristalinas**
 - 5.1. Técnicas Cristalográficas
 - 5.2. Técnicas Térmicas
 - 5.3. Técnicas Espectroscópicas
 - 5.4. Microscopia
 - 5.5. Técnicas Combinadas
 - 5.6. Ensaio de Dissolução

6. **Conclusões**

1. **Introdução**

O polimorfismo é um termo cada vez mais presente nas discussões acadêmicas, industriais e regulatórias no âmbito farmacêutico. Trata-se de um fenômeno cristalino já há muito conhecido, mas que tomou notoriedade recentemente. A possibilidade de um fármaco cristalizar-se em

diferentes estruturas leva à necessidade de uma cuidadosa avaliação pela indústria farmacêutica, avaliação esta que deve envolver diferentes técnicas de caracterização, pouco estudadas durante os cursos de graduação. Métodos como, difração de raios X e análise térmica podem ser definitivos na caracterização de sólidos farmacêuticos.

A importância desta caracterização vem

crescendo e foi mais reconhecida por parte da indústria após o caso do ritonavir, em que a empresa teve alto prejuízo financeiro devido à retirada do mercado de lotes de medicamentos contendo o fármaco. Essa providência foi necessária, pois ocorreram falhas na dissolução devido à cristalização de um polimorfo menos solúvel do ritonavir. Esse caso demonstra o impacto do polimorfismo na dissolução, que pode levar a uma alteração na biodisponibilidade. Além da biodisponibilidade, outros fatores importantes que podem ser alterados devido às formas sólidas são: estabilidade e processabilidade (fluxo do pó, compressibilidade, entre outras características).

A avaliação do impacto do polimorfismo em propriedades importantes para garantir a qualidade do produto farmacêutico é, normalmente, demorada e requer um estudo mais aprofundado da relação estrutura-propriedade. Assim, observa-se um grande número de publicações nesta área por parte do meio acadêmico.¹⁻⁶ Muitas publicações têm sido realizadas por grupos brasileiros ou com participação de seus pesquisadores,⁷⁻¹² sendo a contribuição nacional para o tema razoavelmente relevante. Recentemente, um artigo de revisão foi publicado,¹³ com a perspectiva de divulgar um texto que proporcionasse “material de estudo introdutório aos iniciantes no tema”. Mesmo sendo um material de excelente qualidade, algumas considerações também interessantes e que podem nortear o trabalho de quem começa a caminhar nas alvaradas da cristalinidade de fármacos não foram abordadas em tal artigo. Com este intuito, publica-se esta nova fonte de consulta, a qual também poderá contribuir para um detalhamento no tema em questão.

Pretende-se aqui expô-lo de forma mais detalhada no que se refere ao seu impacto em nível galênico, particularizando suas interferências em três aspectos: biodisponibilidade, estabilidade e processabilidade. Além disso, de forma diferencial, busca-se difundir uma introdução às técnicas de obtenção de polimorfos, tema

de grande relevância para a indústria farmacêutica que se renova no país. Por fim, indicar, de forma mais textual e explicativa, os aspectos essenciais das principais técnicas de caracterização de polimorfos.

2. Sólidos Cristalinos e Amorfo

Os sólidos podem ser classificados como cristalinos ou amorfo. Os sólidos cristalinos são aqueles nos quais átomos, íons ou moléculas apresentam um arranjo periódico, ou seja, que se repete regularmente nas três dimensões. São formados por celas unitárias¹ que consistem na unidade estrutural básica de um cristal, sendo este formado por um empilhamento destas celas através de repetições translacionais¹⁴ (Figura 1). As dimensões da cela unitária podem ser caracterizadas por parâmetros de rede, que são três eixos cristalográficos, a , b e c e os ângulos entre os eixos, α , β , γ . Estes parâmetros descrevem a forma e o tamanho da cela unitária¹⁴ (Figura 1). De acordo com seus parâmetros de rede, os retículos cristalinos podem ser agrupados em sete tipos básicos de sistemas: cúbico, tetragonal, ortorrômbico, hexagonal, monoclinico, triclinico e romboédrico¹⁵ (Figura 2).

Os sólidos amorfo não contém ordenação espacial a longa distância. Tendem a ser mais energéticos do que os cristalinos, e por isso geralmente apresentam propriedades diferentes, como maiores solubilidade e taxa de dissolução. O aumento da solubilidade e da dissolução pode justificar o uso de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) amorfo em formulações. Porém, os sólidos amorfo geralmente apresentam menor estabilidade física e química e, por isso, são menos utilizados em formulações em virtude de sua tendência à cristalização e à degradação.⁵

¹ Cela unitária é o termo utilizado segundo a Sociedade Brasileira de Cristalografia. O termo célula unitária também é muito utilizado.

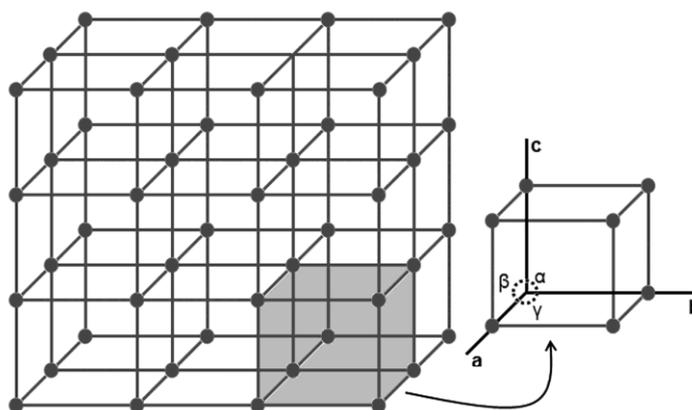


Figura 1. Representação esquemática do retículo cristalino e da célula unitária

Estudos já abordaram de forma ampla a questão de impacto do amorfismo na solubilidade e na biodisponibilidade de IFAs pela perspectiva da obtenção de dispersões sólidas.¹⁶⁻¹⁸ Um sistema amorfizado de vemurafenibe foi preparado por meio de uma coprecipitação, na qual foi formada uma dispersão sólida estabilizada por polímero. Este método empregado foi mais viável que outras técnicas avaliadas, como a extrusão por fusão e a secagem por aspersão (*spray drying*). Nos testes de biodisponibilidade, verificou-se um aumento em torno de 5 vezes para o sólido amorfo² em relação ao cristalino.¹⁹

Outro exemplo é de um trabalho em que foi preparado um sistema de emulsão sólida à base de itraconazol, fármaco reconhecidamente de baixíssima solubilidade em água e biodisponibilidade. Neste caso, o fármaco encontrava-se amorfizado na formulação final, após a secagem por

aspersão da emulsão. Foram realizados testes de biodisponibilidade em ratos e verificou-se um aumento de aproximadamente oito vezes na área sob a curva em comparação com o fármaco cristalino.²⁰

A atorvastatina cálcica, um fármaco utilizado para reduzir níveis de colesterol no sangue, apresenta baixa solubilidade em água e é comercializada na forma cristalina e também como amorfo. Um estudo demonstrou diferenças na taxa de dissolução intrínseca e na molhabilidade de ambas as estruturas. O amorfo apresentou uma taxa de dissolução aproximadamente duas vezes maior do que a cristalina e maior molhabilidade, indicada por um menor ângulo de contato.²¹

O sólido amorfo, por apresentar menor estabilidade termodinâmica, pode cristalizar-se, gerando, por exemplo, prejuízos para a biodisponibilidade. Um artigo de revisão de grande valor sobre transição de fases durante ensaios de dissolução e sua relação com a biodisponibilidade foi publicado.²² Esse tipo de transição pode ainda ocorrer durante o processamento^{23,24} e durante a estabilidade^{24,25}. Alguns trabalhos são bastante explicativos sobre este e outros tipos de transição.²⁶⁻²⁸

² É muito comum um sistema amorfo ser relatado como “forma amorfa”. Entende-se que o termo “forma” teria o significado de “estrutura”, considerando-se, portanto, “estrutura amorfa” com o uso de tal expressão. Sugere-se aqui, entretanto, que a expressão “forma amorfa” seja descontinuada, considerando que a palavra “amorfa” (sem forma / sem estrutura) entraria em contradição semântica com o termo “forma”. Tal qual é utilizado o termo “polimorfo” para os casos em que mais de uma forma cristalina é relatada, sugere-se “amorfo” como o termo padronizado para o caso de o sistema não apresentar estrutura cristalina definida. Logo, ao invés de se referenciar “forma amorfa” poder-se-ia dizer “amorfo”.

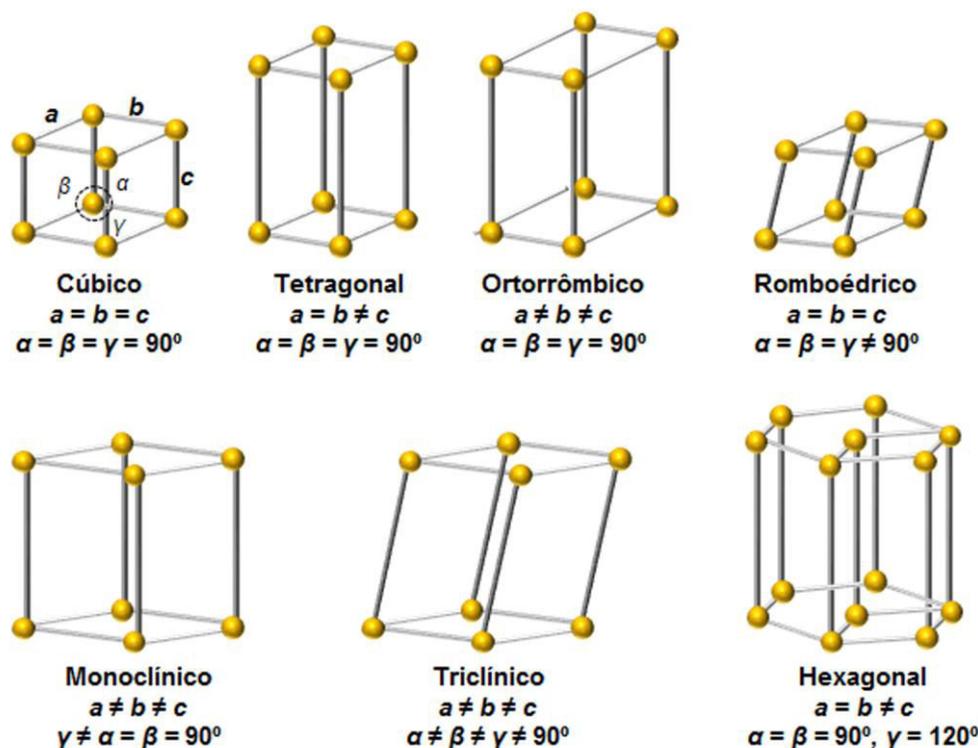


Figura 2. Representação dos sete tipos de sistemas cristalinos (Redes de Bravais)

Fato é que alguns sistemas total ou parcialmente amorfos atingiram o mercado e estão disponíveis para uso clínico, podendo-se citar: ACCUPRIL (cloridrato de quinapril – Pfizer), VIRACEPT (mesilato de nelfinavir – Roche), CEFTIN (axetil cefuroxima – GlaxoSmithKline), VANTIN (cefepodoxima proxetil – Pfizer), ACCOLATE (zafirlukast – Astrazeneca), GRIS-PEG (griseofulvina – Pedinol Pharmacal INC), CESAMET (nabilona – Valeant Pharmaceuticals), KALETRA (lopinavir + ritonavir – Abbott), dentre outros. Foram aqui mencionados os produtos com seus nomes internacionais, sendo que em alguns casos os mesmos coincidem com aqueles registrados no Brasil. Foram também mencionados os laboratórios fabricantes dos produtos inovadores, mas, em consulta ao sítio da ANVISA, pode-se verificar que: a) em alguns casos já há genéricos e similares no mercado; b) no Brasil, alguns desses produtos não estão disponíveis; c) no Brasil, alguns medicamentos estão sendo comercializados por outros laboratórios que não aqueles aqui mencionados; d) há laboratórios que registraram seus produtos no Brasil, mas tais registros já se encontram expirados.

Foram estabelecidos alguns critérios considerados como barreira para o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos amorfos, dentre os quais pode-se destacar: falta de ferramentas de caracterização, heterogeneidade estrutural, dificuldade na elucidação da conformação do fármaco no sistema, limitações de fabricação e escalonamento, transformações físicas durante o processamento e reatividade química.¹⁷

Anotações referentes à processabilidade e à estabilidade de sistemas amorfos serão abordadas posteriormente no texto, mas é importante destacar um termo que vem ganhando notoriedade, o “poliamorfismo”. Todo sistema que não apresente ordem e periodicidade seria amorfo e todo amorfo seria igual entre si. Mas, de fato, mesmo no amorfismo, diferentes configurações podem ser assumidas, o que gera sistemas com constantes energéticas diferenciadas e, portanto, propriedades também diferentes. Então, é possível que dois sistemas amorfos apresentem resultados práticos diferentes e, na ausência de técnicas específicas, tais

variações podem não ser detectadas.²⁹ Nesses casos, pode-se estar diante de uma situação de polimorfismo. Na área farmacêutica, principalmente, tal tipo de avaliação é pouco abordada,³⁰ sendo um campo muito promissor e desafiador para pesquisa. Além disso, o amorfismo também é identificado em alguns excipientes, notoriamente os poliméricos e também o dióxido de silício, este último um exemplo claro de polimorfismo.^{31,32}

2.1. Tipos de Formas Cristalinas

Os tipos de sólidos que um IFA pode apresentar incluem os cristalinos, como polimorfos, solvatos, sais e cocrystalis e os amorfos (Figura 3). Os materiais cristalinos apresentam características físico-químicas

próprias, devido ao arranjo molecular no sólido, o que define as interações entre as moléculas. Assim, a modificação da estrutura cristalina é uma estratégia que pode ser utilizada para melhorar as propriedades no estado sólido de um IFA.

