

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

GABRIEL DA COSTA SANTOS

**CRISTALIZAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO POLIMÓRFICA DO FÁRMACO
CIMETIDINA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

MEDIANEIRA

2019

GABRIEL DA COSTA SANTOS

CRISTALIZAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO POLIMÓRFICA DO FÁRMACO CIMETIDINA

Trabalho de conclusão de curso de graduação, apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II, do curso superior de Licenciatura em Química do Departamento Acadêmico de Licenciatura em Química – DAQUI – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, como requisito parcial para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Michelle Budke Costa.

MEDIANEIRA

2019

TERMO DE APROVAÇÃO

CRISTALIZAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO POLIMÓRFICA DO FÁRMACO CIMETIDINA

Por

Gabriel da Costa Santos

Esse trabalho de conclusão de curso foi apresentado às quatorze horas e trinta do dia doze de julho de dois mil e dezenove, como requisito parcial para a obtenção do diploma de graduação do curso de Licenciatura em Química, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná. O candidato foi arguido pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo relacionados. Após deliberação, a banca examinadora considerou o trabalho **aprovado**.

Prof^a. Dr^a. Michelle Budke Costa (Orientadora – DAQUI – UTFPR/MD)

Prof^a. Dr^a. Renata Mello Giona (Banca – DAQUI – UTFPR/MD)

Prof. Dr. Daniel Walker Tondo (Banca – DAQUI – UTFPR/MD)

***A versão assinada encontra-se arquivada na Coordenação do curso de
Licenciatura em Química**

Dedico este trabalho aos meus amigos, colegas, professores e em especial aos meus pais por todo apoio e auxílio prestado durante toda a minha trajetória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por estar sempre presente em minha vida, me iluminando e protegendo em meus caminhos e escolhas.

A minha família, meu pai, Valdecir P. dos Santos, minha mãe, Elza da Costa, meu irmão, Guilherme da Costa Leichtweis pelo amor, apoio, paciência, orações, compreensão e auxílio em todos os momentos que precisei, pois independentemente de quais sejam minhas escolhas, sempre estiveram ao meu lado.

Em especial à minha orientadora, Prof^a. Dr^a Michelle Budke Costa, por todos os ensinamentos, carinho e compreensão, que se fez sempre presente em todos os momentos para que pudesse desenvolver este trabalho. E também, ao Prof. Dr. Paulo Rodrigo Stival Bittencourt nos auxílios para a resolução das análises do presente trabalho.

Aos professores do curso de Licenciatura em Química, pelos valiosos ensinamentos durante minha formação, em especial aos Professores Henry Brandão, Rodrigo R. Nunes e Jaime Cedran, pelos ensinamentos pedagógicos e por me acompanharem em diversos trabalhos e projetos na área da educação.

Ao Colégio Estadual do Campo Dom Pedro II, por permitir que eu desenvolvesse todo o meu estágio, contribuindo para minha formação acadêmica. Bem como também, por serem tão receptivos durante todo o desenvolvimento das minhas atividades.

Aos amigos, pelo apoio e incentivo sempre que precisei, em especial aqueles que me acompanharam durante toda a minha vida: Leticia, Natalia, Camila e Luana, aos colegas do ônibus e comadre, Ângelo e Maria Eduarda, aos colegas de química, Kelly, Nicolli, Najila, Luciane, Milene, Eduarda, Natália, Tiago, Brucy e Tales.

À Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) Campus Medianeira, pela infraestrutura e a farmácia Botica São Miguel, pela doação do material necessário para o desenvolvimento da pesquisa. Enfim, agradeço a todos aqueles que de alguma forma fizeram parte de minha trajetória acadêmica.

“Se seus sonhos são pequenos, sua visão será pequena, suas metas serão limitadas, seus alvos serão diminutos, sua estrada será estreita, sua capacidade de suportar as tormentas será frágil. Os sonhos regam a existência com sentido. Se seus sonhos são frágeis, sua comida não terá sabor, suas primaveras não terão flores, suas manhãs não terão orvalho, sua emoção não terá romance. A presença dos sonhos transforma os miseráveis em reis, faz dos idosos, jovens, e a ausência deles transforma milionários em mendigos faz dos jovens idosos. Os sonhos trazem saúde para a emoção, equipam o frágil para ser autor da sua história, fazem os tímidos terem golpes de ousadia e os derrotados serem construtores de oportunidades”

(Augusto Cury)

RESUMO

SANTOS, Gabriel Costa. **Cristalização e Identificação Polimórfica do Fármaco Cimetidina**. 2019. 63f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Medianeira, 2019.

O polimorfismo é a tendência de uma substância cristalizar em diferentes formas. Essas podem apresentar distintas propriedades, tais como: ponto de fusão, difração de raios X, espectro molecular, estabilidade, solubilidade e a perda na eficiência do medicamento. Nesse contexto, este trabalho utilizou técnicas de cristalização e identificação polimórfica, além de traçar um perfil térmico do fármaco Cimetidina, o qual é utilizado em condições em que a inibição da secreção gástrica pode ser benéfica, como em úlceras gástricas ou duodenais. Para a técnica de recristalização, utilizou-se diferentes solventes e condições de temperatura para a obtenção e armazenamento dos cristais. As análises desses foram realizadas com o auxílio da espectroscopia no infravermelho a partir do perfil térmico para os polimorfos obtidos, identificando e quantificando os processos endotérmicos ou exotérmicos, por meio de análises de calorimetria exploratória diferencial (DSC). Também, realizou-se um estudo morfológico dos cristais obtidos por meio da microscopia óptica, a fim de obter as formas polimórficas do fármaco Cimetidina. Os resultados e caracterizações realizadas com a espectroscopia no infravermelho, indicou deslocamentos nas bandas nas regiões de 600 a 1400 cm^{-1} e 2178 a 2166 cm^{-1} sendo esse característico do grupo nitrila ($\text{C}\equiv\text{N}$), identificando a presença de duas ou mais formas polimórficas. Além disso, com a microscopia óptica observou-se as distintas formas cristalinas em todos os solventes utilizados sob as duas condições de temperatura submetidas, permitindo então considerar a ocorrência do fenômeno descrito. No entanto, como essas análises descritas não confirmam a presença do polimorfismo, fez-se uso do estudo térmico para a confiabilidade do mesmo. Com as análises realizadas utilizando o DSC, notou-se que houve alterações nos pontos de fusão das amostras, quando comparadas com o ponto de fusão do princípio ativo do fármaco. Essa mudança, nos indica a existência do polimorfismo para o fármaco, confirmando e identificando o mesmo como morfológico.

Palavras chave: Cimetidina. Recristalização. Polimorfismo. Espectroscopia na Região do Infravermelho. Análises Térmicas.

ABSTRACT

SANTOS, Gabriel Costa. **Crystallization and polymorphic identification os drug Cimetidine**. 2019. 63f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Medianeira, 2019.

Polymorphism is the tendency of a substance to crystallize in different forms. These may have distinct properties, such as melting point, X-ray diffraction, molecular spectrum, stability, solubility, as well as loss of therapeutic efficacy and bioequivalence of the drug. In this context, this work will include techniques of crystallization and polymorphic identification, besides draw a thermal profile of the drug Cimetidine, that is used in conditions in which the inhibition of gastric secretion can be beneficial, as in gastric or duodenal ulcers. For the recrystallization technique, different solvents and temperature conditions were used for obtaining and storing the crystals. The analyzes of these were performed with the aid of infrared spectroscopy and tracing a thermal profile for the polymorphs obtained, identifying and quantifying the events endothermic or exothermic processes through the differential exploratory calorimetry (DSC). Moreover, was performing a morphological study of crystals, obtained by optical microscopy in order to gain polymorphic forms of the drug Cimetidine. The results and characterizations performed through infrared spectroscopy, indicated displacements in the bands of these regions of 600 to 1400 cm^{-1} and 2178 to 2166 cm^{-1} , being this a characteristic of the nitrile group ($\text{C}\equiv\text{N}$), identifying the presence of two or more forms polymorphic. Meanwhile, with the optical microscopy the different crystalline forms were observed in all the solvents used under the two temperature conditions submitted, allowing to consider the occurrence of the described phenomena. However, as these analyzes described do not confirm the presence of the polymorphism a thermal study was used for the reliability of the same. In other words, with the analyzes performed using the DSC, noticed thatas being a exothermic process, there were changes in the melting points of the samples as compared to the melting point of the drug active principle. This change indicates the existence of the polymorphism for the drug, confirming and identifying the same as morphological.

Keywords: Cimetidine. Recrystallization. Polymorphism. Spectroscopy in the Infrared Region. Thermal Analyzes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Formas polimórficas do Ritonavir: a) Forma I, forma original; b) Forma II, que começou a aparecer em 1998.....	28
Figura 2- Fórmula Estrutural da Cimetidina.....	29
Figura 3- Infravermelho das amostras armazenadas a 25°C.	35
Figura 4- Infravermelho das amostras armazenadas a 0°C.	36
Figura 5- Infravermelho das amostras solubilizadas em álcool etílico.....	37
Figura 6- Infravermelho das amostras solubilizadas em álcool metílico.....	38
Figura 7- Infravermelho das amostras solubilizadas em álcool isopropílico.	39
Figura 8- Formas polimórficas descritas por Tantishaiyakl et al., 2009.....	41
Figura 9- Análise microscópica dos cristais obtidos.....	42
Figura 10- DSC para as amostras armazenadas a 25°C.	44
Figura 11- DSC para as amostras armazenadas a 0°C.	45
Figura 12- DSC para as amostras solubilizadas em álcool etílico.....	46
Figura 13- DSC para as amostras solubilizadas em álcool isopropílico.	47
Figura 14- DSC para as amostras solubilizadas em álcool metílico.....	48
Figura 15- Estrutura polimórfica da Cimetidina determinada pela técnica de difração de raios X.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Técnicas analíticas para caracterização de polimorfos.....	21
Tabela 2- Formas polimórficas do fármaco Cimetidina.	29
Tabela 3- Formas polimórficas do fármaco Cimetidina. (Continuação).....	30
Tabela 4- Solventes, condições e códigos das amostras.....	34
Tabela 5- Deslocamentos de bandas para as amostras armazenadas a 25 e 0°C...36	
Tabela 6- Deslocamentos de bandas para as amostras solubilizadas no mesmo solvente.....	40
Tabela 7- Pontos de fusão para todas as amostras.	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Vírus da Imunodeficiência Adquirida.

DRX – Difração de Raios X.

DSC - Calorimetria Exploratória Diferencial.

DTA - Análise Térmica Diferencial.

FTIR - Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho.

IV – Espectroscopia no Infravermelho.

TG/DTG - Termogravimetria Derivada.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3.1 POLIMORFISMO	17
3.1.1 Ocorrência do Polimorfismo	17
3.1.2 Influências do Polimorfismo.....	18
3.1.3 Obtenção Polimórfica	19
3.1.4 Técnicas Analíticas para a Caracterização Polimórfica.....	20
3.1.4.1 Microscopia Óptica	21
3.1.4.2 Análises Térmicas	22
3.1.4.3 Difração de Raios X (DRX).....	23
3.1.4.4 Espectroscopia de Infravermelho (IV)	24
3.2 POLIMORFISMO EM FÁRMACOS.....	25
3.2.1 Cimetidina	28
3.2.1.1 Caracterizações e formas polimórficas da Cimetidina.....	29
3.2.1.2 Propriedades biofarmacêuticas da Cimetidina	30
4 METODOLOGIA	32
4.1 RECRISTALIZAÇÃO DA CIMETIDINA	32
4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS CRISTAIS DA CIMETIDINA.....	32
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5.1 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NO INFRAVERMELHO (FTIR).....	34
5.1.2 Infravermelho para as amostras solubilizadas em diferentes solventes sob as duas condições de temperatura	34
5.1.3 Infravermelho para as amostras solubilizadas no mesmo solvente sob as duas condições de temperatura	37
5.1.3.1 Álcool etílico	37
5.1.3.2 Álcool metílico	38
5.1.3.3 Álcool isopropílico	39

5.1.4 Formas polimórficas obtidas.....	40
5.2 MICROSCOPIA ÓPTICA.....	41
5.3 ANÁLISE TÉRMICA.....	43
5.3.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	43
5.3.1.1 Diferentes solventes sob as duas condições de temperaturas.....	43
5.3.1.2 DSC para as amostras solubilizadas no mesmo solvente em condições distintas de temperatura.....	45
6 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS.....	53
APÊNDICE.....	58
APÊNDICE A – Infravermelho para a amostra CM- 25°C	58
APÊNDICE B – Infravermelho para a amostra CM- 0°C	59
APÊNDICE C – Infravermelho para a amostra CE- 25°C	60
APÊNDICE D – Infravermelho para a amostra CE- 0°C	61
APÊNDICE E – Infravermelho para a amostra CI- 25°C	62
APÊNDICE F- Infravermelho para a amostra CI- 0°C	63

1 INTRODUÇÃO

Alguns compostos farmacêuticos possuem a característica de apresentar-se com distintas formas sólidas e assim contribuir para certas mudanças em suas propriedades físico-químicas, como por exemplo, variações em sua solubilidade e na velocidade de dissolução. Essas propriedades tendem a ser um fator limitante para o processo de absorção de fármacos, comprometendo assim sua funcionalidade e permitindo defini-los como polimorfismo ou alteração em sua forma cristalina, ocasionando a mudança em sua propriedade e na bioequivalência do medicamento (GIRON, 1995).

O termo polimorfismo, do grego poli (vários) e morfos (forma), exprime a capacidade de uma substância de existir no estado sólido, com no mínimo duas estruturas cristalinas diferentes e com diversos parâmetros de célula unitária, exibindo arranjos e conformações distintas devido ao estabelecimento de diferentes interações intermoleculares, entretanto, mantendo a mesma composição química. Em termos gerais os estados amorfos e solvatos também se incluem no conceito de polimorfismo, como afirma Holanda (2019).

