

## ESTUDO DE POLIMORFOS E COCRISTAIS NO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

*Laryssa Mirelle da Silva<sup>1</sup>; Cristina Kelly Toscano Gaião<sup>2</sup>; Danielle Gomes de Oliveira<sup>3</sup>; Davidson Marrony Santos Wanderley<sup>4</sup>; Demis Ferreira de Melo<sup>5</sup>; Wesley Castro da Silva<sup>6</sup>; Lidiane Pinto Correia<sup>7</sup>; Rosemary Sousa Cunha Lima<sup>8</sup>*

### RESUMO

A eficácia terapêutica dos fármacos administrados por via oral sólida está relacionada com seu arranjo cristalino, o qual reflete em taxas de dissolução e biodisponibilidade diferentes. A solubilidade dos medicamentos é influenciada pelo polimorfismo e cocristalização, sendo apontada como um dos principais desafios da indústria na fabricação de novos fármacos ou mesmo de fármacos equivalentes. Frente estes temas, essa pesquisa teve por objetivo realizar uma busca ativa de informações nas bases CAPES, LILACS, MEDLINE, PUBMED e SCIELO, publicados em português, inglês e espanhol, entre os anos de 2011 e 2016. Foi verificado que, embora o polimorfismo seja conhecido há séculos, seu contexto se torna ainda mais importante quando se considera a possibilidade da patente de diferentes estados polimorfos. Além disso, recentemente o mesmo ganhou uma nova abordagem da indústria farmacêutica, cuja adaptação em os cocristais garante maior solubilidade dos fármacos e, portanto, aumentam sua biodisponibilidade. Dessa forma, a engenharia de cristais moleculares se apresenta como uma emergente técnica para o aperfeiçoamento das estruturas tridimensionais dos medicamentos, a fim de torná-los mais solúveis e estáveis.

**Palavras-chave:** Polimorfismo. Cocristais. Indústria farmacêutica. Biodisponibilidade.

### POLYMORPHS STUDIES AND CO-CRYSTALS IN DRUG DEVELOPMENT: A LITERATURE REVIEW

### ABSTRACT

The therapeutic efficacy of drugs administered by oral solid is related to their crystalline arrangement, which reflects in different dissolution rates and bioavailability. The solubility of drugs is influenced by polymorphism and co-crystallization, being singled out as one of the industry challenges in the manufacture of new drugs or equivalent drugs. Forward these issues, this research aims to conduct an active search for information in the databases CAPES, LILACS, MEDLINE, PUBMED and SCIELO not making restrictions on dissertations, theses and articles published in portuguese, english and spanish, between the years 2011 and 2016. It was found that although the polymorphism is known for centuries, their context becomes even more important when considering the possibility of different

<sup>1</sup> Graduanda em Farmácia. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB. [lary.msilva@hotmail.com](mailto:lary.msilva@hotmail.com)

<sup>2</sup> Graduanda em Farmácia. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB. [cristiinakelly@hotmail.com](mailto:cristiinakelly@hotmail.com)

<sup>3</sup> Graduanda em Farmácia. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB. [danigomesoliveira@gmail.com](mailto:danigomesoliveira@gmail.com)

<sup>4</sup> Graduando em Farmácia. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB. [davidsonwanderley14@gmail.com](mailto:davidsonwanderley14@gmail.com)

<sup>5</sup> Graduando em Farmácia. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB. [demiscz@gmail.com](mailto:demiscz@gmail.com)

<sup>6</sup> Graduando em Farmácia. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB. [wesleycastros@hotmail.com](mailto:wesleycastros@hotmail.com)

<sup>7</sup> Doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco, Brasil (2015).

Professora da Faculdade Maurício de Nassau - Campina Grande-PB. [li.correia@gmail.com](mailto:li.correia@gmail.com)

<sup>8</sup> Doutorado em Engenharia de Processos pela Universidade Federal de Campina Grande, Brasil (2010).

Professora Titular da Universidade Estadual da Paraíba. [rosysousa1@hotmail.com](mailto:rosysousa1@hotmail.com)

polymorphs patent states. Moreover, recently it has gained a new look of the pharmaceutical industry, whose adaptation of the co-crystals ensures greater solubility of drugs and hence increase bioavailability. Thus, the engineering of molecular crystals appears as an emerging technique for improvement of three-dimensional structures of medicines in order to make them more soluble and stable.

