



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – FCFAr

***ESTUDO DA EXISTÊNCIA DE POLIMORFOS DE DICLOFENACO DE  
SÓDIO EM MATÉRIAS PRIMAS PROVENIENTES DE DIFERENTES  
FORNECEDORES***

Naira Miyasaka

Araraquara

2011

**NAIRA MIYASAKA**

***ESTUDO DA EXISTÊNCIA DE POLIMORFOS DE DICLOFENACO  
DE SÓDIO EM MATÉRIAS PRIMAS PROVENIENTES DE  
DIFERENTES FORNECEDORES***

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE ARARAQUARA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia Bioquímica como pré requisito para obtenção de grau de Farmacêutico-Bioquímico.

Orientadora: Profa. Dra. Leila Aparecida Chiavacci

Co-orientadora: Dra. Selma Gutierrez Antonio

Araraquara

2011

## DEDICATÓRIA

*Dedico esta monografia e empenho durante os anos de faculdade a meus pais. Que sempre lutaram a meu favor. Sou muito grata por todas as oportunidades concedidas a mim, por eles. Obrigada, pela dedicação, energia e tempo dispensados para a realização de minhas conquistas.*

## AGRADECIMENTOS

Ao Centro Acadêmico de Ciências Farmacêuticas – CACIF – pela formação pessoal, compartilhando conhecimento de deveres e direitos como Farmacêutico, pelas amizades formadas e pela vivência única de momentos inesquecíveis.

A pós- doutoranda Selma Gutierrez Antonio, pela ajuda incondicional em momentos críticos, para finalização deste trabalho.

Aos meus amigos pela ajuda espiritual e incentivo durante todos os anos de faculdade. Em especial, a meu querido e amável amigo Hugo Seiiti Bomura, pela plena dedicação benevolente. Por enxergar a beleza de momentos sutis e importantes do cotidiano.

A Deus, por nos conceder o privilégio de sentir e expressar a grandeza da vida

“O correr da vida embrulha tudo. Ávida é assim, esquenta e esfria, aperta e depois afrouxa, aquieta e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem. O que Deus quer é ver a gente aprendendo a ser capaz de ficar alegre e amar, no meio da alegria. E ainda mais no meio da tristeza. Todo o caminho da gente é resvaloso, mas cair não prejudica demais, a gente levanta, a gente sobe, a gente volta”.

João Guimarães Rosa - “Grande Sertão Veredas”

## RESUMO

A qualidade dos medicamentos constitui um fator fundamental para assegurar a sua eficácia terapêutica e minimizar a ocorrência de efeitos indesejados decorrentes de presença de impurezas, produtos de degradação e presença de diferentes estruturas cristalinas, também denominadas polimorfos. Este trabalho tem como objetivo avaliar a existência de polimorfos em matérias primas oferecidas por fornecedores distintos, um fármaco de uso comum no Brasil, – o diclofenaco de sódio – interpretados a partir de diferentes métodos de análise instrumentais. O polimorfismo de fármacos, um assunto bastante atual, tem grande impacto em estudos pré e pós-registro de medicamentos, do referência ao genérico, passando pelo similar. Assim, com o estudo feito em um antiinflamatório bastante popular e largamente utilizado no mercado, podemos visualizar a grandeza da importância da análise da existência de polimorfos em matérias primas.

**Palavras-chave:** *Polimorfismo; Diclofenaco de Sódio; Antiinflamatório.*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
1.1. POLIMORFISMO DE FÁRMACOS .....	9
1.2. RELAÇÃO DE FÁRMACOS QUE APRESENTAM POLIMORFOS.....	12
1.3. BIOEQUIVALÊNCIA .....	14
1.4. FARMACOVIGILÂNCIA.....	15
1.4.1. <i>Inefetividade terapêutica</i> .....	15
1.5. PROBLEMAS COM MATÉRIAS PRIMAS.....	17
1.6. LABORATÓRIOS E DISTRIBUIDORAS.....	18
1.7. DICLOFENACO SÓDICO .....	19
1.8. TÉCNICAS DE DETECÇÃO E ANÁLISE DE POLIMORFISMO .....	20
1.8.1 <i>Análise Térmica</i> .....	20
1.8.1.1. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	21
1.8.2 <i>Análise por Espectroscopia Vibracional na Região do Infra-vermelho(IV)</i> ...22	
1.8.3 <i>Difração de Raios-X (DRX)</i> .....	23
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>25</b>
3.1 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	26
3.1.1. Aparelho de análise .....	26
3.1.2. Preparação das Amostras para Análise Calorimétrica Exploratória Diferencial .....	26
3.2 . DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX) .....	27
3.2.1. Aparelho de Análise (Difratômetro de Raios-X) .....	27
3.2.2. Preparação das Amostras para Análise de Difração de Raios-X .....	27
3.2.3. Condições.....	28
3.3 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV).....	28
3.3.1. Aparelho de Análise .....	28
3.3.2. Preparação do material para Análise de Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho.....	28
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>29</b>
4.1. CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	29
4.2. DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX).....	32
4.3. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FTIR) .....	34
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	<b>39</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>41</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fármacos que Apresentam Polimorfismo .....	12
Tabela 2 – Distribuidoras de matérias primas de Diclofenaco Sódico.....	18
Tabela 3 – Informações das amostras de Diclofenaco Sódico .....	25
Tabela 4 – Relação dos valores de massa utilizada para Análise de Difração de Raios-X (DRX) dos respectivos Laboratórios .....	27
Tabela 5 – Relação dos Valores de Massa utilizada no Preparo das Pastilhas para Análise por Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho .....	29
Tabela 6 - Temperaturas significativas observadas em cada amostra na Análise de DSC.....	30
Tabela 7 – Correlação de Função Química e Número de Onda .....	34

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Sistemas Cristalinos Fundamentais .....	11
Figura 2 - Comparação da Análise de DSC das amostras de Diclofenaco Sódico.....	30
Figura 3 - Comparação da Análise de DRX das amostras de Diclofenaco Sódico.....	32
Figura 4 – Estrutura Química do Diclofenaco de Sódio.....	34
Figura 5 – Análise de Espectroscopia no Infravermelho da Amostra de Diclofenaco de Sódio do Laboratório Biogalência .....	36
Figura 6 - Análise de Espectroscopia no Infravermelho da Amostra de Diclofenaco de Sódio do Laboratório Galena .....	36
Figura 7 - Análise de Espectroscopia no Infravermelho da Amostra de Diclofenaco de Sódio do Laboratório Henrifarma.....	37
Figura 8 - Análise de Espectroscopia no Infravermelho da Amostra de Diclofenaco de Sódio do Laboratório Sigma Aldrich.....	37
Figura 9 - Análise de Espectroscopia no Infravermelho da Amostra de Diclofenaco de Sódio da Farmácia de Manipulação.....	38



## LISTA DE ABREVIATURAS

AINE – Antiinflamatório não esteroidal

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DRX – Difração de Raios-X

DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

IV – Infravermelho

KBr – Brometo de Potássio

MIP – Medicamento Isento de Prescrição

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

Tg – Temperatura de Transição Vítrea

Tm – Temperatura de Fusão

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. *Polimorfismo de Fármacos*

O polimorfismo de fármacos é a capacidade que uma substância apresenta de cristalizar em mais de uma estrutura cristalina.

Este termo é usado para designar sistemas cristalinos para o qual uma substância pode existir em estruturas caracterizadas por diferentes unidades de células, em que cada forma consiste, exatamente, na mesma composição elementar (BRITTAIN, 2007).

A diversidade de estados sólidos que um ativo farmacêutico pode apresentar depende do número de interações não covalentes que interfere no controle químico, na estabilidade, dissolução, solubilidade e alguns casos na biodisponibilidade do bioativo. Isso também prevê um significado para o estudo do reconhecimento da montagem molecular e supramolecular formada pelas interações não covalentes (ligações de hidrogênio, força de van der Waals, emparelhamento  $\pi$ - $\pi$  e interações eletrostáticas) em relação as propriedades do material. (RODRÍGUEZ-SPONG et al, 2004)