De acordo com as diversas propriedades apresentadas pela existência do polimorfismo, a solubilidade de diferentes polimorfos do mesmo composto ganha destaque, pois essas diferenças podem levar a alteração na biodisponibilidade de medicamentos com dosagem sólidas, se esta estiver limitada à dissolução. Tais diferenças, também podem levar à cristalização a partir de formulações de solução, pomada ou supositórios (BAUER, 2001).

Tendo em vista os possíveis impactos nas indústrias farmacêuticas em virtude do fenômeno descrito, em diferentes ocasiões provocados pela dificuldade de solubilização do medicamento, além da crescente preocupação e métodos para melhorar a eficiência medicinal, este trabalho buscou utilizar técnicas de cristalização e identificação polimórfica. Além disso, traçando um perfil térmico do fármaco Cimetidina, utilizando o princípio ativo do medicamento, priorizou o estudo das presenças polimórficas no mesmo. As análises, foram realizadas em diferentes solventes com o auxílio da microscopia óptica, espectroscopia no infravermelho e delineando o perfil térmico para os polimorfos obtidos, identificando e quantificando os eventos de perda de massa e processos endotérmicos ou exotérmicos por meio

da Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar as distintas formas polimórficas encontradas no fármaco Cimetidina, utilizando a técnica de recristalização, com evaporação de solventes.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparar diferentes formas polimórficas do insumo farmacêutico Cimetidina utilizando a técnica de recristalização empregando como solvente, etanol, metanol e isopropanol sob duas condições de temperaturas.
- Caracterizar as formas polimórficas obtidas.
- Analisar as distintas formas cristalinas obtidas do fármaco, usando a técnica de espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR) e microscopia óptica.
- Realizar um estudo termoanalítico dos cristais por meio da técnica de calorimetria exploratória diferencial (DSC), com o intuito de identificar e confirmar as possíveis formas polimórficas do fármaco.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 POLIMORFISMO

A definição do nome polimorfismo é remetida ao químico alemão Eilhard Mitscherlich em 1822, no entanto, o fenômeno já teria sido observado em 1788 com o químico Martin Heinrich Klaproth, em que concluiu-se que o carbonato de cálcio pode cristalizar-se em calcita e aragonita (MACHADO, 2015). Em 1965, McCrone descreve o polimorfo como sendo uma fase cristalina sólida de um dado composto resultante da possibilidade de pelo menos dois arranjos diferentes, ganhando destaque em suas definições, uma vez que sua classificação se dá por meio de estruturas cristalinas diferentes. Ressalta-se, que a definição de McCrone parece ter sido simplificada por Rosenstein e Lamy em 1969 definindo-a da seguinte maneira:

Quando uma substância pode existir em mais de um estado cristalino, é dito que exibe polimorfismo. (BERNSTEIN, 2002 p.18)

Essa definição simplificada foi aparentemente adotada por Burger em 1983, que definiu o polimorfismo como sendo compostos sólidos que tendem a existir em diferentes redes cristalinas (BERNSTEIN, 2002).

Considerando a química como sendo uma linguagem em constante desenvolvimento, estima-se que a definição proposta por McCrone no que tange o polimorfismo é a mais usual, ou seja, atualmente considera-se o polimorfismo como sendo a capacidade que um composto possui em formar distintas estruturas cristalinas.

3.1.1 Ocorrência do Polimorfismo

Diante da definição utilizada atualmente, McCrone observou que todos os elementos e compostos comuns possuem o polimorfismo, citando muitos exemplos orgânicos e inorgânicos. Esses seguem como bases para outras definições sobre a

ocorrência do mesmo, como por exemplo, a de Sirota (1982) cuja definição é de que o polimorfismo é um fenômeno característico de todas as substâncias, sua não ocorrência real advém do fato de que uma transição polimórfica está acima do ponto de fusão da substância ou na área de valores ainda inatingíveis de fatores de equilíbrio externo (BERNSTEIN, 2002).

Um exemplo didático de polimorfismo são as distintas estruturas cristalinas que o carbono pode apresentar, como por exemplo, o grafite e o diamante. Essas formas cristalinas contêm a mesma composição química, entretanto apresentam ordens distintas na formação do cristal (CAPUCHO, 2008).

Assim, com tais afirmações pode-se compreender que o polimorfismo está presente em todos os compostos, mas é preciso ter cautela ao considerá-las. O polimorfismo não é tão estudado em indústrias onde a preparação e caracterização de materiais sólidos são aspectos integrais do desenvolvimento e fabricação de produtos como a sílica, o ferro, o silicato de cálcio, enxofre, sabão, em indústrias farmacêuticas, entre outros, uma vez que são produtos fabricados em grande escala e seria prejudicial a empresa, em termos de tempo e dinheiro. Em outro aspecto, na tentativa de produzir cristais por meio de compostos biomoleculares, cujo objetivo é verificar a ocorrência do polimorfismo, o processo demanda de pouco investimento possibilitando assim a confiabilidade da observação do fenômeno.

Diante disso, a ocorrência do polimorfismo pode existir em qualquer composto sólido, no entanto, necessitam de algumas condições, essas que ainda não estão descritas pelas literaturas, mesmo sendo considerado como um dos problemas mais pertinentes nas indústrias farmacêuticas (BERNSTEIN, 2002).

3.1.2 Influências do Polimorfismo

As estruturas cristalinas obtidas por meio da recristalização tendem a influenciar e modificar algumas características, tais como a fluidez, compressibilidade, estabilidade em suspensão e a dissolução do pó (TIWARY, 2001). Considerando as implicações que o polimorfismo apresenta, isto é, o desvio na qualidade do medicamento que tende a significar uma perda na eficácia ou na segurança do mesmo, expondo o paciente a um risco desnecessário, faz-se importante seu controle

para garantir que o fármaco terá suas características repetidas de maneira uniforme a cada lote de produção, pois a qualidade de um medicamento está relacionada com a garantia de funcionalidade do mesmo.

A influência do polimorfismo na biodisponibilidade pode ser considerada a mais importante consequência do fenômeno na área farmacêutica e ocorre quando existe dependência entre a velocidade de dissolução *in vivo* e a velocidade de absorção do fármaco (SINGHAL *et al.*, 2004 apud ARAUJO, 2012). Tal fato, é o reflexo das consequências do polimorfismo na solubilidade, uma vez que a forma mais estável possui menor solubilidade. Isso resulta, na maioria dos casos, em menor velocidade de dissolução e, conseqüentemente, menor velocidade de absorção (ARAUJO, 2012).

As intervenções relacionadas a estrutura morfológica externa, ou hábito, é resultado da interação de fatores que estão presentes na estrutura interna, isto é, a inibição ou diferentes velocidades de crescimento de determinadas faces do cristal durante a cristalização (ARAUJO, 2012). No entanto, considerando o fato de que o polimorfismo se refere as diferenças em relação a estrutura interna do cristal, a descoberta de diferentes hábitos cristalinos não necessariamente significa se tratar de polimorfos diferentes, porém nos indica a existência do mesmo.

Tendo em vista os impactos causados nas propriedades físico-químicas de um sólido que variam quando a estrutura cristalina desse é alterada, cita-se a velocidade de dissolução, que por sua vez tende a ocasionar o desvio em sua biodisponibilidade. E se tratando de um composto bioativo, é considerada a mais importante consequência do fenômeno dentro da área farmacêutica. Além disso, o polimorfismo pode provocar alterações na estabilidade química, principalmente, para os compostos com predisposição à degradação no estado sólido (Tonglei *et al.*, 2005).

3.1.3 Obtenção Polimórfica

Os polimorfos tendem a ser diferenciados pelas suas propriedades físico-químicas empregando alguns métodos analíticos, como exemplos cita-se, o ponto de fusão e a microscopia, que permitem analisar o tamanho e as variações das partículas tanto da matéria prima quanto da estrutura cristalina do composto em estudo,

auxiliando também em importantes informações dos possíveis problemas no processo de formulação do fármaco. A espectroscopia de infravermelho permite a identificação das ligações presentes na amostra, a análise térmica sendo a termogravimetria derivada (TG/DTG), a análise térmica diferencial (DTA) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) são as técnicas mais utilizadas nos estudos de identificação polimórfica.

Machado (2015), afirma que nos últimos anos observou-se um interesse acrescido em métodos para a pesquisa e preparação de polimorfos e de outras formas sólidas, que foi impulsionado pela tomada de consciência da importância do polimorfismo (e da diversidade de novas formas sólidas), e pela obrigação de identificar o maior número possível de formas sólidas de uma substância de interesse. Nesse sentido, destacam-se as seguintes metodologias utilizadas para a identificação e obtenção polimórfica:

1. Cristalização por arrefecimento de solução;
2. Evaporação de solventes;
3. Precipitação;
4. Equilíbrio de suspensão ("slurry ripening");
5. Desolvatação de solvatos;
6. Moagem;
7. Mudança de pH;
8. Liofilização. (MACHADO, 2015 p. 8)

No caso do polimorfismo, as agências reguladoras exigem que sejam utilizados procedimentos analíticos que permitam este controle e monitoramento da qualidade das matérias primas e do produto acabado, uma vez que a diferença básica entre dois polimorfos pode ocorrer no estado sólido, e a diferença entre quaisquer dois polimorfos desaparece no estado de fusão (ARAUJO, 2012).

3.1.4 Técnicas Analíticas para a Caracterização Polimórfica

Os polimorfos podem ser caracterizados, identificados e diferenciados pelas suas propriedades físico-químicas empregando alguns métodos analíticos. Embora a cristalografia forneça a mais definitiva evidência de polimorfismo, técnicas termoanalíticas, espectroscópicas e microscópicas são frequentemente usadas de forma complementar para a caracterização de polimorfos (LIMBERGER, 2011). A Tabela 1, apresenta algumas das vantagens e desvantagens atribuídas aos métodos analíticos para a caracterização polimórfica.

Tabela 1- Técnicas analíticas para caracterização de polimorfos.

Técnicas	Vantagens	Desvantagens
Difração de raios X (DRX)	Identifica as diferenças significativas entre as formas cristalinas.	Pode existir interferência com excipientes.
Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	São requeridas pequenas amostras; Informações na transição de fase.	Não gera informações da natureza da transição; Interferências entre os excipientes cristalinos e amorfos.
Termogravimetria (TG)	Informações quantitativas na estequiometria de solvatos e hidratos.	Mais útil com hidratos e solvatos; Interferência dos excipientes que contém água.
Infravermelho	Método complementar na identificação de fase; Habilidade de penetrar recipiente e de mostrar diferentes estados da água.	Baixa intensidade; Inclinação significativa da linha de base; Interferência com excipientes.
Microscopia polarizada	Informações do tamanho e da morfologia do cristal; Informações qualitativas da cristalização.	Interferência com excipientes.

Fonte: Adaptado de Zhang et al., 2004 apud Limberger 2011.

3.1.4.1 Microscopia Óptica

A microscopia fornece um método rápido para o rastreamento de substâncias quanto à existência de polimorfismo, sendo utilizado para observar a homogeneidade ou diversidade de uma amostra cristalina, bem como as variações de cor, forma e tamanho. Entretanto, as diferenças nos cristais não fornecem a confiabilidade de que exista polimorfos na amostra estudada, pois a caracterização física dos cristais individuais pode envolver medidas como constantes ópticas ou ângulos interfaciais (BRITTAIN, 2009).

Nesse sentido, as análises microscópicas da matéria-prima farmacêutica é uma etapa essencial durante a pré-formulação. O tamanho das partículas e sua

variação tanto da matéria-prima quanto da estrutura cristalina são caracterizados, e contribuem para obter informações importantes de possíveis problemas nos processos de formulação, devido as mudanças nas características das partículas ou cristais do fármaco.

3.1.4.2 Análises Térmicas

Uma vez que a microscopia eletrônica é utilizada para obter informações qualitativas sobre o comportamento polimórfico, a análise térmica fornece informações quantitativas sobre a capacidade de relativização das modificações polimórficas, a energia envolvida em alterações específicas entre elas e a natureza monotrópica ou enantiotrópica dessas transições (BERNSTEIN, 2002).

Alguns métodos térmicos de um material são acompanhados pela inibição ou absorção de calor. Todos esses métodos são comumente referidos como calorimetria exploratória diferencial (DSC, do inglês *diferencial scanning calorimetry*), frequentemente usado devido a sua velocidade, simplicidade, disponibilidade, e principalmente em caracterização de substâncias, pois em grande parte das reações de transição de fase, reações químicas são acompanhadas pela troca de calor (HOLLER, 2009; GIRON, 1995). Neste sistema, cada amostra e referência são aquecidos individualmente utilizando um princípio de equilíbrio nulo, pelo qual qualquer alteração no fluxo de calor na amostra, como por exemplo, devido a uma mudança de fase, é compensada na referência. O resultado é que a temperatura da amostra é mantida na referência alterando o fluxo de calor, ou seja, em instrumentos de DSC, a diferença entre os fluxos para amostra e referência é medida enquanto a temperatura da amostra é variada a uma taxa constante (HOLLER, 2009). O sinal que é gravado (dH/dt) é, na verdade, proporcional à diferença entre a entrada de calor nos dois canais em função do tempo ou da temperatura, de modo que a integração sob a área do pico produz diretamente a entalpia da transição.

Limberger (2011) afirma que esta técnica inclui a alteração em alguns dados termodinâmicos das análises, entre eles cita-se o ponto de fusão, que tende a ser um fator limitante para a caracterização polimórfica. Nesse contexto, as transições

polimórficas ocorrem quando há uma diminuição no ponto de fusão de determinado composto.

Por outro lado, as análises termogravimétricas (TG) medem as mudanças na massa de uma amostra em função da temperatura ou do tempo. Assim sendo, fornecem informações sobre a presença de componentes voláteis, bem como em processos de decomposição e sublimação, sendo esse um dos procedimentos mais recomendados para a detecção de polimorfismo em uma amostra não caracterizada. (BERNSTEIN, 2002). Como a TG monitora a massa do analito em função da temperatura, as informações obtidas por meio dessas análises são totalmente quantitativas (HOLLER, 2009).