**Keywords:** Polymorphism. Co-crystals. Pharmaceutical industry. Bioavailability.

## 1. INTRODUÇÃO

As preparações sólidas de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) são as formas mais estáveis e econômicas de distribuição de medicamentos, configurando na forma de apresentação mais produzida pela indústria farmacêutica. Os IFAs podem existir numa variedade de formas sólidas distintas, incluindo polimorfos, solvatos, hidratos, sais, cocrystalis e sólidos amorfos (PAULA, 2012).

A eficácia terapêutica de cada IFA administrado por via oral sólida está diretamente relacionada com suas características físico-químicas. Cada forma farmacêutica apresenta propriedades únicas e que podem influenciar grandemente na biodisponibilidade, estabilidade, solubilidade, processo de manufatura, purificação e outras características de desempenho dos fármacos (PRADO; ROCHA, 2015).

Dentre as características dos compostos químicos sólidos, em especial dos fármacos, destaca-se o comportamento polimorfo. De acordo com Salvi (2011), o polimorfismo trata-se da propriedade de um mesmo composto químico no estado sólido se reorganizar em mais de um arranjo cristalino, cujas estruturas são genericamente distintas, porém quimicamente iguais.

O fenômeno do polimorfismo é conhecido há séculos (ARAÚJO et al., 2012); entretanto, uma recentemente técnica tem se mostrado como destaque para melhora da solubilidade em meios aquosos na última década: A cocrystalização. (THAKURIA et al., 2013). A tecnologia farmacêutica tem permitido que fármacos que possuem limitada solubilidade aquosa (Fármacos de Classe II do Sistema Classificação Biofarmacêutica) se tornem mais prevalente na pesquisa de companhias farmacêuticas. Ghadi e colaboradores (2014) citam que os aspectos desafiadores no desenvolvimento de tais fármacos estão associadas a suas baixas solubilidades nos fluidos biológicos e sua insuficiente e inconstante liberação sistêmica e, subsequentemente, submáxima eficácia clínica. Tendo em vista as inferências feitas, esta pesquisa teve por objetivo analisar o que a literatura tem relatado nos últimos anos quanto às implicações do polimorfismo e cocrystalis na produção de medicamentos.

## 2. METODOLOGIA

O estudo fundamentou-se na revisão integrativa de publicações científicas indexadas no CAPES, LILACS, MEDLINE, PUBMED e SCIELO. Utilizou-se como eixo norteador os descritores nos idiomas português, inglês e espanhol, polimorfismo/ polymorphism, cristalização/ crystallization/ cristalización e amorfismo/ amorphousness/ estado amorfo, cocrystal/ co-crystal, cuja técnica para o levantamento dos dados foi adaptada de acordo com a especificidades de cada base. A busca de informações foi realizada pelos colaboradores do trabalho e revisada pela autora, sendo desenvolvida por acesso *online*, dentre os meses de agosto e setembro de 2016, e selecionada baseando-se em critérios de inclusão e exclusão

analisados de acordo com leitura do resumo. Os critérios de inclusão para seleção das publicações foram temáticos e temporais, sendo a busca direcionada para abordagens que envolvessem o polimorfismo na indústria farmacêutica, aplicabilidade da cocristalização e cujas datas de publicações estivessem entre os anos de 2011 e 2016. A exclusão deu-se para estudos publicados antes de 2011, materiais repetidos ou que não atendessem aos critérios de inclusão.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra selecionada para o desenvolvimento deste estudo, após análise dos critérios de inclusão e exclusão, apresenta 17 contribuições científicas, sejam elas artigos, dissertações, teses, entre outros. Dentre os trabalhos analisados, sete (7) foram escritos na língua portuguesa, sete (7) na língua inglesa e três (3) na língua espanhola, como demonstrado na Tabela 1.

**Tabela 1:** Tipos de trabalhos científicos selecionados para o desenvolvimento da pesquisa

Tipo de publicação	Nº de publicações	%	Língua da publicação	Nº de publicações	%
Artigos	13	76,5	Portuguesa	7	41,2
Dissertações	3	16,6	Inglesa	7	41,2
Teses	1	6,9	Espanhola	3	17,6

Fonte: dados da pesquisa

Os fármacos podem estar farmacotecnicamente perfeitos, porém farmacodinamicamente comprometidos. Hoje, diversos estudos já comprovam a existência de polimorfismo nas mais variadas classes de medicamentos, tais como antibióticos, anti-inflamatórios esteroidais e não-esteroidais, diuréticos e ansiolíticos (MIYASAKA, 2011). Coronel, Lino e Balbuena (2013) reforçam que as classes que mais frequentemente apresentam estados polimorfos são os barbitúricos (70%), sulfonamidas (60%) e esteroides (23%).