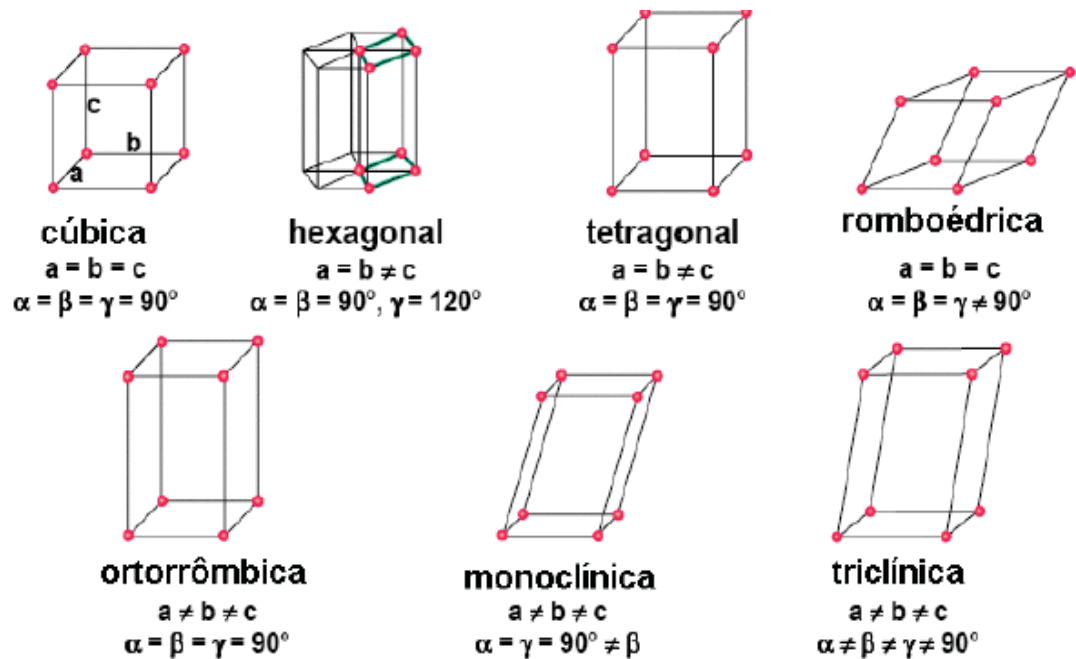
As substâncias no estado sólido podem ser cristalinas ou amorfas ou ainda semicristalinas.

As substâncias cristalinas são aquelas nas quais as moléculas estão dispostas segundo uma ordem definida, que se repete indefinidamente ao longo de uma cela unitária nas três dimensões. Uma das propriedades características dos cristais é o ponto de fusão, que é definido como a temperatura na qual a rede cristalina é desestruturada, fazendo com que as moléculas ganhem, a partir do aquecimento, energia suficiente para vencer as forças de atração que mantêm o cristal coeso (RODRÍGUEZ-SPONG et al, 2004).

Os compostos amorfos são formas sólidas que não possuem uma cadeia molecular ordenada, ou seja, são sólidos com arranjos desordenados das moléculas sem distinção da rede cristalina e, conseqüentemente, possuem cristalinidade zero (RODRÍGUEZ-SPONG et al, 2004).

A perspectiva estrutural da rede cristalina está baseada na extensão pela qual as redes moleculares estão ordenadas, de forma que os cristais dos polimorfos sejam construídos, no espaço, por padrões de repetição de unidades idênticas com uma dada peridiocidade. Neste caso, a estrutura pode ser descrita em termos de um simples reticulado, enquanto que os amorfos possuem junções moleculares locais e não apresentam cadeia longa ordenada. Assim, amorfos e cristais dividem as mesmas forças moleculares, embora os amorfos exibam junções moleculares em que falta peridiocidade (RODRÍGUEZ-SPONG et al, 2004). O menor grupamento de átomos representativo de uma determinada estrutura cristalina específica é a célula unitária (NETZ; ORTEGA, 2002 *apud* BRANDÃO, 2006).

No estado sólido, as células unitárias de uma molécula podem existir em um dos sete arranjos cristalinos fundamentais: triclinico, monoclinico, ortorrômbico, romboédrico, tetragonal, hexagonal ou cúbico (VLACK, V.H.L., 1970), que podem ser observadas na Figura 1.



**Figura 1 - Sistemas Cristalinos Fundamentais**

Qualquer estrutura cristalina se encaixará em um desses tipos de cristais, formando, assim, os diferentes polimorfos.

Devido às suas diferenças estruturais, os polimorfos podem ter diferentes propriedades no estado sólido, como densidade, cor, índice de refração, solubilidade, taxa de dissolução, higroscopicidade, propriedades físicas, propriedades elétricas, termodinâmicas, interfaciais e mecânicas (GRANT, 1999)

Além disso, é possível obter produtos com diferentes graus de cristalinidade, dependendo das condições e do processo de obtenção. Esse fato pode afetar as propriedades das substâncias e, conseqüentemente o seu funcionamento, quando incorporadas em produtos farmacêuticos. Para substâncias de baixa massa molecular, a estrutura semicristalina pode aparecer devido ao processo de solidificação ser muito rápido, de tal forma que as moléculas não tiveram oportunidade de alinhar-se de forma correta para formar um cristal. Estes estados semicristalinos podem aparecer em diversos estágios do processo de cristalização ou secagem de uma substância. O

aumento da atividade biológica e mudanças na estabilidade de um fármaco são dois fatores importantes que estão relacionados com o seu estado semicristalino (SOUZA, 2005).

A pesquisa sobre polimorfismo de fármacos é aplicado, principalmente, dentre as formas de substâncias citadas, sendo, dessa forma, caracterizado através da aplicação de diversas técnicas de análises. Tais técnicas serão, posteriormente, discutidas.

### **1.2. Relação de Fármacos que apresentam polimorfos**

Diversos estudos já comprovaram a existência de polimorfismo para diferentes fármacos, sendo que dentre esses, há diversas classes, como antibióticos, antiinflamatórios esteroidais e não-esteroidais, diuréticos, ansiolíticos e outras.

A Tabela 1 apresenta uma relação de alguns fármacos que apresentam polimorfismo. Tais fármacos já foram citados pela literatura apresentando tal característica.

**Tabela 1 - Fármacos que Apresentam Polimorfismo**

<b>Classe Terapêutica</b>	<b>Fármaco</b>	
<b>Antibióticos</b>	Penicilina[1]	Novobiocina[2]
	Cefalosporina[1]	Ampicilina[3]
	Eritromicina[4]	Azitromicina[4]
	Claritromicina[4]	
<b>Antifúngicos</b>	Miconazol[3]	

<b>Antiparasitário</b>	Mebendazol[3]	
<b>Antiinflamatórios esteroidais</b>	Betametasona[3]	Prednisolona[3]
	Cortisona[3]	Dexametasona acetato[3]
	Prednisona[3]	
<b>Antiinflamatórios não esteroidais</b>	Ácido Mefenâmico[3]	Piroxicam[3]
	Indometacina[3]	Tenoxicam[3]
	Diclofenaco Sódico[3]	
<b>Cardiotônico</b>	Digoxina[3]	
<b>Inibidores da ECA</b>	Enalapril[3]	
<b>Diuréticos</b>	Lisinopril[6]	Manitol[3]
<b>Anticonvulsivante</b>	Carbamazepina[5]	
<b>Antiulceroso</b>	Cimetidina[3]	
<b>Antagonista H1</b>	Ranitidina[3]	

Fonte: [1] Aguiar *et al*, 1995; [2] Mullins *et al*, 1969; [3] Poole *et al*, 1968; [4] Arcaro *et al*, 2010; [5] SEHI *et al*, 2010; [6] Sánchez *et al*, 2007

Além dos fármacos citados na Tabela 1, muitos outros apresentam polimorfismos. Existem relatos que identificam inefetividade terapêutica de diversos fármacos, podendo ter como causa a existência de polimorfos sem atividade esperada. Estes polimorfos podem ter como origem diferentes causas como produção, diferentes rotas de síntese, armazenamento e também durante o transporte; ou até

mesmo serem farmacotecnicamente perfeitos, porém farmacodinamicamente estarem comprometidos. A presença de polimorfos faz com que haja diferenças na bioequivalência e biodisponibilidade dos fármacos.

Essa discussão mostra a importância da implantação de testes de polimorfos na rotina do controle de qualidade para fármacos, tanto da matéria-prima do fármaco, passando pelo desenvolvimento farmacotécnico, quanto do produto acabado em si. Assim, a farmacovigilância também tem importante papel na notificação de casos de diferentes fármacos existentes no mercado.

No que diz respeito ao desenvolvimento de um novo fármaco e ao seu lançamento no mercado, um aspecto fundamental é a aquisição de informações sobre a existência de formas sólidas e sua relevância para a qualidade e desempenho do mesmo. As diferentes propriedades são princípios fundamentais a serem considerados.

Sendo necessário, assim, o interesse em regulamentar as etapas dos processos envolvidos no desenvolvimento e produção do fármaco para que o produto possa ser aprovado. Normas de procedimentos acenam para o controle da forma cristalina do fármaco, com ênfase significativa na caracterização e controle das formas sólidas em todo o processamento e na utilização do medicamento. (Speziali, 2010)

### **1.3. Bioequivalência**

Com as novas RDC da ANVISA, a partir de 2007, os medicamentos genéricos (RDC 16, 2007) e os similares (RDC 17, 2007), no momento de seu registro ou renovação (pós-registro), passaram a ser obrigados a informar se os fármacos

apresentam polimorfos, além de terem que descrever o método analítico adotado e os resultados dos testes de determinação dos possíveis polimorfos.

