

Universidade Federal de Alfenas

**Jennifer Tavares Jacon**

**OCORRÊNCIA DE POLIMORFISMO EM MATÉRIAS-PRIMAS DE FAMOTIDINA  
E MELOXICAM E AVALIAÇÃO DE SUA INFLUÊNCIA NA QUALIDADE FÍSICO-  
QUÍMICA DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS**

**Alfenas - MG**

**2014**

**Jennifer Tavares Jacon**

**OCORRÊNCIA DE POLIMORFISMO EM MATÉRIAS-PRIMAS DE FAMOTIDINA  
E MELOXICAM E AVALIAÇÃO DE SUA INFLUÊNCIA NA QUALIDADE FÍSICO-  
QUÍMICA DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alfenas, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas. Orientadora: Profa. Dra. Magali Benjamim de Araújo.

**Alfenas - MG**

**2014**

Jacon, Jennifer Tavares.

Ocorrência de polimorfismo em matérias-primas de famotidina e meloxicam e avaliação de sua influência na qualidade físico-química de fármacos e medicamentos / Jennifer Tavares Jacou. - Alfenas, 2014.

93 f. -

Orientador: Magali Benjamim de Araújo.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2014.

Bibliografia.

1. Polimorfismo (Cristalografia). 2. Raios X - Difração. 3. Fármacos - Controle de qualidade. 4. Dissolução. I. Araújo, Magali Benjamim de. II. Título.

CDD: 615.19

**Jennifer Tavares Jacon**

**OCORRÊNCIA DE POLIMORFISMO EM MATÉRIAS-PRIMAS DE FAMOTIDINA  
E MELOXICAM E AVALIAÇÃO DE SUA INFLUÊNCIA NA QUALIDADE FÍSICO-  
QUÍMICA DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS**

A Banca examinadora abaixo- assinada, aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas. Orientadora: Profa. Dra. Magali Benjamim de Araújo.

Aprovada em: 30/06/2014

Prof<sup>ª</sup> Magali Benjamim de Araújo

Instituição: UNIFAL-MG

Assinatura:

Prof<sup>ª</sup> Cristina D. Vianna Soares

Instituição: UFMG

Assinatura:

Prof. Marcello Garcia Trevisan

Instituição: UNIFAL-MG

Assinatura:

## AGRADECIMENTOS

À CAPES e à UNIFAL pelo suporte financeiro.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unifal pela oportunidade oferecida.

À **Profª. Drª. Magali B, de Araújo**, pela orientação, atenção e confiança dispensadas durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Rudy Bonfilio** pelo suporte e colaboração durante o desenvolvimento do trabalho.

Ao **Prof. Dr. Antônio Carlos Doriguetto** pela disponibilidade e grande colaboração nas análises de DRXP realizadas no Laboratório de Cristalografia.

Ao **Prof. Marcello Garcia Trevisan** e à equipe do Laboratório de Análises e Caracterização de Fármacos pela disponibilidade e colaboração nas análises térmicas.

À **Profa. Dra. Gislaine Ribeiro Pereira** pela colaboração e disponibilização de excipientes para o preparo das formulações no laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unifal-MG.

À minha amiga e doutoranda **Olimpia M. M. Santos Viana** pela amizade, motivação e colaboração incondicional em todas as etapas realizadas neste trabalho.

À **todas as meninas do NCQ**, principalmente à Gilmara, Sirléia, Valéria e Ana pelas inúmeras ajudas, apoio e muitas risadas.

Ao meu **marido Fleives** e aos meus **lindos filhos Izaghi e Marjorie** que me motivam e dão força a cada dia com o seu amor, carinho, sorrisos...

À minha **Mãe** e meus **irmãos Jefferson e Daiane** pelo amor, confiança e apoio mesmo nos meus maus momentos.

Às **amigas** do programa de Pós Graduação, pelo convívio e pelos momentos de descontração e de aprendizado: Aline, Esther, Mônica e Juliana.

À **todos** que de alguma forma torceram e contribuíram para a execução deste trabalho.

À **Deus** por sempre estar comigo.

## RESUMO

Os medicamentos em formulações sólidas podem apresentar o fenômeno do polimorfismo e diferentes polimorfos podem gerar diferentes propriedades físico-químicas. Portanto, a escolha do polimorfo correto pode evitar problemas de transição de fase durante os processos de fabricação, distribuição, armazenamento e de solubilidade que pode afetar a biodisponibilidade, eficácia e segurança dos medicamentos. Dois fármacos de baixa solubilidade foram escolhidos para avaliar a ocorrência de polimorfismo em seus ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) e a influência na qualidade dos fármacos e medicamentos: a famotidina e o meloxicam. A famotidina, um antagonista do receptor H<sub>2</sub> muito utilizado no tratamento de doenças ulcerosas, apresenta dois polimorfos A e B. Dos IFAs estudados, um lote apresentou mistura dos polimorfos A e B que afetou a qualidade e, portanto, pode influenciar a eficácia do medicamento, pois a contaminação com a forma A acarretou diminuição da solubilidade do fármaco. O meloxicam, inibidor da ciclooxigenase (COX) com seletividade moderada a COX-2, é um anti-inflamatório largamente utilizado em doenças articulares. Na literatura, há descrição de cinco polimorfos para o meloxicam, mas somente os polimorfos I e IV possuem suas estruturas cristalinas elucidadas. Todos os IFAs estudados foram identificados e caracterizados pelas técnicas de DRXP, IV-ATR, DSC e TG e apresentaram qualidade de acordo com o que é preconizado para ser dispensado à população (forma I). No entanto, um dos IFAs estava contaminado com o polimorfo III. A mistura de polimorfos I e III afetou significativamente a solubilidade e a dissolução do meloxicam em comprimido. A solubilidade dos fármacos foi influenciada pela presença do polimorfismo podendo comprometer a eficácia e a segurança dos medicamentos.

Palavras-chave: Polimorfismo. Difração de raios X. Fármacos. Dissolução de comprimidos. Qualidade físico-química.