Os cristais podem estar presentes nos mais diversos materiais: substâncias orgânicas de baixa massa molar, polímeros, minerais e metais.^{14,33,34} Os polímeros raramente são totalmente cristalinos, pois, em função de suas cadeias longas, parte da estrutura é amorfa e, em alguns casos, parte é cristalina.³⁵ Talvez o exemplo mais simbólico dessa classe para a área farmacêutica seja a celulose microcristalina, uma parte é amorfa e a outra possui cadeias organizadas de modo a estabelecer interações e arranjos que definiriam um cristal.³⁶

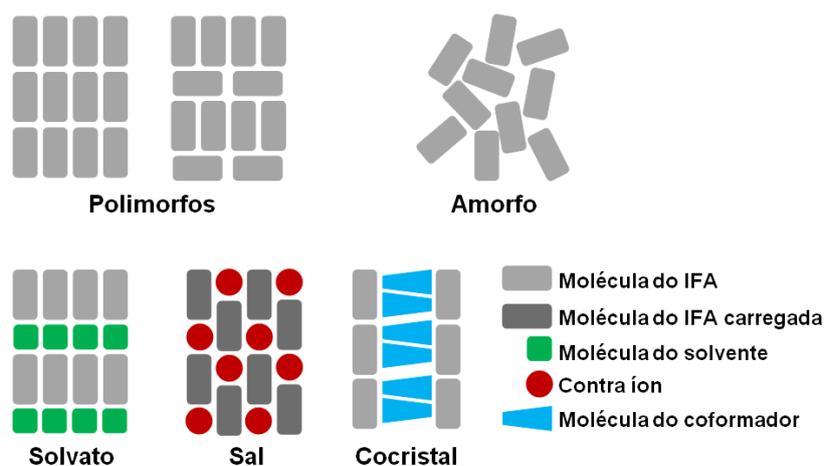


Figura 3. Representação esquemática dos vários tipos de formas sólidas

As proteínas, muitas vezes vistas de forma exclusiva, são, de fato, polímeros, na acepção química do termo.³⁷ Elas apresentam estrutura cristalina definida³⁸ e são um caso de grande interesse na biotecnologia,³⁹ particularmente quando cada vez mais fármacos são oriundos de abordagens biotecnológicas e entram avassaladoramente no mercado farmacêutico mundial. Na área de materiais, as abordagens referentes à

cristalinidade de metais e minerais são muito comuns. No campo farmacêutico, por sua vez, os fármacos orgânicos de baixa massa molar são aqueles mais frequentemente estudados.

Um IFA no estado sólido pode cristalizar-se em diferentes estruturas, fenômeno conhecido como polimorfismo. O polimorfismo ocorre quando um mesmo composto químico difere em seu arranjo

interno, estrutural (Figura 3). Na literatura, diversas definições para o termo polimorfismo são relatadas. Por exemplo, os guias do *Food and Drug Administration* (FDA) e do *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) consideram polimorfismo como sendo a ocorrência de diferentes formas cristalinas de um IFA e incluem neste termo os solvatos e amorfos.^{40,41}

Muitas vezes, solvatos e hidratos são referidos como pseudopolimorfos, visto que a formação destes é muito comum durante os experimentos de cristalização. Encontra-se também na literatura o uso do termo pseudopolimorfismo para cobrir a variedade de sólidos, como solvatos, cocristsais, sais e amorfos. Esta classificação encontrou abrigo na visão de Araújo e colaboradores (2012) e outros tantos autores de renome internacional.^{13,42-45} Mas os autores do presente artigo entendem de forma contrária, sendo que o uso deste termo é desencorajado por outros tantos militantes no campo do estado sólido,^{46,47} particularmente de IFAs, pois, além de serem considerados novos IFAs, solvatos, sais e cocristsais também podem exibir polimorfismo.⁴⁷ Essa discussão ainda continua, pois o debate é razoavelmente intenso no meio científico. Desiraju (2004), por exemplo, mesmo reconhecendo as dificuldades técnicas no uso e no significado do termo, acredita que o mesmo possa ser utilizado, ressaltando, entretanto, que o seu emprego seja restrito.⁴⁸ Não há, infelizmente, nenhum documento definitivo sobre essa questão, ficando a mesma, temporariamente, em aberto.

As diferenças estruturais entre os retículos cristalinos de polimorfos podem originar-se a partir de dois mecanismos, polimorfismo conformacional e polimorfismo

de empacotamento ou orientacional. No primeiro, as moléculas flexíveis apresentam diferentes conformações e, assim, empacotam-se em diferentes arranjos. No segundo, as moléculas relativamente rígidas empacotam-se em estruturas cristalinas diferentes.¹⁵ Entretanto, muitos casos de polimorfismo de IFAs têm origem a partir dos dois mecanismos, exibindo os polimorfos, diferenças na conformação e no empacotamento das moléculas⁵ (Figura 4). O carvedilol é um exemplo de fármaco que exibe polimorfos conformacionais, nos quais as moléculas apresentam diferentes conformações e, conseqüentemente, diferentes arranjos cristalinos.¹² O polimorfismo de empacotamento ocorre, por exemplo, com o paracetamol, no qual as moléculas, com a mesma conformação, organizam-se em diferentes arranjos.⁴⁹

Compostos podem cristalizar-se com moléculas de solventes, fazendo este, parte da estrutura cristalina e formando solvatos (Figura 3). Quando a água é o solvente presente na estrutura cristalina, este solvato é denominado hidrato.⁵⁰ A presença do solvente na estrutura influencia no padrão de interações intermoleculares e confere propriedades físico-químicas diferenciadas para a forma sólida. Estudos demonstraram que diversos solvatos da niclosamida apresentaram menores solubilidade e taxa de dissolução do que seu correspondente anidro. Por outro lado, solvatos da glibenclamida apresentaram maiores solubilidade e taxas de dissolução do que as formas não solvatadas.⁵⁰ Não é possível, portanto, estabelecer uma regra universal sobre a tendência de comportamento, pois diferentes interações intermoleculares estão envolvidas em cada forma cristalina, influenciando a dissolução e a possível transformação de fases durante a dissolução.^{51,52}

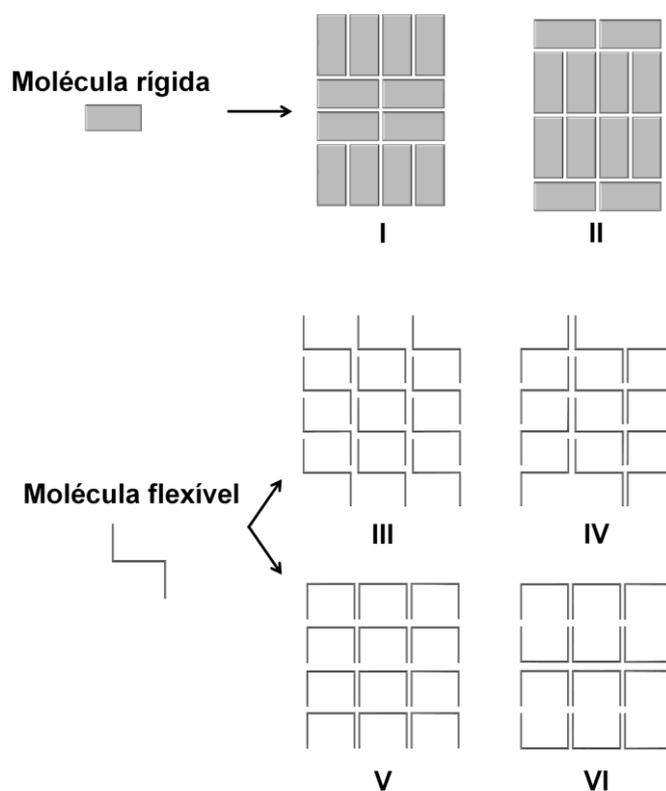


Figura 4. Representação esquemática de polímeros formados por moléculas rígidas (I – II) e de polímeros formados por moléculas flexíveis (III – VI)

Alguns IFAs são eletrólitos fracos podendo formar sais (Figura 3). Cada sal apresenta propriedades físico-químicas únicas, geralmente abrangendo uma série maior de formas sólidas do que apenas os polímeros de IFAs puros.⁵³ A escolha do sal adequado pode ser justificada por possibilitar maior controle da taxa de absorção, maior estabilidade química, maior biodisponibilidade e melhores características de processabilidade.⁵⁴ Como dito anteriormente, os sais podem exibir polimorfismo, como, por exemplo, o cloridrato de sertralina. Até 2009, vinte e oito formas deste sal foram estudadas, incluindo dezessete polímeros, quatro solvatos, seis hidratos e o amorfo.⁵⁴

Os cocrísteis (Figura 3) consistem em dois ou mais componentes que são puros e sólidos à temperatura ambiente. Estes componentes coexistem em uma razão estequiométrica entre um ou mais IFAs moleculares ou iônicos e um ou mais

cocrísteis. Diferentemente dos sais, nos cocrísteis nenhuma transferência de cargas ocorre, seus componentes interagem por ligações de hidrogênio ou outras interações não covalentes.^{55,56} Um caso descrito na literatura é do itraconazol. Os cocrísteis do itraconazol com diferentes ácidos carboxílicos (ácido fumárico, ácido succínico, entre outros) exibiram maiores solubilidade e taxas de dissolução do que o itraconazol livre.¹⁵ Muitas pesquisas na área farmacêutica estão voltadas para o estudo desta forma sólida e é certo que formulações contendo cocrísteis estão em desenvolvimento em diversas companhias.⁵⁷ Este tema é de grande interesse e o leitor mais interessado pode se servir de revisões muito qualificadas já publicadas.⁵⁸⁻⁶⁰ Uma boa sinalização da relevância desse tema é o lançamento recente de um guia do FDA referente à classificação de cocrísteis,⁶¹ o que demonstra que a agência está criando uma base para tratar do assunto mais detalhadamente. Essa iniciativa, todavia,

encontrou crítica negativa por parte do setor regulado.⁶²

3. Impacto do Polimorfismo na Indústria Farmacêutica

Na indústria farmacêutica, o polimorfismo é considerado um fenômeno de grande importância, pois pode alterar diversas propriedades expostas na Figura 5 e que serão abordadas no texto. Adotar-se-á aqui, para efeitos didáticos, uma divisão do impacto do polimorfismo em três grandes

temas: biodisponibilidade, processabilidade e estabilidade.

A Figura 6 mostra uma linha do tempo de eventos que envolveram grandes impactos no desempenho e na qualidade de medicamentos devido ao polimorfismo e outras formas sólidas. Em muitos casos, lotes dos produtos foram retirados do mercado, devido à cristalização de uma forma não conhecida ou indesejada, de menor solubilidade.⁶³⁻⁶⁸ Estes são alguns dos exemplos que mostram a necessidade de um estudo mais aprofundado de formas sólidas de IFAs.

<p>Empacotamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volume da cela unitária • Densidade • Índice de refração • Higroscopicidade 	<p>Termodinâmicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura de fusão • Entalpia e Entropia • Solubilidade • Pressão de vapor
<p>Mecânicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dureza • Força de tensão • Compressibilidade • Fluxo 	<p>Cinéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de dissolução • Taxas de reações no estado sólido • Estabilidade
<p>Superficiais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Energia livre de superfície • Tensão interfacial • Morfologia • Área superficial 	<p>Espectroscópicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transições eletrônicas, vibracionais e rotacionais • Transições de spin nuclear

Figura 5. Propriedades que podem diferir entre formas cristalinas de uma IFA

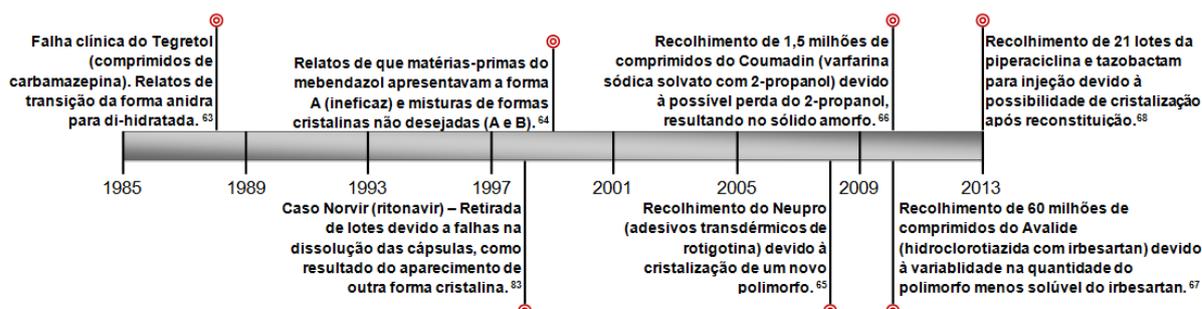


Figura 6. Linha do tempo de eventos envolvendo impactos na indústria farmacêutica devido a formas cristalinas de fármacos (Adaptado de Referência¹³²)

3.1. Biodisponibilidade

Entende-se que biodisponibilidade “indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina”.⁶⁹ Muitos estudiosos consideram esta a característica mais importante que pode ser influenciada pelo polimorfismo.¹³ Independente de qualquer controvérsia que possa haver frente ao pragmatismo dessa conclusão, é fato que, particularmente no Brasil, foi em função da inserção dos medicamentos genéricos no mercado farmacêutico e da exigência de estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência para medicamentos similares / genéricos, respectivamente, que o tema tomou a dimensão atualmente verificada.

A biodisponibilidade está intimamente relacionada com a absorção, importante para determinar se uma concentração terapêuticamente eficaz do princípio ativo alcançará o sítio de ação.⁷⁰ O efeito terapêutico dos fármacos depende da sua concentração no local de ação. A absorção é um pré-requisito para que a maioria dos fármacos atinja o local de ação. Após administração oral, o processo de absorção sistêmica consiste em desintegração da forma farmacêutica (quando for o caso), dissolução do IFA no fluido gastrointestinal e absorção através das membranas celulares até atingir a circulação sistêmica.⁷¹ A taxa de absorção é determinada pela etapa mais lenta do processo e, portanto, convencionalmente denominada limitante. Para um IFA com baixa solubilidade em água, a taxa na qual o fármaco é dissolvido pode ser a mais lenta e, portanto, a dissolução é limitante.⁷¹ As propriedades do estado sólido, para IFAs de baixa solubilidade em água, são, então, determinantes na absorção sistêmica.

A dissolução é um parâmetro que expressa a velocidade com que um soluto dissolve-se em um solvente, em determinadas condições; expressa, então, um

conceito dinâmico (cinético). A taxa de dissolução está intimamente relacionada com a solubilidade, embora signifique um conceito diferente. A solubilidade é um parâmetro estático/intrínseco, que se refere a um estado de equilíbrio termodinâmico.⁷² É muito comum encontrar equívoco em relação a estes dois conceitos que, apesar de próximos, carregam significados diversos. Um exemplo de confusão, além daquela relacionada especificamente à cristalinidade, reside no efeito do tamanho de partícula de um determinado IFA. Este parâmetro tem influência direta na dissolução de uma substância, como observado na equação de Noyes-Whitney,⁷³ uma vez que impacta na área superficial exposta ao meio de dissolução. Trata-se a dissolução, portanto, de um parâmetro cinético. Como dito anteriormente, a solubilidade, por sua vez, é um parâmetro termodinâmico, não tendo relação direta e imediata com o tamanho da partícula. Duas amostras de fármacos de mesma fase cristalina e com diferentes tamanhos de partículas apresentarão a mesma solubilidade, apesar de poderem atingir seu grau de saturação em tempos diferentes.