Os genéricos devem possuir a mesma qualidade dos medicamentos de referência, visto que são realizados testes de equivalência farmacêutica e terapêutica, de biodisponibilidade e bioequivalência, previamente à concessão do registro pela ANVISA. O responsável pela garantia da qualidade do medicamento é o fabricante. Compete a ANVISA monitorar a qualidade assegurada pelo fabricante e as condições de bioequivalência, através de inspeções sanitárias sistemáticas.

Compostos farmacêuticos podem existir em diferentes formas sólidas as quais podem apresentar diferentes propriedades físicas e químicas. Estas distintas formas sólidas são os polimorfos.

É possível que um sólido farmacêutico responsável pela atividade desejada em sua forma polimórfica, quando cristalizado em outra forma polimórfica, apresente menor atividade, ou até mesmo ausência de atividade devido a sua menor solubilidade. Ou ainda possa ser tóxico, devido à solubilidade do polimorfo específico estar acima do especificado para o polimorfo adequado (PAIVA-SANTOS et al, 2008).

Dessa forma, o estudo de polimorfismo para fármacos é de extrema importância para o registro de medicamentos genéricos e similares, assim como na sua renovação para que se possa garantir a eficácia do medicamento.

## **1.4. Farmacovigilância**

### **1.4.1. Inefetividade terapêutica**

Após o início da comercialização de todos os medicamentos, as indústrias buscam informações sobre seus efeitos adversos em usuários através da



Farmacovigilância. Esta importante ferramenta, tem auxiliado a confirmar resultados obtidos em Pesquisa Clínica, e a obter efeitos desconhecidos e relevantes, diretamente ligados ao uso de tais medicamentos.

No Brasil existem os medicamentos referência, similar e genérico. Sendo importante ressaltar a existência de muitos relatos sobre a inefetividade terapêutica de alguns medicamentos.

Como em um estudo de Farmacovigilância realizado em um hospital da Rede Sentinela. No período estudado, foram recebidas 209 notificações de efeitos adversos de medicamentos pelo serviço de Gerenciamento de Risco do hospital em estudo, sendo 31 notificações de suspeita de inefetividade terapêutica, o que corresponde a 15% das notificações. Essas notificações foram a respeito de 11 (onze) fármacos ativos diferentes, dentre os quais todos os medicamentos eram “similares”. Dentre esses fármacos ativos, 5 (45,5%) são referidos na literatura como passíveis de apresentar polimorfos ou pseudopolimorfos (MASTROIANNI et AL, 2008).

Demonstrando-se, dessa forma, a importância da realização séria dessa ferramenta que auxilia no tratamento de pacientes usuários de medicamentos. Tal ferramenta pode apontar um indicador de que o polimorfismo de fármacos pode estar presente na inefetividade farmacológica.

Do ponto de vista sanitário, a manutenção da qualidade do medicamento significa a garantia de que o mesmo apresentar-se-á sempre seguro e eficaz, em consonância com as evidências constantes da literatura e dos dados apresentados às autoridades quando de seu registro. Um desvio de qualidade pode significar uma perda de eficácia ou de segurança, expondo o paciente a um risco desnecessário. Tendo em vista as implicações que o polimorfismo apresenta, faz-se importante seu

controle para garantir que o medicamento terá suas características repetidas de maneira uniforme a cada lote de produção.

### **1.5. Problemas com Matérias Primas**

Diversos trabalhos na literatura discutem e descrevem sobre a influência do polimorfismo no efeito terapêutico e biodisponibilidade de determinados fármacos, porém não é conhecido a incidência do polimorfismo em fármacos comercializados pelos diversos fornecedores de matérias primas para a indústria farmacêutica no Brasil. (MASTROIANNI et al, 2008).

Matérias primas de origens diferentes são utilizadas na manufatura de medicamentos, e apesar da sua pureza química ser aceitável, frequentemente as mesmas apresentam diferenças de características no estado sólido (polimorfismo, tamanho de partículas, hábitos cristalinos, etc.). Características que podem afetar a estabilidade ou a disponibilidade da forma sólida do fármaco devem ser monitoradas e controladas, assim, a caracterização física de sólidos tem se tornado uma área extremamente importante na indústria farmacêutica (BRITTAIN, 1997; HUAN; TONG, 2004).

A mesma matéria prima pode ser distribuída para diversos laboratórios produtores de um mesmo medicamento. Dessa forma, a incidência de diferentes estruturas pode influenciar no produto final obtido por cada um dos laboratórios envolvidos. Tais estruturas podem não influenciar na biodisponibilidade, ou até mesmo, apresentar um menor efeito terapêutico, ou toxicidade.

O presente estudo tem como objetivo demonstrar estes possíveis diferentes comportamentos, como existência de polimorfos, de matérias primas com origens variadas.

### 1.6. **Laboratórios e Distribuidoras**

Existem, no Brasil, diversos laboratórios produtores de medicamentos, além de inúmeras distribuidoras de matérias primas para os mesmos.

Devido ao fato de que essas distribuidoras fornecem material para laboratórios de todo o país, diversos laboratórios podem produzir seus respectivos lotes de um determinado medicamento com a mesma amostragem de fármaco fornecido por uma mesma distribuidora.

O presente estudo, trabalhou com amostras de diclofenaco sódico que possuíam origem de diferentes distribuidoras, além de uma das amostras ser de uma farmácia de manipulação de Araraquara.

Tais distribuidoras estão presentes na Tabela 2.

**Tabela 2 – Distribuidoras de matérias primas de Diclofenaco Sódico**

Distribuidoras	Local de Origem	Observação
Biogalência	Rio de Janeiro	Incorporada a Novartis em 2009 (São Paulo)
Galena	Campinas	
Henrifarma	São Paulo	
Sigma-Aldrich	São Paulo	

---

---

### **1.7. Diclofenaco Sódico**

O diclofenaco de sódio, também denominado metamizol sódico, é um antiinflamatório não esteroideal (AINE) largamente utilizado como analgésico e antipirético e antiinflamatório. É um medicamento de uso comum, que apresenta preço acessível e de fácil acesso a população. Não necessita prescrição médica para ser dispensado, sendo desta forma, um produto de venda livre no mercado. Além disso, muito utilizado tanto no campo hospitalar quanto de automedicação.

É indicado para o tratamento de doenças inflamatórias como artrite reumatóide e osteoartrite, além de casos de dores, febre, como analgésico pós operatório. Porém seu uso é limitado pela alta incidência de efeitos indesejados, principalmente, sobre o trato gastrointestinal como irritações, sangramentos e ulceração (MULLER et al., 2004).

O diclofenaco de sódio possui rápida absorção oral, com picos de concentração plasmática entre 2-3 horas após a administração oral e meia-vida de 1-2 horas. Há um substancial efeito de primeira passagem, de modo que a disponibilidade sistêmica do fármaco é de apenas 50%, acumulando-se no líquido sinovial após a administração, o que pode explicar o efeito terapêutico ser mais longo que a meia-vida plasmática (BURKE et al, 2006).

Este fármaco pode apresentar-se no estado sólido em diferentes formas, como a anidra e de hidrato. Sendo que, estas formas apresentam diferentes propriedades físicas entre si (BARTOLOMEI, et al, 2007).

## **1.8. Técnicas de Detecção e Análise de Polimorfismo**

O polimorfismo pode ser evidenciado usando uma variedade de técnicas experimentais, variando da microscopia óptica até as técnicas mais sofisticadas de análise como a calorimetria exploratória diferencial, difração de raios-x e infravermelho (DE ARMAS et al, 2007). Apesar disso, técnicas espectrais e termoanalíticas devem ser consideradas como informações de suporte, não podendo ser individualmente empregadas como prova definitiva da existência de polimorfismo (BRITAIN, 1997)

### **1.8.1 Análise Térmica**

O termo análise térmica envolve uma série de técnicas que analisam os fenômenos de transformação que ocorrem nas matérias primas isoladas e nas composições a serem estudadas, em função do tratamento térmico a ser empregado. Essas reações podem ser desidratações, decomposições, transformações de fase, reações químicas associadas a efeitos endotérmicos e exotérmicos (PICCOLI et al, 2006).

São definidas como aquelas técnicas na qual uma propriedade físico-química do analito é determinada em função de uma temperatura aplicada externamente. As reações térmicas podem ser endotérmicas (vaporização, dessolvatação, transição de fase sólido-sólido, etc.) ou exotérmicas (cristalização, decomposição oxidativa, etc.) (BRITAIN, 1999)

Em um sistema de termoanálise, a amostra é colocada em um ambiente no qual é possível observar, direta ou indiretamente, uma modificação em função da temperatura e do tempo. As mudanças ocorridas na amostra são monitoradas por um transdutor apropriado, que produz um sinal elétrico análogo à mudança física ou química. Este sinal é amplificado de modo eletrônico e aplicado ao dispositivo de

leitura em um registrador. Dentre tais técnicas, a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) pode ser exemplificada.

#### **1.8.1.1. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)**

A qualidade dos medicamentos constitui um fator fundamental para assegurar a sua eficácia e minimizar a ocorrência de efeitos indesejados decorrentes da presença de impurezas e/ou produtos de degradação (MOREIRA *et al*, 2010).