## ABSTRACT

Solid drugs can present the phenomenon of polymorphism and different polymorphs may have different physico-chemical properties. Therefore, choosing the correct form can avoid problems of the phase transition during the processes of manufacture, distribution and storage and solubility can affect the bioavailability, efficacy and safety of drugs. Two active pharmaceutical ingredients (APIs) of low solubility were chosen to evaluate the occurrence of polymorphism and its influence on the quality of drugs and pharmaceutical products. Famotidine, an antagonist of receptor H<sub>2</sub> widely used in the treatment of ulcerous diseases, presents two polymorphs: A and B. Among the five APIs samples studied, one shows a mixture of polymorphs A and B which affected the quality and efficacy of the drug product. Meloxicam, inhibitor of cyclooxygenase (COX) with COX-2 moderate selectivity is an anti-inflammatory extensively used in joint diseases. There is a description of five meloxicam polymorphs in the literature. But only polymorphs I and IV have their crystalline structures elucidated. All APIs studied were identified and characterized as polymorph I by DRXP, IV-ATR, DSC and TG techniques, and they are in agreement what has been recommended for commercialization. However for one of the APIs another polymorph was found (polymorph III). The mixture of polymorphs I and III affects significantly the solubility and the dissolution of meloxicam tablet. Therefore, solubility of the drugs was influenced by the polymorphism presence, which could compromise the efficacy and safety of drug products.

Keywords: Polymorphism. X - ray diffraction. Drugs. Tablet dissolution. Physico-chemical quality.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Estruturas moleculares no modo Ortep do anti-histamínico H2 famotidina, representados pelos polimorfos A e B..... 17
- Figura 2 - Difratoogramas dos polimorfos de famotidina (FTD) utilizados para caracterização cristalina das SQR padrão 1° USP e padrão 2° NCQ.....27
- Figura 3 - Difratoogramas dos polimorfos de famotidina (FTD) utilizados para caracterização cristalina dos IFAs estudados FTD L01 a L05.....28
- Figura 4 - DRXP do IFA FTD L01 nas condições de passo ótico de 0,01 em  $2\theta$  e velocidade de varredura de  $0,5^\circ 2\theta/\text{min}$ . .....28
- Figura 5 - Difratoogramas dos polimorfos FTD utilizados para caracterização cristalina das formulações em comprimidos de famotidina 20 mg. ....29
- Figura 6 - Espectro IV para identificação do polimorfo B de famotidina presente nas SQR USP e NCQ com evidência para o grupo amino (estiramentos assimétrico e simétrico em  $3505$  e  $3400\text{ cm}^{-1}$ ). ..... 30
- Figura 7 - Espectros no IV para a identificação polimórfica dos IFAs de famotidina nos lotes de matérias primas FTD L01 a L05. ....31
- Figura 8 - Espectro IV-ATR do medicamento referência e comprimidos formulados de famotidina 20 mg comparados com o placebo e a SQR FTD USP (formas A e B). ..... 32
- Figura 9 - Espectros de IV-ATR do IFA FTD L01 na região dos principais grupos funcionais (amino e sulfonil) em função da temperatura na faixa de  $30$  a  $174^\circ\text{C}$ . .....32
- Figura 10 - Curvas DSC e termogramas obtidos das substâncias de referência Pd USP e Pd NCQ de famotidina. ....34
- Figura 11 - Curvas de DSC dos IFAs de famotidina evidenciando a diferença no evento endotérmico para o polimorfo B em  $166^\circ\text{C}$  e polimorfo A em  $173^\circ\text{C}$ . ....35
- Figura 12 - Comparação dos termogramas obtidos por DSC e TG dos IFAs FTD L01 e FTD L05 utilizados na formulação dos comprimidos.....35
- Figura 13 - Histograma comparativo dos resultados de solubilidade dos IFAs (FTD L01 a FTD L05) de famotidina em triplicata de diferentes meios como água, ácido clorídrico (HCl)  $0,01\text{M}$  e  $0,1\text{M}$ , tampão acetato de sódio (TAc) pH  $4,5$  e tampão fosfato de potássio (TF) nos pHs  $5,8$ ;  $6,8$  e  $7,5$  por espectroscopia UV em  $\lambda_{\text{máx}}$  de  $265\text{ nm}$ . ..... 38

|  |    |
|--|----|
| Figura 14 - Perfil de dissolução do medicamento referência e comprimidos formulados dos lotes 01 e 05 de famotidina em meio de tampão fosfato 0,1M pH 4,5 obtido por método UV em $\lambda_{\text{máx}}$ de 265nm conforme especificações descritas no item 3.3.4.....                   | 40 |
| Figura 15 - Resultados de padrão de difração dos IFAs de famotidina FTD L01 a L05 após a- três meses e b- seis meses de estocagem em câmara climática à 40°C e UR de 75%.....  | 42 |
| Figura 16 - Análise comparativa dos difratogramas do IFA FTD L01 após três e seis meses de estocagem em câmara climática (passo ótico de 0,01° em 2 $\theta$ e velocidade de varredura de 0,5° 2 $\theta$ /min). As setas indicam os picos de difração do polimorfo A de famotidina..... | 43 |
| Figura 17 - Análise comparativa dos espectros vibracionais dos IFAs de famotidina FTD L01 a L05 com o padrão USP após a - três meses e b – seis meses de estocagem em câmara climática à 40°C e 75% de umidade relativa.....   | 44 |
| Figura 18 - Curvas DSC dos IFAs de famotidina FTD L01 a L05 após a- três meses e b – seis meses de estocagem em câmara climática sob temperatura de 40°C e UR de 75%. .....  | 45 |
| Figura 19 - Análise térmica por DSC e TG do lote FTD L01 contendo as formas A e B após o período de acondicionamento sob temperatura e umidade controladas. ....   | 45 |
| Figura 20 - Análise térmica por DSC e TG do lote FTD L05 contendo a forma B de famotidina após o período de acondicionamento em câmara climática sob temperatura e umidade controladas.....  | 46 |
| Figura 21 - Estruturas moleculares de meloxicam, e conformação dos polimorfos I e IV no modo Ortep.....  | 47 |
| Figura 22 - Difratogramas simulados dos polimorfos I e IV de meloxicam (MLX) utilizados para caracterização cristalina das SQR padrão MLX USP e NCQ.....   | 57 |
| Figura 23 - Difratogramas dos polimorfos I e IV de meloxicam utilizados para caracterização cristalina dos IFAs MLX L01 a L05. As setas indicam os picos de difração característicos do polimorfo III de meloxicam (COPPI; SANMARTI; CLAVO, 2005).....                                   | 58 |
| Figura 24 - Difratogramas simulados e experimentais para a caracterização cristalina dos comprimidos formulados de 15 mg a partir dos IFAs MLX L01 e L04 e do medicamento de referência MOVATEC® 15 mg. ....   | 59 |
| Figura 25 - Espectros IV-ATR das substâncias químicas de referência de meloxicam MLX Pd USP e MLX Pd NCQ contendo modos vibracionais característicos da forma I de meloxicam. ....   | 60 |