Essa consideração passa a mostrar-se incompleta, entretanto, quando as partículas atingem dimensões nanométricas. Nesta escala, em uma dada temperatura, a solubilidade não pode ser considerada um parâmetro termodinâmico, pois depende do tamanho e até mesmo do formato da partícula.⁷⁴ A equação utilizada para descrever essa condição é a de Ostwald-Freundlich. Está fora do escopo desse artigo discutir esse tema, considerando a complexidade físico-química envolvida com o mesmo e por não ser o objetivo do trabalho adentrar no campo da nanociência. Mas o leitor interessado encontrará vasta literatura sobre a temática.⁷⁵⁻⁷⁷

Tendo como base a solubilidade e a permeabilidade de fármacos, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) é recomendado na literatura: Classe I - alta solubilidade e alta permeabilidade; Classe II -

baixa solubilidade e alta permeabilidade; Classe III - alta solubilidade e baixa permeabilidade e Classe IV - baixa solubilidade e baixa permeabilidade.⁷⁸ O propósito do SCB é fornecer uma ferramenta regulatória para substituir determinados estudos de bioequivalência por testes de dissolução *in vitro*, reduzindo a exposição de voluntários sadios aos IFAs candidatos aos testes de bioequivalência, além de custos e tempo necessários para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos.⁷⁹

Para IFAs das classes II e IV, a dissolução é uma etapa crítica para a absorção, sendo esta afetada por flutuações fisiológicas, variações na formulação e por propriedades no estado sólido, como polimorfismo e amorfismo. Assim, polimorfos de IFAs da Classe II, por exemplo, que apresentem diferenças na solubilidade podem impactar significativamente na biodisponibilidade, não sendo possível demonstrar bioequivalência entre as formas sólidas. Para estes IFAs, torna-se então mais crítico o estudo de polimorfos e de outras formas cristalinas, e como estas podem impactar na solubilidade e na dissolução. Já os IFAs pertencentes à Classe I e à Classe III são rapidamente dissolvidos quando veiculados em formas farmacêuticas de liberação imediata. Assim, diferenças na solubilidade dos polimorfos têm menor influência sobre a biodisponibilidade.^{80,81}

Um exemplo que aumentou a discussão no setor farmacêutico sobre o impacto do polimorfismo sobre a solubilidade e a dissolução é o caso do ritonavir, fármaco da classe IV do SCB.⁸² Durante o desenvolvimento, era conhecida somente uma forma cristalina do ritonavir. Este polimorfo, agora conhecido como forma I, não foi suficientemente eficaz quando administrado por via oral, requerendo que o produto Norvir fosse formulado em uma cápsula gelatinosa mole contendo o fármaco dissolvido em solução hidroalcoólica. Dois anos após o lançamento do Norvir, alguns lotes começaram a falhar nas especificações de dissolução e houve relatos de ineficácia clínica. Após a identificação do problema, o

produto contendo a forma II, 50% menos solúvel que a forma I, foi retirado do mercado, acarretando um prejuízo financeiro estimado em 250 milhões de dólares para o laboratório Abbott.⁸³

Um exemplo do impacto do polimorfismo sobre a biodisponibilidade é do antibiótico palmitato de cloranfenicol (CAP). O CAP é um pró-fármaco do cloranfenicol e existe em três formas cristalinas, A, B e C. Para que ocorra a absorção, o pró-fármaco deve ser hidrolisado por esterasas intestinais. A forma metaestável do CAP, forma B, apresenta uma bioatividade oito vezes maior que a forma A (forma estável) e, se administrada em humanos, pode causar efeitos adversos como aplasia medular. Este fato pode ser atribuído à maior solubilidade da forma B, que resulta em uma alta taxa de hidrólise e, conseqüentemente, em uma maior biodisponibilidade.^{81,84}

É importante ainda ressaltar que existem muitos fármacos que estão disponíveis comercialmente e que geraram medicamentos genéricos que possuem formas cristalinas diferentes, particularmente entre o medicamento teste e o referência. Exemplos são cloridrato de ranitidina, varfarina sódica, famotidina, dentre outros.⁸⁵

O cloridrato de ranitidina, fármaco usado no tratamento de úlceras e esofagites, pertence à classe III do BCS.⁸⁶ É sabido que este fármaco existe em dois polimorfos, formas I e II, e em vários solvatos.⁸⁷ Comprimidos de cloridrato de ranitidina apresentando os diferentes polimorfos mostraram-se ser bioequivalentes.⁸⁸

Atualmente, no Brasil, o tema polimorfismo aparece como requisito regulatório para medicamentos novos, genéricos e similares. De Araujo e colaboradores (2012) consideraram apenas medicamentos novos e genéricos na sua avaliação, não abordando a questão em relação aos similares também.¹³ Além disso, a legislação citada por tais autores para genéricos já foi reformulada e tais produtos têm seu registro atualmente guiado pela RDC 17/2007.⁸⁹ De qualquer maneira, é

interessante utilizar esse fato para mostrar que mesmo na legislação anterior já havia exigência para demonstração de polimorfismo, sendo que a mesma foi mantida nas revisões e também incorporada nas novas legislações sobre o tema. Assim, atualmente, a exigência de comprovação de polimorfismo no IFA está estabelecido no item 1.2.2.3.6 da Resolução RDC 17/2007.⁸⁹

Infelizmente, apesar da exigência de demonstração de polimorfismo do fármaco no medicamento a ser registrado, caso exista, a ANVISA não disponibiliza um guia mais detalhado sobre esse tópico, indefinindo, assim, quais são as ferramentas aceitas para tal demonstração e também quais os critérios utilizados para definir quantitativamente estes resultados. O guia ICH Q6A, de forma mais aprofundada, propõe árvores de decisão que possam ser utilizadas como um roteiro para o estabelecimento de critérios mais específicos. Fator de grande relevância, mas normalmente não discriminado em questões regulatórias, é a avaliação do estado cristalino do IFA na forma farmacêutica final.⁴¹ No caso das legislações estipuladas pela ANVISA, tal tópico não está contemplado.⁸⁹

Questões regulatórias envolvendo polimorfismo farmacêutico já foram detalhadamente analisadas e discutidas, assim como, seu impacto direto sobre o desenvolvimento de medicamentos genéricos.^{85,90}

Por fim, como Castro (2012) abordou em seu trabalho, existem muitas lacunas ainda na legislação nacional, particularmente no que se refere ao desenvolvimento de produtos, não exatamente ao seu registro exclusivamente.⁹¹ Considerando a concepção adotada em um cenário internacional cada vez mais pendente para o uso de uma abordagem *quality by design* (QbD)³ no

desenvolvimento de medicamentos, sejam eles de qualquer classe, a cristalinidade de fármacos assume papel preponderante e deve ser sua avaliação detalhada desde a fabricação do IFA, passando pela fabricação da forma farmacêutica, até as etapas de biodisponibilidade e estabilidade.⁸¹

3.2. Processabilidade

A processabilidade será aqui entendida quanto às características que, durante a fabricação de um dado medicamento, podem sofrer influência. Polimorfos podem impactar de forma bastante significativa na processabilidade, a qual terá, no texto atual, foco em dois aspectos básicos: fluidez e compressibilidade / compactabilidade. A fluidez de IFAs está relacionada com a resistência das partículas ao movimento. Boas propriedades de fluxo facilitam o enchimento uniforme das matrizes na compressora.⁹² A compressão de IFAs é governada pelas características de compressibilidade e compactabilidade destes materiais. A compressibilidade é a habilidade de um pó em reduzir seu volume sob pressão e a compactabilidade é tendência deste em permanecer no volume reduzido após a retirada da força de compressão, gerando comprimidos com dureza adequada.

Um efeito comum do polimorfismo é a alteração de características de fluidez, compressibilidade e dissolução do pó devido às diferenças no hábito cristalino, no formato externo das partículas dos polimorfos. O termo hábito cristalino é muitas vezes chamado de morfologia, mas é possível encontrar na literatura autores considerando os dois termos com significados diferentes.⁹³⁻⁹⁶ Porém, ainda não é bem estabelecido o significado de cada um, ainda sendo confuso e sem uma definição concreta.

Vale a pena ressaltar que o termo polimorfismo refere-se às diferenças nas

processos de fabricação para garantir uma qualidade predefinida.

³ *Quality by design* é uma abordagem sistemática para o desenvolvimento farmacêutico, que começa com objetivos previamente definidos e enfatiza a compreensão e controle de processos e produtos. Isso significa planejar e desenvolver formulações e

estruturas internas dos cristais. As diferenças na morfologia resultam da interação de outros fatores além do polimorfismo, como taxas de crescimento das faces do cristal, grau de saturação e temperatura durante os experimentos de cristalização. Assim, polimorfos podem apresentar diferenças, porém a descoberta de diferentes morfologias de um IFA não garante que se trata de polimorfos distintos.⁹³ A Figura 7

mostra duas amostras de carvedilol com diferentes morfologias; ambas apresentam o mesmo polimorfo, forma II, cujo arranjo das moléculas também está representado. Outro exemplo é do ibuprofeno: uma mesma forma cristalina do ibuprofeno, dependendo do solvente utilizado na cristalização, apresenta morfologias de placas e agulhas, com impacto significativo no fluxo do pó.⁹⁴

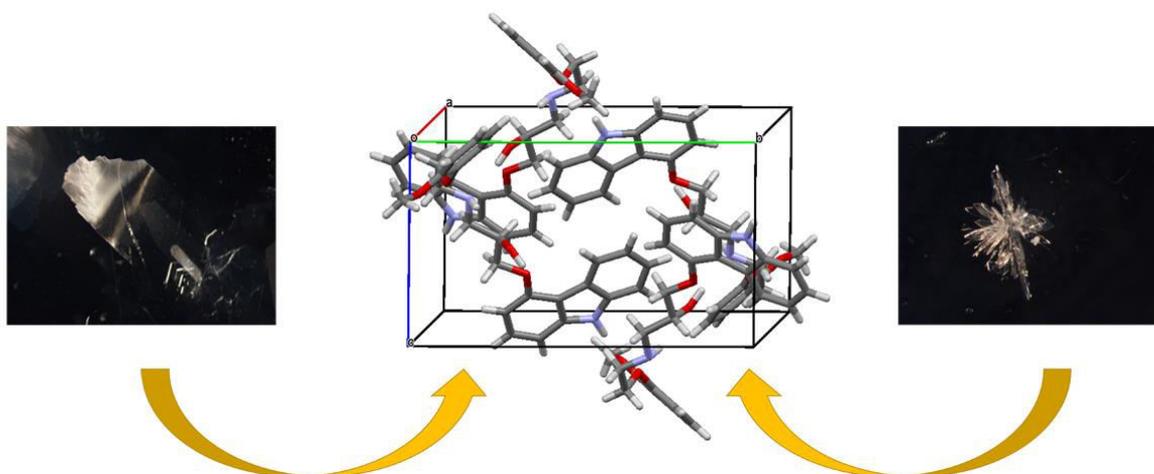


Figura 7. Fotomicrografias de duas amostras da forma II do carvedilol preparadas em diferentes solventes e o arranjo das moléculas do carvedilol na forma II

Polimorfos com partículas em formas de agulhas tendem a ter um fluxo pobre, comparados com polimorfos com hábito cúbico ou esferas irregulares. Por exemplo, a forma estável do celecoxibe apresenta um hábito de agulhas e mostra propriedades de fluxo pobres quando comparada com as outras formas, que exibem uma morfologia de placas.⁹⁵

Estudos têm demonstrado que diferenças nas propriedades mecânicas de polimorfos podem estar relacionadas diretamente com a estrutura cristalina, mais especificamente com a presença ou ausência de planos de deslizamento, que correspondem às regiões de menor interação entre planos cristalinos adjacentes. A presença destes planos permite o deslizamento de uma camada de moléculas sobre outra, gerando maior deformação plástica (redução do volume sob pressão) e favorecendo a compressão. Dois polimorfos

da sulfamerazina, por exemplo, exibiram diferenças nas propriedades mecânicas. A forma I apresentou maior deformação plástica do que a forma II durante a compressão, o que favoreceu a formação de comprimidos. Essas diferenças foram explicadas pela avaliação da estrutura cristalina dos polimorfos: a forma II não apresenta planos de deslizamento e a forma I, sim.⁹⁶ No caso do paracetamol, a forma I (monoclínica) é o polimorfo estável e não adequado para a compressão direta, pois apresenta baixa plasticidade, acarretando a quebra dos comprimidos. Comprimidos da forma II (ortorrômbica) podem ser obtidos por compressão direta devido à presença de planos de deslizamento em sua estrutura cristalina.⁹⁷ Porém, dias após a obtenção de comprimidos com a forma II, esta transforma-se na I. Assim, diversos estudos têm sido conduzidos com o objetivo de

estabilizar a forma II, evitando a transição de fase.^{98,99}

Diferenças na compressão também podem ser explicadas pela quantidade de água presente na estrutura cristalina e como estas estão organizadas.⁹⁷ A compressão da forma anidra e da forma mono-hidratada do ácido p-hidroxibenzóico foi estudada. A água de cristalização no mono-hidrato age como lubrificante, o que facilita a deformação plástica, favorecendo a compressão. As moléculas de água ocupam espaços na estrutura cristalina o que aumenta a separação das camadas. Esse efeito favorece o deslizamento das camadas, aumentando a plasticidade.⁹⁶

O impacto de outros aspectos cristalográficos nas características de compressão já foi estudado. A densidade de empacotamento e presença de planos de deslizamento influenciam na compressão da indometacina. A forma γ (estável) apresenta maior compressibilidade do que a forma α , relacionada à presença de planos de deslizamento que favorecem a redução do volume do pó sob uma determinada pressão. A forma α , por outro lado, apresenta maior densidade de empacotamento, o que leva a uma maior compactabilidade e, apesar de baixa compressibilidade, a forma α gerou comprimidos com dureza mais adequada.¹⁰⁰

3.3. Estabilidade Química e Física

Uma preocupação adicional quanto ao polimorfismo de IFAs é o impacto na estabilidade do medicamento, tanto física quanto química. Sob um dado conjunto de condições, usualmente ambientais, um determinado polimorfo apresenta menor energia livre que outro(s). Tal polimorfo é a forma termodinamicamente estável e os demais são formas metaestáveis. A forma metaestável tem uma tendência termodinâmica em reduzir sua energia livre pela transformação na forma estável.¹ Porém, uma transição que a termodinâmica

aponta como espontânea pode ser negligenciada por ocorrer muito lentamente.⁴

Na indústria farmacêutica, as transições de fase inesperadas, de um polimorfo para outro, podem trazer prejuízos para uma formulação. Em geral, a forma estável exibe menor solubilidade e, por apresentar maior estabilidade química, normalmente é utilizada nas formulações. Entretanto, a forma metaestável, quando exibe suficiente estabilidade química e física, pode apresentar propriedades que justifiquem sua utilização, como maiores solubilidade e biodisponibilidade, menor higroscopicidade e melhores características de processabilidade.⁵ A transição polimórfica pode ocorrer durante a produção e/ou o armazenamento do medicamento. Processos como secagem,^{101,102} moagem,^{103,104} granulação,¹⁰⁵ extrusão por fusão¹⁰⁶ e compressão¹⁰⁵ podem induzir esta transformação.²⁷ Assim, a escolha da tecnologia adequada para a produção deve ser criteriosa ao levar em consideração possíveis transições de fase.