A calorimetria exploratória diferencial mede a diferença de energia necessária à substância e a um material de referência inerte de modo térmico, enquanto ambos são submetidos a uma variação controlada de temperatura, de maneira que a amostra e a referência sejam mantidas em condições isotérmicas, uma em relação à outra. A DSC pode ser definida como uma técnica que mede as temperaturas e o fluxo de calor associado com as transições dos materiais em função da temperatura e do tempo. Pode ser usada para determinar a cinética de transformação do estado sólido. Tais medidas fornecem informações qualitativas e quantitativas sobre mudanças físicas e químicas que envolvem processos endotérmicos (absorção de calor), exotérmicos ou mudanças na capacidade calorífica. A área sobre o pico é diretamente proporcional a quantidade de calor absorvida ou liberada pelo evento térmico, e a integração destes picos fornece a quantidade de calor envolvida na reação (MOTHÉ *et al*, 2006).

### **1.8.2 Análise por Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho(IV)**

O objetivo da espectroscopia de absorção no infravermelho (IV) é a determinação dos grupos funcionais de um dado material. Cada grupo absorve em frequência característica de radiação na região do IV.

A espectroscopia no infravermelho, fornece evidências da presença de vários grupos funcionais na estrutura orgânica devido à interação das moléculas ou átomos com a radiação eletromagnética em um processo de vibração molecular. Sendo importante, pois padrões de ligações de hidrogênio frequentemente diferem entre as formas. As ligações covalentes que constituem as moléculas orgânicas estão em constantes movimentos axiais e angulares. A radiação no infravermelho faz com que átomos e grupos de átomos de compostos orgânicos vibrem com amplitude aumentada ao redor das ligações covalentes que os ligam. O processo é quantizado, porém o espectro vibracional costuma aparecer como uma série de bandas, porque a cada mudança de nível de energia vibracional corresponde uma série de mudanças de níveis de energia rotacional, desta forma, as linhas se sobrepõem dando origem às bandas observadas no espectro.

A espectroscopia de IV observa os modos vibracionais associados com a absorção de um composto na região do infravermelho do espectro (RODRIGUEZ-SPONG, et al., 2004).

A intensidade da banda é medida pela transmitância, que é definida pela razão entre a energia transmitida e a energia incidente na amostra analisada.

A possibilidade de dois compostos diferentes terem o mesmo espectro no infravermelho é improvável, e é por este motivo, que cada função orgânica apresenta

no espectro a região de impressão digital na faixa de  $900 - 1300 \text{ cm}^{-1}$ . No gráfico, a intensidade da banda está vinculada à transmitância (eixo das ordenadas), enquanto que a localização das bandas é apresentada em número de ondas (eixo das abcissas).

Determinado o espectro da amostra desconhecida, a correlação pico a pico constitui boa prova de identidade, visto ser pouco provável a coincidência de espectros de dois compostos diferentes. Embora o espectro no IV seja característico da molécula como um todo, certos grupos de átomos originam bandas mais ou menos na mesma frequência, independentemente da estrutura da molécula. É justamente a presença dessas bandas características de grupos funcionais que permite a obtenção de informações úteis para a identificação de estruturas, através de simples exame do espectro e consulta a tabelas. Os espectros de IV, em conjunto com outros dados espectrais, são úteis para a determinação das estruturas de moléculas. (GOMES, 1983)

### **1.8.3 Difração de Raios-X (DRX)**

A difração de raios X (DRX) assume muitas funções nas análises farmacêuticas. Fármacos são tipicamente sólidos orgânicos que existem em numerosas formas caracterizados por diferentes propriedades físicas e químicas. Assim, a difração de raios X é uma técnica poderosa para análise quantitativa e qualitativa de misturas sólidas cristalinas. Esta informação é de extrema importância para os produtos farmacêuticos, quando se deparam com a existência de polimorfismo.

Esta técnica é muito importante para o monitoramento da forma cristalina de um fármaco durante os vários estágios de desenvolvimento, pois qualquer mudança



de fase devido à interconversões polimórficas, dessolvatação de solvatos, formação de hidratos e mudanças do grau de cristalinidade podem alterar a solubilidade do fármaco, além disso, é uma técnica não destrutiva e fornece muitas informações a respeito da estrutura do material (KARJALAINEN *et al.*, 2005).

Os raios X ao atravessarem um cristal são desviados de sua direção original, formando uma série de raios difratados passíveis de serem utilizados para revelar os detalhes do arranjo atômico interno. Pesquisando a simetria e as extinções do diagrama de raios X, é possível a combinação dos elementos de simetria, ou seja, o grupo espacial do cristal. Isto constitui a caracterização de qualquer material cristalino, pois mostra como as moléculas se arranjam. Sendo de fundamental importância para a análise de polimorfos.

O difratômetro é um instrumento para o estudo de materiais através da maneira que estes difratam raios X de comprimento de onda conhecido. Para a realização das medidas a amostra é girada de um ângulo  $\theta$ , enquanto o detector é girado de um ângulo  $2\theta$ . Sabendo-se o valor de  $2\theta$  e o valor do comprimento de onda do raio X, podemos determinar o espaçamento entre os planos cristalinos que difrataram o raio X (WILLIAMSON *et al.*, 1953).

A DRX por pó é uma técnica apropriada para distinguir fases cristalinas como os polimorfos. A amostra se apresenta na forma de pó. Em alguns casos é possível determinar parâmetros da cela unitária e grupo espacial bem como a estrutura cristalina. A DRX por pó também pode ser usada para determinação do grau de cristalinidade, análise quantitativa das fases nos sólidos polimórficos, determinação da forma e tamanho de cristalino (PAIVA-SANTOS *et al.*, 1999).

## 2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi demonstrar a importância da realização de estudos de polimorfismo de fármacos para garantir a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, além de mostrar a necessidade de diminuir notificações de queixas técnicas, efeitos adversos e suspeita de inefetividade terapêutica dos mesmos. (GOMES, 1983) Para isso foi usado um fármaco modelo, o diclofenaco de sódio.

Este medicamento é bastante popular e, assim, produzido por diversos laboratórios. Além disso, sua matéria prima possui diversificadas origens e rotas de síntese, o que pode acarretar na existência de polimorfos. Tais polimorfos serão, então, discutidos neste estudo.

## 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram estudadas amostras de diclofenaco de sódio fornecidas por diferentes laboratórios. Tais amostras tinham origem de diferentes laboratórios como *Biogalência*, *Galena*, *Henrifarma* e *Sigma-Aldrich*, além de uma amostra que foi recolhida em uma farmácia de Manipulação de Araraquara e possui como informação de origem ser proveniente da China. A Tabela 3 mostra informações coletadas das embalagens de cada amostra utilizada, como lote, data de fabricação e validade.

**Tabela 3 – Informações das amostras de Diclofenaco Sódico**

Laboratório/Origem	Henrifarma	Biogalência	Galena	SigmaAldrich	Farmácia de Manipulação
--------------------	------------	-------------	--------	--------------	-------------------------

---

Lote	20020504	63396008	20001227	058k0810	071101-3
Fabricação	04/05/2002	*	17/12/2000	*	07/11/07
Validade	01/05/2006	*	17/12/2003	*	06/11/2011

---

\*Informações não fornecidas

Todas as amostras tinham como características ser um pó fino de cor branca. No laboratório estavam armazenados em local arejado e protegidas de luz solar.

Essas amostras foram caracterizadas por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), difração de raios X (DRX) e espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV).

### **3.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)**

#### **3.1.1. Aparelho de análise**

Marca: TA instruments®

Modelo: DSC Q100

#### **3.1.2. Preparação das Amostras para Análise Calorimétrica Exploratória**

##### **Diferencial**

Para as análises de DSC as amostras de diclofenaco foram colocadas diretamente em cadinhos de alumínio. O pó branco foi colocado no aparelho e submetidos ao calor. Este calor era aumentado com razão de aquecimento de 10°C/min, sob fluxo de nitrogênio, utilizando-se a faixa de temperatura de 0°C a

350°C, submetido cerca de 40 minutos sob aquecimento para analisar cada amostra e cerca de 20 minutos para resfriamento do aparelho em cada um dos testes.

A relação dos valores de massa utilizados para esta análise coletados de cada amostra do fármaco é observada na Tabela 4.

**Tabela 4 – Relação dos valores de massa utilizada para Análise de Difração de Raios-X (DRX) dos respectivos Laboratórios**

Laboratório/origem	Henrifarma	Biogalência	Galena	Sigma-Aldrich	Farmácia de Manipulação
Massa da amostra	7,8mg	7,8mg	8,2mg	7,6mg	7,5mg

### **3.2. Difração de Raios-X (DRX)**

#### **3.2.1. Aparelho de Análise (Difratômetro de Raios-X)**

Marca: Siemens®

Modelo D5000

#### **3.2.2. Preparação das Amostras para Análise de Difração de Raios-X**

Para as análises de DRX, uma pequena amostragem de cada um dos fármacos foi separadamente uniformizada, pulverizada e então colocada no centro em lâminas redondas de vidro, com espessura de 5mm. Estas lâminas são porta-amostras inseridas diretamente no aparelho, por isso foi necessário que durante suas montagem, as amostras em pó do diclofenaco de sódio fossem comprimidas com o

auxílio de uma lâmina retangular com movimentos circulares, formando uma massa uniforme, comprimida e no centro do porta-amostra, garantindo que durante a análise o pó não se movimentasse e prejudicasse o resultado.