- Figura 26 - Espectros IV - ATR para a identificação dos IFAs MLX L01 a L05 de meloxicam e seus polimorfos I e III. As setas indicam os modos vibracionais em 3130 e 1400  $\text{cm}^{-1}$  e ausência de banda em 826  $\text{cm}^{-1}$ , característicos do polimorfo III de meloxicam. .... 61
- Figura 27 - Comparação dos espectros IV-ATR para os comprimidos de MLX L01 e MLX L04 15 mg formulados por compressão direta com o medicamento referência MOVATEC® 15mg (polimorfo I) e o IFA de referência MLX Pd USP (polimorfo I). .... 62
- Figura 28 - Análise térmica por DSC e TG dos padrões USP e NCQ de meloxicam. As setas indicam o pico de fusão de cada SQR. .... 63
- Figura 29 - Curvas DSC dos IFAs de meloxicam MLX L01 a L05. A temperatura de fusão mais baixa para o IFA MLX L04 caracteriza a contaminação do polimorfo III de meloxicam. .... 63
- Figura 30 - Comparação dos resultados de análise térmica por DSC e TG dos comprimidos L01 e L04 de meloxicam 15 mg. .... 64
- Figura 31 - Histograma comparativo das solubilidades após o equilíbrio das matérias primas MLX L01 a L05 e IFAs MLX L01 e L04 tamizados (T) em meios de pH fisiológico por análise espectroscópica UV  $\lambda_{\text{máx}}$  de 362 nm com destaque para os valores de solubilidade dos IFAs no meio de dissolução tampão fosfato pH 7,5. .... 67
- Figura 32 - Comparação dos perfis de dissolução dos comprimidos referência e formulados MLX L01 e L04 conforme especificações descritas no item 3.3.4. .... 69
- Figura 33 - Difratogramas dos IFAs MLX L01 a L05 de meloxicam comparados com a SQR USP (polimorfo I) após a - três meses e b - seis meses de acondicionamento em câmara climática à 40°C e UR de 75%. .... 71
- Figura 34 - Comparação dos difratogramas dos lotes a - MLX L01 e b - MLX L04 de comprimidos após três e seis meses de acondicionamento em câmara climática sob temperatura e umidade controladas. .... 72
- Figura 35 - Comparação dos espectros IV-ATR dos IFAs MLX L01 a L05 após a - três meses e b - seis meses de acondicionamento em câmara climática sob temperatura de 40°C e umidade de 75%. As setas indicam as vibrações características do polimorfo III de meloxicam em 3130, 1398 e 826  $\text{cm}^{-1}$ . .... 73
- Figura 36 - Avaliação das curvas DSC dos IFAs MLX L01 a L05 após a - três e b - seis meses de acondicionamento em câmara climática. .... 74
- Figura 37 - Análise térmica por DSC e TG dos IFAs MLX L01 e L04 após o estudo de estabilidade polimórfica. .... 75

|  |    |
|--|----|
| Figura 38 - Comparação dos perfis de dissolução dos comprimidos formulados MLX L01 e L04 de meloxicam 15 mg após seis meses de estabilidade em câmara climática sob temperatura de 40°C e UR de 75%.....   | 76 |
| Figura A1 - Difractogramas dos polimorfos de famotidina para caracterização cristalina dos lotes tamisados FTD L01T e L05T.....  | 84 |
| Figura A2 - Espectros IV-ATR dos lotes tamisados FTD L01T e FTD L05T de famotidina.....  | 84 |
| Figura B1 - Comparação dos difratogramas experimentais dos IFAs MLX L01 (polimorfo I) e L04 (polimorfos I e III) antes e após uniformizar o tamanho de partícula pelo processo de tamisação (T) em relação à SQR USP (polimorfo I). As setas indicam os picos de difração correspondentes ao polimorfo III de meloxicam. | 85 |
| Figura B2 - Espectros IV-ATR para a identificação polimórfica dos IFAs MLX L01 e IFA MLX L04 tamisados (T). As setas indicam os modos vibracionais característicos para o polimorfo III de meloxicam.....  | 85 |
| Figura B3 - Comparação térmica por DSC e TG dos IFAs a - MLX L01 e b - MLX L04 no processo de tamisação (T). A fusão em 260°C é característica do polimorfo I e a fusão em 255°C é característica do polimorfo III de meloxicam.....   | 86 |
| Figura B4 - Caracterização por DRXP dos IFAs de meloxicam MLX L01 e L04 tamisados após o acondicionamento em câmara climática à 40°C e UR de 75%.....  | 87 |
| Figura B5 - Comparação dos espectros IV-ATR dos IFAs L01 e L04 de meloxicam tamisados após o estudo de estabilidade polimórfica.....   | 87 |
| Figura B6 - Espectros IV-ATR dos comprimidos formulados de MLX L01 e L04 após três e seis meses sob estudo de estabilidade polimórfica em câmara climática. ....   | 88 |
| Figura B7 - Análise térmica por DSC e TG dos IFAs de meloxicam a – MLX L01 e b – MLX L04 tamisados (T) após três e seis meses de acondicionamento em câmara climática sob condições controladas.....   | 89 |