No sistema clássico de análise térmica diferencial (DTA), a amostra e a referência são aquecidas por uma única fonte de calor. As duas temperaturas são medidas por sensores embutidos na amostra e referência, estes que são conectados aos recipientes de amostra. Os dados são registrados como a diferença de temperatura entre amostra e referência em função do tempo ou temperatura.

O objeto dessas medições é geralmente a determinação de entalpias de mudanças, e essas, em princípio, podem ser obtidas da área sob um pico, juntamente com o conhecimento da capacidade de calor do material, a resistência térmica total ao fluxo de calor da amostra e um número de outros fatores experimentais. Muitos desses parâmetros costumam ser difíceis de determinar (BERNSTEIN, 2002). Além disso, o método DTA também fornece um meio simples e exato de determinar pontos de fusão, ebulição e decomposição de compostos orgânicos, sendo esses aspectos importantíssimos para a identificação polimórfica (HOLLER, 2009).

3.1.4.3 Difração de Raios X (DRX)

Alguns métodos de cristalografia de raios X, que visam as diferenças na estrutura de cristais, podem ser utilizados na identificação e caracterização de polimorfos individuais ou misturas de fases. A técnica de DRX é a ferramenta predominante para o estudo de materiais poli cristalinos, sendo adequada para a caracterização de rotina de polimorfos (BRITAIN, 2009). Uma amostra apropriadamente preparada de um sólido em pó apresentará uma seleção aleatória

de todas as faces cristalinas possíveis, e os padrões de difração fornecerão, portanto, informações referentes a todos os possíveis espaçamentos, atômicos ou moleculares, na rede cristalina. Para medir um padrão em pó, uma amostra em pó orientada aleatoriamente é preparada em um esforço para expor todos os planos na rede. O ângulo de espalhamento é determinado girando lentamente a amostra e medindo o ângulo de raios X difratados em relação ao ângulo do feixe incidente. Alternativamente, o ângulo entre a amostra e a fonte pode ser mantido fixo, enquanto movimenta o detector para determinar os ângulos da radiação espalhada. O padrão DRX consistirá, portanto, em uma série de picos detectados em ângulos de dispersão característicos. Estes ângulos, e suas intensidades relativas, podem ser correlacionados com os espaçamentos computados para fornecer uma caracterização cristalográfica completa da amostra em pó. Sendo assim, é comparado o padrão de pó do analito com o de materiais de referência para estabelecer a identidade polimórfica. Como cada composto produz seu próprio padrão de pó característico devido à estrutura cristalina única, o pó DRX é claramente a ferramenta mais poderosa e fundamental para a identificação polimórfica de um analito (BRITAIN, 2009).

Portanto, o DRX pode ser visto como uma das técnicas mais importantes e confiáveis na caracterização e identificação polimórfica, uma vez que gera uma impressão digital da amostra em vários picos, estes que estão dispostos em distintas posições, definindo assim a amostra e seus possíveis polimorfos (RODRIGUEZ *et al.*, 2004).

3.1.4.4 Espectroscopia de Infravermelho (IV)

A espectroscopia de infravermelho, baseia-se na exposição do analito a uma radiação eletromagnética de comprimento de onda na região do infravermelho, mensurando a absorção desta radiação pela molécula em análise, além disso é utilizada para análises de materiais sólidos por se basear na medição dos modos vibracionais geralmente de átomos ligados. Em geral, muitas características moleculares são compatíveis com o polimorfo, mas podem não ser suficientemente grandes para serem evidentes com diferenças nos espectros de IV entre os polimorfos, ou seja, nos dá indícios das possíveis existências do polimorfismo.

Diante disso, os espectros de IV de polimorfos diferentes exibem muitas vezes características semelhantes, com diferenças aparecendo em bandas específicas, que podem, no entanto, fornecer marcadores distintivos para caracterização e diferenciação polimórfica.

Uma vez que a determinação do espectro de IV dos polimorfos é frequentemente realizada com o propósito de comparação, a preparação da amostra torna-se um fator particularmente importante no procedimento experimental (BUGAY, 2001).

Threlfall (2000) revisou muitos dos fatores que devem ser levados em consideração a esse respeito, são eles: pureza da amostra (pureza química e polimórfica), cristalização, orientação e solubilidade.

3.2 POLIMORFISMO EM FÁRMACOS

As indústrias farmacêuticas, possuem um trabalho extremamente exaustivos e intensivos no que tange o controle de qualidade e as implicações de seus medicamentos. Como afirma Bernstein (2002), esses esforços tendem a se estender por períodos de tempo relativamente grandes e com muitas variáveis experimentais e ambientais, podendo criar condições que favorecem o aparecimento de formas polimórficas, intencionalmente ou acidentalmente. Sendo assim, considera-se que o polimorfismo parece ser mais comum em compostos com baixa solubilidade em água, para sais orgânicos, para a formação de hidratos que, no entanto, parece ser mais comum entre moléculas maiores.

Além disso, as formulações farmacêuticas contêm alguns ingredientes ativos, bem como excipientes que atendem a uma variedade de propósitos: preenchedores, estabilizantes, revestimentos, agentes secantes, entre outros (BERNSTEIN, 2002). Como materiais sólidos, os excipientes exibem vários graus de cristalinidade, desde o hidrogenofosfato de cálcio altamente cristalino até derivados quase amorfos de celulose. Esses materiais também podem exibir polimorfismo que pode influenciar seu desempenho na formulação.

Como já descrito, o polimorfismo pode influenciar em muitos aspectos do medicamento e afetar diretamente em seu uso, eficácia, estabilidade e entre outros.

Ainda de acordo com Bernstein (2002), as propriedades de dissolução e a solubilidade são frequentemente fatores cruciais na escolha da forma cristalina para a formulação do medicamento. De modo geral, esses dois fatores desempenham um papel crucial na determinação da biodisponibilidade, sendo assim, é um dos pontos em que o polimorfismo pode interferir e colocar em risco a eficiência do produto, uma vez que a absorção fisiológica de uma dosagem sólida envolve a dissolução do mesmo no estômago. Ressalta-se que, a biodisponibilidade pode variar entre suas formas cristalinas e amorfas, bem como entre formas polimórficas, que mesmo quando são diferentes tendem a alterar sua solubilidade.

Ainda assim, diferenças nas ordens de um cristal em uma dada molécula de um princípio ativo farmacêutico, podem promover modificações em suas propriedades, tais como: propriedades termodinâmicas, cinéticas, interfaciais, entre outros. Nesse sentido, um polimorfo pode apresentar-se terapeuticamente ativo, inativo ou tóxico, alterando a velocidade de dissolução e o processo de desenvolvimento dos medicamentos (CAPUCHO, 2008).

As aplicações de técnicas analíticas para a identificação e caracterização de polimorfos são frequentemente utilizadas para fármacos, uma vez que se torna possível analisar alguns processos de identificação polimórfica, tais como nucleação, crescimento de cristais, transformação de hábito, sublimação e propriedades do tecido, por exemplo, a degradação e entre outros.

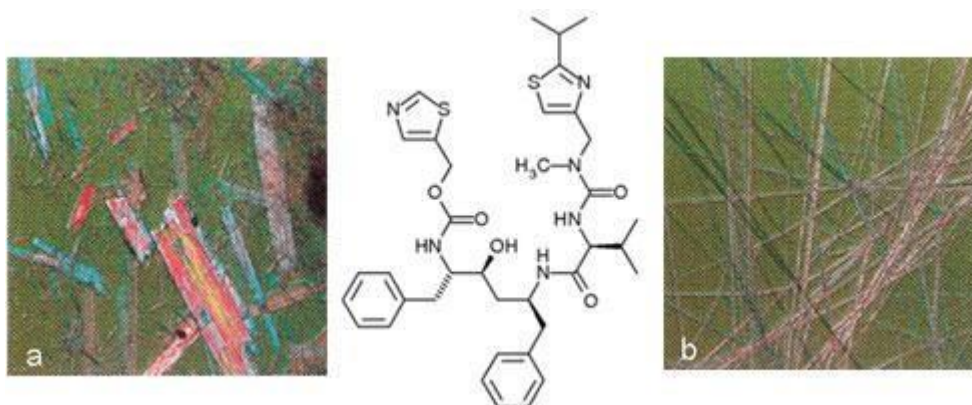
Além do mais, conhecendo as consequências e implicações do polimorfismo em compostos farmacêuticos o seu controle torna-se necessário. Martins (2010) afirma, que a identificação e caracterização de quaisquer modificações cristalinas em um fármaco devem ser realizadas para garantir a qualidade de um medicamento, pois, se durante a formulação do composto o polimorfo obtido não for controlado, uma alteração na biodisponibilidade tende a acontecer, bem como obtendo um produto ineficaz ou tóxico devido a solubilidade do fármaco.

Atualmente no Brasil, houve uma grande abertura no mercado farmacêutico para a produção de medicamentos genéricos. Diante disso foram criadas várias indústrias nesse campo de pequeno e médio porte, onde o controle de fases polimórficas de insumos e produtos farmacêuticos é escasso devido ao alto custo das análises para controle polimórfico, colocando o paciente a um risco desnecessário. Cita-se ainda, que muitas pesquisas envolvendo a descoberta de novas formas cristalinas são importantes, a fim de confirmar e validar todas as possibilidades

polimórficas de uma dada substância com o objetivo de proteger o medicamento. Nesse caso, estudos sobre os princípios ativos de medicamentos com polimorfos já determinados são necessários, pois a descoberta de uma nova forma cristalina que prejudique a biodisponibilidade do fármaco deve ser relatada imediatamente, portanto, os medicamentos devem ser sempre avaliados após a liberação para o mercado, a fim de garantir sua estabilidade e biodisponibilidade, controlando os polimorfos identificados (MARTINS, 2010).

No campo farmacêutico, o polimorfismo possui grande importância, pois além de permitir que o fármaco apresente estruturas cristalinas distintas, todos os medicamentos sólidos podem demonstrar o fenômeno descrito, e em grandes casos alterar a biodisponibilidade dos mesmos. No entanto, devido algumas barreiras cinéticas e termodinâmicas isso nem sempre é observado. Essas barreiras, devem-se ao fato de que o sólido apresenta diversas propriedades, como solubilidade, ponto de fusão, calor de fusão, índice de refração, densidade, condutividade, difração de Raios X espectro molecular, dureza, cristalinidade, cor, entre outros (GIRON, 1995; BOTOM, 1999).

A importância desse fenômeno pode ser destacada em um caso histórico envolvendo o Ritonavir (Figura 1), medicamento utilizado como inibidor de protease do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Lançado pela empresa Abbott, em 1996 como Norvir Oral Liquid e Norvir Semi-Solid Cápsulas para o tratamento da AIDS, sua formulação era composta por apenas um polimorfo (Figura 1a). Em 1998, mesmo utilizando processos idênticos de síntese, o Ritonavir passou a apresentar graves problemas de solubilidade. Sendo que após ser examinado, utilizando microscopia e difração de raios X, constatou-se que a diferença na solubilidade era devido ao aparecimento de uma segunda forma cristalina do mesmo sólido, a qual impedia sua formulação original (Figura 1b), reduzindo a solubilidade em comparação com a forma cristalina original (LIMBERGER, 2011).



**Figura 1-Formas polimórficas do Ritonavir: a) Forma I, forma original; b) Forma II, que começou a aparecer em 1998.
Fonte: Adaptado de Limberger, 2011**

Essa nova forma cristalina obtida, foi considerada como um exemplo de polimorfismo conformacional, que ocorre quando diferentes isômeros conformacionais de um composto cristalizam como polimorfos distintos. Esses fatores, foram essenciais para limitar o estoque e ameaçar o fornecimento deste tratamento para a AIDS, contribuindo para que a Abbott tivesse sérios prejuízos financeiros (LIMBERGER, 2011). Diante disso, a empresa necessitou retirar o medicamento do mercado até encontrar uma nova maneira de produzir exclusivamente o primeiro polimorfo, deixando sem acesso ao tratamento os pacientes que utilizavam este fármaco.

3.2.1 Cimetidina

A Cimetidina ou N-ciano-N'-metil-N''-[2-([(5-metil-1-Himidazol-4-yl)-metil]-tio)-etil]-guanidina, cuja fórmula estrutural é apresentada na Figura 2, é um fármaco antagonista receptor de H₂, sendo amplamente utilizada nas condições em que a inibição da secreção gástrica pode ser benéfica, como em úlceras gástricas ou duodenais, uma vez que reduz a liberação de pepsina e inibe competitivamente a ação da histamina nos receptores histamínicos H₂ nas células parietais (JANTRATID *et al.*,

2006). O ponto de fusão é 142°C, sendo pouco solúvel em água, solúvel em álcool e praticamente insolúvel em éter.

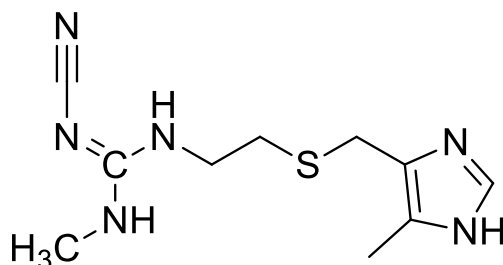


Figura 2- Fórmula Estrutural da Cimetidina
Fonte: Autoria Própria

3.2.1.1 Caracterizações e formas polimórficas da Cimetidina

Segundo Limberger (2011), a Cimetidina possui cerca de sete formas polimórficas (Tabelas 2 e 3), a obtenção dessas diferentes formas cristalinas depende do modo de cristalização e do solvente utilizado, sendo formadas por meio de várias ligações de hidrogênio intra e/ou intermoleculares.

Tabela 2- Formas polimórficas do fármaco Cimetidina.