Os polimorfos apresentam as mesmas propriedades no estado líquido e gasoso, mas se comportam de forma distinta no estado sólido, podendo-se descrevê-los por sua aparência externa ou sua estrutura interna (OÑATE, 2013). As interações entre as moléculas de dois polimorfos não são iguais, pois as diferentes conformações e distribuições intra e intermoleculares, principalmente as ligações de hidrogênio, alteram apresentação do empacotamento dos compostos cristalinos e, conseqüentemente afetam sua reatividade e velocidade de degradação (SALVI, 2011).

A princípio, todos os compostos sólidos apresentam polimorfismo; nesse sentido, os fármacos e excipientes não estão isentos de se cristalizarem em arranjos tridimensionais diferentes. Entretanto, somente uma dessas formas é termodinamicamente estável a uma determinada temperatura e pressão e as formas instáveis se denominam metaestáveis (OLIVEIRA; YOSHIDA, GOMES, 2011).

A correlação entre o polimorfismo e a estabilidade dos medicamentos está relacionada com a capacidade das formas farmacêuticas manterem a integridade físico-química da dose contra contaminação microbológica, garantindo a eficácia e segurança da forma farmacêutica até a sua data de validade. Oñate (2013) destaca que os parâmetros de estabilidade podem ser influenciados por condições de armazenamento ou transporte, por exemplo. Ele ressalta que as interações entre os excipientes, por oxidação, ciclização ou

hidrólises podem acelerar a degradação química das formulações.

Por outro lado, é notória a influência do polimorfismo na biodisponibilidade do fármaco. A velocidade de dissolução e absorção do polimorfo é um fator limitante para a concentração de valores sanguíneos suficientes para obtenção da ação terapêutica desejada. (BONFILIO et al., 2012). Araújo e colaboradores (2012) ressaltam que essa abordagem é uma questão complexa, pois depende não só da solubilidade, mas também de outros fatores, como dose, permeabilidade, metabolização e formulação.

Dessa forma, dependendo do arranjo conformacional do sólido farmacêutico, a atividade desejada e esperada pode ser alterada de acordo com a forma polimórfica apresentada, podendo o fármaco apresentar menor atividade ou, até mesmo, ausência de atividade devido a sua menor solubilidade. Um estudo avaliatório sobre o diclofenaco de sódio, por exemplo, verificou que diferentes estruturas polimórficas desse composto apresentavam efeitos terapêuticos diferentes, sejam benéficos ou prejudiciais. Esse medicamento é conhecido por apresentar efeitos adversos como distúrbios gastrintestinais e no sistema nervoso, onde cada efeito pode está relacionado a um polimorfo diferente (MIYASAKA, 2011).

O polimorfismo se torna ainda mais importante no contexto da indústria farmacêutica quando se considera a possibilidade da patente de estados polimorfos, ao passo que existem direitos de propriedade intelectual sobre as várias formas cristalinas de uma substância (REDONDO et al., 2014).

Polimorfos e pseudopolimorfos já foram o centro muitas questões legais entre companhias inovadoras de medicamentos e fabricação de fármacos genéricos. Pode-se citar, por exemplo, o caso do Glaxo® e Novopharm® frente a patente da ranitidina, antiulcerogênico desenvolvido pela empresa Glaxo® em 1970. Neste conflito, a Novopharm® pretendia descobrir um genérico do antiulcerogênico ranitidina, porém a Glaxo® argumentou que estaria infringindo a patente ainda não expirada. Por fim, os tribunais deram ganho de causa à empresa Novopharm®, argumentando que os polimorfos teriam algumas propriedades físico-químicas diferentes, porém não poderiam ser considerados fármacos independentes, porque ambos eram terapêuticamente equivalentes (OÑATE, 2013).