## LISTA DE TABELAS

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tabela 1 -  | Substâncias químicas de referência e matérias primas de famotidina utilizadas no estudo.....  | 20 |
| Tabela 2 -  | Composição dos excipientes utilizados no preparo dos comprimidos simulados contendo 20 mg de famotidina por compressão direta .....   | 24 |
| Tabela 3 -  | Resultados de ponto de fusão experimental para os IFAs de famotidina. Fusão teórica: polimorfo A - 173°C, polimorfo B - 166°C e polimorfo C - 161°C.....  | 36 |
| Tabela 4 -  | Resultados do doseamento dos IFAs de famotidina por UV $\lambda_{\text{máx}}$ 265 nm com concentração de 20 $\mu\text{g/mL}$ em solvente tampão fosfato 0,1M pH 4,5. De acordo com item 3.3.1.....  | 37 |
| Tabela 5 -  | Valores de peso médio das formulações de FTD 20 mg / comprimido.....  | 39 |
| Tabela 6 -  | Comparação dos fatores F1 e F2 para os comprimidos referência e formulados de famotidina contendo 20 mg .....   | 41 |
| Tabela 7 -  | Substâncias químicas de referência e matérias primas de meloxicam utilizadas no estudo .....  | 50 |
| Tabela 8 -  | Composição dos excipientes utilizados no preparo dos comprimidos simulados contendo 15 mg do IFA de meloxicam por compressão direta.....  | 54 |
| Tabela 9 -  | Resultados da medida de fusão para as SQR MLX USP e NCQ, IFAs MLX L01 a MLX L05 e IFAs tamisados MLX L01T e L04T (Ponto fusão teórico 254°C)....  | 65 |
| Tabela 10 - | Resultados de doseamento dos IFAs MLX L01 a L05, L01T e L04T e comprimidos formulados a partir dos IFAs MLX L01 e L04 de 15 mg por método UV em $\lambda_{\text{máx}}$ 362 nm, solvente de NaOH 0,1M na concentração de 15 $\mu\text{g/mL}$ ..... | 66 |
| Tabela 11 - | Valores de peso médio para os comprimidos MLX L01 e MLX L04 15 mg / comprimido.....   | 68 |
| Tabela 12 - | Comparação dos fatores F1 e F2 para os comprimidos de meloxicam referência e formulados MLX L01 e L04 de 15 mg / comprimido .....   | 70 |

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>INTRODUÇÃO</b> .....                                       | <b>14</b> |
| <b>PARTE I - FAMOTIDINA</b> .....                             | <b>17</b> |
| 1. INTRODUÇÃO.....  | 17        |
| 2. OBJETIVOS .....  | 18        |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS.....                                    | 19        |
| 3.1 EQUIPAMENTOS .....  | 20        |
| 3.2 CARACTERIZAÇÃO DE FTD IFAs E EM COMPRIMIDOS .....         | 21        |
| 3.2.1 Análises por DRXP.....                                  | 21        |
| 3.2.2 Análises por IV-ATR.....                                | 22        |
| 3.2.3 Análise térmica por DSC e TG.....                       | 22        |
| 3.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE FTD IFAs E EM COMPRIMIDOS ..... | 22        |
| 3.3.1 Determinação de pureza.....                             | 23        |
| 3.3.2 Estudos de solubilidade dos IFAs.....                   | 23        |
| 3.3.3 Preparo dos comprimidos formulados .....                | 24        |
| 3.3.4 Perfis de dissolução.....                               | 25        |
| 3.4 ESTABILIDADE POLIMÓRFICA DOS IFAs DE FTD .....            | 26        |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....                               | 26        |
| 4.1 CARACTERIZAÇÃO DE FTD IFAs E EM COMPRIMIDOS .....         | 26        |
| 4.1.1 Análises por DRXP.....                                  | 26        |
| 4.1.2 Análises por IV-ATR.....                                | 30        |
| 4.1.3 Análise térmica por DSC e TG.....                       | 33        |
| 4.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE FTD IFAs E EM COMPRIMIDOS ..... | 36        |
| 4.2.1 Determinação de pureza.....                             | 36        |
| 4.2.2 Estudos de solubilidade dos IFAs.....                   | 37        |
| 4.2.3 Preparo dos comprimidos formulados .....                | 39        |
| 4.2.4 Perfis de dissolução.....                               | 39        |
| 4.3 ESTUDOS DE ESTABILIDADE POLIMÓRFICA DOS IFAs DE FTD.....  | 42        |
| 5 CONCLUSÃO.....  | 46        |
| <b>PARTE II – MELOXICAM</b> .....                             | <b>47</b> |
| 1. INTRODUÇÃO.....  | 47        |
| 2. OBJETIVOS .....  | 49        |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS.....                                    | 49        |
| 3.1 EQUIPAMENTOS .....  | 50        |
| 3.2 CARACTERIZAÇÃO DE MLX IFAs E EM COMPRIMIDOS .....         | 51        |
| 3.2.1 Análises por DRXP.....                                  | 51        |
| 3.2.2 Análises por IV-ATR.....                                | 52        |
| 3.2.3 Análise térmica por DSC e TG.....                       | 52        |
| 3.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE MLX IFAs E EM COMPRIMIDOS ..... | 52        |
| 3.3.1 Determinação de pureza.....                             | 53        |
| 3.3.2 ESTUDOS DE SOLUBILIDADE DOS IFAs .....                  | 53        |

|       |  |           |
|-------|--|-----------|
| 3.3.3 | <i>Preparo dos comprimidos formulados</i> .....                  | 54        |
| 3.3.4 | <i>Perfis de dissolução</i> .....                                | 55        |
| 3.4   | <b>ESTUDOS DE ESTABILIDADE POLIMÓRFICA DE MLX</b> .....          | 56        |
| 4.    | <b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....                             | <b>56</b> |
| 4.1   | <b>CARACTERIZAÇÃO DE MLX IFAs E EM COMPRIMIDOS</b> .....         | 56        |
| 4.1.1 | <i>Análises por DRXP</i> .....                                   | 56        |
| 4.1.2 | <i>Análises por IV-ATR</i> .....                                 | 59        |
| 4.1.3 | <i>Análise térmica por DSC e TG</i> .....                        | 62        |
| 4.2   | <b>AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE MLX IFAs E EM COMPRIMIDOS</b> ..... | 64        |
| 4.2.1 | <i>Determinação de pureza</i> .....                              | 65        |
| 4.2.2 | <i>Estudos de solubilidade dos IFAs</i> .....                    | 66        |
| 4.2.3 | <i>Preparo dos comprimidos formulados</i> .....                  | 68        |
| 4.2.4 | <i>Perfis de dissolução</i> .....                                | 68        |
| 4.3   | <b>ESTUDOS DE ESTABILIDADE POLIMÓRFICA DE MLX</b> .....          | 70        |
| 5     | <b>CONCLUSÃO</b> .....   | 77        |
|       | <b>CONCLUSÃO GERAL</b> .....                                     | <b>79</b> |
|       | <b>REFERÊNCIAS</b> .....   | <b>80</b> |

## INTRODUÇÃO

O polimorfismo pode ser definido como a capacidade de um composto sólido apresentar-se em duas ou mais formas cristalinas. Polimorfos são compostos com a mesma composição química, porém com moléculas arranjadas de pelo menos dois diferentes modos no estado cristalino (HALEBLIAN; MCCRONE, 1969; DESIRAJU, 2008; PUROHIT; VENUGOPALAN, 2009).