Formas polimórficas	Metodologias para obtenção	Referências
A	Obtido em temperatura ambiente, utilizando solventes não-aquosos como o isopropanol.	DANESH et al., 2000; BAUERBRANDL, 1996; HEGEDUS,
B	Obtido a partir do isopropanol na presença de cristais, com resfriamento lento.	BAUER-BRANDL, 1996; HEGEDUS
C	Obtido a partir do resfriamento rápido de uma solução aquosa de Cimetidina 5% (50° a 60° C).	GOROG, 1985 GRABOYES et al., 1988

Tabela 3- Formas polimórficas do fármaco Cimetidina. (Continuação)

Formas polimórficas	Metodologias para obtenção	Referências
D	Obtido a partir de uma solução saturada de Cimetidina em uma mistura de metanol e água (1:1, v/v) a 25°C e pH 6,0, a qual é levada a pH 8,5 pela adição de amônia, em banho de gelo.	BAUERBRANDL, 1996
Monohidratada I	Obtido pela adição de uma solução aquosa 15% a quente em um volume 5 vezes maior de gelo.	HEGEDUS, GOROG, 1985
Monohidratada II	Obtido a partir de uma solução aquosa 1,4%, mantida em repouso por sete dias a 0° C .	HEGEDUS, GOROG, 1985
Monohidratada III	Obtido a partir de uma solução aquosa 10% a partir do acetato de cimetidina, liberando a base a 15° C.	HEGEDUS, GOROG, 1985

Fonte: Adaptado de Limberger 2011.

Além disso, as caracterizações das formas polimórficas contidas no fármaco em questão, é baseada em técnicas analíticas já descritas. Destacam-se: a Microscopia Eletrônica de Varredura, a difração de Raios X, a Espectroscopia de Absorção no Infravermelho, a Espectroscopia Raman e mais recentemente a Microscopia de Força Atômica (SANDERS *et al.*, 2000).

3.2.1.2 Propriedades biofarmacêuticas da Cimetidina

A Cimetidina é um fármaco cuja absorção é de extrema rapidez pelo intestino, embora não completamente após a administração oral. Sua biodisponibilidade é cerca de 56%-68% em indivíduos sadios e aproximadamente de 70% em pacientes com úlcera péptica, nota-se que quando ingerido sem jejum sua absorção é levemente retardada. Sua meia-vida sérica varia de 1,1 a 4 h, entretanto, a ação do fármaco depende da dose administrada (JANTRATID *et al.* 2006). Os antagonistas H₂ são depurados através de uma combinação de metabolismo hepático, filtração glomerular e secreção tubular renal (KATZUNG, 2007).

A Cimetidina e seus metabólitos são eliminados principalmente pelos rins. O medicamento em questão é altamente solúvel, visto que a relação dose/solubilidade é de 133, considerando a mais alta dose de 800 mg e a solubilidade estomacal de 6 mg/mL. Possuindo um pKa na escala de 6,8, esse fármaco é solúvel mesmo em pH ácido, indicando que problemas de solubilidade não são esperados para esse fármaco no trato gastrintestinal superior. No entanto, o fármaco exibe baixa permeabilidade, visto que se trata de um fármaco hidrofílico o qual é transportado através das membranas plasmáticas pela via paracelular. A permeação do fármaco é a etapa limitante para a sua absorção e a correlação *in vitro-in vivo* é baixa ou não é esperada (JANTRATID *et al.*, 2006).

4 METODOLOGIA

Para a obtenção dos polimorfos da Cimetidina utilizou-se a técnica de recristalização, conforme descrito por Carrer *et al.*, (2016). Dessa forma, as recristalizações e as pesquisas foram desenvolvidas no Laboratório de Química Orgânica e Materiais da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, Campus Medianeira, Paraná, Brasil. As caracterizações foram realizadas no Laboratório de Análise Térmica e Espectrometria de Combustíveis e Materiais - LATECOM.

O princípio ativo, Cimetidina, utilizada neste estudo foi doada pela farmácia de manipulação Botica São Miguel, localizada no município de São Miguel do Iguçu, Paraná, Brasil.

4.1 RECRISTALIZAÇÃO DA CIMETIDINA

Em um béquer de 50 mL foi preparada uma solução supersaturada com 0,5 g de Cimetidina com aquecimento até 50°C para total solubilização do princípio ativo. Posteriormente a solução foi dividida em duas partes e armazenada para a cristalização sob diferentes condições de temperatura (0°C e 25°C) para a obtenção dos cristais que foram filtrados e secos a temperatura ambiente.

Obteve-se os diferentes cristais de Cimetidina por meio da recristalização, empregando como solvente: Etanol, Metanol, e Isopropanol com variações de temperaturas (0°C e 25°C). Após realizados os procedimentos descritos, as análises foram submetidas a validar os polimorfos obtidos a partir de estudos das técnicas já descritas.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS CRISTAIS DA CIMETIDINA

Os cristais obtidos, foram caracterizados utilizando-se as seguintes técnicas:

- Espectroscopia vibracional no infravermelho (FTIR);
- Microscopia Óptica;
- Calorimetria exploratória diferencial (DSC).

As medidas de Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas no Perkin Elmer, Modelo Spectrum 100s Spectrometer, com acessório de refletância total atenuada (ATR) com varreduras na faixa dos 600 aos 4000 cm^{-1} .

O estudo das morfologias cristalinas obtidas por meio da recristalização da Cimetidina, foram realizadas por meio de um microscópio óptico modelo BX51 acoplado a uma câmera digital Olympus DP25, com uma ampliação de 20 vezes.

Para as análises de DSC, as mesmas foram realizadas em um equipamento da marca Perkin Elmer, modelo STA 6000 Thermal-Analyzer, usando cadinhos de Al_2O_3 , fluxo de oxigênio de 20 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, velocidade de aquecimento de $2^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ e medida entre 125 e 155°C . Para cada análise foi utilizado uma amostra de 6 a 8 mg de amostra.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme descrito por Limberger (2011), a Cimetidina possui cerca de sete polimorfos já identificados por meio de distintas metodologias. No entanto, a obtenção desses dependem da forma pela qual foram cristalizados e os solventes utilizados, sendo formados pelas ligações de hidrogênio intra e/ou intermoleculares.

Seguindo a metodologia e os solventes já descritos, as análises realizadas para a caracterização dos polimorfos encontrados serão apresentadas a seguir e para melhor dispor dos resultados, na Tabela 4 encontram-se os solventes empregados em cada recristalização, as condições de temperatura submetidas e o código para cada uma das amostras.

Tabela 4- Solventes, condições e códigos das amostras.

Solventes	Condições	Código
Cimetidina Padrão	-	CP
Álcool Etílico	25°C	CE- 25°C
Álcool Etílico	0°C	CE- 0°C
Álcool Metílico	25°C	CM- 25°C
Álcool Metílico	0°C	CM- 0°C
Álcool Isopropílico	25°C	CI- 25°C
Álcool Isopropílico	0°C	CI- 0°C

Fonte: Autoria Própria.

5.1 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NO INFRAVERMELHO (FTIR)

5.1.2 Infravermelho para as amostras solubilizadas em diferentes solventes sob as duas condições de temperatura

Muitas características moleculares podem ser compatíveis com os polimorfos identificados em uma análise de FTIR. Devido ao fato de basear-se na medição dos modos vibracionais da molécula, essa técnica pode não ser suficiente para identificar o fenômeno buscado, pois tende a dificultar a percepção de certas diferenças no espectro de IV, dando-nos indícios das possíveis formas polimórficas.

Após as análises realizadas, com armazenamento a temperatura, a Figura 3 trata-se das amostras CP, CE- 25°, CM- 25°C e CI-25°C.

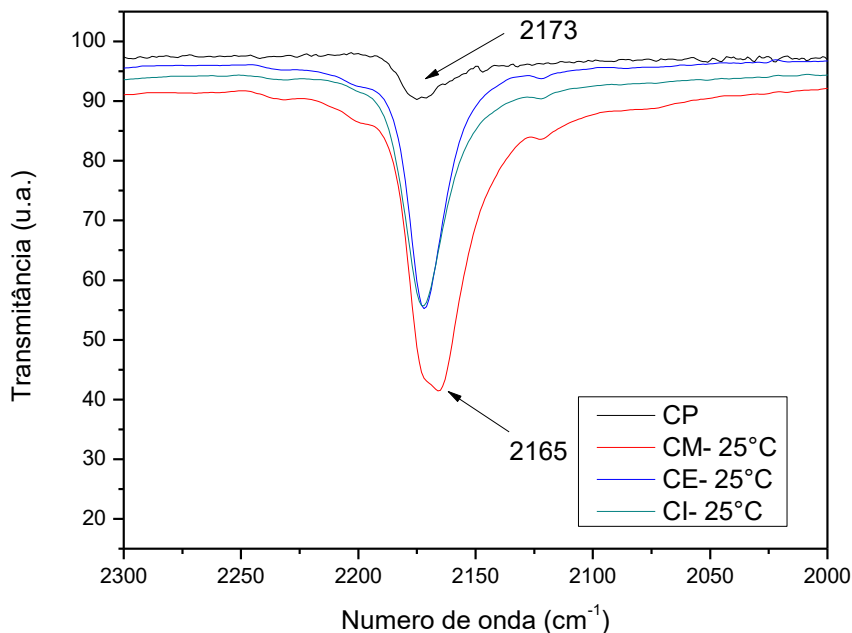


Figura 3- Infravermelho das amostras armazenadas a 25°C.
Fonte: Autoria Própria.

Considerando que deslocamentos de bandas são possíveis indícios de polimorfismo, a Figura 3 ilustra os deslocamentos visíveis para a região de 2173 a 2165 cm^{-1} da amostra CM- 25°C, sendo provenientes das interações do grupo nitrila ($\text{C}\equiv\text{N}$) presente na estrutura do fármaco.

Além disso, para as amostras solubilizadas em diferentes solventes sob armazenamento em 0°C (Figura 4), notou-se algumas interferências e deslocamentos de bandas, indicando a existência de mais de uma forma cristalina para o composto.

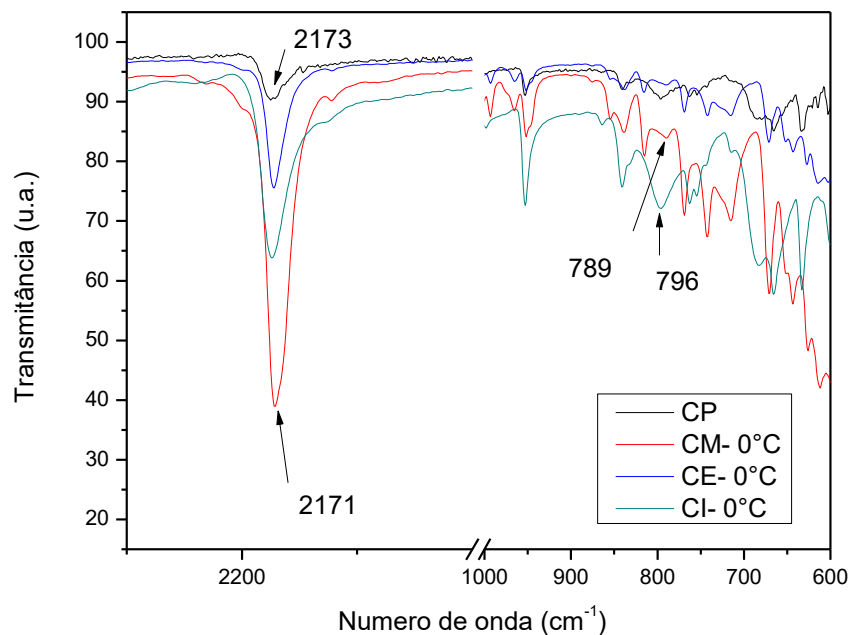


Figura 4- Infravermelho das amostras armazenadas a 0°C.
Fonte: Autoria Própria.

Os deslocamentos presentes na Figura 4, demonstram novamente as interações do grupo nitrila para a amostra CM- 0°C, nas regiões de 2173 a 2171 cm^{-1} , e deslocamentos de bandas nas regiões de 796 a 789 cm^{-1} provenientes dos desdobramentos N-H da estrutura do fármaco para a amostra CI- 0°C. Em resumo, a Tabela 5 demonstra os deslocamentos de bandas, provenientes das análises dos cristais armazenados nas duas condições de temperatura.

Tabela 5- Deslocamentos de bandas para as amostras armazenadas a 25 e 0°C.

Amostra	Grupos	Número de Onda (cm^{-1})
CM- 25°C e CM- 0°C	C≡N	2173 a 2165.
CI- 0°C	N-H	789 a 796

Fonte: Autoria Própria.

5.1.3 Infravermelho para as amostras solubilizadas no mesmo solvente sob as duas condições de temperatura

5.1.3.1 Álcool etílico

Para as amostras solubilizadas em álcool etílico e armazenadas a 25 e a 0°C, a Figura 5 demonstra os deslocamentos das bandas nas regiões de 806 a 802 cm^{-1} e 768 a 766 cm^{-1} .

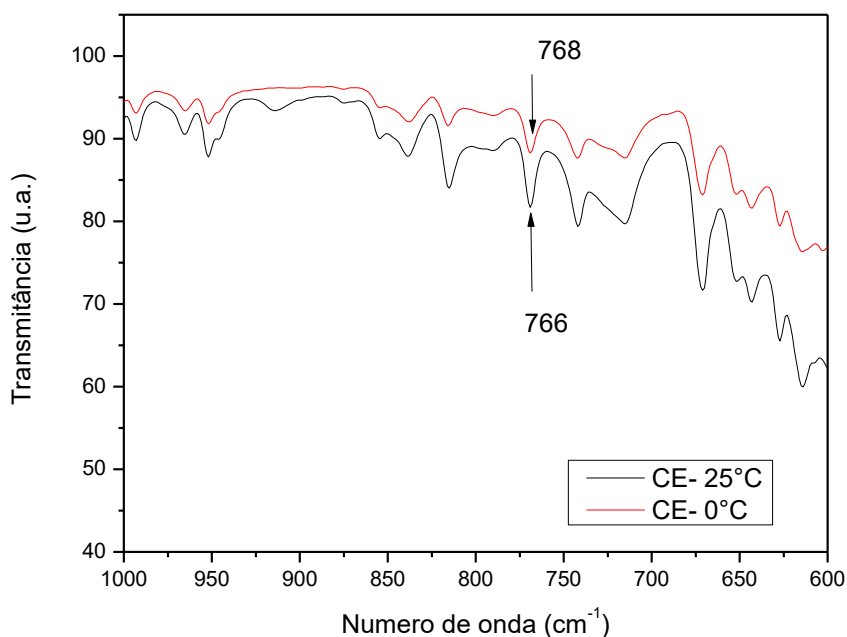


Figura 5- Infravermelho das amostras solubilizadas em álcool etílico.
Fonte: Autoria Própria.