Em relação à estabilidade química, as diferenças na estrutura cristalina podem resultar em diferentes reatividades e taxas de degradação. A transformação de um polimorfo em outro quimicamente reativo pode resultar não apenas em perda indesejável da atividade do medicamento, mas também gerar níveis elevados de impurezas de degradação.¹⁰⁷ Fármacos como a carbamazepina,¹⁰⁸ o maleato de paroxetina,¹⁰⁹ a indometacina,¹¹⁰ a metilprednisona,¹¹¹ a furosemida¹¹² e o maleato de enalapril¹¹³ apresentam polimorfos e solvatos com diferentes reatividades químicas.

O maleato de enalapril, por exemplo, existe em dois polimorfos, formas I e II, sendo a forma II estável termodinamicamente. Apesar da existência de dois polimorfos, ambos apresentam propriedades similares, como solubilidade, dissolução, espectros de infravermelho e Raman. Foi demonstrado que a forma II do maleato de enalapril é mais propensa à

degradação no derivado dicetopiperazina do que a forma I.^{107,113}

Geralmente, o polimorfo termodinamicamente estável é assim classificado em função de suas propriedades químicas. Este fato é atribuído à sua maior densidade de empacotamento cristalino. Porém, recentemente, estudos sugeriram que outros fatores, como a orientação das moléculas e as ligações de hidrogênio, são mais importantes para a reatividade química. Por exemplo, a falta de correlação entre uma maior densidade de empacotamento e menor reatividade dos polimorfos da indometacina ocorre devido às diferenças nas ligações de hidrogênio.¹¹⁰

A indometacina apresenta um polimorfo estável termodinamicamente (forma γ) e um metaestável (forma α). Já como exceção, a forma α apresenta maior densidade do que a forma γ , o que sugere um empacotamento mais fechado da forma metaestável. Além disso, apesar de maior densidade, a forma α reage rapidamente com vapores de amônia enquanto que a forma γ é inerte à amônia. Na forma α , os grupos carboxílicos estão mais expostos, participando de ligações de hidrogênio mais fracas, o que leva à maior reatividade da forma metaestável, de maior densidade.¹¹⁰

Estes exemplos mostram a importância da avaliação da estrutura cristalina e como aspectos cristalográficos influenciam em propriedades importantes do IFA. Além disso, essa avaliação auxilia na escolha criteriosa de excipientes e de processos que minimizem a instabilidade química de polimorfos de IFAs. Assim, a menor estabilidade química de um polimorfo não necessariamente impedirá seu desenvolvimento como produto.

4. Preparação de Formas Cristalinas

Diversos métodos podem ser utilizados para a obtenção de diferentes formas cristalinas, como cristalização a partir da

fusão, sublimação, cristalização a partir de um solvente ou de uma mistura de solventes, alteração do pH da solução, adição ou presença de aditivos, secagem, moagem, entre outros. Os métodos em solução são mais comuns, porém vale a pena ressaltar que nem todos são facilmente escalonáveis. Além disso, muitos experimentos apresentam frequentemente dificuldades de reprodutibilidade. Isto porque diversos parâmetros que influenciam na cristalização são difíceis de ser controlados e monitorados em bancada, como temperatura, taxa de resfriamento, taxa de evaporação do solvente, entre outros.¹¹⁴

Alguns exemplos da literatura mostram a dificuldade em reproduzir formas cristalinas descritas de um determinado fármaco. Diversos trabalhos demonstraram a obtenção da forma I do sulfatiazol a partir de *n*-propanol.^{115,116} Porém, outros polimorfos do sulfatiazol também podem ser obtidos a partir do mesmo solvente,¹¹⁷ o que mostra a importância do controle dos demais parâmetros no processo. Outro exemplo é do carvedilol, um fármaco anti-hipertensivo, cuja forma I já foi relatada.¹¹⁸ Porém, outros autores, após diversas tentativas, não tiveram sucesso no preparo da forma I do carvedilol, identificando três outras formas cristalinas.¹¹⁹

Tradicionalmente, o estudo de formas sólidas de um IFA é feito utilizando métodos de geração de cristais por solução e uma variedade de técnicas de caracterização.² Porém, estes métodos de cristalização são inerentemente lentos e, em alguns casos, permitem a obtenção de uma pequena quantidade de amostra. Além disso, um grande número de experimentos é geralmente realizado, variando-se parâmetros como, solvente ou mistura de solventes, concentração, temperatura, taxa de resfriamento, entre outros.

Apesar de estudado há muito tempo, o processo de cristalização, especificamente a nucleação de polimorfos, ainda não é muito bem compreendido.^{120,121} Assim, o uso de ferramentas de predição de polimorfos por cálculos *ab initio* tem crescido, porém

continua sendo um desafio. Mesmo nos casos em que a existência de uma forma cristalina foi prevista, a estabilidade relativa a outros arranjos cristalinos é difícil de estimar com precisão.¹²² Além disso, a previsão de arranjos cristalinos de formas sólidas multicomponentes ainda é difícil.¹²² Devido a essas limitações, a descoberta de formas sólidas continua sendo um exercício experimental, no qual métodos de pesquisa manuais são empregados para explorar as diversas formas de um composto.

O processo de cristalização de polimorfos a partir de soluções envolve a nucleação, o crescimento e, ainda, possíveis transformações de fase. Transições de fase em solução já são bem descritas na literatura. A carbamazepina, por exemplo, apresenta dois polimorfos, formas I e III, que em solução sofrem transição de fase, levando à formação do di-hidrato, com diferentes características de solubilidade.⁵² Assim, para o controle da forma cristalina, a dependência do comportamento de polimorfos devido aos fatores operacionais, além dos mecanismos da cristalização, deve ser bem compreendida.¹²³ Para a cristalização seletiva de um polimorfo, controlar fatores chave é essencial. A temperatura e a supersaturação são considerados os parâmetros básicos de controle.¹²⁴

A primeira etapa da cristalização a partir de solução envolve a separação de fases, ou o nascimento de um novo cristal, e a segunda, o crescimento dos cristais. Estas duas etapas são conhecidas como nucleação e crescimento, respectivamente¹²⁵ e são determinantes na natureza do polimorfo que cristaliza. Para que a nucleação inicie, a solução deve estar supersaturada. O termo supersaturação refere-se à solução que em determinadas condições, contem uma quantidade de soluto dissolvido acima da solubilidade.¹²⁶

A nucleação é a formação de um pequeno núcleo que age como o centro da cristalização e refere-se ao início do processo de separação. Moléculas do soluto formam partículas do menor tamanho possível nas

condições presentes. O processo de nucleação pode ser classificado em duas categorias: nucleação primária, na qual nenhum cristal está presente na solução inicial, e nucleação secundária, na qual cristais do soluto já estão presentes ou são adicionados à solução como sementes. A nucleação primária ainda pode ser dividida em duas subcategorias: nucleação homogênea, a qual ocorre espontaneamente na solução, e nucleação heterogênea, a qual ocorre em interfaces ou superfícies e pode ser induzida por partículas estranhas.^{125,127}

O próximo estágio é o crescimento de cristais, no qual o pequeno núcleo formado cresce pela adição de moléculas do soluto da solução supersaturada.^{125,128} A taxa de crescimento depende das condições experimentais, como resfriamento, pH e presença de impurezas, por exemplo. Além disso, diferentes taxas de crescimento podem levar a mudanças na morfologia dos cristais.¹²⁷

A relação entre a supersaturação e a cristalização leva a uma representação da zona metaestável em um gráfico de solubilidade/supersolubilidade (Figura 8). Inicialmente, as soluções que apresentam uma concentração abaixo da curva de solubilidade (linha inteira), em uma temperatura específica, são consideradas insaturadas. Nestas soluções, qualquer cristal presente irá dissolver novamente. A segunda área é a zona metaestável, na qual a nucleação espontânea não ocorre. Entretanto, cristais podem crescer se, por exemplo, à solução são adicionadas sementes (cristais da forma desejada). Na zona de supersaturação ou zona lábil, onde a concentração da solução está acima da curva de solubilidade, ocorre a nucleação espontânea, seguida de um rápido crescimento.¹²⁷ A determinação da zona metaestável pode ser realizada utilizando diferentes métodos e com o uso de reatores com sistema de calorimetria, por exemplo. Excelentes trabalhos estão disponíveis demonstrando métodos adequados para determinação da zona metaestável,

aprofundando o trabalho no entendimento do processo de cristalização.^{127,129-131}

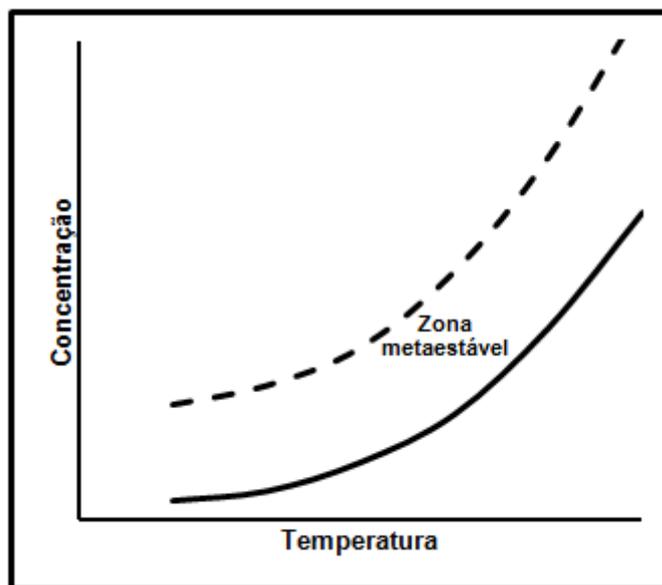


Figura 8. Representação da zona metaestável

Os métodos de cristalização a partir de solução utilizam diferentes meios para alcançar a supersaturação, como resfriamento, evaporação do solvente e uso de antissolvente. A escolha do método depende não só das características desejadas do material final, mas também de propriedades do IFA, como a solubilidade. Fármacos muito solúveis em determinado solvente podem formar géis em solução, sendo a evaporação lenta um método pouco adequado. Para esses casos, pode-se utilizar, por exemplo, a cristalização por antissolvente. Já para IFAs de baixa solubilidade, o aquecimento do solvente pode aumentar a solubilidade e, então, o resfriamento com diferentes razões pode ser um bom caminho.¹³²

O método de adição de sementes pode ser adequado para obtenção da forma cristalina desejada, quando esta já está disponível em pequenas quantidades. Este método consiste em adicionar pequenos cristais a uma solução supersaturada. Este método é comum em processos industriais, porém, a adição deve ser realizada no tempo preciso durante a supersaturação.¹³³

Alguns experimentos de cristalização

podem resultar em formas metaestáveis, enquanto outros podem favorecer a formação da forma termodinamicamente estável. Métodos de cristalização mais rápidos normalmente resultam em formas metaestáveis, também sendo possível a obtenção de sólidos amorfos. Exemplos destes são adição de antissolvente, resfriamento rápido, mudança no pH da solução e *spray-drying*.¹³² Novos métodos continuam sendo desenvolvidos para aprimorar a descoberta de novas formas cristalinas, como precipitação por fluido supercrítico,¹³⁴ nucleação induzida por laser¹³⁵ e cristalização por capilar.¹³⁶ O tema é amplo e altamente disponível na literatura. Alguns livros podem ser consultados.^{128,137,138}

5. Caracterização e Avaliação de Formas Cristalinas

A identificação e a caracterização de polimorfos podem ser realizadas empregando-se diversos métodos, como os cristalográficos, espectroscópicos, térmicos e microscópicos.¹³⁹ Uma lista de técnicas

analíticas usadas para caracterização é dada na Tabela 1. A avaliação por cristalografia de raios X de monocristal é considerada definitiva para a identificação de fases cristalinas, pois fornece dados sobre empacotamento, conformação das moléculas e interações.¹⁴⁰ Entretanto, esta técnica exige monocristais de alta qualidade que podem ser de difícil obtenção.¹³⁹ Além disso, a caracterização de amostras do IFA que se encontram como pó exige o uso de outras técnicas analíticas. Desta forma, a caracterização de polimorfos é feita, em geral, utilizando-se um conjunto de técnicas que geram dados capazes de confirmar a presença de diferentes formas cristalinas.¹⁴⁰

É importante ressaltar, todavia, que este acoplamento de diferentes técnicas costuma

ser corriqueiro e essencial durante os estudos de pré-formulação ou na etapa de desenvolvimento da formulação de determinado produto, quando estão sendo estabelecidas correlações entre os diversos parâmetros das matérias-primas e de suas respectivas formulações. Uma vez finalizada tal etapa, há de se identificar quais parâmetro são de fato mais relevantes dentre as características da matéria-prima e que geram impacto significativo e discriminativo na formulação. De um rol de inúmeras técnicas, talvez apenas uma ou duas sejam necessárias para monitoramento das matérias-primas em uma rotina de controle de qualidade e de aprovação para entrada em produção de medicamentos.