Segundo Ghadi e colaboradores (2014), mais de 40% das drogas comercializadas atualmente tem baixa solubilidade e 80-90% de candidatos a novos fármacos podem falhar devido a problemas de solubilidade. Brittain (2012) cita que a cocristalização farmacêutica tem emergido como uma nova técnica para melhorar a solubilidade de drogas pouco solúveis em água. Ao melhorar a solubilidade, a taxa de absorção é aumentada e, portanto, a biodisponibilidade do fármaco também é aumentada. A solubilidade do produto cocristalizado é geralmente maior do que a do fármaco puro e, portanto, sua biodisponibilidade também é melhorada em comparação com a droga pura. Quanto à estabilidade e condições de processamento, os cocristais também são mais estáveis (BABU; NANGIA, 2011).

A literatura descreve definições variadas de cocristais. Almeida e colaboradores (2016) os consideram de forma generalizada, definindo-os como materiais cristalinos compostos de dois ou mais componentes. Babu e Nangia (2011) e Ghadi e colaboradores (2014) trata-os como complexos moleculares ligados por pontes de hidrogênio. Enquanto Sekhon (2012) utiliza uma definição mais restritiva e detalhada, designando-os como materiais cristalinos homogêneos contendo duas ou mais moléculas neutras presentes em quantidades estequiométricas definidas em uma rede cristalina, os quais são resultado da formação de fortes pontes de hidrogênio e interações não covalentes como ligações de

halogênios, ligações  $\pi$  e interações coulombicas (eletrostáticas) entre os blocos construtivos de sua estrutura. Tilborg, Norberg e Wouters (2014) apontam que esse conjunto de definições existentes nas produções científicas especializadas é atribuído à dificuldade quanto à sobreposição com outras formas bem conhecidas, principalmente sais e solvatos.

Uma generalização do uso de cocristais pode ser vista na área dos nutracêuticos, os quais são bioativos naturais. Eles incluem uma enorme gama de produtos como polifenóis, vitaminas, teobromina da folha de cacau, cafeína da folha de café, entre outros. Muitos nutracêuticos tem problemas com baixa solubilidade aquosa e biodisponibilidade e, por isso, podem ser alvos para formação de cocristais de modo a superar esses problemas (SEKHON, 2012). Isso demonstra aplicações dos cocristais em um campo bem mais amplo. O mesmo autor cita que as propriedades relacionadas à performance farmacêutica podem ser controladas por formação de cocristais, as quais incluem: ponto de fusão, solubilidade (dissolução), estabilidade química, características higroscópicas, propriedades mecânicas e biodisponibilidade.

Além disso, cocristais que promovem liberação mais prolongada também tem sido produzidos, a exemplo de cocristais de cafeína e ácido gálico (BABU; NANGIA, 2011). Balderas (2014), por outro lado, destaca que os sistemas cocrystalinos farmacêuticos mais estudados envolvem os seguintes IFAs: acetaminofeno, acetazolamida, alprazolam, carbamazepina, cafeína, citosina, ibuprofeno, efavirenz, etenzamida, fluconazol, indometacina, isoniazida, lamotrigina, lidocaína, mefloquina, meloxicam, minoxidil, nifedipina, piracetam, quinidina, espiralactona, ácido salicílico, teofilina, entre outros.

Existem, entretanto, relatos de alguns casos de problemas renais em gatos e cachorros que utilizam sistemas cocrystalinos foram reportados em 2007. A causa foi atribuída à melamina adicionada nas comidas de animais de estimação para aumentar a oferta de aminoácidos. A melamina forma um cocrystal em proporção de 1:1 com ácido cianúrico *in vivo*. A precipitação do cocrystal insolúvel foi a causa para toxicidade renal, levando à morte dos animais (BABU, NANGIA; 2011). Por isso Balderas (2014) ressalva que igualmente a qualquer outro produto farmacêutico, é necessário estudar as propriedades físico-químicas dos cocristais, a fim de determinar sua possibilidade de uso e aplicação comercial, garantindo a estabilidade e segurança da forma farmacêutica.