Em Ciências Farmacêuticas, o termo polimorfismo é utilizado para designar uma variedade de formas sólidas de fármacos e excipientes, incluindo formas amorfas, solvatos, hidratos, sais e co-cristais (AALTONEN et al., 2009).

Se a variação da estrutura cristalina de uma substância for devida à inclusão de uma ou mais moléculas de solvente, o termo para designar tal fenômeno é solvatomorfismo (anteriormente denominado pseudopolimorfismo). Se o solvente incorporado é a água, este é denominado hidrato (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA, 2007; EUROPEAN PHARMAPOEIA, 2008).

Medicamentos na forma farmacêutica sólida, como exemplo os comprimidos, geralmente formulados com excipientes e ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs), em sua forma cristalina, chegam a somar mais de oitenta por cento dos medicamentos disponíveis para comercialização (BABU; NANGIA, 2011). Este porcentual justifica-se pela maior estabilidade e facilidade de industrialização, pois o desenvolvimento, fabricação, transporte, armazenamento e dispensação de formulações sólidas são mais simples e de menor custo que para formulações líquidas (NUNN; WILLIAMS, 2005).

Apesar de ser a forma preferida, os medicamentos na forma sólida podem apresentar polimorfismo (LEE; ERDEMIR; MYERSON, 2011), ocorrência que pode levar a perdas incalculáveis para a indústria farmacêutica (BAUER et al, 2001) ou, quando bem estudado, levar a melhoria das propriedades físico-químicas dos fármacos (BLAGDEN et al., 2007, ARAÚJO et al., 2012).

Os efeitos de polimorfismo em fármacos são conhecidos desde a década de 60. Aguiar et al. (1967) avaliaram a biodisponibilidade do IFA palmitato de cloranfenicol em suspensão e verificou que polimorfos A e B apresentaram diferentes velocidades de dissolução no sangue.

Um dos casos de polimorfismo na indústria farmacêutica envolve o medicamento Norvir<sup>®</sup> (ritonavir), fármaco utilizado para controle da Síndrome da Imunodeficiência

Adquirida (SIDA) (AALTONEN et al., 2009). Durante o seu desenvolvimento, apenas um polimorfo foi identificado. Em 1998, vários lotes de cápsulas não passaram no teste de dissolução devido ao aparecimento de um novo polimorfo (forma II) mais estável e menos solúvel, o qual se formou durante a fabricação (BAUER, 2001; CHEMBURKAR, 2000). Assim, o medicamento foi retirado do mercado pois no processo de fabricação do fármaco foi impossível produzir novamente o polimorfo desejado o que levou a perdas inestimadas (LEE; ERDEMIR; MYERSON, 2011).

De acordo com McCrone (McCRONE, 1965), o número de polimorfos conhecidos para um determinado composto é proporcional ao tempo e ao dinheiro gasto em seu estudo. A diversidade de polimorfos pode ser ocasionada nos diferentes processos e eventos que ocorrem durante a produção e condições de armazenagem e transporte (LI; CHOW; TAN, 2011; CHIENG; RADES; AALTONEN, 2011).

O polimorfismo e seus diferentes efeitos nos fármacos sólidos são explicados pelas diferentes ligações intermoleculares existentes. Essas ligações de natureza não covalente, tais como ligações de hidrogênio, van der Waals, ligações  $\pi$ - $\pi$  e interações eletrostáticas, determinam o arranjo das moléculas em um cristal (ETTER; MACDONALD; BERNSTEIN, 1990; MOULTON; ZAWOROTKO, 2001; PUROHIT; VENUGOPALAN, 2009). As moléculas de fármacos são geradas por átomos conectados por ligações covalentes, já os cristais desses fármacos são formados por moléculas conectadas através de interações intermoleculares.

Diferentes interações intermoleculares podem gerar diferentes propriedades físico-químicas nos IFAs, que incluem: compressibilidade, dureza, fluxo de pó, condutividade, densidade, higroscopicidade, índice de refração, cor, morfologia das partículas, entalpia e entropia, capacidade calorífica, temperaturas de fusão e ebulição, pressão de vapor, estabilidade, solubilidade e taxa de dissolução, etc. (LEE; ERDEMIR; MYERSON, 2011; EDDLESTON et al., 2013).

Sendo assim, a escolha incorreta do confôrmero utilizado ou a transição de fase pode afetar a eficácia, biodisponibilidade e a segurança dos medicamentos (LI; CHOW; TAN, 2011; SANTOS et al., 2014) principalmente naqueles em que a dissolução é o fator limitante da absorção (LLINÀS; GOODMAN, 2008), que são os de classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) e classe IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade) do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (AMIDON et al., 1995). Portanto, quantidades

diferentes de cada polimorfo podem ser necessárias para à administração aos pacientes a fim de proporcionar eficácia terapêutica eficaz (VAN EUPEN et al., 2009; LANGA et al., 2013).

Do ponto de vista regulatório, os medicamentos devem ser fabricados em um processo reprodutível e validado compatível com requisitos legais (HENNIGAN; RYDER, 2013). Com isso, um rigoroso controle de qualidade, envolvendo o estudo do polimorfo presente no medicamento deve ser realizado em todos os fármacos comercializados para garantir-se o efeito terapêutico do medicamento (BONFILIO et al., 2012; 2014; CROKER et al., 2012).

Os testes rotineiros de caracterização em controle de qualidade que podem distinguir os polimorfos são o perfil de dissolução, espectroscopia no infravermelho, espectroscopia Raman, análises térmicas (calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria) e principalmente a difratometria de raios X por pó (LIEBENBERG et al., 1998; LI; CHOW; TAN, 2011).

Para a grande maioria dos fármacos, a identificação de polimorfos não é um teste obrigatório, fazendo-se necessários um maior comprometimento das autoridades regulatórias, mais pesquisas na área de controle de qualidade no monitoramento para o polimorfismo na qualidade dos medicamentos.

Na busca por polimorfos, um levantamento mostra que das 135 matérias-primas possíveis de análise no laboratório Núcleo Controle de Qualidade da Universidade Federal de Alfenas (NCQ - UNIFAL-MG) nos meses de agosto e setembro de 2012, 41 possuíam um maior número de entrada, destas 22 matérias-primas eram de baixa solubilidade, o que aumenta o potencial de ocorrer problemas com o polimorfismo. Neste trabalho, foram escolhidos dois fármacos de baixa solubilidade aquosa para estudo da ocorrência e influência do polimorfismo na qualidade: a famotidina (FTD) e o meloxicam (MLX), que compõem as partes I e II, respectivamente desta dissertação.