De acordo com os deslocamentos dispostos na Figura 5, nota-se que ambos são provenientes do grupo amina (N-H) da estrutura do fármaco, uma vez que a mesma apresenta bandas próximas as regiões de 800 cm^{-1} .

O fator crucial para os deslocamentos visíveis nas bandas descritas acima, foram as temperaturas pelas quais as amostras foram armazenadas para o crescimento dos cristais, uma vez que o solvente utilizado para solubilizar ambos foram iguais, indicando assim a possível existência de polimorfismo.

5.1.3.2 Álcool metílico

Com a solubilização do princípio ativo, Cimetidina, utilizando o álcool metílico como solvente e armazenando os cristais obtidos nas duas condições de temperaturas propostas, a Figura 6 trata-se dos deslocamentos das bandas nas regiões de 2173 a 2163 cm^{-1} .

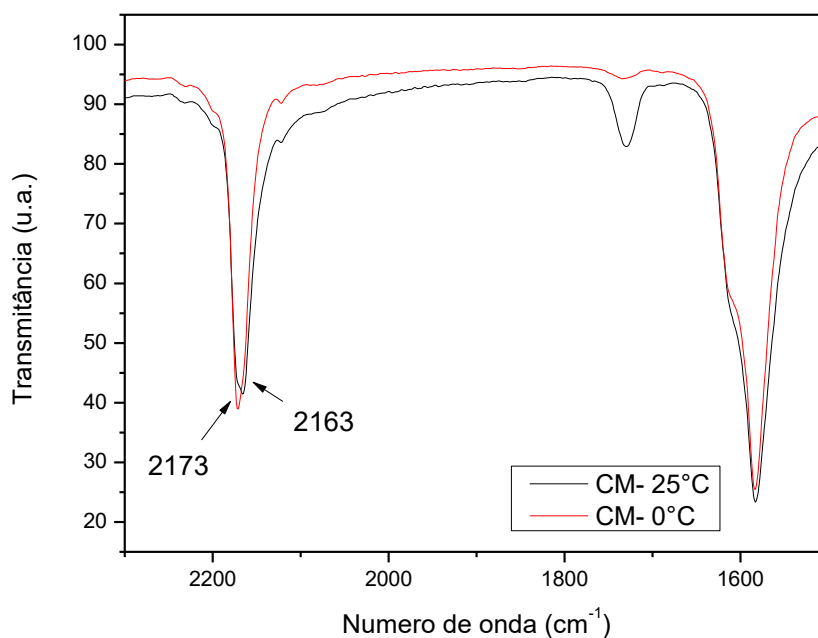
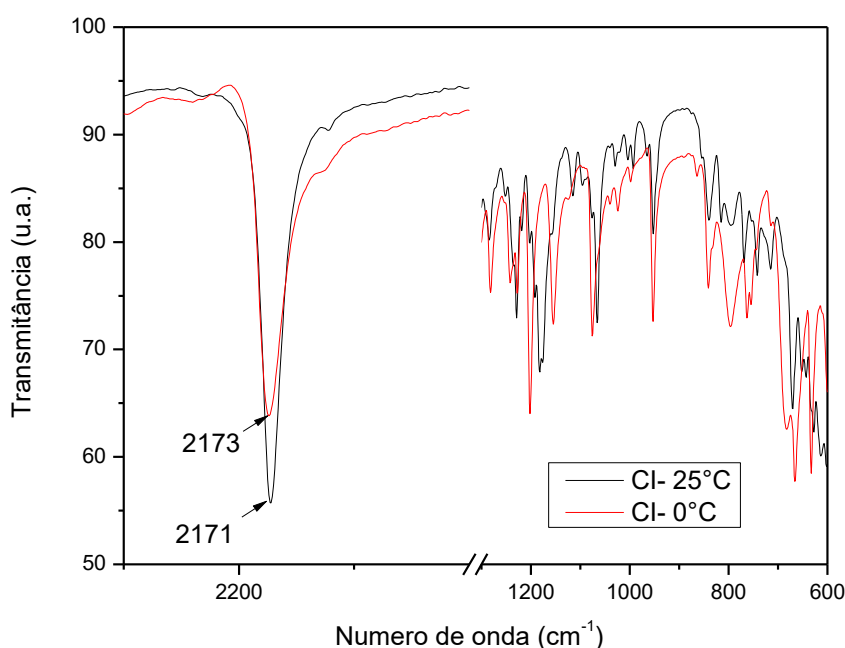


Figura 6- Infravermelho das amostras solubilizadas em álcool metílico.
Fonte: Autoria Própria.

Dessa forma, a Figura 6 apresenta os deslocamentos de bandas oriundos das interações do grupo nitrila presentes na fórmula estrutural da Cimetidina, para as amostras CM- 25°C e CM- 0°C. Diante disso, nota-se que a temperatura foi novamente propícia para a validação polimórfica, uma vez que permitiu visualizar os deslocamentos na região mencionada anteriormente.

5.1.3.3 Álcool isopropílico

Com a realização das análises para as amostras solubilizadas em álcool isopropílico e com armazenamento dos cristais sob as duas condições de temperaturas, a Figura 7 ilustra os deslocamentos de bandas nas regiões de 1500 a 600 cm^{-1} e 2173 a 2171 cm^{-1} .



**Figura 7- Infravermelho das amostras solubilizadas em álcool isopropílico.
Fonte: Autoria Própria.**

Conforme os deslocamentos apresentados na Figura 7, percebe-se que os mesmos são procedentes das interações entre os desdobramentos do grupo amina (N-H) e dos estiramentos C-N, próximos de 1000 a 1350 cm^{-1} . Além disso, nota-se deslocamentos nas regiões de 2173 a 2171 cm^{-1} são provenientes das interações do grupo nitrila. Nesse contexto, os deslocamentos observados anteriormente confirmam a presença de polimorfismo para a amostra, ressaltando que a temperatura foi essencial para a percepção do mesmo.

Em resumo, a Tabela 6 compõe os deslocamentos observados ao longo das análises para todos os solventes, nas duas condições de temperaturas.

Tabela 6- Deslocamentos de bandas para as amostras solubilizadas no mesmo solvente.

Amostra	Grupos	Número de Onda (cm⁻¹)
CE- 25°C e CE- 0°C	N-H	767 a 768.
CM- 25°C, CM- 0°C, CI- 25°C e CI- 0°C	C≡N	2173 a 2165.
CI- 0°C	N-H	789 a 796

Fonte: Autoria Própria.

5.1.4 Formas polimórficas obtidas

De acordo com referências bibliográficas, analisou-se certa similaridade dos polimorfos validados após os procedimentos descritos e a obtenção dos espectros de IV. Vale ressaltar, que distintos polimorfos exibem muitas características semelhantes, sendo definidas em bandas específicas e fornecendo marcadores distintivos para a caracterização e diferenciação polimórfica. Neste contexto, Garcia *et al.*, (1999) estudou a formação do polimorfo “A” solubilizado em etanol e obtido em temperatura ambiente, em que o mesmo apresentou bandas características de 635 a 1455 cm⁻¹. As taxas de resfriamentos para a obtenção dos cristais nesse contexto, foram as mesmas utilizadas nesse trabalho, porém utilizando distintas metodologias.

Notou-se então, que os deslocamentos das bandas obtidas nas análises realizadas para a amostra CE- 25°C (Tabela 6) nas regiões de 600 a 1500 cm⁻¹ são análogas aos polimorfos encontrados por Garcia *et al.*, (1999), podendo assim considerar a ocorrência e a existência do polimorfo A para ambas pesquisas.

Além disso, Tantishaiyakul *et al.*, (2009) descreveu outras formas de identificar o mesmo polimorfo encontrado por Garcia *et al.*, (1999) descrito anteriormente, no entanto, solubilizados em isopropanol. Com esse estudo, foram obtidas duas formas polimórficas, demonstrado na Figura 8.

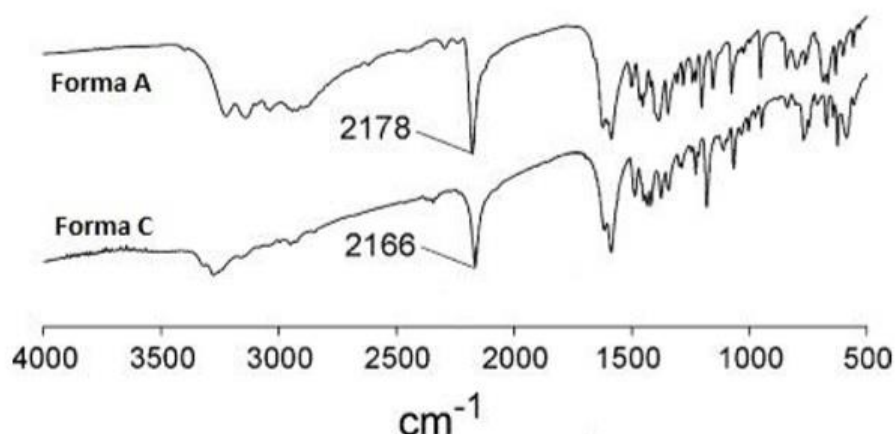


Figura 8- Formas polimórficas descritas por Tantishaiyakl et al., 2009.
Fonte: TANTISHAIYAKUL *et al.*, 2009 apud LIMBERGER, 2011.

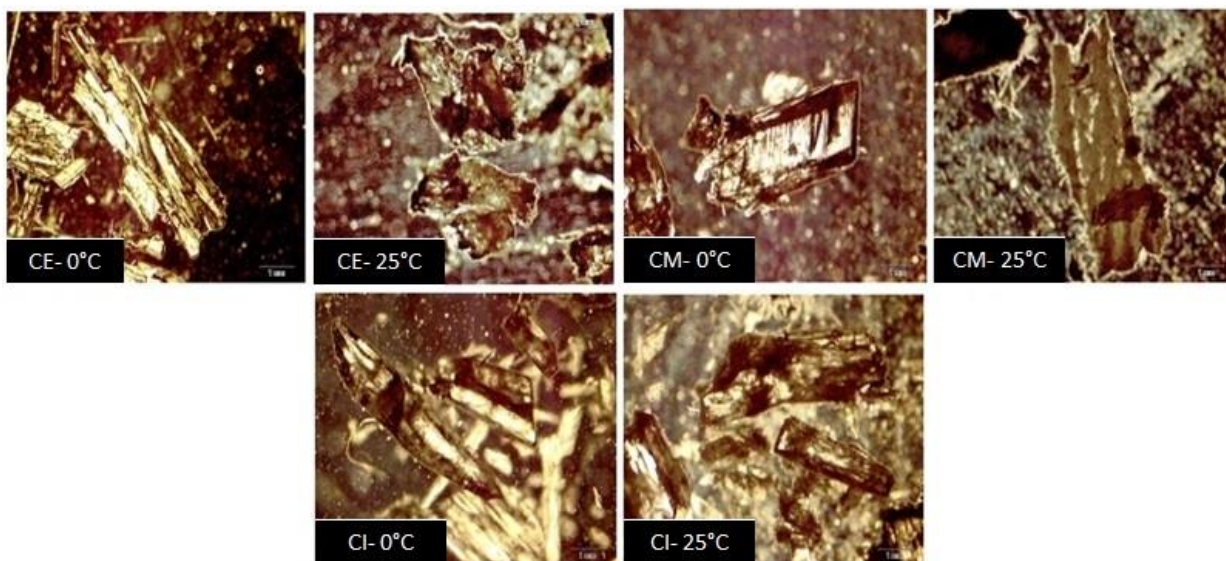
Em virtude dos polimorfos descritos anteriormente, pode-se observar que ambas pertencem ao estiramento da ligação $C\equiv N$, que possuem a característica de apresentar-se em 2178 e 2166 cm^{-1} . Nesse contexto, confirmou-se então a existência do polimorfo “Forma A” para a amostra Cl- 25°C (Figura 7), o qual demonstra deslocamentos de bandas na mesma região, considerando então a existência de mais de uma forma polimórfica e/ou cristalina do fármaco utilizado (LIMBERGER, 2011).

5.2 MICROSCOPIA ÓPTICA

Como descrito por Brittain (2009), a microscopia é um método rápido para o rastreamento quanto a existência de polimorfismo, e assim utilizado para analisar a diversidade de uma amostra cristalina, ou seja, forma, cor e tamanho. A sua identificação polimórfica se dá pelas distintas formas cristalinas obtidas após a recristalização.

Para a realização das análises, os resultados serão discutidos conforme os códigos anteriormente descritos na Tabela 4.

A Figura 9, ilustra a morfologia obtida dos cristais após as análises para cada solvente nas duas condições de temperaturas descritas.



**Figura 9- Análise microscópica dos cristais obtidos.
Fonte: Autoria Própria.**

Com as análises microscópicas da matéria-prima farmacêutica Cimetidina em relação à morfologia formada, notou-se variações de tamanho e formas para cada cristal observado, os quais foram evidenciados devido as distintas taxas de resfriamento. Ao analisar as amostras CE- 0°C e CE-25°C, solubilizadas em álcool etílico e armazenadas a 0 e 25°C, observa-se mudanças em seus hábitos e tamanhos cristalinos.

Além disso, para a amostra CM- 0°C e CM- 25°C, utilizando álcool metílico para solubilização e com taxas de resfriamento de 0 a 25°C, apresentou tamanhos distintos, mas com hábitos cristalinos semelhantes.

Por fim, considerando as amostras CI- 0°C e CI- 25°C, solubilizadas em álcool isopropílico com as mesmas temperaturas de armazenamento dos cristais, observou-se variações de tamanho com formas parecidas. Além do mais, considerando as amostras CM- 0°C e CI- 0°C, as quais sofreram solubilização em solventes distintos, mas com a mesma taxa de resfriamento, nota-se a presença de hábitos cristalinos semelhantes.