Tabela 1. Técnicas analíticas comumente utilizadas para caracterização de polimorfos (Adaptado de referências^{27,140})

Técnica Analítica	Informações	Vantagens	Desvantagens/Dificuldades
Difração de raios X de pó (PXRD)	<ul style="list-style-type: none"> - Informação estrutural - Picos de difração únicos para formas cristalinas - Halo para amorfo 	<ul style="list-style-type: none"> - Não destrutível - Análise quali- e quantitativa 	<ul style="list-style-type: none"> - Orientação preferencial
Difração de raios X de monocristal	<ul style="list-style-type: none"> - Informação estrutural - Resolução de estruturas cristalinas 	<ul style="list-style-type: none"> - Não destrutível 	<ul style="list-style-type: none"> - Requer um monocristal de boa qualidade
Calorimetria diferencial exploratória (DSC)	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatura de transição vítrea, de cristalização e de fusão, capacidade calorífica, calor de fusão, transição e cristalização - Interações IFA-IFA e IFA-excipientes 	<ul style="list-style-type: none"> - Pequena quantidade de amostra - Análise quali e quantitativa 	<ul style="list-style-type: none"> - Destrutível - Sem informação da natureza do evento térmico
Termogravimetria (TG)	<ul style="list-style-type: none"> - Transições envolvendo ganho ou perda de massa - Temperatura de 	<ul style="list-style-type: none"> - Pequena quantidade de amostra - Análise quantitativa 	<ul style="list-style-type: none"> - Destrutível - Inadequado para amostras que degradam

	decomposição	da estequiometria de solvatos	em baixas temperaturas
Infravermelho médio (MID-IR)	<ul style="list-style-type: none"> - Vibrações intramoleculares, ligações de hidrogênio. - Bandas únicas ou deslocamentos em polimorfos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidez - Pequena quantidade de amostra 	<ul style="list-style-type: none"> - Preparação de amostra pode induzir transição de fase - Interferência da umidade
Infravermelho próximo (NIR)	<ul style="list-style-type: none"> - Sobretons e combinações de vibrações na região de infravermelho médio - Sensível aos diferentes estados da água 	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidez - Não destrutível - Sem preparação da amostra - Habilidade de penetrar por frascos de vidro 	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa sensibilidade e seletividade - Deslocamento da linha base
Raman	<ul style="list-style-type: none"> - Vibrações intramoleculares - Bandas únicas ou deslocamentos em polimorfos. - Complementar ao infravermelho 	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidez - Não destrutível - Sem preparação da amostra - Habilidade de penetrar por frascos de vidro - Pequena quantidade de amostra - Em baixas frequências pode analisar vibrações de rede - Insensível à água 	<ul style="list-style-type: none"> - Aquecimento local da amostra - Fluorescência da amostra - Fotodegradação
Ressonância magnética nuclear no estado sólido (SSNMR)	<ul style="list-style-type: none"> - Ambiente do núcleo e químico dentro da molécula - Dinâmica molecular - Interações IFA-IFA e IFA-excipiente 	<ul style="list-style-type: none"> - Não destrutível - Análise quali e quantitativa sem calibração 	<ul style="list-style-type: none"> - Espectro afetado pela água - Deslocamento da linha base - Preparação de amostra pode induzir transição de fase
Microscopia de luz polarizada (PLM)	<ul style="list-style-type: none"> - Cristalinidade (birrefringência) - Morfologia, cor e 	<ul style="list-style-type: none"> - Pequena quantidade de amostra 	<ul style="list-style-type: none"> - Informação quantitativa não disponível

	tamanho	- Fácil de usar	
		- Pequena ou nenhuma preparação da amostra	
Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	- Propriedades topográficas	- Pequena quantidade de amostra	- Requer preparo da amostra e de condições do equipamento
		- Maior resolução do que a microscopia óptica	
Termomicroscopia (TOA)	- Informações complementares de transição de fase e perda de solvente	- Variação da temperatura	- Destruível

5.1. Técnicas Cristalográficas

Os métodos de difração de raios X refletem as diferenças na estrutura cristalina^{4,139} e devem ser incluídos nas técnicas utilizadas para definir um sistema polimórfico. A difração de raios X pode ser dividida nos métodos de policristais (pó) e monocristal e a definição da técnica a ser utilizada depende do objetivo do pesquisador.

Os métodos envolvem a difração de raios X de um único comprimento de onda pelos planos cristalinos do material. O fenômeno de difração está diretamente relacionado à distância que separa os planos em um cristal, obedecendo à lei de Bragg. Quando um feixe de raios X incide sobre um cristal constituído de planos atômicos sucessivos este é difratado, gerando um ângulo característico.¹⁴ Os planos de difração e suas respectivas distâncias interplanares, assim como as densidades dos átomos ou elétrons ao longo de cada plano cristalino, são características específicas e únicas de cada cristal, da mesma forma que o padrão de difração por ele gerado.¹⁴¹

A difração de raios X de monocristal é utilizada para a determinação detalhada da estrutura cristalina. Seu espectro fornece

informações estruturais sobre os cristais: parâmetros de cela unitária, densidade, ordem do cristal, conformação molecular, empacotamento molecular e padrão das ligações de hidrogênio. A difração de raios X de pó (PXR) é muito utilizada na identificação qualitativa de fases ou de misturas de fases e é uma das técnicas mais importantes para a caracterização e quantificação de polimorfos¹³⁹. As formas cristalinas do cloridrato de mefloquina, por exemplo, podem ser facilmente identificadas por PXR. Os polimorfos e hidratos deste IFA apresentam picos de difração característicos.^{142,143}

5.2. Técnicas Térmicas

A determinação do ponto de fusão é um dos métodos de identificação mais antigos utilizados para compostos orgânicos. O método clássico para a determinação do ponto de fusão é o método do tubo capilar aberto. Neste, a amostra pulverizada é inserida em tubos capilares com uma extremidade aberta. Os tubos são então, mantidos em um sistema de aquecimento e o operador deve observar a temperatura em que o sólido passa ao estado líquido.¹⁴⁴ Durante este teste, diversos fatores

experimentais podem influenciar na determinação do ponto de fusão, como um aquecimento demasiado rápido. Adicionalmente, além da dificuldade de observar a fusão de estruturas com temperaturas muito próximas, a temperatura em que ocorre a fusão pode não ser a temperatura exata observada pelo operador. Assim, para a caracterização de polimorfos, o teste por capilar não é o mais adequado, pois este pode não diferenciar entre polimorfos com pontos de fusão próximos. Além disso, a separação de eventos térmicos, como transições de fase, cristalização e fusão, pode não ocorrer. Assim, a análise térmica torna-se mais interessante para este tipo de caracterização.¹⁴⁵

A análise térmica é um conjunto de técnicas nas quais propriedades físico-químicas de uma substância são monitoradas em função da temperatura, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura sob uma atmosfera específica.¹⁴⁶ Embora exista um grande número de técnicas termoanalíticas, as mais utilizadas no estudo de polimorfismo são a calorimetria diferencial exploratória (DSC) e a termogravimetria (TG).^{2,147,148}

A DSC mede a diferença de energia fornecida à amostra e a um material de referência, em função da temperatura.^{4,146,147} Permite determinar características térmicas de materiais puros ou de misturas, medindo suas propriedades endotérmicas e exotérmicas.⁵ A técnica de DSC fornece dados sobre temperaturas de fusão de polimorfos e sobre a cinética de transformações no estado sólido, sendo uma ferramenta importante para a identificação de formas estáveis e metaestáveis.¹⁴⁹ Quatro polimorfos do naproxeno, por exemplo, podem ser identificados por esta técnica, através de diferenças na temperatura e entalpia de fusão.¹⁵⁰ Já as formas I e II do ritonavir, apesar de apresentarem padrões de PXRD únicos, não apresentam diferenças nos perfis de DSC.¹⁵¹

A TG mede a variação de massa da amostra em função da temperatura e/ou do tempo. A TG é restrita às transições que

envolvam perda ou ganho de massa, sendo comumente utilizada para estudos de processos de dessolvatação e decomposição.² É uma técnica útil para a determinação quantitativa de compostos voláteis de um sólido, permitindo a distinção entre solvatos e anidros de um dado composto.¹⁴⁷

5.3. Técnicas Espectroscópicas

As técnicas espectroscópicas vibracionais de infravermelho (IR) e Raman estudam as vibrações moleculares fundamentais.⁴ São técnicas sensíveis às estruturas, às conformações e ao ambiente de um composto e, por isso, são usadas para caracterização e identificação de formas cristalinas de IFAs.^{139,152} A posição e a intensidade de uma banda vibracional são características do movimento molecular. Assim, um grupo químico de uma molécula produz bandas em regiões características do espectro. Estas bandas características são a base para interpretação do espectro vibracional.¹⁵² Com o desenvolvimento da espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), a absorção no IR tornou-se uma técnica de rotina, recomendada pelas farmacopeias, para identificação química de IFAs.^{153,144}

A absorção na região do IR depende da variação do momento de dipolo da molécula, e o espalhamento Raman, da variação da polarizabilidade. Isto resulta em informações complementares nos espectros Raman e IR, embora nos casos de baixa simetria molecular existam bandas nas mesmas posições, variando somente a intensidade.¹³⁹

A espectroscopia de absorção no IR é aplicada para a caracterização de polimorfos pela inspeção de diferenças espectrais.¹⁵⁴ Os polimorfos A, B e C do mebendazol, por exemplo, podem ser caracterizados por FTIR, pois apresentam deslocamentos nas bandas de absorção dos grupos –N–H e –C=O. Estes deslocamentos estão relacionados às diferentes ligações de hidrogênio nas quais

estes grupos participam em cada forma cristalina.^{119,155} Os polimorfos do cloridrato de mefloquina não apresentam diferenças nos espectros de infravermelho; assim, devem ser caracterizados por outras técnicas, como PXRD e DSC.¹⁴³

A espectroscopia Raman apresenta vantagens quando aplicada ao estudo de polimorfos, pois geralmente requer pouca ou nenhuma preparação da amostra. Isto facilita a análise de amostras *in situ*, sem precisar de um procedimento experimental, como trituração ou pressão, que podem induzir a transição de fase.¹⁰⁷

A ressonância magnética nuclear baseia-se na absorção da radiação da radiofrequência do espectro eletromagnético que resulta em modificação na orientação do *spin* do núcleo quando submetido a um campo magnético.¹⁵⁶ Um núcleo, cujo spin seja diferente de zero, é submetido a um campo magnético e seu momento magnético é, então, detectado. Como cada núcleo apresenta um momento diferente, pode-se definir que tipo de ligação química aquele núcleo está realizando. A ressonância magnética nuclear no estado sólido (SSNMR) é capaz de diferenciar as formas cristalinas e também fornecer aspectos estruturais. Isto é de extrema importância para os compostos que são difíceis de cristalizar como monocristais.¹⁵⁷ Em muitos estudos, a SSNMR foi utilizada como uma técnica adicional para fornecer informações estruturais, junto com técnicas cristalográficas e com a espectroscopia no IR e DSC.¹⁵⁸⁻¹⁵⁹ Um estudo demonstrou diferenças nos espectros de RMN ¹³C de diferentes estruturas cristalinas do efavirenz.¹⁶⁰

5.4. Microscopia

A microscopia é uma técnica importante para uma análise preliminar de formas sólidas, pois fornece informações sobre a morfologia e o tamanho de cristais, por exemplo. Mudanças no tamanho do cristal,

na morfologia ou na cor, identificadas pela microscopia, podem ser uma indicação de polimorfismo.¹⁰⁷ Porém, esta técnica não deve ser utilizada como único método analítico no estudo de polimorfo, pois como dito anteriormente, diferentes morfologias e polimorfismo podem não estar relacionados. Para avaliação microscópica, de diferentes formas sólidas de um IFA podem ser utilizadas a microscopia óptica ou microscopia eletrônica de varredura¹³⁹ ou uma combinação da microscopia com outros métodos analíticos.⁴

5.5. Técnicas Combinadas

As técnicas combinadas consistem na associação entre os alguns métodos analíticos já abordados. Uma caracterização compreensiva das propriedades físicas dos materiais pode requerer uma abordagem multidisciplinar, visto que nenhuma técnica é capaz de sozinha caracterizar um composto farmacêutico por completo.⁴²

A termomicroscopia (TOA) combina propriedades da microscopia com análise térmica, permitindo a caracterização de propriedades físico-químicas de materiais em função da temperatura. É possível observar a amostra durante o aquecimento ou resfriamento, e obter informações sobre dessolvatação, fusão, cristalização, e transições de fase.^{4,42,54} A Figura 9 mostra uma análise de TOA de uma matéria-prima farmacêutica. É possível observar eventos térmicos com o aquecimento da amostra. Possivelmente a amostra inicial continha uma mistura de dois polimorfos (chamados aqui de A e B). Em 162 °C, o polimorfo A sofre transição de fase para outro (um terceiro polimorfo, chamado aqui de C), observado pela formação de cristais maiores. Estes cristais maiores (polimorfo C) fundem em aproximadamente 192 °C, após a fusão do polimorfo presente na amostra inicial (polimorfo B), em 171 °C, que não sofreu transição de fase. Os resultados de TOA devem ser comparados com os resultados de DSC, para que em conjunto, sejam melhor

avaliados os eventos térmicos em uma amostra.