Após todas as cinco amostras estarem prontas, cada uma delas foi submetida a análise no aparelho, separadamente.

### **3.2.3. Condições**

a. Medida:  $2\theta_i = 2$

$$2\theta_f = 30$$

b. Fenda de divergência: 20mm

c. Step size (ângulo formado com a amostra): 0,01

d. Step time (tempo em cada ponto em que vai contar todos os fótons, todos os raios-x): 15s

e. Tempo médio de medida para cada amostra: 11h 40min

## **3.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)**

### **3.3.1. Aparelho de Análise**

Marca: Shimadzu®

Modelo: FTIRI prestige 21

### **3.3.2. Preparação do material para Análise de Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho.**

O material utilizado para as análises de Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho foram preparadas na forma de pastilhas de *KBr* 3%. Eram pesadas cerca de 0,5mg da amostra e 50 mg de *KBr*. Foram posteriormente, homogeneizadas em gral e colocadas em um pastilhador, sendo assim submetidas a uma determinada

pressão para que se obtivessem pastilhas. Estas pastilhas obtidas eram bastante delgadas, brancas e deveriam ter a superfície mais uniforme e lisa possível para ser obtida a melhor medida de IV.

Foram então produzidas cinco diferentes pastilhas, respectivas de cada laboratório já citado. As informações sobre as massas homogeneizadas na obtenção de cada pastilha podem ser encontradas na Tabela 5.

**Tabela 5 – Relação dos Valores de Massa utilizada no Preparo das Pastilhas para Análise por Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho**

Laboratório	Biogalência	Galena	Henrifarma	Sigma-Aldrich	Farmácia de Manipulação
Massa amostra	0,7mg	0,7mg	0,8mg	0,7mg	0,7mg
Massa KBr	51,8mg	54,7mg	51,6mg	53,4mg	50,1mg
Massa Total	52,5mg	55,4mg	52,4mg	54,1mg	50,8mg

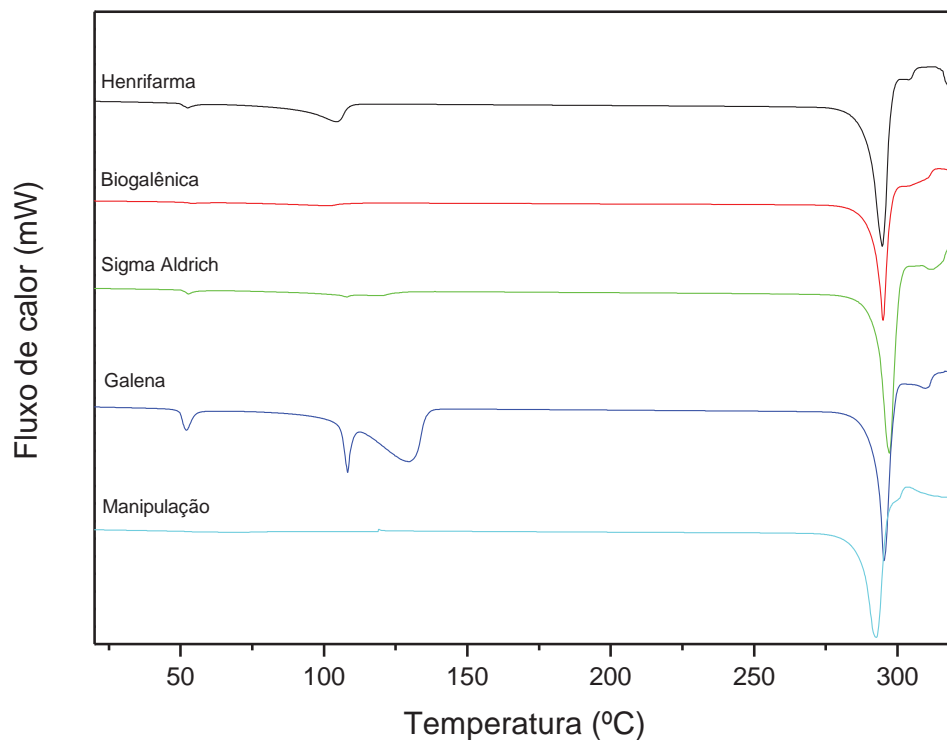
Cada uma dessas pastilhas foram, então, analisadas no espectrofotômetro infravermelho.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Os métodos termoanalíticos como calorimetria exploratória diferencial (DSC) vêm se tornando ferramentas cada vez mais úteis no estudo das propriedades físico -

químicas de compostos de interesse farmacêutico (MARCINIEC *et al*, 2004). Esses métodos são aplicados nas análises qualitativa e quantitativa no controle de qualidade de matérias-primas, fármacos e excipientes e, também, em formas farmacêuticas. (SALGADO *et al*, 2005). As curvas de DSC para as amostras de diclofenaco de sódio analisadas neste relatório encontram-se apresentadas pela Figura 2.



**Figura 2 - Comparação da Análise de DSC das amostras de Diclofenaco Sódico**

As temperaturas importantes observadas apresentam-se na Tabela 6.

**Tabela 6 - Temperaturas significativas observadas em cada amostra na Análise de DSC**

Henrifarma	Biogalênica	Sigma- Aldrich	Galena	Farmácia de Manipulação
------------	-------------	-------------------	--------	----------------------------

---

Temperaturas	100°C	60°C	50°C	50°C	55°C
		100°C	110°C	110°C	
			125°C	130°C	

---

Pode-se observar pela análise desta figura que todas as amostras apresentam um pico endotérmico (↓) em regiões de altas temperaturas próximo a 300°C. As elevadas temperaturas estão próximas da temperatura de fusão do diclofenaco sódico, que fica entre 260-280 °C.

A calorimetria exploratória diferencial permite determinar a temperatura de fusão, em amostras cristalinas, verificar a ocorrência de transição de fase e a presença de solvatos e/ou hidratos.

A Figura 2 mostra comportamentos pontuais diferenciados. A curva DSC do medicamento analisado da amostra da *Henrifarma* apresenta um pico endotérmico (↓) diferenciado a temperatura próxima de 100 °C. Já a curva da amostra do laboratório *Biogalência*, apresenta dois picos endotérmicos (↓), a 60°C e também a 100°C. A amostra de diclofenaco de sódio do laboratório *SigmaAldrich* apresenta quatro pequenos picos endotérmicos (↓) as temperaturas de 25 °C, 50 °C, 110 °C e 125 °C. A curva DSC do diclofenaco de sódio da *Galena*, possui três picos endotérmicos (↓) bem peculiares o primeiro a 50°C, o segundo a 110°C e o terceiro a 130°C. E, finalmente, a amostra de fármaco da *Farmácia de Manipulação* apresenta um pico endotérmico (↓) a 55 °C. Esses picos citados estão apresentados na Figura 2 e podem ser observados de forma comparativa.

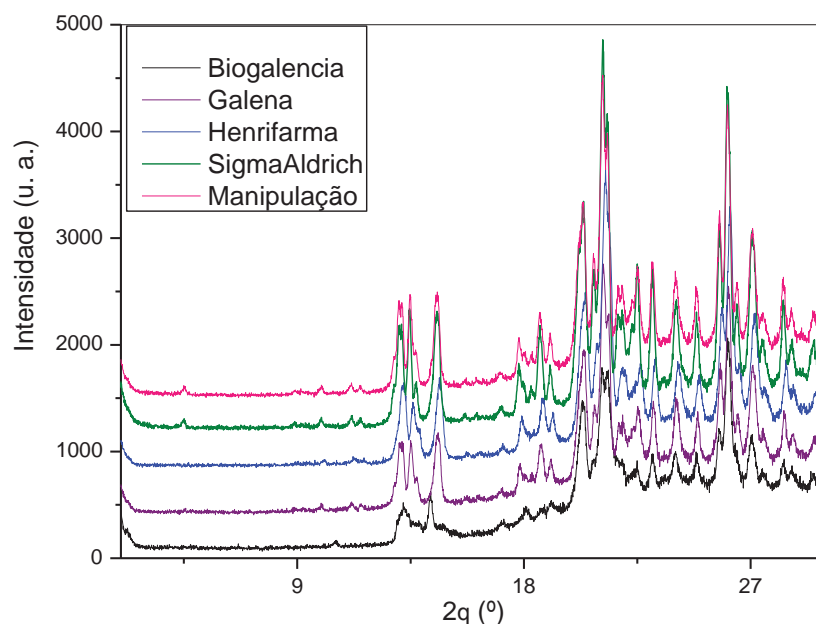


Os picos endotérmicos ( $\downarrow$ ) característicos a temperaturas até cerca de 100 °C podem ser indício de perda de água.