## PARTE I - FAMOTIDINA

### 1. INTRODUÇÃO

A famotidina, 3-[[2-(diaminomethylideneamino)-1,3-thiazol-4-yl]methylsulfanyl]-N'-sulfamoylpropanimidamide, de fórmula  $C_8H_{15}N_7O_2S_3$  e peso molecular de 337,45 g/mol é um fármaco antagonista do receptor  $H_2$  da histamina e, conseqüentemente, é um inibidor muito potente da secreção gástrica amplamente utilizado em doenças ulcerosas pépticas (HEGEDUS et al., 1989). A famotidina é sensível à luz, muito levemente solúvel em água, possui pKa de 6,8 e faixa de fusão de 163-164°C (ISLAM; NARURKAR, 1993). Dois diferentes polimorfos denominados A e B (Figura 1), foram descritos para a famotidina por Bod et al. (1988) e Hegedus et al. (1989).

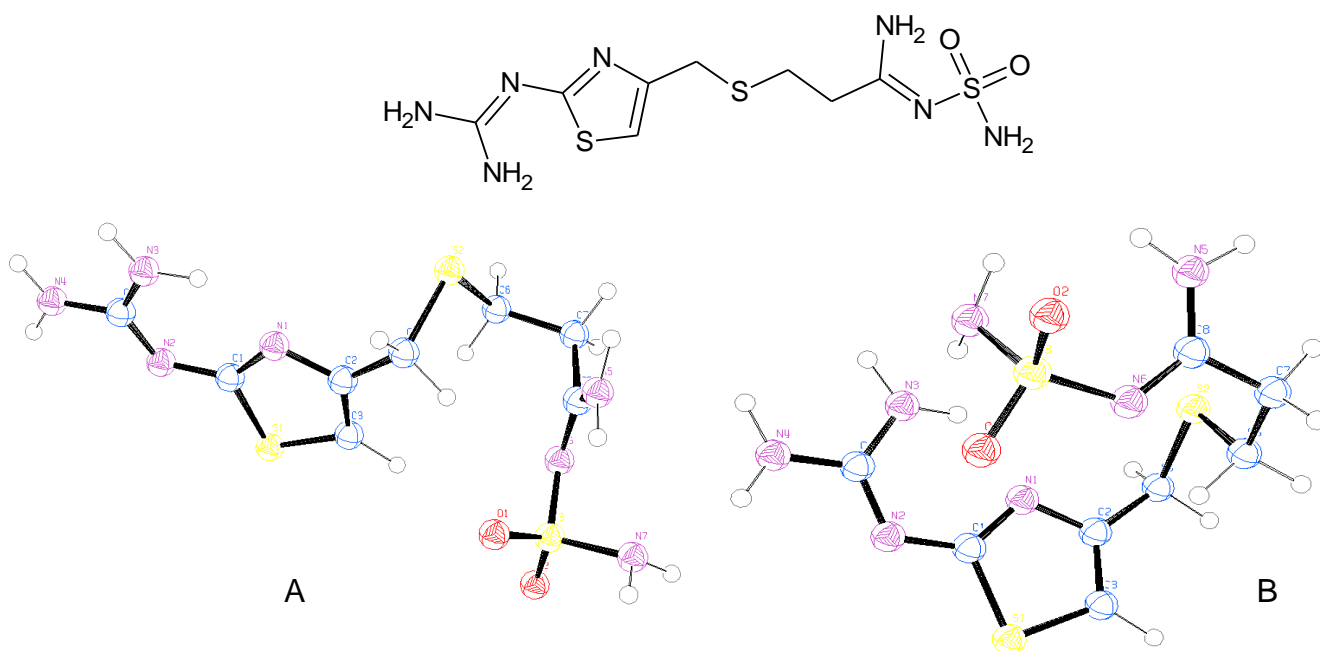


Figura 1 - Estruturas moleculares no modo Ortep do anti-histamínico  $H_2$  famotidina, representados pelos polimorfos A e B.

Fonte: adaptado pela autora a partir de BOD, et al., 1988; HEGEDUS et al., 1989.

No entanto, Hassan e colaboradores (1997) caracterizaram uma terceira forma pelas técnicas de DRXP, IV e DSC, o polimorfo C. E demonstraram as diferentes solubilidades em água e ponto de fusão para os três polimorfos A, B e C (HASSAN et al., 1997).

A famotidina pertence à classe IV de acordo com o SCB (AMIDON et al., 1995) e possui ensaios analíticos *in-vitro* validados para matérias-primas e formulações (BEAULIEU et al., 1989; FAVORETTO et al., 2010) e metodologia analítica nos padrões USP30-NF 29 mas não na Farmacopeia Brasileira (2010). O polimorfo A da famotidina é a forma termodinamicamente mais estável, mas o polimorfo B é a forma cineticamente favorecida com mais atividade farmacológica do que a forma A. O IFA de famotidina comercializado é a forma B, o qual tem sido motivo de preocupação pelo FDA, devido à possibilidade de este polimorfo apresentar diferentes propriedades físico-químicas tais como a solubilidade e perfil de dissolução, podendo comprometer a sua biodisponibilidade (YU et al, 2003; YU et al, 2004; SNIDER; ADDICKS; OWENS, 2004). As formulações de famotidina disponíveis para comercialização são comprimidos, cápsulas e suspensão oral em diversas dosagens. Para os comprimidos as dosagens comuns são de 20 e 40 mg (UNITED, 2011; BRASILEIRA, 2010).

O processo de moagem pode facilmente causar a transição de um fármaco metaestável para a fase estável (VIPPAGUNTA; BRITAIN; GRANT, 2001; BRITAIN, 2002; CHAWLA; BANSAL, 2004). Assim, Chen e Lin (2008) avaliaram a transformação polimórfica de famotidina durante o processo de moagem na presença de diferentes teores de água mostrando que a famotidina sofre transformação do confôrmero B para o confôrmero A (CHENG; LIN, 2008).

Embora haja relatos na literatura de ocorrência de diferentes polimorfos para a famotidina (HASSAN et al., 1997; ROUX, DÁVALOS; JIMÉNEZ, 2002; LU et al., 2007; LI; CHENG; WANG, 2006; CHENG; LIN, 2008) não há menção em compêndios oficiais de qual seria o polimorfo esperado nos medicamentos e, apesar de ser um fármaco relativamente antigo no mercado, não há estudos de ensaios de rotina utilizados para diferenciação destes polimorfos e tampouco estudos sobre sua influência na qualidade dos medicamentos.