A microscopia Raman, outra técnica combinada, permite a análise espectroscópica de pequenas quantidades de amostra, identificando polimorfos, por exemplo, em uma mistura de formas diferentes. Permite ainda, a determinação do polimorfo de um IFA em uma formulação na presença de excipientes.¹⁰⁷ A técnica de Raman também pode ser combinada com a TOA, permitindo o estudo de transições

cristalinas que ocorrem com a temperatura. Esta técnica combinada pode ser utilizada como um complemento da técnica de DSC, confirmando e identificando os eventos térmicos observados na última.¹⁶¹ A microscopia de infravermelho também pode ser usada para caracterização de formas cristalinas. Um estudo com o fármaco indometacina demonstrou a que técnica combinada de FTIR com TOA permitiu a caracterização da natureza de eventos térmicos do composto.¹⁶²

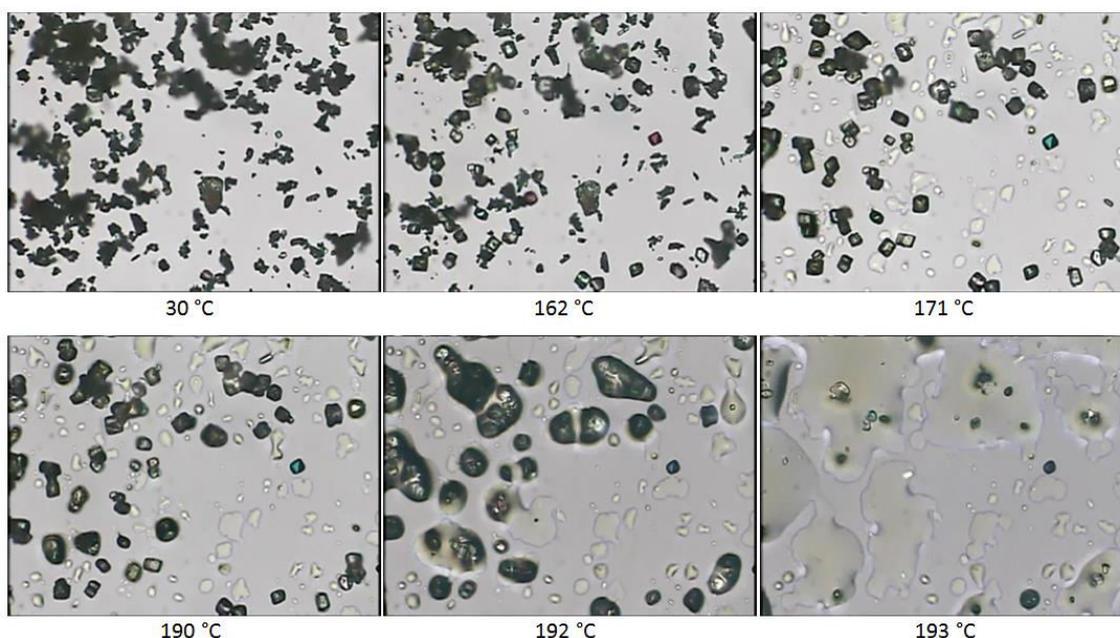


Figura 9. Imagens obtidas por termomicroscopia de um fármaco na razão de aquecimento de 10 °C/min e magnificação de 100x

A técnica de TG-IR pode ser útil para a determinação de um componente volátil *in situ*. No estudo de formas sólidas de um IFA, esta técnica combinada é importante para caracterização de solvatos e hidratos, sendo o solvente liberado analisado pela técnica de IR. O estabelecimento de interface entre TG e espectrometria de massas também é possível, sendo extremamente útil para a determinação de componentes voláteis.⁴²

5.6. Ensaios de Dissolução

Além das técnicas analíticas utilizadas para caracterização, os ensaios de dissolução e os testes de solubilidade são ferramentas valiosas para avaliar e/ou prever a influência de propriedades do estado sólido na biodisponibilidade. O ensaio de dissolução *in vitro* é utilizado na caracterização de IFAs no estado sólido, no controle de qualidade de formas farmacêuticas, como guia no desenvolvimento de novas formulações e para estabelecer uma correlação com a disponibilidade *in vivo*.¹⁶³ A taxa de

dissolução pode ser definida como a quantidade de IFA que se dissolve na unidade de tempo, em condições específicas,¹⁶⁴ cuja expressão matemática foi formulada por Noyes-Whitney em 1897.⁷³

Diversos fatores experimentais podem ter um impacto direto sobre o processo de dissolução, como a natureza do meio de dissolução e a taxa de agitação, e devem ser sempre controlados.⁷¹ O meio não deve ser saturado com o IFA e, por isso, é recomendado que durante o ensaio de dissolução a condição *sink* seja mantida, ou seja, a concentração dissolvida do IFA deve ser menor do que 10% da concentração de saturação.¹⁶⁵

A dissolução de fármacos pode ser determinada pelo método de dispersão, no qual o IFA é adicionado diretamente à cuba de dissolução com determinado volume do meio, utilizando-se um sistema de agitação constante; é comum utilizar o aparato pá (aparato 2) para esse método,¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ outros autores, entretanto, encapsulam o pó e submetem a cápsula ao ensaio, podendo, nesse caso, utilizar tanto o aparato 1 (cesta)¹⁶⁹ quanto o 2 (pá)¹⁷⁰. No ensaio de dissolução por dispersão, diferentemente da dissolução intrínseca, não há controle de área superficial, uma vez que as partículas do pó estão totalmente expostas ao meio.

O ensaio de dissolução intrínseca é um método potente para avaliar as diferenças na dissolução entre as diversas formas sólidas de um IFA. É um método que fornece informações valiosas sobre o comportamento físico-químico de um IFA puro em um meio de dissolução, pois remove variáveis que estão presentes no teste de dissolução por dispersão, como o efeito da área superficial.¹⁷¹

No método de dissolução intrínseca, o pó é compactado e somente uma face do disco é exposta ao meio líquido.¹⁷² A vantagem é que, com a área superficial constante, informações adicionais, como tamanho de partícula do material, não são requeridas, já que essas diferenças são eliminadas quando

se prepara a pastilha. Há pouca discussão na literatura sobre os reais parâmetros que podem ser avaliados na dissolução intrínseca, sendo que a própria Farmacopeia Americana preconiza que o mesmo tenha função de avaliar aspectos como tamanho de partícula, polimorfismo, biodisponibilidade, entre outros.¹⁴⁴

Os perfis de dissolução intrínseca de quantidade dissolvida *versus* tempo são lineares e a inclinação da reta é utilizada para o cálculo da taxa de dissolução intrínseca (TDI).¹⁷¹ Porém, o gráfico obtido pode apresentar uma curvatura e, neste caso, deve-se considerar apenas a região linear para o cálculo da TDI. A curvatura pode indicar algum erro experimental, estar relacionada com a saturação do meio ou com a transição da forma cristalina na superfície do compactado durante o ensaio.¹⁷³

Espera-se que em um sistema polimórfico a forma mais estável exiba uma TDI menor por apresentar interações de maior energia no estado sólido, mais difíceis de serem rompidas, dificultando o processo de dissolução.¹⁷⁴

6. Conclusões

O polimorfismo de fármacos apresenta um impacto em diversas propriedades importantes para o desenvolvimento de um medicamento de qualidade consistente. Uma vez identificada a presença de diferentes formas sólidas, o IFA disponível deve ser avaliado quanto às características no estado sólido para a formulação a ser desenvolvida. Diversas técnicas analíticas estão disponíveis para caracterizar as formas cristalinas de um IFA, entretanto, o método de escolha depende do tipo de informação requerida. Normalmente, é necessária uma abordagem integrada, com o uso de mais de uma técnica analítica, sendo PXRD, DSC e TG, FTIR e microscopia os métodos mais comuns. Eles possibilitam a avaliação de diferentes propriedades, como cristalográficas,

térmicas, moleculares e morfológicas e a interface das mesmas permite uma avaliação ainda mais detalhada. A caracterização das propriedades de processabilidade é um item à parte e está fora do escopo deste trabalho, mas devem ser consideradas com a mesma atenção pelos pesquisadores envolvidos no desenvolvimento de medicamentos.

Referências Bibliográficas

¹ Haleblan, J.; Mccrone, W. Pharmaceutical applications of polymorphism. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1969**, *58*, 911. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

² Brittain, H. G. *Polymorphism in pharmaceutical solids*, Marcel Dekker: New York, 1999.

³ Brittain, H. G. Effects of mechanical processing on phase composition. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2002**, *91*, 1573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁴ Rodríguez-Spong, B. Price, C. P. Jayasankar, A. Matzger, A. J. Rodríguez-Hornedo, N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: A supramolecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2004**, *56*, 241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁵ Hilfiker, R. *Polymorphism in the pharmaceutical industry*, Wiley-VHC: Weinheim, 2006. [[CrossRef](#)]

⁶ Nangia, A. Conformational Polymorphism in Organic Crystals. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*, 595. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁷ Antonio, S. G.; Benini, F. R.; Ferreira, F. F.; Rosa, P. C. P.; Paiva-Santos, C. O. Quantitative phase analyses through the rietveld method with X-ray powder diffraction data of heat-treated carbamazepine form III. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2011**, *100*, 2658. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁸ Riekes, M. K.; Pereira, R. N.; Rauber, G. S.; Cuffini, S. L.; Campos, C. E. M.; Silva, M. A. S.; Stulzer, H. K. Polymorphism in nimodipine raw materials: Development and validation of a quantitative method through differential scanning calorimetry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2012**, *70*, 188. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁹ Ayala, A. P.; Caetano, M. W. C.; Honorato, S. B.; Filho, J. M.; Siesler, H. W.; Faudone, S. N.; Cuffini, S. L.; Martins, F. T.; Silva, C. C. P.; Ellena, J. Conformational polymorphism of the antidiabetic drug chlorpropamide. *Journal of Raman Spectroscopy* **2012**, *43*, 263. [[CrossRef](#)]

¹⁰ Bonfilio, R.; Pires, S. A.; Ferreira, L. M. B.; Almeida, A. E.; Doriguetto, A. C.; Araújo, M. B.; Salgado, H. R. N. A discriminating dissolution method for glimepiride polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2012**, *101*, 794. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹¹ Srivastava, A.; Joshi, B. D.; Tandon, P.; Ayala, A. P.; Bansal, A. K.; Grillo, D. Study of polymorphism in imatinib mesylate: A quantum chemical approach using electronic and vibrational spectra. *Spectrochimica Acta, Part A* **2013**, *103*, 325. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹² Prado, L. D.; Rocha, H. V. A. R.; Resende, J. A. L. C. R., Ferreira, G. B.; Teixeira, A. M. R. F. T. An insight into carvedilol solid forms: effect of supramolecular interactions on the dissolution profiles. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 3168. [[CrossRef](#)]

¹³ Araujo, G. L. B; Pitaluga Jr, A.; Antonio, S. G.; Santos, C. O. P.; Matos, J. R. Polimorfismo na produção de medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* **2012**, *33*, 27. [[Link](#)]

¹⁴ Cullity, B. D.; *Elements of X-Ray Diffraction*, 2a. ed., Addison-Wesley: Massachusetts, 1978.

¹⁵ Datta, S.; Grant, D. J. W. Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering. *Nature Reviews Drug Discovery* **2004**, *3*, 42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁶ Leuner, C.; Dressman, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2000**, *50*, 47. [[CrossRef](#)]

¹⁷ Kaushal, A.M.; Gupta, P.; Bansal, A. K. Amorphous Drug Delivery Systems: Molecular Aspects, Design, and Performance. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* **2004**, *21*, 133. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁸ Van den Mooter, G. The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution

- rate. *Drug Discovery Today Technology* **2012**, *9*, e79. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁹ Shah, N.; Iyer, R. M.; Mair, H. -J.; Choi, D. S.; Tian, H.; Diodone, R.; Fähnrich, K.; Pabst-Ravot, A.; Tang, K.; Scheubel, E.; Grippo, J. F.; Moreira, S. A.; Go, Z.; Mouskountakis, J.; Louie, T.; Ibrahim, P.N.; Sandhu, H.; Rubia, L.; Chokshi, H.; Singhal, D.; Malick, W. Improved human bioavailability of vemurafenib, a practically insoluble drug, using an amorphous polymer-stabilized solid dispersion prepared by a solvent-controlled coprecipitation process. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2013**, *102*, 967. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁰ Choi, Y. K.; Poudel, B. K.; Marasini, N.; Yang, K. Y.; Kim, J. W.; Kim, J. O.; Choi, H. -G.; Yong, C. S. Enhanced solubility and oral bioavailability of itraconazole by combining membrane emulsification and spray drying technique. *International Journal of Pharmaceutics* **2012**, *434*, 264. [CrossRef] [PubMed]
- ²¹ Shete, G.; Puri, V.; Kumar, L.; Bansal, A. K. Solid State Characterization of Commercial Crystalline and Amorphous Atorvastatin Calcium Samples. *AAPS PharmSciTech* **2010**, *11*, 598. [CrossRef] [PubMed]
- ²² Greco, K.; Bogner, R. Crystallization of Amorphous Indomethacin during Dissolution: Effect of Processing and Annealing. *Molecular Pharmaceutics* **2010**, *7*, 1406. [CrossRef] [PubMed]
- ²³ Price, R.; Young, P. M. On the physical transformations of processed pharmaceutical solids. *Micron* **2005**, *36*, 519. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁴ Schmidt, A. G.; Wartewig, S.; Picker, K. M. Polyethylene oxides: protection potential against polymorphic transitions of drugs? *Journal of Raman Spectroscopy* **2004**, *35*, 360. [CrossRef]
- ²⁵ Ambike, A. A.; Mahadik, K. R.; Paradkar, A. Stability study of amorphous valdecoxib. *International Journal of Pharmaceutics* **2004**, *282*, 151. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁶ Morris, K. R. Griesser, U. J. Eckhardt, C. J. Stowell, J. G. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, *48*, 91. [CrossRef]
- ²⁷ Zhang, G. G. Z. Law, D. Schmitt, E. A. Qiu, Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2004**, *56*, 371. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁸ Yu, L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, *48*, 27. [CrossRef]
- ²⁹ Cartwright, J. H. E.; Checa, A. G.; Gale, J. D.; Gebauer, D.; Sainz-Díaz, C. I. Calcium Carbonate Polyamorphism and Its Role in Biomineralization: How Many Amorphous Calcium Carbonates Are There? *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 11960. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁰ Hancock, B. C.; Shalae, E.Y.; Shamblin, S. L. Polyamorphism: a pharmaceutical science perspective. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2002**, *54*, 1151. [CrossRef] [PubMed]
- ³¹ Angell, C. A.; Poole, P. H.; Shao, J. Glass-forming liquids, anomalous liquids, and polyamorphism in liquids and biopolymers. *Il Nuovo Cimento* **1994**, *16D*, 993. [CrossRef]
- ³² McMillan, P. F.; Wilson, M.; Daisenberger, D.; Machon, D. A density-driven phase transition between semiconducting and metallic polyamorphs of silicon. *Nature* **2005**, *4*, 680. [CrossRef] [PubMed]
- ³³ Hagrman, P. J.; Hagrman, D.; Zubieta, J. Organic-inorganic hybrid materials: from "Simple" coordination polymers to organodiamine-templated molybdenum oxides. *Angewandte Chemie International Edition* **1999**, *38*, 2638. [CrossRef]
- ³⁴ Liu, P. Polymer modified clay minerals: A review. *Applied Clay Science* **2007**, *38*, 64. [CrossRef]
- ³⁵ Flory, P. J. Molecular morphology in semicrystalline polymers. *Nature* **1978**, *272*, 226. [CrossRef]
- ³⁶ Edge, S.; Steele, D. F.; Chen, A.; Tobby, M. J.; Staniforth, J. N. The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose.