Foram observadas pelas curvas de DSC diferenças significativas entre as amostras dos diferentes fornecedores, reforçando a possibilidade de presença de polimorfos do diclofenaco de sódio.

#### 4.2. Difração de Raios-X (DRX)

Existem várias técnicas de caracterização que podem ser utilizadas na identificação de polimorfos em fármacos, dentre elas a difração de raios X. Por esse motivo as amostras de diclofenaco de sódio obtidas de diferentes fornecedores foram analisadas por DRX. A Figura 2 apresenta os difratogramas de raios X para essas amostras.



**Figura 3 - Comparação da Análise de DRX das amostras de Diclofenaco Sódico**

Cada pico em um difratograma de raios X são os planos cristalográficos da estrutura. Estruturas cristalinas diferentes (polimorfos) apresentam planos cristalinos diferentes e arranjo da molécula diferente acarreta em intensidades diferentes.

A Figura 2 mostra os difratogramas das amostras de diclofenaco. O padrão de difração para as amostras analisadas são bastante similares, entretanto pode-se observar pequenas mudanças entre as amostras, notadamente pelo aparecimento de picos de difração a baixos valores em aproximadamente  $4,2^\circ 2\theta$ , para as amostras da *Farmácia de Manipulação* e da *Sigma Aldrich*. Este padrão pode ser justificado pela orientação preferencial que o material pode apresentar.

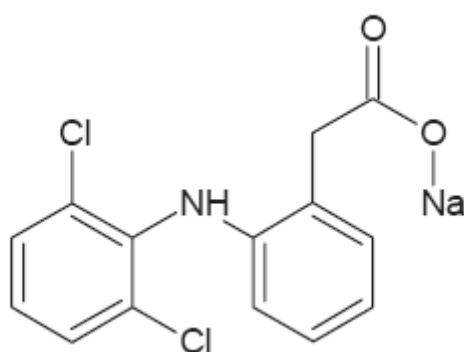
A amostra da *Biogalência* mostra visivelmente que apresenta anisotropia diferente das outras amostras, uma vez que seu pico em aproximadamente  $13^\circ 2\theta$  está com alargamento maior e provocou a sobreposição de dois picos que são nítidos nas outras amostras.

Como podemos observar pela Figura 2, as amostras de diclofenaco de sódio apresentam picos de difração bem definidos, característico de substâncias cristalinas. Entretanto pode-se observar pequenas mudanças entre as amostras, notadamente pelo aparecimento de picos de difração a baixos valores de  $2\theta$ , sugerindo uma pequena possibilidade de existência de polimorfos ou pseudopolimorfos (hidratos principalmente) do diclofenaco de sódio.

### 4.3. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FTIR)

Para complementar esses resultados apresentados anteriormente, também foram analisadas as amostras pela espectroscopia vibracional na região do infravermelho.

A estrutura química do diclofenaco de sódio representada pela Figura 4 revela que a molécula possui um grupo diclorofenil, um grupamento amina, além de um benzeno ligado a ácido acético.



**Figura 4 – Estrutura Química do Diclofenaco de Sódio**

A espectroscopia no infravermelho, fornece evidências da presença de grupos funcionais na estrutura orgânica devido à interação das moléculas ou átomos com a radiação eletromagnética em um processo de vibração molecular. Na Tabela 7 abaixo encontram-se correlacionadas as funções presentes na molécula de Diclofenaco de Sódio, com sua respectiva ligação e faixa de absorção.

**Tabela 7 – Correlação de Função Química e Número de Onda**

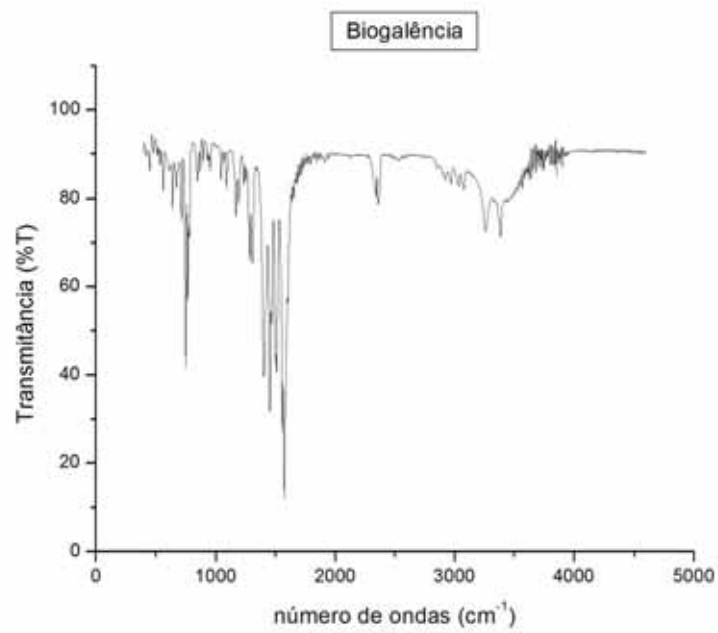
Função Química	Deformação Axial	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Diclorofenil	C – X	850 - 515
Amina secundária	-NH	3400 – 3140

Anel benzênico (aromático)	-C=C-	1600 – 1400
Ácido Carboxílico (-COOH-)	O – H	3300 – 2500
	C=O	1725 – 1700
	C – O	1100 – 1300

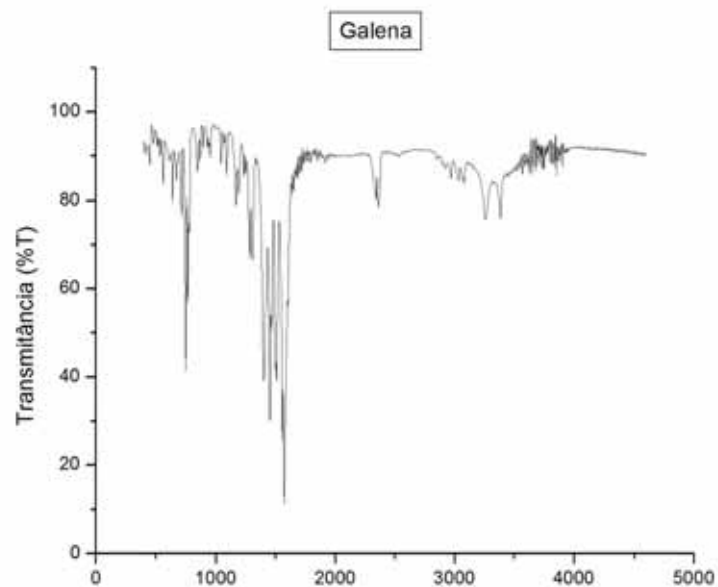
O Ácido Acético (ácido carboxílico) presente na molécula do Diclofenaco geralmente, possui a hidroxila associada, isto é, que efetua ligações de hidrogênio, apresentando assim uma banda forte e larga, muito arredondada, numa região por volta de  $3.000\text{ cm}^{-1}$ . Já quando a hidroxila está na forma livre, isto é, sem efetuar ligação de hidrogênio, aparece como uma banda mais estreita e não muito arredondada. O composto nesse caso encontra-se na fase gasosa ou bastante diluído, pois não permite que se formem ligações de hidrogênio. A banda referente ao grupo carbonila (C=O) possui banda por volta dos  $1725 - 1700\text{ cm}^{-1}$ . E a banda referente à ligação simples C – O possui medidas por volta dos  $1100 - 1300\text{ cm}^{-1}$ .

As ligações C=C de anéis aromáticos absorvem radiação numa região por volta de  $1.600 - 1450\text{ cm}^{-1}$ . Além disso, nos compostos aromáticos podemos também identificar uma banda de picos múltiplos por volta de  $690 - 800\text{ cm}^{-1}$ , correspondente a deformações angulares de átomos de hidrogênio adjacentes no anel aromático, referente aos seus substituintes.

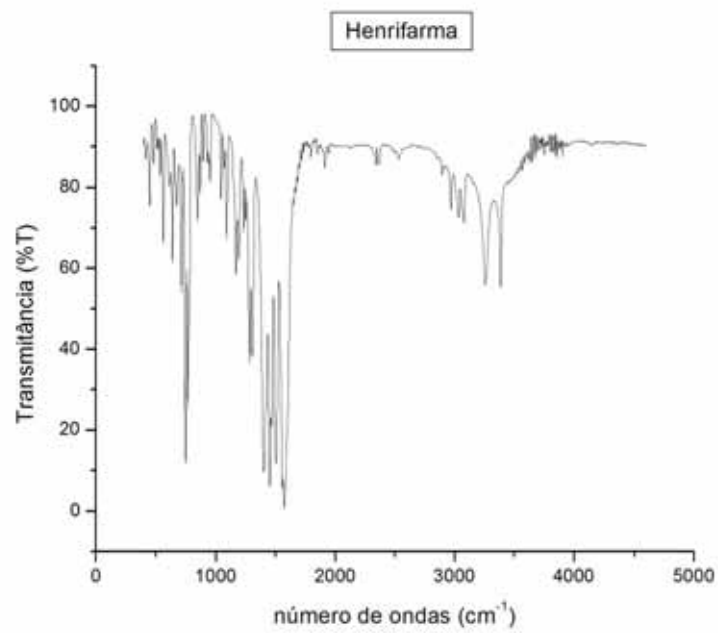
Os espectros vibracionais obtidos na região do infravermelho das amostras de diclofenaco de sódio analisadas estão apresentadas pelas Figuras 5, 6, 7, 8 e 9.