## 2. OBJETIVOS

Avaliar a ocorrência de polimorfos nas matérias primas (IFAs) de famotidina e estudar a sua influência na qualidade dos medicamentos.

Os objetivos específicos são:

- a) caracterizar e investigar a ocorrência de polimorfos nos diferentes IFAs de famotidina por medidas de difração de raios X de pó (DRXP), espectroscopia de absorção na região do infravermelho por reflectância total atenuada (IV-ATR) e análise térmica utilizando calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG);
- b) avaliar a influência do polimorfismo na qualidade físico-química dos IFAs estudados, através de ensaios de solubilidade por método de agitação em frasco;
- c) investigar a estabilidade polimórfica reunindo as técnicas de DRX, IV-ATR, DSC e TG;
- d) produzir comprimidos com IFAs que apresentam polimorfismo no intuito de avaliar a influência na qualidade dos medicamentos pela sua identificação através das técnicas selecionadas e pela porcentagem de liberação do fármaco, comparando seus perfis de dissolução.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

Todos os reagentes e solventes utilizados possuíam grau analítico espectrofotométrico e foram disponibilizados pelo NCQ/Unifal-MG.

Para realizar os ensaios de caracterização e avaliação da qualidade, cinco lotes de matérias primas de famotidina foram selecionadas considerando diferentes procedências. Dois critérios de seleção das amostras foram utilizados: 1) data de validade e 2) quantidade dos IFAs remanescente após análise e liberação dos laudos pelo NCQ.

As informações sobre as substâncias químicas de referência (SQR) padrão e produto acabado, e os IFAs de famotidina utilizados no estudo estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Substâncias químicas de referência e matérias primas de famotidina utilizadas no estudo

| <b>SQR</b>                    | <b>Fornecedor / Origem</b>                                  | <b>Validade (MM.AAAA)</b> | <b>Quantidade ou Teor declarado (%)</b> |
|-------------------------------|---|---------------------------|---|
| FTD USP                       | United States Pharmacopeia                                  | a                         | 99,7                                    |
| FTD NCQ                       | DEG/ Índia  | 03.2015                   | 100,5                                   |
| <b>Medicamento Referência</b> |   |                           |   |
| FAMOX®                        | Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., Guarulhos, SP, Brasil | 09.2013                   | 20 mg / comprimido                      |
| <b>IFA</b>                    |   |                           |   |
| FTD L01                       | Galena/ Índia   | 07.2016                   | b                                       |
| FTD L02                       | GENIX/ China  | 12.2014                   | b                                       |
| FTD L03                       | Galena/ Índia   | 04.2014                   | b                                       |
| FTD L04                       | DEG/ Não especificado                                       | 08.2014                   | b                                       |
| FTD L05                       | Galena/ China   | 05.2014                   | b                                       |

a: Validade de acordo com o lote vigente

b: Apresentado no teste de determinação de pureza na Tabela 4

Fonte: da autora

### 3.1 EQUIPAMENTOS

Os equipamentos utilizados para o estudo de famotidina foram:

- a) difratômetro de raios X de pó Rigaku® modelo Ultima IV (tipo II) (Tóquio, Japão);
- b) espectrofotômetro na região do infravermelho por transformada de Fourier IV-FT Shimadzu®, modelo Affinity-1 (Tóquio, Japão) acoplado à um acessório de amostragem por refletância total atenuada Pike Miracle® com cristais de ZnSe Pike Technologies® (Madison, Wisconsin, EUA);
- c) dissolutor Electrolab® modelo TDT-08 L (n=8) (Mumbai, Maharashtra, Índia);
- d) mesa agitadora Solab® modelo SL 180 DT (Piracicaba, SP, Brasil);
- e) compressora rotativa Lemaq® modelo LM08B (Diadema, SP, Brasil);
- f) espectrofotômetro na região do UV/Vis Shimadzu®, modelo UV-1601 PC (Quioto, Japão);
- g) câmara climática Nova Ética® modelo CLD 420 (Vargem Grande do Sul, SP, Brasil);
- h) desintegrador Nova Ética®, modelo 301-3 (São Paulo, SP, Brasil);
- i) aparelho para medida de fusão Gehaka®, modelo PF 1500 (São Paulo, SP, Brasil);
- j) calorímetro SII Nano Technology®, modelo DSC 7020 (Tóquio, Japão);
- k) termobalança SII Nano Technology®, modelo TG/DTA-7300 (Tóquio, Japão);

- l) espectrofotômetro na região do infravermelho Thermo Scientific<sup>®</sup>, modelo Nicolet<sup>®</sup>iS<sup>®</sup>50 FTIR (Mumbai, Maharashtra, India) equipado com dispositivo de amostragem Pike Glad ATR<sup>®</sup> (Madison, Wisconsin, EUA);
- m) balança analítica Marte<sup>®</sup>, modelo AY 220 (São Paulo, SP, Brasil); balança analítica Acculab<sup>®</sup>, modelo ALC 210.4 (São Paulo, SP, Brasil); balança de topo Acculab<sup>®</sup>, modelo VIC 303 (São Paulo, SP, Brasil);
- n) sistema purificador de água Gehaka<sup>®</sup>, modelo osmose reversa 10 LTH (São Paulo, SP, Brasil);
- o) peneiras para análise granulométrica BerTel<sup>®</sup>, com aberturas de 106 mm/μm; 75 mm/μm; 53 mm/μm e 45 mm/μm (Caieiras, SP, Brasil);
- p) medidor de pH Marconi<sup>®</sup>, modelo PA 200 (Piracicaba, SP, Brasil);
- q) aparelho de ultrassom Unique<sup>®</sup>, modelo USC 2800A (Indaiatuba, SP, Brasil).

### 3.2 CARACTERIZAÇÃO DE FTD IFAs E EM COMPRIMIDOS

As metodologias para a caracterização dos IFAs e comprimidos foram separadas de acordo com as técnicas utilizadas neste trabalho.

#### 3.2.1 Análises por DRXP

As análises para IFAs e comprimidos de famotidina foram realizadas nas seguintes condições: radiação monocromática em tubo selado de grafite por filtro de Cu ( $K\alpha$  Cu,  $\lambda = 1,54187 \text{ \AA}$ ); varreduras no intervalo de  $3$  à  $35^\circ 2\theta$ , à temperatura ambiente, com passo ótico de  $0,02$  em  $2\theta$ , corrente de  $30 \text{ mA}$ , tensão de  $40 \text{ kV}$ , velocidade de varredura de  $1^\circ 2\theta/\text{min}$ . Em um lote específico, as análises por DRXP no período de estabilidade, tiveram passo ótico de  $0,01$  em  $2\theta$  e velocidade de varredura de  $0,5^\circ 2\theta/\text{min}$  no tempo total de análise de quatro horas para melhor identificação das fases cristalinas do IFA.