Diante disso, ressaltando que a taxa de resfriamento pela qual as amostras foram submetidas foi responsável para essa alteração na morfologia do cristal, Araujo (2012) afirma que diferenças nas estruturas morfológicas externas, ou hábito, resultam da interação de inúmeros fatores além da estrutura interna como, por exemplo, a temperatura pela qual as amostras são submetidas. Com isso, essas alterações ocorridas nas morfologias dos cristais em estudo, indicam a possível

existência de polimorfos, pois mudanças nas estruturas cristalina de determinados compostos tendem a alterar a velocidade de dissolução em pó do fármaco. Sendo esse, um dos principais focos para o controle polimórfico (TIWARY, 2001; CARRER *et al.*, 2016).

5.3 ANÁLISE TÉRMICA

5.3.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Ao fazer o uso do DSC para caracterizar e identificar polimorfos em fármacos, torna-se necessário lembrar da liberação ou absorção de calor que ocorre durante esse processo, em que o aumento do mesmo favorece um sistema endotérmico e a diminuição indica um processo exotérmico. Diante disso, as análises foram realizadas conforme descrito no item 5 e dispostas conforme a Tabela 4.

As amostras foram pré-aquecidas a 110°C para a retirada de todo o solvente. Inicialmente, realizou-se testes de degradação da amostra padrão com o objetivo de observar o ponto de fusão do fármaco, que se apresentou em 142°C. Cita-se ainda que, as amostras foram analisadas entre temperaturas de 125 a 155°C, por 2°C/min.

Para melhor dispor dos resultados, os mesmos serão discutidos segundo as duas condições de temperaturas e solventes utilizados.

5.3.1.1 Diferentes solventes sob as duas condições de temperaturas

Com as análises realizadas após a recristalização em temperatura ambiente (25°C), a Figura 10 ilustra os picos de DSC obtidos para as amostras solubilizadas em todos os solventes.

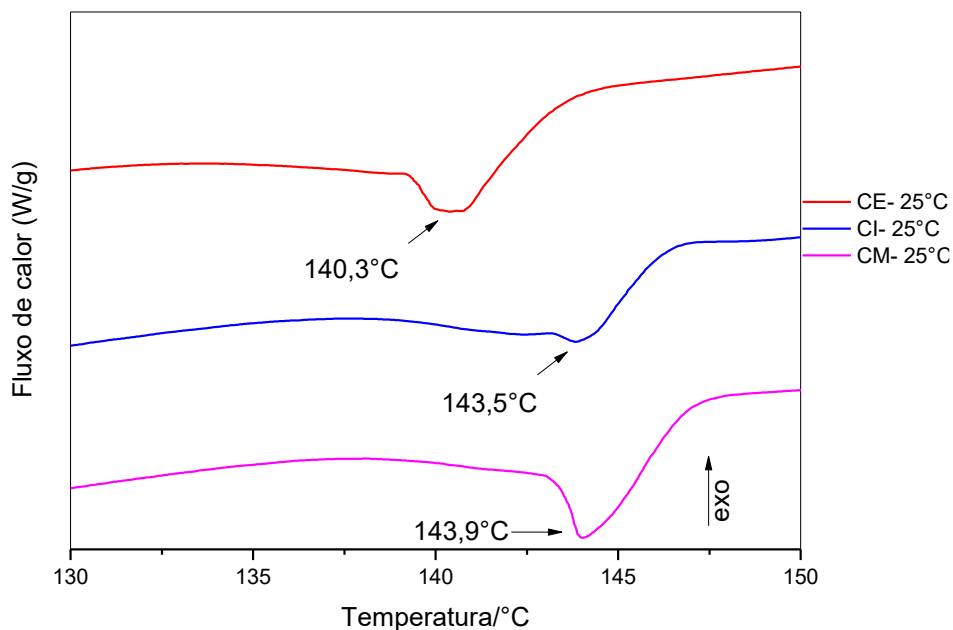


Figura 10- DSC para as amostras armazenadas a 25°C.
Fonte: Autoria Própria.

Sendo assim, observou-se algumas alterações nos pontos de fusões das amostras, apresentando-se em 140,3; 143,5 e 143,9°C indicando a existência de polimorfos. De acordo com Bavin *et al.*, (1984), o polimorfo descrito como “Forma A” (Tabela 2) possui ponto de fusão variando de 140 a 143,5°C, sendo esse similar ao polimorfo identificado na amostra CI- 25°C, o qual possuiu as mesmas condições de obtenção.

Para as recristalizações sob temperaturas de 0°C a Figura 11, retrata as alterações dos pontos de fusão em todos os solventes utilizados. As confirmações polimórficas obtidas para todas as amostras apresentam pontos de fusões aproximados, variando de 138,6 a 140,8°C.

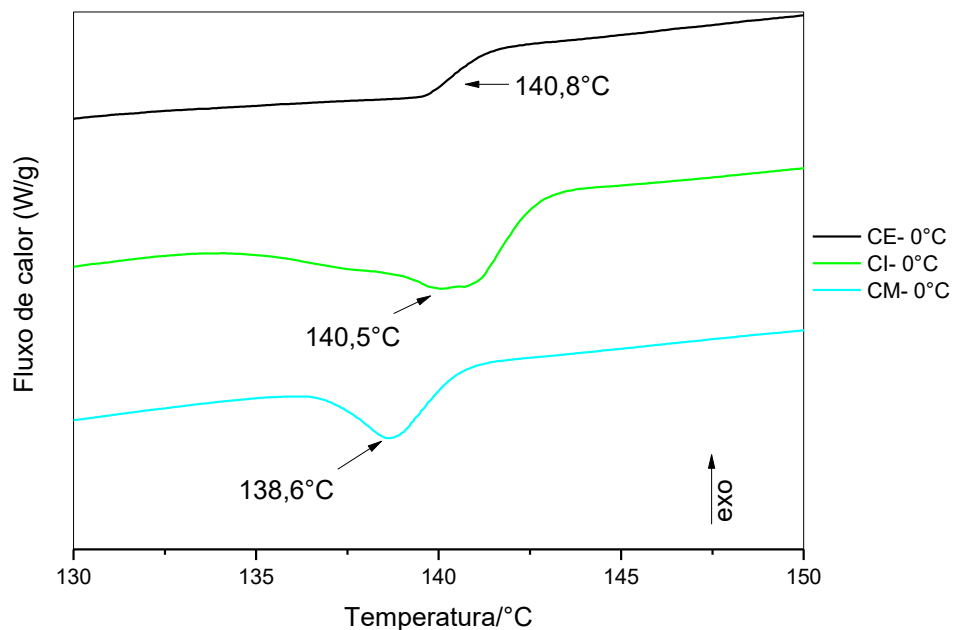


Figura 11- DSC para as amostras armazenadas a 0°C.
Fonte: Autoria Própria.

Diante disso, ressalta-se que a confirmação do fenômeno descrito possui uma significativa interação com a temperatura pela qual foi submetida, uma vez que a alteração dessa é perceptível em todas as amostras, ocorrendo assim a identificação polimórfica para todas as análises.

5.3.1.2 DSC para as amostras solubilizadas no mesmo solvente em condições distintas de temperatura

Ao fazer uso do álcool etílico para a solubilização e recristalização do fármaco, a Figura 12 trata-se das análises realizadas sob as duas condições de temperaturas.

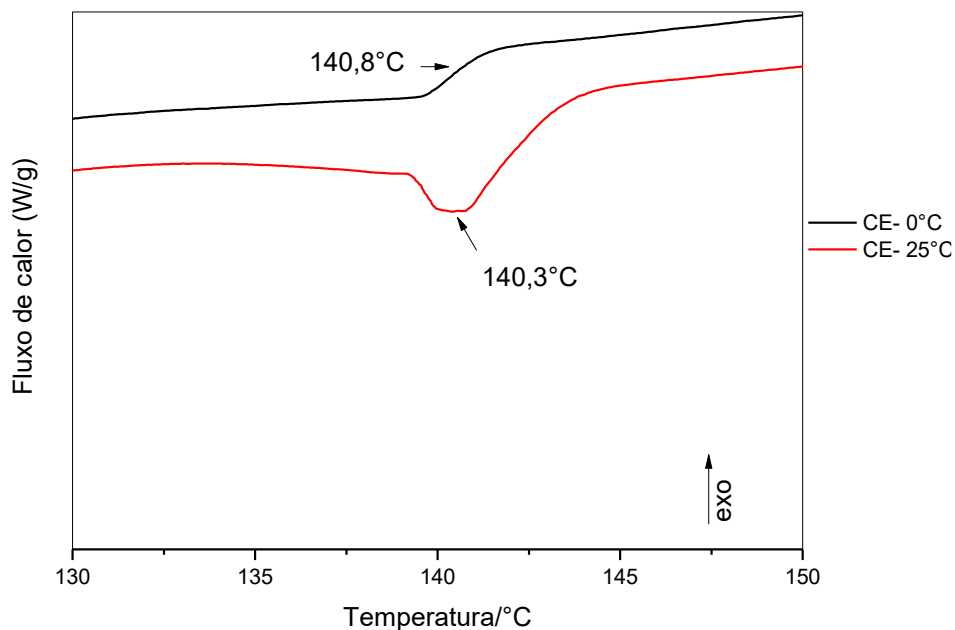


Figura 12- DSC para as amostras solubilizadas em álcool etílico.
Fonte: Autoria Própria.

Destaca-se que a principal consequência para a confirmação do polimorfismo na metodologia utilizada, são as condições de temperatura pela qual a amostra foi submetida, uma vez que a amostra CE- 0°C apresentou ponto de fusão a 140,8°C e para a amostra CE- 25°C a 140,3°C, estando abaixo do ponto de fusão teórico do fármaco.

Para o solvente isopropílico, a Figura 13 demonstra as análises realizadas sob as duas condições de temperatura, segundo a metodologia proposta.

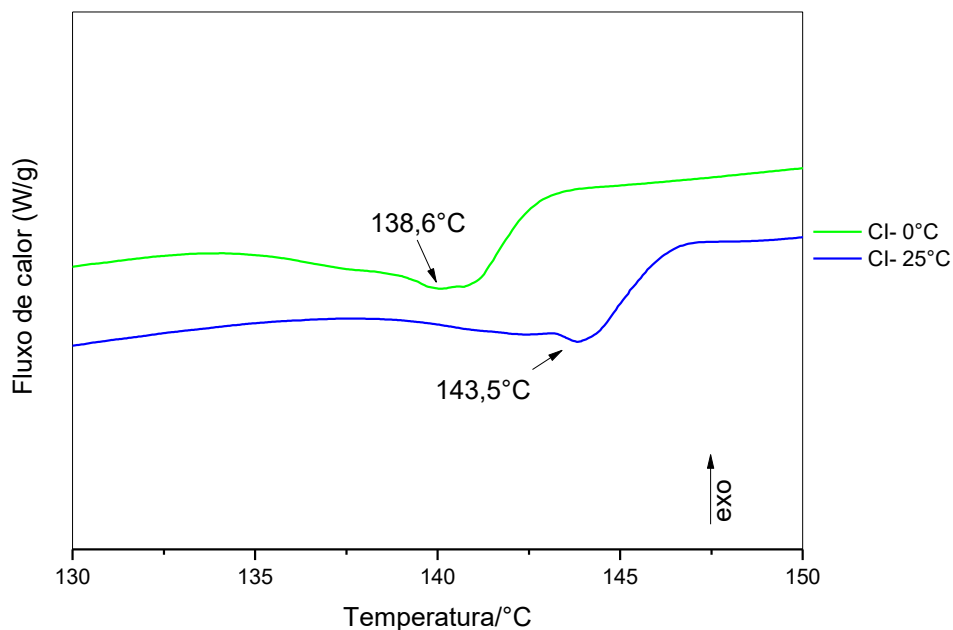


Figura 13- DSC para as amostras solubilizadas em álcool isopropílico.
Fonte: Autoria Própria.

Diante disso, com a Figura 13 é possível analisar os pontos de fusões obtidos confirmando a presença de polimorfos para a amostra CI- 0°C, o qual foi de 138,6°C. Para a amostra CI- 25°C, nota-se que essa apresentou ponto de fusão a 143,5°C confirmando a presença do polimorfo “A”, como descrito por Bavin *et al.*, (1984). Ressalta-se assim, que a temperatura foi um fator essencial para a constatação polimórfica.

O último solvente utilizado para a solubilização do princípio ativo do fármaco, foi o álcool metílico. A Figura 14, ilustra as análises obtidas para as duas condições de temperaturas já descritas.

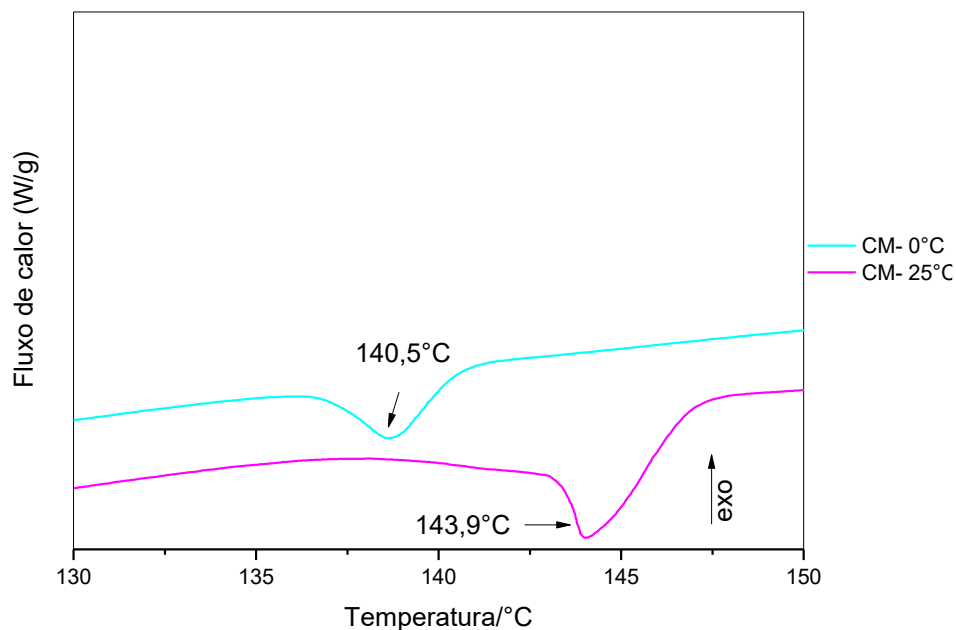


Figura 14- DSC para as amostras solubilizadas em álcool metílico.
Fonte: Autoria Própria.