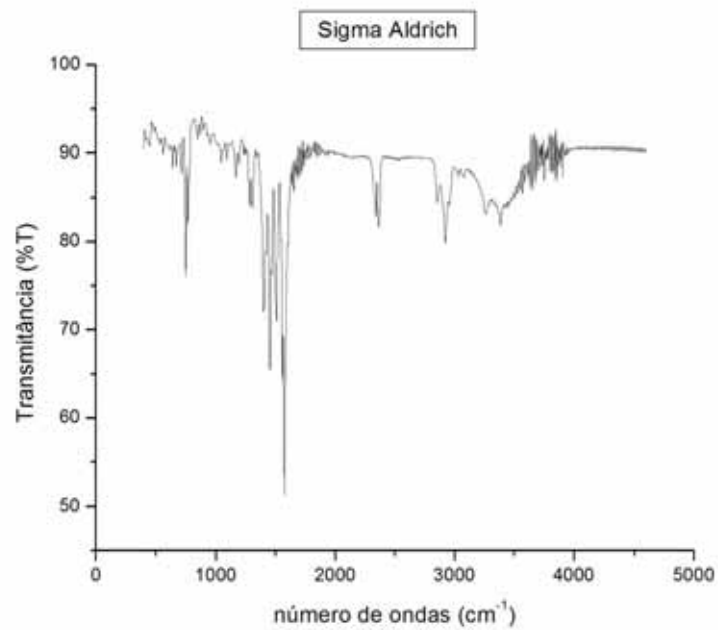
**Figura 5 – Análise de Espectroscopia no Infravermelho da Amostra de Diclofenaco de Sódio do Laboratório Biogalência**



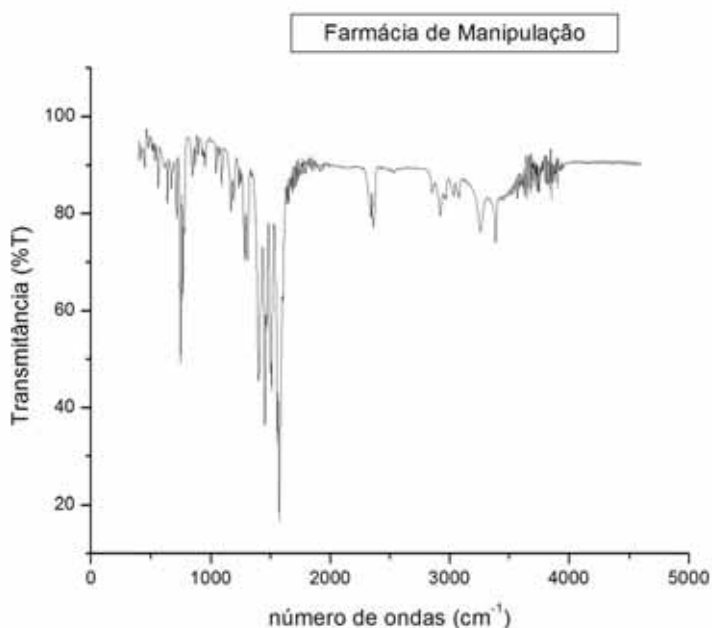
**Figura 6 - Análise de Espectroscopia no Infravermelho da Amostra de Diclofenaco de Sódio do Laboratório Galena**



**Figura 7 - Análise de Espectroscopia no Infravermelho da Amostra de Diclofenaco de Sódio do Laboratório Henrifarma**



**Figura 8 - Análise de Espectroscopia no Infravermelho da Amostra de Diclofenaco de Sódio do Laboratório Sigma Aldrich**



**Figura 9 - Análise de Espectroscopia no Infravermelho da Amostra de Diclofenaco de Sódio da Farmácia de Manipulação**

Os espectros representados pelas Figuras 5, 6 e 9 mostram os espectros, respectivamente, das amostras da *Biogalência*, *Galena* e da *Farmácia de Manipulação* e possuem estiramentos axiais parecidos, mostrando as bandas características do diclofenaco de sódio, de todos os grupos funcionais apresentados. A amina terciária com número de ondas em 300 – 3400 cm<sup>-1</sup>, o anel benzênico e seus substituintes com respectivos número de ondas na faixa de 680 – 800 cm<sup>-1</sup> e 1400 – 1600 cm<sup>-1</sup>. Além das bandas do ácido carboxílico e do diclorofenil.

Já o espectro apresentado pela Figura 7 da amostra da *Henrifarma* possui estiramentos axiais muito peculiares bastante extensos e largos, principalmente na faixa de 1600 a 1400 cm<sup>-1</sup> referente ao anel benzênico.

Ainda, analisando pelo mesmo método instrumental, temos a amostra do laboratório *SigmaAldrich* representado pela Figura 8 que possui estiramentos axiais

mais curtos do que todas as outras amostras, na faixa de 1600 a 1400  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao mesmo anel benzênico.

Esses diferentes comportamentos, com picos diferentes para as amostras, sugerem a possibilidade de diferentes estruturas cristalinas formadas. Desta forma, as análises dos espectros vibracionais na região do infravermelho sugerem a existência de fases polimórficas do diclofenaco de sódio.

## 5. CONCLUSÃO

Uma molécula desenvolvida possui grupos funcionais importantes e que desempenham papéis essenciais na ação do medicamento. Para que uma única molécula seja desenvolvida e entre no mercado farmacêutico, muitas outras são descartadas. Sendo, portanto, um trabalho que exige dedicação e disciplina. Desenvolver uma molécula é algo sério, e comercializar deve ser tão crítico quanto o início.

Com o presente trabalho foi possível observar que é necessário uma análise comparativa de várias técnicas, para que possamos concluir quanto a existência de polimorfos para uma molécula. Foi possível observar que as amostras que não estavam mais dentro da validade (Henrifarma e Galena), apresentaram em todos os métodos, comportamentos bastante diferenciados. Isso demonstra como é importante que a estabilidade do fármaco seja estudada em diferentes momentos. Principalmente, para que o registro do medicamento aconteça, e o fármaco seja o mais eficaz possível.

Como foi verificado pelo conjunto de medidas utilizadas neste trabalho para avaliar diferentes matérias primas do diclofenaco de sódio, nem todas apresentam a



mesma forma polimórfica. A molécula estudada apresentou comportamentos diferentes para as diferentes análises, demonstrando que há possibilidade de efeitos terapêuticos diferentes. Essa diferença é inesperada, podendo ser benéfica, não ter efeito ou até mesmo ser prejudicial.

As matérias primas, por mais que sejam adquiridas de diferentes laboratórios, devem apresentar as mesmas características, para que apresentem o comportamento terapêutico desejado, uma vez que serão comercializadas. Este trabalho, por outro lado, revelou que nem sempre isso acontece. A partir de 2007, os medicamentos genéricos e os medicamentos similares, no momento do registro ou na renovação (pós-registro), passaram a ser obrigados a fornecer a informação de que os fármacos apresentam estudos de polimorfos, além de descrever o método analítico adotado e resultados dos testes de determinação dos prováveis polimorfos (RODRÍGUEZ-SPONG *et al*, 2004). Medicamentos genéricos e similares são, em sua grande maioria, os mais comprados pelos hospitais. Medicamentos que apresentam inefetividade ou reação adversa inesperada podem agravar o quadro clínico de pacientes e isso acarreta em aumento de gastos pelos hospitais, sendo muito desvantajoso para estes e ao paciente pode trazer danos irreversíveis.

O diclofenaco de sódio foi utilizado apenas como um fármaco modelo, entretanto, acreditamos que esse mesmo problema pode ser encontrado para outros fármacos uma vez que a lista de fármacos que apresentam formas polimórficas é muito grande. Desta forma, faz-se necessário um estudo de existência de polimorfos nas matérias primas adquiridas pelas indústrias e por farmácias de manipulação para que para a qualidade, a eficácia e a segurança dos medicamentos seja garantida, podendo resultar sem sombra de dúvidas na diminuição do número de notificações de

queixas técnicas, efeitos adversos e suspeita de inefetividade terapêutica dos mesmos.

Não é interessante também para o laboratório fabricante a repercussão de um recolhimento de algum medicamento que apresente desvio de qualidade ou que estejam sob a suspeita, ou a proibição da venda do mesmo, ou ainda a queda de vendas devido comprometimento de eficiência. Todos esses fatores contribuem para um marketing negativo para esse laboratório, principalmente se seus produtos têm queixas técnicas recorrentes.