International Journal of Pharmaceutics **2000**, *200*, 67. [CrossRef]

³⁷ Strick, T. R.; Dessinges, M. N.; Charvin, G.; Dekker, N. H.; Allemand, J. F.; Bensimon, D.; Croquette, V. Stretching of macromolecules and proteins. *Reports on Progress in Physics* **2003**, *66*, 1. [CrossRef]

³⁸ Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T. N.; Weissig, H.; Shindyalov, I. N.; Bourne, P. E. The Protein Data Bank. *Nucleic Acid Research* **2000**, *28*, 235. [CrossRef] [PubMed]

³⁹ Niemeyer, C. M. Nanoparticles, Proteins, and Nucleic Acids: Biotechnology Meets Materials Science. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40*, 4128. [CrossRef]

⁴⁰ Food and Drug Administration, *Guidance for Industry: ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism: Chemistry, Manufacturing and Controls Information*, 2007. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072866.pdf>>. Acesso em: 01 abril 2014.

⁴¹ International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Drugs for Human Use; *Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A*, 1999. Disponível em: <<http://www.ikev.org/haber/stabilite/kitap/40%201.12%20%20Stability%20Workshop%20ICH%20Q6A%20C%20.pdf>>. Acesso em: 25 abril 2014.

⁴² Giron, D. Investigations of Polymorphism and Pseudo-polymorphism in Pharmaceuticals by Combined Thermoanalytical Techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2001**, *64*, 37. [CrossRef]

⁴³ Sohn, Y. T.; Kim, S. H. Polymorphism and pseudopolymorphism of acyclovir. *Archives of Pharmacal Research* **2008**, *31*, 231. [CrossRef] [PubMed]

⁴⁴ Janaswamy, S.; Chandrasekaran, R. Sodium L-Carrageenan: A Paradigm of Polymorphism and Pseudopolymorphism. *Macromolecules* **2006**, *39*, 3345. [CrossRef]

⁴⁵ Lu, J.; Li, Z.; Wang, J. *Latin American Journal of Pharmacy* **2012**, *31*, 292. [Link]

⁴⁶ Seddon, K. R. Pseudopolymorphism of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs): A Case Study of L-Phenylalanine. *Crystal Growth & Design* **2004**, *4*, 1087. [CrossRef]

⁴⁷ Bernstein, J. Cultivating crystal forms. *Chemical Communications* **2005**, *40*, 5007. [CrossRef] [PubMed]

⁴⁸ Desiraju, G. R. Counterpoint: What's in a Name? *Crystal Growth & Design* **2004**, *4*, 1089. [CrossRef]

⁴⁹ Heng, J. Y. Y.; Williams, D. R. Research Article Previous Article Next Article Table of Contents Wettability of Paracetamol Polymorphic Forms I and II. *Langmuir* **2006**, *22*, 6905. [CrossRef] [PubMed]

⁵⁰ Griesser, U. J. Em *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*; Hilfiker, R.; Wiley-VCH: Weinheim, 2006.

⁵¹ Van Tonder, E. C.; Mahlatji, M. D.; Malan, S. F.; Liebenberg, W.; Caira, M. R.; Song, M.; de Villiers, M. M. Preparation and physicochemical characterization of 5 niclosamide solvates and 1 hemisolvate. *AAPS PharmSciTech*. **2004**, *5*, E12. [CrossRef] [PubMed]

⁵² Kobayashi, Y.; Ito, S.; Itai, S.; Yamamoto, K. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dehydrate. *International Journal of Pharmaceutics* **2000**, *193*, 137. [CrossRef]

⁵³ Stahl, P. H.; Sutter, B. Em *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*; Hilfiker, R.; Wiley-VCH: Weinheim, 2006.

⁵⁴ Lu, J.; Rohani, S. Polymorphism and Crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). *Current Medicinal Chemistry* **2009**, *16*, 884. [CrossRef] [PubMed]

⁵⁵ Shan, N. Zaworotko, M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Discovery Today* **2008**, *13*, 440. [CrossRef] [PubMed]

⁵⁶ Rodríguez-Hornedo, N.; Nehm, S. J.; Jayasankar, A. Em *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3a. ed.;

- Swarbrick, J., eds.; Informa Health Care: New York, 2006.
- ⁵⁷ Chen, J.; Sarma, B.; Evans, J. M. B.; Myerson, A. S. Pharmaceutical Crystallization. *Crystal Growth & Design* **2011**, *11*, 887. [CrossRef]
- ⁵⁸ Brittain, H. G. Cocrystal Systems of Pharmaceutical Interest: 2010. *Crystal Growth & Design* **2012**, *12*, 1046. [CrossRef]
- ⁵⁹ Qiao, N.; Li, M.; Schindwein, W.; Malek, N.; Davies, A.; Trappitt, G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, *419*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁰ Vishweshwar, P. McMahon, J. A. Bis, J. A. Zaworotko, M. J. Pharmaceutical co-crystals. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2006**, *95*, 499. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶¹ Food and Drug Administration, *Guidance for Industry: Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals*, 2013. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM281764.pdf>>. Acesso em: 20 agosto 2014.
- ⁶² Taylor, N., *FDA guidance on API-excipient co-crystals unnecessary*. Disponível em: <<http://www.in-pharmatechnologist.com/Ingredients/FDA-guidance-on-API-excipient-co-crystals-unnecessary-Amgen>>. Acesso em: 14 fevereiro 2014.
- ⁶³ Meyer, M. C.; Stranughn, A. B.; Jarvi, E. J.; Wood, G. C.; Pelsor, F. R.; Shah, V. P. The bioequivalence of carbamazepine tablets with a history of clinical failures. *Pharmaceutical Research* **1992**, *9*, 1612. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁴ Liebenberg, W.; Dekker, T. G.; Lötter, A. P.; de Villiers, M. M. Identification of the mebendazole polymorphic form present in raw materials and tablets available in South Africa. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1998**, *24*, 485. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁵ Bos, K. Disponível em <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/ucm086029.pdf>. Acessado em 10 de dezembro de 2013.
- ⁶⁶ Thompson, C. A. Disponível em <<http://www.ashp.org/menu/News/PharmacyNews/NewsArticle.aspx?id=3368>>. Acesso em 10 de dezembro de 2013.
- ⁶⁷ Gunther, S.; Young, D. Disponível em <<http://www.parkmedical.net/avaliderecall>>. Acessado em 2 de dezembro de 2013.
- ⁶⁸ FDA. Disponível em <http://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm349976.htm>. Acessado em 10 de dezembro de 2013.
- ⁶⁹ Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos. *Glossário de Definições Legais*. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossario/glossario_b.htm>; Acesso em: 10 abril 2014.
- ⁷⁰ Aulton, M. E.; *Delineamento de Formas Farmacêuticas*, 2a. ed., Artemed: Porto Alegre, 2005.
- ⁷¹ Brown, C. K.; Chokshi, H. P.; Nickerson, B.; Reed, R. A.; Rohrs, B. R.; Shah, P. A. Acceptable analytical practices for dissolution testing of poorly soluble compounds. *Pharmaceutical Technology* **2004**, *12*, 56. [Link]
- ⁷² Martínez, P. B.; Navarro, M. G. Em *Tecnología Farmacéutica Vol I: Aspectos Fundamentales de los Sistemas Farmacéuticos y Operaciones Básicas*; Vila Jato, J. L.; Síntesis: Madrid, 2001.
- ⁷³ Noyes, A. A.; Whitney, W. R. The rate of solution of solid substances in their own solutions. *Journal of American Chemical Society* **1897**, *19*, 930. [CrossRef]
- ⁷⁴ Letellier, P.; Mayaffre, A.; Turmine, M. Solubility of nanoparticles: nonextensive thermodynamics approach. *Journal of Physics: Condensed Matter* **2007**, *19*, 1. [CrossRef]
- ⁷⁵ Müller, R. H.; Peters, K. Nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs: I. Preparation by a size-reduction technique. *International Journal of Pharmaceutics* **1998**, *160*, 229. [CrossRef]
- ⁷⁶ Tang, R.; Orme, C. A.; Nancollas, G. H. Dissolution of Crystallites: Surface Energetic Control and Size Effects. *ChemPhysChem* **2004**, *17*, 688. [CrossRef] [PubMed]

- ⁷⁷ Borm, P.; Klaessig, F. C.; Landry, T. D.; Moudgil, B.; Pauluhn, J.; Thomas, K.; Trottier, R.; Wood, S. Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part V: Role of Dissolution in Biological Fate and Effects of Nanoscale Particles. *Toxicological Sciences* **2005**, *90*, 23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁸ Amidon, G. L.; Lennernas, H.; Shah, V. P.; Crison, J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research* **1995**, *12*, 413. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁹ Lennernas, H.; Abrahamsson, B. The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2005**, *57*, 273. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁰ ⁸⁰ Ansel, H. C.; Popovich, N. G.; Allen, Jr. L. V.; *Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistema de Liberação de Fármacos*, 6a ed., Premier: São Paulo, 2000.
- ⁸¹ ⁸¹ Singhal, D. Curatolo, W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2004**, *56*, 335. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸² ⁸² Lindenberg, M.; Kopp, S.; Dressman, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2004**, *58*, 265. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸³ ⁸³ Chemburkar, S. R.; Bauer, J.; Deming, K.; Spiwek, H.; Patel, K.; Morris, J.; Henry, R.; Spanton, S.; Dziki, W.; Porter, W.; Quick, J.; Bauer, P.; Donaubauer, J.; Narayanan, B. A.; Soldani, M.; Riley, D.; McFarland, K. Dealing with the Impact of Ritonavir Polymorphs on the Late Stages of Bulk Drug Process Development.. *Organic Process Research & Development* **2000**, *4*, 413. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁴ ⁸⁴ Halebian, J. K. Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1975**, *64*, 1269. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁵ Raw, A. S.; Furness, M. S.; Gill, D. S.; Adams, R. C.; Holcombe, F. O. Jr.; Yu, L. X. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). *Advanced Drug Delivery Reviews* **2004**, *56*, 397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁶ Kortejärvi, H.; Yliperttula, M.; Dressman, J. B.; Junginger, H. E.; Midha, K. K.; Shah, V. P.; Barends, D. M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ranitidine hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2005**, *94*, 1617. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁷ Madan, T.; Kakkar, A. P. Preparation and Characterization of Ranitidine-HCl Crystals. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1994**, *20*, 1571. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁸ Shen, J.; Lee, D.; Mckeag, R. G. Bioequivalence of two forms of ranitidine. *New Zealand Pharmacy* **1995**, *15*, 24.
- ⁸⁹ BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 02 de março de 2007.
- ⁹⁰ Snider, D. A. Addicks, W. Owens, W. Polymorphism in generic drug product development. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2004**, *56*, 391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹¹ Castro, R. R; *Dissertação de Mestrado*, Farmanguinhos/Fiocruz, 2012.
- ⁹² Aulton, M. E. *Aulton's Pharmaceutics. The Design and Manufacture of Medicines*. 3a ed., Churchill Livingstone: Edingburgh, 2007.
- ⁹³ Ranodolph, A.; *Theory of Particulate Processes: Analysis and Techniques of Continuous Crystallization*, 2a ed., Academic Press: California, 2012.
- ⁹⁴ Rudolph, P.; *Handbook of Crystal Growth: Bulk Crystal Growth*, 2a ed., Elsevier: Waltham, 2015.
- ⁹⁵ Pfefer, G.; Boistelle, R. Control of Molecular Crystals Morphology. *Chemical Engineering Research and Design* **1996**, *74*, 744.
- ⁹⁶ Lewis, A.; Seckler, M.; Kramer, H.; Van Rosmalen, G.; *Industrial Crystallization: Fundamentals and Applications*. Cambridge University Press: Cambridge, 2015.

- ⁹⁷ Tiwary, A. K. Modification of Crystal Habit and Its Role in Dosage Form Performance. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2001**, *27*, 699. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁸ Rasenack, N.; Müller, B. W. Crystal habit and tableting behavior. *International Journal of Pharmaceutics* **2002**, *244*, 45. [CrossRef]
- ⁹⁹ Chawla, G. Gupta, P. Thilagavathi, R. Chakraborti, A. K. Bansal, A. K. Characterization of solid-state forms of celecoxib. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2003**, *20*, 305. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁰⁰ Sun, C.; Grant, D. J. W. Influence of Crystal Structure on the Tableting Properties of Sulfamerazine Polymorphs. *Pharmaceutical Research* **2001**, *18*, 274. [CrossRef]
- ¹⁰¹ Joiris, E.; Di Martino, P.; Berneron, C.; Guyot-Hermann, A. M.; Guyot, J. C. Compression Behavior of Orthorhombic Paracetamol. *Pharmaceutical Research* **1998**, *15*, 1122. [CrossRef]
- ¹⁰² Delmas, T.; Shah, U. V.; Roberts, M. M.; Williams, D. R.; Heng, J. Y. Y. Crystallisation of the orthorhombic form of acetaminophen: Combined effect of surface topography and chemistry. *Powder Technology* **2013**, *236*, 24. [CrossRef]
- ¹⁰³ Łuczaka, A.; Jalloob, L. J.; Daveb, R. N.; Iqbal, Z. Polymorph stabilization in processed acetaminophen powders. *Powder Technology* **2013**, *236*, 52. [CrossRef]
- ¹⁰⁴ Khomane, K. S.; More, P. K.; Raghavendra, G.; Bansal, A. K. Molecular Understanding of the Compaction Behavior of Indomethacin Polymorphs. *Molecular Pharmaceutics* **2013**, *10*, 631. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁰⁵ Feth, M. P.; Heyse, W.; Baumgartner, B.; Nagel, N.; Tappertzhofen, C.; Olpp, T.; Jurascheck, J.; Ulrich, J.; Helmdach, L.; Petzoldt, C. From laboratory to pilot plant: the solid-state process development of a highly potent cathepsin S/K inhibitor. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2013**, *83*, 436. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁰⁶ Tong, H. H.; Chow, A. S.; Chan, H. M.; Chow, A. H. Wan, Y. K.; Williams, I. D.; Shek, F. L.; Chan, C. K. Process-induced phase transformation of berberine chloride hydrates. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2010**, *99*, 1942. [PubMed]
- ¹⁰⁷ Lin, S. Y. Grinding and compression processes affecting the solid-state transition of famotidine polymorphs. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2007**, *2*, 211. [Link]
- ¹⁰⁸ Zimper, U.; Aaltonen, J.; McGoverin, C. M.; Gordon, K. C.; Krauel-Goellner, K.; Rades, T. Quantification of process induced disorder in milled samples using different analytical techniques. *Pharmaceutics* **2010**, *2*, 30. [CrossRef]
- ¹⁰⁹ Otsuka, M.; Hasegawa, H.; Matsuda, Y. Effect of polymorphic transformation during the extrusion-granulation process on the pharmaceutical properties of carbamazepine granules. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* **1997**, *45*, 894. [CrossRef]
- ¹¹⁰ Mirza, S.; Heinämäki, J.; Miroshnyk, I.; Rantanen, J.; Christiansen, L.; Karjalainen, M.; Yliruusi, J. Understanding processing-induced phase transformations in erythromycin-PEG 6000 solid dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2006**, *95*, 1723. [CrossRef] [PubMed]
- ¹¹¹ Bernstein, J. *Polymorphism in molecular crystals*. Oxford University Press: New York, 2002.
- ¹¹² Matsuda, Y.; Akazawa, R.; Teraoka, R.; Otsuka, M. Pharmaceutical Evaluation of Carbamazepine Modifications: Comparative Study for Photostability of Carbamazepine Polymorphs by using Fourier-transformed Reflection-absorption Infrared Spectroscopy and Colorimetric Measurement. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1993**, *46*, 162. [CrossRef]
- ¹¹³ Stampa, D. C. A.; Bosch, L. J.; Molins, G. E.; Onrubia, M. M. Paroxetine maleate polymorph and pharmaceutical compositions containing it, PCT Patent WO 00/ 01693, 2000.
- ¹¹⁴ Chen, X.; Morris, K. R.; Griesser, U. J.; Byrn, S. R.; Stowell, J. G. Reactivity Differences of Indomethacin Solid Forms with Ammonia Gas. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 15012. [CrossRef] [PubMed]
- ¹¹⁵ Munshi, M. V.; *Tese de Doutorado*, University of Michigan, 1973.