Dessa forma, fica claro a comprovação polimórfica para a amostra CM-0°C que apresentou ponto de fusão a 140,5°C, sendo esse abaixo do ponto de fusão do fármaco em estudo.

Ao observar o pico referente, o qual os armazenamentos dos cristais foram realizados em temperatura ambiente (25°C) seu ponto de fusão foi 143,9°C, havendo a confirmação polimórfica em ambas análises. Dito isso, pode-se considerar que a temperatura pela qual as amostras foram armazenadas, novamente foi um fator essencial para as interações intermoleculares e na validação polimórfica.

Em síntese, a Tabela 7 denota os códigos das amostras e os pontos de fusões obtidos após as análises de DSC.

Tabela 7- Pontos de fusão para todas as amostras.	
Amostras	Ponto de Fusão (°C)
CP	142
CE-25 °C	140,3
CE- 0°C	140,8
CI- 25°C	143,5
CI- 0°C	138,6
CM- 25°C	143,9
CM- 0°C	140,5

Fonte: Autoria Própria

Destaca-se, que as amostras CE- 25°C, CE- 0°C, CI- 0°C, CM- 25°C e CM- 0°C possuem pontos de fusões variando de 138,6 a 143,9°C como descrito na Tabela 7 anterior, ocorrendo a verificação polimórfica como esperado, uma vez que se nota a alteração no ponto de fusão da Cimetidina (142°C). Para a amostra CI- 25°C, observa-se que além da validação polimórfica a mesma é similar ao polimorfo descrito por Bavin *et al.*, (1984) como “Forma A”, obtido no mesmo solvente e nas mesmas taxas de resfriamentos.

Em concordância com as análises realizadas para a espectroscopia no infravermelho, para todas as amostras houve as possíveis confirmações polimórficas, uma vez que se presenciou os deslocamentos das bandas já descritas. Observa-se ainda, que para a amostra CI- 25°C ocorreu similaridade nos polimorfos identificados, pois ambos pertencem à mesma forma.

Considerando os deslocamentos ocorridos nas regiões de 2173 a 2163 cm^{-1} , para a amostra CI- 25°C submetidas as análises em FTIR, os quais coincidem com o polimorfo descrito como “Forma A” por Tantishayakul *et al.*, (2009) e com a análise térmica realizada para a mesma amostra, percebeu-se a confirmação polimórfica como já descrito. Nesse contexto, afirma Limberger (2011) que esse polimorfo apresentado como “Forma A” (Figura 15), é o preferido para a produção de formas farmacêuticas. Esse, é considerado um dos polimorfos mais fáceis de se obter um estado cristalográfico puro, bem como também manipular sua formação, devido as suas boas propriedades de fluxo de calor e baixa aderência aos equipamentos (DANESH *et al.*, 2000). Além do mais, a produção e a manipulação desse polimorfo não altera as propriedades biofarmacêuticas do fármaco, ou seja, sua absorção, biodisponibilidade e dissolução, permitindo então o bom funcionamento do medicamento. Além disso, de acordo com Jantratid *et al.*, (2009) o polimorfo “Forma A”, é utilizado na fabricação de todos os medicamentos comercialmente disponíveis.

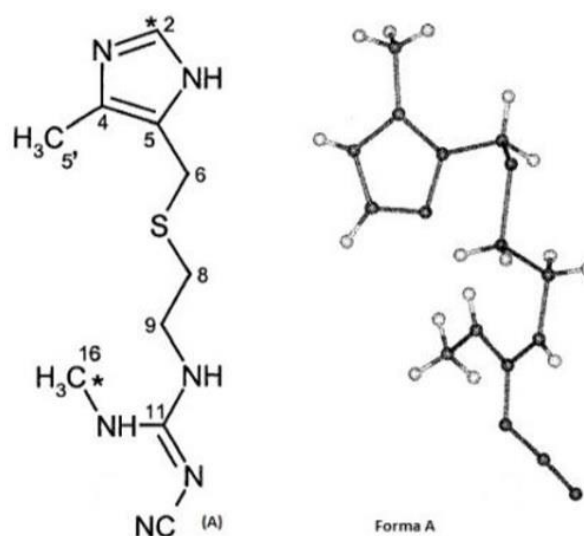


Figura 15- Estrutura polimórfica da Cimetidina determinada pela técnica de difração de raios X.
Fonte: Adaptado de MIDDLETON et al., 2000 apud LIMBERGER 2011.

Por fim, existem poucos estudos na literatura quanto a identificação de polimorfos em fármacos utilizando a recristalização como fonte metodológica. Com isso, nesse estudo, mais testes são necessários para verificar as possíveis caracterizações polimórficas, a fim de dar confiabilidade aos aqui descritos. Bem como também, analisar os demais polimorfos que podem ser obtidos por meio da recristalização da Cimetidina, correlacionando-os a fim de obter melhores resultados quanto as propriedades biofarmacêuticas do mesmo, e verificar a possível existência de novos polimorfos.

6 CONCLUSÃO

Considerando a característica que alguns compostos farmacêuticos possuem de apresenta-se com distintas formas sólidas e assim contribuir para mudanças significativas em suas propriedades físico-químicas, o polimorfismo é um fenômeno que compromete significativamente a dissolução e a funcionalidade do medicamento. Sua ocorrência pode ocasionar uma mudança na propriedade e na bioequivalência do fármaco, uma vez que altera o seu processo de absorção. Nesse sentido, o presente trabalho obteve resultados satisfatórios quanto a cristalização e identificação polimórfica do fármaco Cimetidina, utilizado para diminuir secreções e úlceras gástricas, uma vez que as técnicas utilizadas foram suficientes para atingir o objetivo proposto.

Quanto às análises realizadas, notou-se a validação polimórfica em todas os estudos analíticos utilizados. Na espectroscopia de infravermelho, utilizado somente como fonte de comparação entre as amostras, notou-se deslocamentos de bandas específicas confirmando a presença do fenômeno buscado, esses que estão presentes nas regiões de 600 a 1500 cm^{-1} e 2173 a 2163 cm^{-1} , sendo análogos aos polimorfos encontrados e descritos por Garcia *et al.*, (1999) e Tantishaiyakul *et al.*, (2009). No entanto, para as amostras submetidas à microscopia óptica identificou-se mudanças morfológicas dos cristais, indicando a possível existência do fenômeno descrito, isso quando dispostos em taxas de resfriamentos distintos. Para a confiabilidade e a viabilidade da ocorrência do polimorfismo para o fármaco estudado, foram realizadas análises de DSC cujo resultados foram significativamente essenciais para atingir o objetivo proposto.

Diante disso, com as alterações nos pontos de fusões obtidos para cada análise, notou-se a ocorrência do fenômeno proposto. Ressalta-se, as análises para a amostra CI- 25°C em todos os estudos realizados, esses que confirmaram a identificação polimórfica, sendo similar aos descritos pela literatura. Além disso, pretende-se realizar mais testes termoanalíticos para caracterizar os polimorfos identificados ao longo do desenvolvimento desse trabalho, como por exemplo, análises de DRX para a caracterização estrutural dos polimorfos.

Concluiu-se ainda que com as três análises utilizadas, observou-se que a principal interação para a alteração das formas cristalinas da Cimetidina, foram as condições de temperatura pelas quais as amostras foram submetidas, uma vez que a ocorrência do polimorfismo pode ser notada ao longo das análises realizadas para cada solvente nas duas condições descritas. Por fim, cita-se a similaridade entre os polimorfos aqui descritos com os encontrados por Tantishaiyakul *et al.*, (2009), esses que possuem a característica de não alterar as propriedades biofarmacêuticas desse fármaco. Sendo assim, não possui interferência em sua absorção, biodisponibilidade e dissolução, permitindo então o bom funcionamento do medicamento.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, Gabriel; ALTIVO, P. J.; SELMA, G. A.; SANTOS, W. S.; MATOS, R. J. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas**, v. 33, n. 1, p. 27-36, 2012.

AULTON, M. E.; Delineamento de formas farmacêuticas, 2ª ed.; ARTMED: Porto Alegre, 2005.

BALESTRIERI, F.; MAGRI, A. L.; MARINI, D.; SACCHINI, A. Application of differential scanning calorimetry to the study of drug-exciipient compatibility. **Thermochim. Acta**, v. 285, p. 337-45, 1996.

BANNACH, G.; HOLANDA, B. B. C.; GAGLIERI, C.; ALMEIDA, M. V.; ALARCON, R. T. Recristalização do inositol pelo método por saturação de vapor com diferentes solventes: Estudo térmico, cristalográfico e morfológico. **Brazilian Journal of Thermal Analysis**, v. 6, p. 2-11, 2017.

BARRETO, A. P.; SOUZA, F. S.; MACEDO, R. O. Thermal and dissolution kinetics of ampicillin drug and capsules. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 72, p. 545-548, 2003.

BAUER, J.; SPANTON, S.; HENRY, R.; QUICK, J.; DZIKI, W.; PORTER, W.; MORRIS, J. Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism. **Pharmaceutical Research**, v. 18, N° 6, 2001.

BAVIN, P. M. G., et al. Analytical Profiles of Drug Substances. **Academic Press**, v. 13, p. 128-180, 1984.

BAZZO, G.; SILVA, M. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, N° 3, 2005.

BERGESE, P.; BONTEMPI, E.; COLOMBO, I.; GERVASONI, D.; DEPERO, L. Microstructural investigation of nimesulide crosopvidone composites by X-ray diffraction and thermal analysis. **Comp Sci Technol**, v. 63, p. 1197-1201, 2003.

BERNSTEIN, J.; BAKER, E. N.; DESIRAJU, G. R.; GLAZER, A. M; HELLIWELL, J. R.; PAUFLER, P.; SCHENK, H. Polymorphism in Molecular Crystals. Oxford University Press, 2002.

BITTENCOURT, P. R. S. et al. Evaluation of The Change of Crystallinity In Pa66/Modified Lignin Films. **XII IMC - ISNaPol**, v. 1, p. 057, 2010.

BOTOM, R. The role of modulated temperature differential scanning calorimetry in the characterization drug molecule exhibiting polymorphic and glass forming tendencies. **International Journal of Pharmaceuticals**, v. 192, p. 47-53, 1999.

BRITTAIN, G. Polymorphism in pharmaceutical solids. **Drugs and the pharmaceutical sciences**, v. 192, 2nd ed, 2009.

BUGAY, D. Characterization of the solid state: spectroscopic techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 43-65, 2001.

CAPUCHO, H. C., et al. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, p. 277-283, 2008.

CARRER, H.; CORTEZ, J.; FRARE, L.; COSTA, M. B. C.; BITTENCOURT, P. R. S. Thermal characterization of the bromopride recrystallized from different solvents and at different temperature conditions. **J Therm Anal Calorim**, v. 123, p. 927-931, 2016.

DANESH, A., et al. Polymorphic Discrimination Using Atomic Force Microscopy: Distinguishing between Two Polymorphs of the Drug Cimetidine. **Langmuir**, v. 16, p. 866-870, 2000.

FROEHLICH, P. E, GASPAROTTO, F. S. Mebendazol: identificação das formas polimórficas em diferentes matérias-primas e medicamentos (referência e genéricos) disponíveis no mercado nacional. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 26, n.3, p. 205-210, 2005.

GARCIA, E., et al. Crystallization and dissolution of pharmaceutical compounds: An experimental approach. **Journal of Crystal Growth**, v. 198-199, p. 1360-1364, 1999.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v. 248, p 1-59, 1995.

HOLANDA, B.; BANNACH, G.; SILVA, M.; EUSÉBIO, M.; CASTRO, R. Polymorphism of Gemfibrozil: Investigation by thermal and spectroscopic methods. **Thermochimica Acta**, 2019.

HOLLER, F. J.; SKOOG, S. R.; STANLEY, R. C. Princípios de análise instrumental. – 6. Ed. – Porto Alegre: Bookman, 2009.

JANTRATID, E. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Cimetidine. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 95, n. 5, p. 974-984, 2006.

KATZUNG, B. G. Farmacologia Básica e Clínica. p. 787-796, 10ª Ed. Editora Mc Graw Hill. São Paulo, 2007.

KITAMURA, M. Controlling factor of polymorphism in crystallization process. **Journal of Crystal Growth**, v. 237, p. 2205-2214, 2002.

LIMBERGER, A. L. M. B. Estudo do polimorfismo em diferentes fármacos de interesse para a indústria farmacêutica: Cimetidina, Mebendazol e Paracetamol. 2011. 103 fls. Dissertação. Graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 10 de outubro de 2011.

MACHADO, S. C. T. Estudo sobre o Levetiracetam: Diversidade polimórfica e discriminação quiral de anti-inflamatórios não-esteróides por co-cristalização. 2015. 132 fls. Dissertação. Mestrado em Química, Área de especialização em Controle de Qualidade e Ambiente. Universidade de Coimbra, setembro de 2015.

MARTINS, T. F. Aplicações Tecnológicas do Polimorfismo Farmacêutico. **Revista Processos Químicos**, v. 8, p. 9-21, 2010.

MCGREGOR, C.; SAUNDERS, M.; BUCKTON, G.; SAKLATVALA, R. The use of high-speed differential scanning calorimetry (Hyper-DSC™) to study the thermal properties of carbamazepine polymorphs. **Thermochimica Acta**, v. 417, p. 231-237, 2004.