#### 4. CONCLUSÕES

Os estudos dos cristais na área farmacêutica são promissores, inclusive pelo fato de que dos polimorfismos podem ocorrer com todos os fármacos sólidos. Independentemente da ação do medicamento, o polimorfismo pode causar alterações devido a mudanças na solubilidade do fármaco, na estabilidade química e até mesmo na reatividade do composto químico, afetando a sua velocidade de degradação. Essas modificações são importantes de serem controladas para promover o controle da biodisponibilidade. Os cocristais têm sido amplamente estudados atualmente e são uma alternativa ao uso dos cristais, promovendo o controle da biodisponibilidade. Embora já tenham sido bastante usados, a sua definição e conceitos ainda estão bastante vagos e discordantes entre os autores, por isso ainda necessitam de estudos que possam promover uma unanimidade quanto ao seu conceito. Dessa maneira, o estudo dos polimorfos e cocristais progredem simultaneamente como uma oportunidade para melhorar a estabilidade dos fármacos, expansão do ganho econômico para as indústrias e aumento da eficácia terapêutica para o paciente.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A.C. et al. Síntese, caracterização e estudos termooanalíticos do cocristal ciprofloxacino-ácido isonicotínico. **56º Congresso Brasileiro de Química**, 2016.

ARAÚJO, G.L.B. et al. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 27-36, 2012. Disponível em: < [http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/view/1515/1515](http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/1515/1515)>.

BABU, N.J.; NANGIA, A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. **Cryst. Growth Des.**, v. 11, p. 2662-2679, 2011.

BALDERAS, M.M.S. et al. Los cocristales farmacéuticos: conceptos generales. **An. Real Acad. Farm.**, v. 80, n. 2, p. 265-273, 2014.

BONFILIO, R. et al. A discriminating dissolution method for glimepiride polymorphs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 2, p. 794-804, 2012.

BRITAIN, H.G. Cocrystal Systems of Pharmaceutical Interest: 2010. **Cryst. Growth Des.**, v. 12, p. 1046-1054, 2012.

CORONEL, M.A.G.; LINO, A.C.; BALBUENA, L.M. Identificación de las estructuras polimórficas en comprimidos comerciales de glibenclamida. **Revista Iberoamericana de Producción Académica y Gestión Educativa**, jul-dez 2013. Disponível em: < <http://pag.org.mx/index.php/PAG/article/view/384/423>>.

GHADI, R. et al. Co-crystals: emerging approach in pharmaceutical design. **Indo American Journal of Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 9, p. 3881-3893, 2014.

MIYAKASA, N. **Estudo da existência de polimorfos de diclofenaco de sódio em matérias primas provenientes de diferentes fornecedores**. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – Universidade Estadual Paulista. 2011. Disponível em: < [http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/120004/miyasaka\\_n\\_tcc\\_arafcf.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/120004/miyasaka_n_tcc_arafcf.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>.

OLIVEIRA, M.A.; YOSHIDA, M.I.; GOMES, E.C.L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011. Disponível em: < [http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol34No7\\_1224\\_21-RV10799.pdf](http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol34No7_1224_21-RV10799.pdf)>.

OÑATE, K.R.V. **Influencia del polimorfismo de la lactosa en los perfiles de disolución en comprimidos de acetaminofén**. Tese – Facultad de Ciencias Químicas – Universidad Central del Ecuador. 2013.



PAULA, K. **Caracterização de estado sólido de fármacos: Cloridrato de Mebendazol Monohidratado e Estradiol 17 $\beta$  Valerato.** Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Física – Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo. 2012.

PRADO, L.A.; ROCHA, H.V.A. Estado sólido na indústria farmacêutica: Uma breve revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 2080-2112, 2015.

REDONDO, G.L.M. et al. Identificación de dos formas polimórficas cristalinas de clopidogrel bisulfato en materia prima farmacêutica. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 48, n. 2, 2014.

SALVI, S.T.B. **Polimorfismo em medicamentos genéricos e similares.** Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Química – Universidade Estadual Paulista. 2011. Disponível em: <[http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/92056/desalvi\\_stb\\_me\\_araiq.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/92056/desalvi_stb_me_araiq.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>.

SEKHON, B.S. Nutraceutical Cocrystals: An overview. **RGUHS J Pharm Sci**, v. 2, n. 2, p. 16-25, 2012. Disponível em: <<http://www.rjps.in/sites/default/files/rjps-2-2%20%202012-%203.pdf>>.

THAKURIA, R. et al. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. **Internacional Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 101-125, 2013.

TILBORG, A.; NORBERG, B.; WOUTERS, J. Pharmaceutical salts and cocrystals involving amino acids: A brief structural overview of the state-of-art. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 74, p. 411-426, 2014.