O estudo realizado em um fármaco popular e que apresenta larga utilização demonstrou a importância de ampliar os estudos de polimorfismo de fármacos, enfatizando sua importância na eficácia de um tratamento. O analgésico diclofenaco sódico é conhecido por apresentar efeitos adversos como distúrbios gastrintestinais e no sistema nervoso, sendo que tais efeitos vieram a partir de estudos iniciais, porém sendo um medicamento que apresenta polimorfismo, é bastante preocupante o quadro terapêutico e de efeitos adversos que pode-se apresentar. Por isso é importante aplicar a Farmacovigilância e possuir relatos robustos a respeito deste medicamento.

## **6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Aguiar, M. R. M. P.; Menezes, S. M. C.; Gemal, A. L.; San Gil, R. A. S.; *Anais do V Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear* **1995**, 227

Arcaro, R., Bannach, G, Ionashiro, M, Schnitzler, E, ESTUDO TERMOANALÍTICO DOS FÁRMACOS: AZITROMICINA, CLARITROMICINA E ERITROMICINA, VII Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria 25 a 28 de Abril de 2010 – São Pedro – SP – Brasil

BARTOLOMEI, M.; RODOMONTE, A. Key Elements of Bioanalytical Method Validation for Small Molecules. The AAPS Journal, vol. 9 (1), p. E109-E114, Nova York, 2007;

BRANDÃO, A.L.A. Influência do Polimorfismo na Farmacotécnica de Cápsulas no Setor Magistral. Revista Racine, São Paulo, vol. 91, p. 1-28, 2006

Brasil. RDC nº 16 de 02 de março de 2007. Aprova regulamento técnico para medicamento genérico. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, 05 de mar. de 2007a.

Brasil. RDC no 17 de 02 de março de 2007. Dispõe sobre registro de medicamento similar e dá outras providências. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, 05 de mar. de 2007b.

Brittain, H.G. **Structural methods for the characterization of polymorphs and solvates.** Journal of Pharmaceutical Sciences, Washington, Vol 86, nº 4, p.405-412, abr. 1997

BRITTAIN, H.G. Methods for the Characterization of Polymorphism and Solvates, in: H.G. Brittain, **Polymorphism in Pharmaceutical Solids**, vol. 95, Cap. 6, p. 227-278, New York, 1999;

BURKE, A.; SMYTH, E.; FITZGERALD G.A. Analgésicos – Antipiréticos, Farmacoterapia da Gota. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L.A. As Bases Farmacológicas da Terapêutica 11ª edição, Cap. 26, p. 601-638, São Paulo, 2006;

DE ARMAS, H.N.; PEETERS, O.M.; MOOTER, G.V.D.; BLATON, N. Polymorphism of Alprazolam (Xanax): A review of its crystalline phase and identification, crystallographic characterization, and crystal structure of a new polymorph. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Washington, vol. 96, p. 1114-1130, 2007;

GOMES, C. B. **Técnicas Analíticas Instrumentais Aplicadas à Geologia. Pró-Minério**. Editora Edgard Blucher, São Paulo, 1983;

GRANT, D.J.W. Theory and origin of polymorphism. In: Brittain, H.G., **Polymorphism in Pharmaceutical Solids**, New York, Merce Dekker, cap. 1, p. 1-32, 1999;

HUANG , L.F.; TONG, W.Q. **Impact of solid-state properties on developability assessment of drug in candidates**. *Advantage Drug Delivery Reviews*, Londres, v.56, p. 321-334, fev. 2004;

KARJALAINEN, M.; AIRAKSINEN, S.; RATANEN, J.; AATONEN, J.; YLIRRUSI, J. Characterization of polymorphic solid-state changes using variable temperature X-ray

powder diffraction. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Vol 39, p. 27-32, Oxford, 2005;

MOTHÉ, C. G.; AZEVEDO, A. D. **Análise Térmica de Materiais**. Escola de Química – UFRJ, iEditora, São Paulo, 2002;

Marciniec, B.; Kozak M.; Dettlaff KJ. Thermal analysis in evaluation of the radiochemical stability os some fungicidal drugs. *J Therm Anal Calorim.*, 2004

MASTROIANNI, P. C.; CUFFINI, S. L.; CAPUCHO, H. C. Farmacovigilância no Brasil, a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos, *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 29, p. 277 – 283, 2008;

MATHKAR, S; KUMAR, S.; BYSTOL, A.; OLAWOORE K.; MIN, D.; MARKOVICH, R.; RUSTUM A.; **The use of differential scanning calorimetry for the purity verification of pharmaceutical reference standards**. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* v. 49, n. 3, p. 627–631, 2009.

MOREIRA, G. F.; BALBO, A.; ACHETE, C. A.; BARIN, J. S.; WOLLINGER, W.; NOGUEIRA, R.; BITTENCOURT, C. F.; RODRIGUES, J. M.; Aplicação da Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para Determinação da Pureza de Fármacos. *Produto & Produção*, vol.11, n.1, p.22-29, 2010;

Muangsin N.; Prajaubsook M.; Chaichit N.; Siritaedmukul K.; Hannongbua S.

Crystal Structure of a Unique Sodium Distorted Linkage in Diclofenac Sodium Pentahydrate, *Anal.Sci*, vol. 18 pp. 967, 2002

MULLER, C.P.; HASS, S.E.; BASSINI, V.L.; GUTERRES, S.S. Degradação e Estabilização do Diclofenaco em nanocápsulas poliméricas, *Química Nova*, São Paulo, vol. 27, p. 555-560, 2004;

MULLINS, J.D.; MACEK, T.J.In: HALEBLIAN, J., McCRONE. W., *Journal of. Pharmaceutical. Sciences.*,58, 911., 1969

PAIVA-SANTOS, C. O.; FERREIRA, F. F.; ELLENA, J. A.; SPEZIALI, N. L.; A Indústria Brasileira de Medicamentos e a Associação Brasileira de Cristalografia: uma Proposta de Colaboração – *Associação Brasileira de Cristalografia (ABCr)*, maio 2008. Disponível em <http://labcacc.iq.unesp.br/labcacc2/noticias/pdf/texto.pdf>;

PAIVA-SANTOS, C. O.; GOUVEIA, H.; LAS, W. C.; VARELA, J. A.; Gauss-Lorentz Size-Strain Broadening and Cell Parameters Analysis of Mn Doped SnO<sub>2</sub> Prepared by Organic Route. *MATERIALS STRUCTURE in Chemistry, Biology, Physics and Technology*. Vol. 6, no2, 111 – 114, 1999. Disponível em <http://www.xray.cz/ms/bul99-2/santos.pdf>. ISSN 1211-5894

PICCOLI, R.; MEXIAS, A.; FIGUEIRA, R.; MONTEDO, O.; BERTAN, F. Características das principais técnicas analíticas aplicadas à caracterização de materiais. Trabalho apresentado no 17º CBECIMat - Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, Foz do Iguaçu, PR, Brasil Novembro de 2006;

Poole, J. W.; Owen, G.; Silverio, J.; Freyhof, J. N.; Rosenman, S. B.; *Current Therap. Res.* 1968, 10, 292.

RODRÍGUEZ-SPONG, B.; PRICE C. P.; JAYASANKAR, A.; MATZGER, A. M.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 56, p. 241 – 274, 2004;

SALGADO, H.R.N., RIBEIRO, Y.A, RIBEIRO, C.A, SCHAPOVAL, I.E.E.S. Análise térmica do esparfloxacino. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2005; 26(2):119-23.

Sánchez, E.G.; Jung C.H; Yépez, M.L.; Abad, V.H. Relevancia del Polimorfismo en el Área Farmacêutica, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, abril-junio, año/vol. 38, número 002, México pp. 57-76, 2007

SEHI, S.; BETZ, G.; HAD ZIDEDI, S.; KOCOVA, E. S.; LEUENBERGER, H.; Investigation of intrinsic dissolution behavior of different carbamazepine samples *International Journal of Pharmaceutics*, v. 386, p. 77 – 90, 2010;

SOUZA, KELLEN C. D.; Preparação e Caracterização de Estruturas Polimórficas da Tolbutamida e Nifedipina Tese (Mestrado em Química Analítica) – Centro de Estudos Gerais - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2005 ;

Speziali, N. L., A Indústria Brasileira de Medicamentos e a Associação Brasileira de Cristalografia: uma Proposta de Colaboração. 2008. Disponível em: <http://labcacc.iq.unesp.br/labcacc2/noticias/pdf/texto.pdf>; Acesso em 17 set 2010;

VLACK , V.H.L. Arranjos Atômicos. In:**Princípios de Ciência dos Materiais**. São Paulo, Ed. Edgard Blucher Ltda,1970. Cap.3, p.45-75.

WILLIAMSON, G. K.; HALL W. H. X-ray line broadening from filed aluminium and wolfram *Acta Metallurgica*, v.1, n.1, p. 22 – 31, 1953