MUNIZ, G. S. O.; JUNIOR, A. Z. O.; GARCIA, M. T. J. Cápsulas gelatinosas duras de nimesulida: a influência do amido glicolato de sódio, e sua concentração, na dissolução do fármaco. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 33, p. 361-371, 2012.

OLIVEIRA, M. A. et al. Análise térmica aplicada à caracterização da Sinvastatina em formulações farmacêuticas. **Química Nova**, v. 33, p. 1653-1657, 2010.

RODRIGUES, B; PRICE, C. P.; JAYASANKAR, A.; MATZGER, A. J. RODRIGUES, N. R. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. **Adv. Drug Delivery Rev**, v. 56, p. 241, 2004.

SANDERS, G. H. W. et al. Discrimination of polymorphic form of drug product by localized thermal analysis. **Journal of Microscopy**, v. 198, p. 77-81, 2000.

SCHROER, J. W. Process paths of kinetically controlled crystallization: Enantiomers and polymorphs. **Industrial Engineer Chemical Research**, v. 42, n. 10, p. 2230-2244, 2003.

SHEKUNOV, B. Y.; YORK, P. Crystallization process in pharmaceutical technology and drug delivery design. **Journal of Crystal Growth**, v. 211, p. 122-136, 2000.

SILVA, M. F. et al. Characterization of poly(vinyl acetate)/sugar cane bagasse lignin blends and their photochemical degradation. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, p. 1, 2011.

SINGHAL, D.; CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage from desing: a practical perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, p. 335-347, 2003.

SIROTA, N.N. Certain problems of polymorphism (I). **Cryst.Res.Technol**, v.17, p. 91-661, 1982.

SOUZA, M. A. F.; CONCEIÇÃO, M. M.; SILCA, M. C. D.; SOLEDADE, L. E. B.; SOUZA, A. G. Thermal studies of pre-formulates of metronidazole obtained by spray drying technique. **J. Therm. Anal. Calorim**, v. 89, p. 775-781, 2007.

STULZER, H.K.; RODRIGUES, P.O.; CARDOSO, T.M.; MATOS, J.S.R.; SILVA, M.A.S. Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations. **J. Therm. Anal. Calorim**, v.91, n.1, p. 323-328, 2008.

TANTISHAIYAKUL, V., et al. Crystal Structure Transformations and Dissolution Studies of Cimetidine–Piroxicam Coprecipitates and Physical Mixtures. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 10, n. 3, 2009.

THEREFALL, T. Crystallization of polymorphs: Thermodynamic insight into the role of solvent. **Organic Process Research & Development**, v.4, n. 5, p. 384-390, 2000.

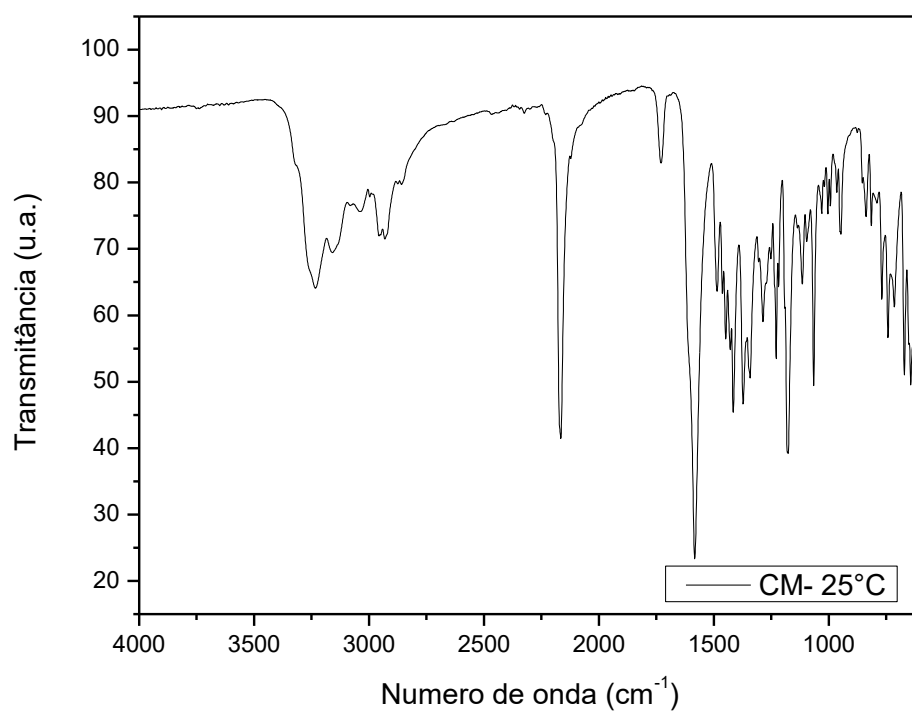
TIWARY, A. K. Modification of crystal habit and its role in dosage form performance. **Drug Dev Ind Pharm**, v. 27, p. 699-709, 2001.

TONGLEI, L.; SHAOXIN, F. Study of crystal packing on the solidstate reactivity of indomethacin with density functional theory. **Pharm Res**, v. 22, pg. 9-1964, 2005.

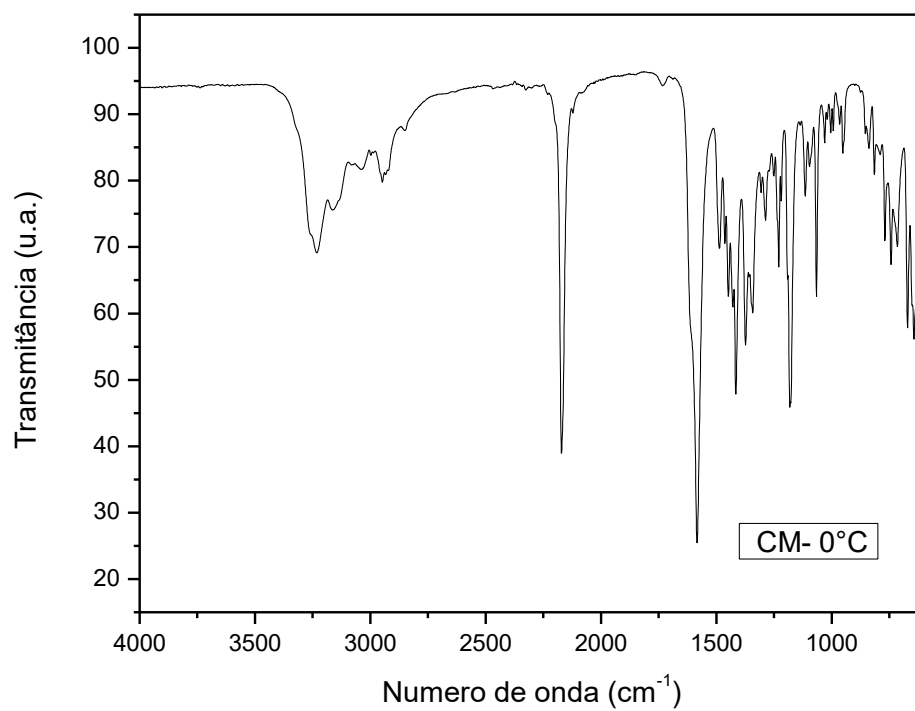
YU, L. X. et al. Applications of process analytical technology to crystallization process. **Advanced Drug Delivery Review**, v. 56, p.349-369, 2004.

APÊNDICE

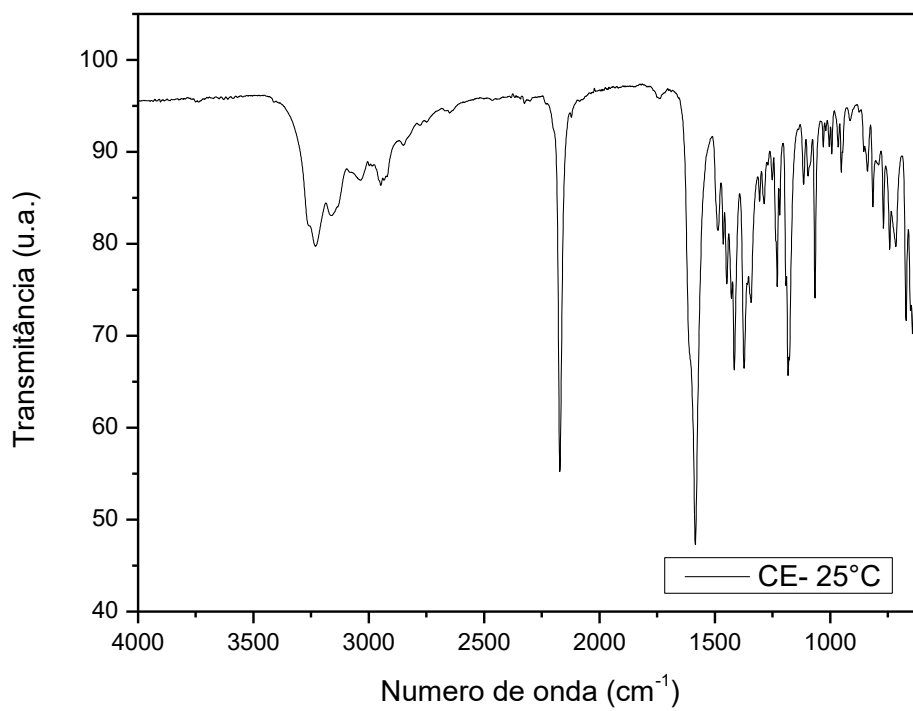
APÊNDICE A – Infravermelho para a amostra CM- 25°C



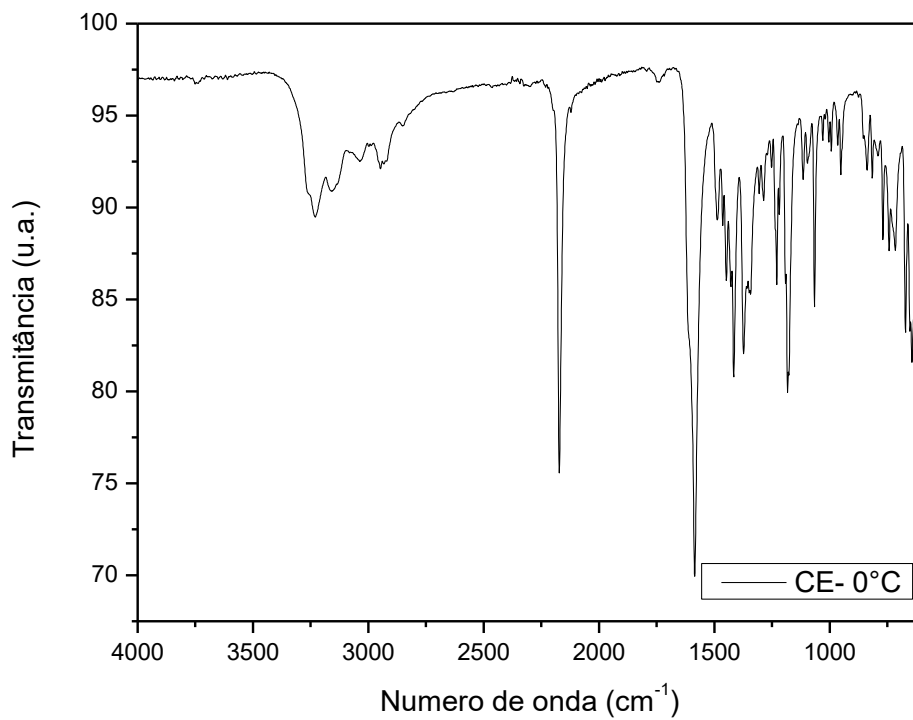
APÊNDICE B – Infravermelho para a amostra CM- 0°C



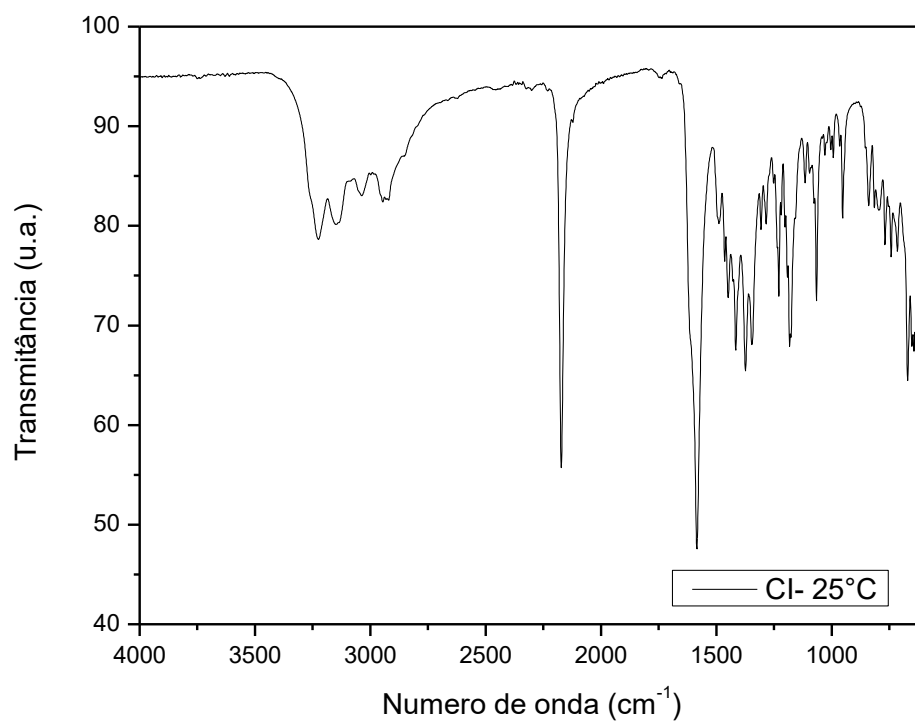
APÊNDICE C – Infravermelho para a amostra CE- 25°C



APÊNDICE D – Infravermelho para a amostra CE- 0°C



APÊNDICE E – Infravermelho para a amostra CI- 25°C



APÊNDICE F- Infravermelho para a amostra CI- 0°C