- ¹¹⁶ De Villiers, M. M.; van der Watt, J. G.; Lotter, A. P. Kinetic study of the solid-state photolytic degradation of two polymorphic forms of furosemide. *International Journal of Pharmaceutics* **1992**, *88*, 275. [[CrossRef](#)]
- ¹¹⁷ Eyjolfsson, R. Enalapril maleate polymorphs: instability of form II in a tablet formulation. *Pharmazie* **2002**, *57*, 347. [[PubMed](#)]
- ¹¹⁸ Morissette, 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* **2004**, *56*, 275. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹⁹ Blagden, N.; Davey, R. J.; Lieberman, H. F.; Williams, L.; Payne, R.; Roberts, R.; Rowe, R.; Docherty, R. Crystal chemistry and solvent effects in polymorphic systems. Sulfathiazole. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions* **1998**, *94*, 1035. [[Link](#)]
- ¹²⁰ Parmar, M.M.; Khan, O.; Seton, L.; Ford, J. L. Polymorph selection with morphology control using solvents. *Crystal Growth & Design* **2007**, *7*, 1635. [[CrossRef](#)]
- ¹²¹ Burger, A.; Dialer, R. D. New Study Results on the Polymorphism of Sulfathiazol. *Pharmaceutica Acta Helveticae* **1983**, *58*, 72.
- ¹²² Chen, W. M.; Zeng, L. M.; Yu, K. B.; Xu, J. H. Synthesis and Crystal Structure of Carvedilol. *Jiegou Huaxue* **1998**, *17*, 325.
- ¹²³ Prado, L. D.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 2012.
- ¹²⁴ Davey, R. J.; Allen, K.; Blagden, N.; Cross, W. I.; Quayle, H. F.; Quayle, M. J.; Righini, S.; Seton, L.; Tiddy, G. J. T. Crystal engineering – nucleation, the key step. *CrystEngComm* **2002**, *4*, 257. [[CrossRef](#)]
- ¹²⁵ Leiserowitz, L. To monitor and control nucleation of molecular crystals. *Abstracts American Chemical Society* **2002**, *223*, 1.
- ¹²⁶ Dunitz, J. D. Are crystal structures predictable? *Chemical Communications* **2003**, 545. [[CrossRef](#)]
- ¹²⁷ Kitamura, M. Controlling factor of polymorphism in crystallization process. *Journal of Crystal Growth* **2002**, *237*, 2205. [[CrossRef](#)]
- ¹²⁸ Kitamura, M. Polymorphism in the crystallization of L-glutamic acid. *J. Crystal Growth* **1989**, *96*, 541. [[CrossRef](#)]
- ¹²⁹ Dirksen, J. A.; Ring, T. A. Fundamentals of crystallization: Kinetic effects on particle size distributions and morphology. *Chemical Engineering Science* **1991**, *46*, 2389. [[CrossRef](#)]
- ¹³⁰ Sugano, K.; *Biopharmaceutical modeling and Simulations*, 2012. John Wiley & Sons: New Jersey. [[CrossRef](#)]
- ¹³¹ Ulrich, J.; Strege, C. Some aspects of the importance of metastable zone width and nucleation in industrial crystallizers. *Journal of Crystal Growth* **2002**, *237*, 2130. [[CrossRef](#)]
- ¹³² Myerson, A. S. *Handbook of Industrial Crystallization*, 2a. ed., Woburn: Butterworth-Heinemann, 2002.
- ¹³³ Barret, P.; Glennon, B. Characterizing the metastable zone width and solubility curve using Lasentec FBRM and PVM. *Trans IChemE* **2002**, *80*, 799. [[CrossRef](#)]
- ¹³⁴ Mersmann, A.; Bartosch, K. How to predict the metastable zone width. *Journal of Crystal Growth* **1998**, *183*, 240. [[CrossRef](#)]
- ¹³⁵ Kubota, N. A new interpretation of metastable zone widths measured for unseeded solutions A new interpretation of metastable zone widths measured for unseeded solutions. *Journal of Crystal Growth* **2008**, *310*, 629. [[CrossRef](#)]
- ¹³⁶ Lee, A. Y.; Erdemir, D.; Myerson, A. S. Crystal Polymorphism in Chemical Process Development. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering* **2011**, *2*, 259. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³⁷ Rucroft, G.; Hipkiss, D.; Ly, T.; Maxted, N.; Cains, P.W. Sonocrystallization: the use of ultrasound for improved industrial crystallization. Sonocrystallization: The Use of Ultrasound for Improved Industrial Crystallization. *Organic Process Research & Development* **2005**, *9*, 923. [[CrossRef](#)]
- ¹³⁸ Shekunov, B.; Bristow, S.; Chow, A.; Cranswick, L.; Grant, D.; York, P. Formation of Composite Crystals by Precipitation in Supercritical CO₂. Formation of composite crystals by precipitation in supercritical CO₂. *Crystal Growth & Design* **2003**, *3*, 603. [[CrossRef](#)]

- ¹³⁹ Zaccaro, J.; Matic, J.; Myerson, A. S.; Garetz, B. A. Nonphotochemical, laser-induced nucleation of supersaturated aqueous glycine produces unexpected gamma-polymorph. *Crystal Growth & Design* **2001**, *1*, 5. [CrossRef]
- ¹⁴⁰ Hilden, J. L.; Reyes, C. E.; Kelm, M. J.; Tan, J. S.; Stowell, J. G.; Morris, K. R. Capillary precipitation of a highly polymorphic organic compound. *Crystal Growth & Design* **2003**, *3*, 921. [CrossRef]
- ¹⁴¹ Myerson, A. S. *Crystallization Technology Handbook*. Marcel Dekker: New York, 1985.
- ¹⁴² Sangwal, K. *Additives and Crystallization Processes: From Fundamentals to Applications*. John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, 2007
- ¹⁴³ Yu, L.; Reutzel, S. M.; Stephenson, G. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. *Pharmaceutical Science & Technology Today* **1998**, *1*, 118. [CrossRef]
- ¹⁴⁴ Chieng, N.; Rades, T.; Asltonen, J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2011**, *55*, 618. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁴⁵ Albers, A. P. F.; Melchiades, F. G.; Machado, R. Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X. *Cerâmica* **2002**, *48*, 34. [CrossRef]
- ¹⁴⁶ Pitaluga, A.; Prado, L. D.; Seiceira, R.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V. Further study of (\pm)-mefloquinium chloride solvates. Crystal structures of the hemihydrate and monohydrate of (\pm)-mefloquinium chloride, from data collected at 120 K. *International Journal of Pharmaceutics* **2010**, *398*, 50. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁴⁷ Kiss, A.; Répási, J.; Salamon, Z.; Novák, C.; Pokol, G.; Tomor, K. Solid state investigation of mefloquine hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **1994**, *12*, 889. [CrossRef]
- ¹⁴⁸ The United States Pharmacopoeia. 34a. ed. United States Pharmacopoeial Convention: Rockville, 2011.
- ¹⁴⁹ Clas, S. D.; Dalton, C. R.; Hancock, B. C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. *Pharmaceutical Science & Technology Today* **1999**, *2*, 311. [CrossRef]
- ¹⁵⁰ Ionashiro, M. A.; Giolito, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. *Cerâmica* **1980**, *26*, 17.
- ¹⁵¹ Giron, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates. *Thermochim. Acta* **1995**, *248*, 1. [CrossRef]
- ¹⁵² Detoisien, C.; Arnoux, M.; Taulellec, P.; Colson, D.; Kleinb, J.; Veessler, S. Thermal analysis: A further step in characterizing solid forms obtained by screening crystallization of an API. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, *403*, 29. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵³ Oliveira, M. A.; Yoshida, M. I.; Gomes, E. C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Química Nova* **2011**, *34*, 1224. [CrossRef]
- ¹⁵⁴ Song, J. S.; Sohn, Y. T. Crystal forms of naproxen. *Archives of Pharmacal Research* **2011**, *34*, 87. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵⁵ Bauer, J.; Spanton, S.; Henry, R.; Quick, J.; Dziki, W.; Porter, W.; Morris, J. Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism. *Pharmaceutical Research* **2001**, *18*, 859. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵⁶ Wartewig, S.; Neubert, R. H. H. Pharmaceutical applications of Mid-IR and Raman spectroscopy. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2005**, *57*, 1144. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵⁷ Farmacopeia Brasileira, 5a. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.
- ¹⁵⁸ Skrdla, P. J.; Antonucci, V.; Crocker, L. S.; Wenslow, R. M.; Wright, L.; Zhou, G. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2001**, *25*, 731. [CrossRef]
- ¹⁵⁹ Kumar, S.; Chawla, G.; Sobhia, M. E.; Bansal, A. K. *Pharmazie* **2008**, *63*, 136. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶⁰ Fifield, F. W.; Kealey, D.; *Principles and Practices of Analytical Chemistry*, 4a. ed., Chapman & Hall: Glasgow, 1995.
- ¹⁶¹ Aguiar, M. R. M. P.; Gemal, A. L.; San Gil, R. A. S. Caracterização de polimorfismo em fármacos por ressonância magnética nuclear

- no estado sólido. *Química. Nova* **1999**, *22*, 553. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶² Raghavan, K.; Dwivedi, A.; Campbell, G. C. Jr.; Johnston, E.; Levorse, D.; McCauley, J.; Hussain, M. A Spectroscopic Investigation of Losartan Polymorphs. *Pharmaceutical Research* **1993**, *10*, 900. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶³ Doherty, C. York, P. Fresemide crystal forms: solid state and physicochemical analyses. *International Journal of Pharmaceutical Sciences* **1988**, *47*, 141. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶⁴ Sousa, E. G. R. *Dissertação de Mestrado*. Instituto de Tecnologia de Fármacos - FIOCRUZ, Brasil, 2012.
- ¹⁶⁵ Szelagiewicz, M.; Marcolli, C.; Cianferani, S.; Hard, A. P.; Vit, A.; Burkhard, A.; von Raumer, M.; Hofmeier, U. C.; Zilian, A.; Francotte, E.; Schenker, R. In Situ Characterization of Polymorphic Forms: The Potential of Raman Techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **1999**, *57*, 23. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶⁶ Lin, S. Y. Isolation and solid-state characteristics of a new crystal form of indomethacin. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1992**, *81*, 572. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶⁷ Dressman, J. B.; Amidon, G. L.; Reppas, C.; Shah, V. P. Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms. *Pharmaceutical Research* **1998**, *15*, 11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶⁸ Ford, J. L.; Rajabi-Siahboomi, A. R. Em *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2a ed.; Swarbrick, J., eds.; Marcel Dekker: New York, 2002.
- ¹⁶⁹ Washington, C. Drug release from microdisperse systems: a critical review. *International Journal of Pharmaceutics* **1990**, *58*, 1. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷⁰ Azarmi, S.; Roa, W.; Lobenberg, R. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics* **2007**, *328*, 12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷¹ Costa, M.; Seiceira, R.; Rodrigues, C.; Hoffmeister, C.; Cabral, L.; Rocha, H. Efavirenz dissolution enhancement I: co-micronization. Efavirenz Dissolution Enhancement I: Co-Micronization. *Pharmaceutics* **2013**, *5*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷² Andrioli, A.; Prado, L. D.; da Costa, M. A.; Rocha, H. V. A. Caracterização do insumo ibuprofeno e a correlação com propriedades de dissolução e processamento. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* **2014**, *35*, 401. [[Link](#)]
- ¹⁷³ Dennis, A. B.; Farr, S. J.; Kellaway, I. W.; Davidson, R. In vivo evaluation of rapid release and sustained release Gelucire capsule formulations. *International Journal of Pharmaceutics* **1990**, *65*, 85. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷⁴ Vogt, M.; Kunath, K.; Dressman, J. B. Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization, cogrinding and spray-drying: Comparison with commercial preparations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2008**, *68*, 283. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷⁵ Yu, L. X.; Carlin, A. S.; Amidon, G. L.; Hussain, A. S. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. *International Journal of Pharmaceutics* **2004**, *270*, 221. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷⁶ Grant, D. J. W.; Brittain, H. G. Em *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*; Brittain H. G., eds.; Marcel Dekker: New York, 1995.
- ¹⁷⁷ Sehic, S.; Betz, G.; Hadzidedic, S.; El-Arini, S. K.; Leuenberger, H. Investigation of intrinsic dissolution behavior of different carbamazepine samples. *International Journal of Pharmaceutics* **2010**, *386*, 77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷⁸ Buckton, G. Em *Delineamento de Formas Farmacêuticas*. 2a ed.; Aulton, M. E. Artemed: Porto Alegre, 2005.