### 3.2.2 *Análises por IV-ATR*

Os dados foram coletados à temperatura ambiente, na região do infravermelho entre 4000-600  $\text{cm}^{-1}$ . As especificações das medidas são: modo transmitância, 32 varreduras por análise e resolução de 4,0  $\text{cm}^{-1}$ .

Para um dos IFAs, uma coleta de dados vibracionais foi realizada na faixa de 3500 – 600  $\text{cm}^{-1}$  sob aquecimento de 30 a 174°C para avaliar a transição de fase.

### 3.2.3 *Análise térmica por DSC e TG*

As curvas de DSC foram obtidas pesando-se cerca de 3 mg das amostras de famotidina em cadinhos de alumínio herméticos, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50  $\text{mL min}^{-1}$ ) com um fluxo de calor de 10°C  $\text{min}^{-1}$  a uma faixa de variação de temperatura de 30 a 280°C. O instrumento foi calibrado com um padrão de índio (In).

As medidas de TG foram realizadas pesando-se cerca de 3 mg de amostra em cadinho de alumínio aberto, colocadas sob atmosfera de nitrogênio (50  $\text{mL min}^{-1}$ ) com um fluxo de calor de 10°C  $\text{min}^{-1}$  na faixa de aquecimento de 30 a até a temperatura máxima de 600°C para o equipamento não descalibrar e perder a sensibilidade após a decomposição das amostras em cadinho de alumínio. O equipamento foi calibrado com índio (In) para a temperatura e um peso de calibração de alumina para a massa.

## 3.3 *AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE FTD IFAs E EM COMPRIMIDOS*

As metodologias foram divididas de acordo com os testes de controle de qualidade utilizados para avaliar a qualidade dos IFAs e comprimidos.

### 3.3.1 Determinação de pureza

O teste qualitativo de determinação de impurezas empregado foi a medida do ponto de fusão. A avaliação da fusão dos IFAs deve ser realizada sempre em complemento a outros testes de qualidade, já que a presença de impurezas seja por polimorfos, degradação ou absorção de água, pode influenciar no resultado.

Os IFAs foram analisados em triplicata, adicionando-se pequenas quantidades de amostras em tubos capilares que foram aquecidos no aparelho a uma taxa de aquecimento de 3°C/min. Após o registro da fusão de cada amostra de famotidina, a média foi calculada.

O doseamento dos IFAs e comprimidos através de análises no espectro de UV são muito utilizados como técnica de quantificação de fármacos e medicamentos nos ensaios de controle de qualidade rotineiros.

Para a avaliação da qualidade dos IFAs e comprimidos de famotidina o método foi previamente validado com todos os parâmetros em conformidade com o guia Q2 (R1) da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) e a RE da Agência Nacional de Vigilância Sanitária nº 899 de 2003 (ICH, 2005; ANVISA, 2003). Os parâmetros para análise do teor de famotidina foram concentração de 20 µg/mL em tampão fosfato de potássio 0,1M pH 4,5 medida em  $\lambda_{\text{máx}}$  265nm. Antes das análises, o padrão e as matérias primas de famotidina foram previamente dessecados a vácuo na temperatura de 80°C por 5 horas.

O teor dos fármacos foi calculado comparando as medidas de absorvâncias da amostra (em quintuplicata) com as absorvâncias da solução padrão (em triplicata) na mesma concentração pelo Software UV Probe (Shimadzu<sup>®</sup>, Japão).

### 3.3.2 Estudos de solubilidade dos IFAs

Os testes de solubilidade foram realizados pelo método do equilíbrio, empregando a técnica de agitação em frasco (*shake-flask*) em mesa agitadora.

Adicionou-se o IFA em 5 mL de solventes aquosos (em triplicata), até observar a saturação da solução. Posteriormente, as réplicas de cada meio foram agitadas a 150 rpm sob temperatura de 25°C por 48 horas, diluídas em água destilada, quando necessário, e

quantificadas através de método espectrofotométrico em  $\lambda_{\text{máx}}$  265nm previamente validado (ICH, 2005; ANVISA, 2003) . Os meios escolhidos foram água destilada, ácido clorídrico 0,01M; ácido clorídrico 0,1M; tampão acetato de sódio pH 4,5; tampão fosfato de potássio nos valores de pH 5,8; 6,8 e 7,5. Os valores de pH foram selecionados para o teste de solubilidade de acordo com o preconizado na ICH Q2 (R1) e RESOLUÇÃO-RDC N° 31 (ICH, 2005; ANVISA, 2010).

### 3.3.3 Preparo dos comprimidos formulados

Foram preparados comprimidos na mesma dose e forma farmacêutica equivalente ao produto comercializado (20 mg / comprimido). Os comprimidos foram fabricados por compressão direta. A produção foi embasada na composição qualitativa dos excipientes presentes na bula do medicamento referência FAMOX<sup>®</sup> 20 mg. A quantidade de cada excipiente utilizado foi calculada baseando-se em um valor médio do intervalo estipulado de acordo com o manual de excipientes farmacêuticos (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). Os excipientes utilizados na preparação dos comprimidos de famotidina estão elencados na Tabela 2.

Tabela 2 - Composição dos excipientes utilizados no preparo dos comprimidos simulados contendo 20 mg de famotidina por compressão direta

| <b>Excipientes</b>           | <b>Composição (%)</b> |
|------------------------------|-----------------------|
| Celulose microcristalina     | 40                    |
| Manitol                      | 10                    |
| Amido                        | 5                     |
| Amidoglicolato de sódio      | 3,3                   |
| Dióxido de silício (Aerosil) | 0,5                   |
| Fosfato de cálcio dibásico   | 40                    |
| Estearato de magnésio        | 1                     |
| Corante amarelo              | 0,2                   |

Fonte: da autora.

O primeiro passo no preparo dos comprimidos é tornar os tamanhos de partícula das matérias primas uniformes. Os IFAs FTD L01 e FTD L05 foram cuidadosamente tamisados, e a porção escolhida foi a de maior rendimento com partículas maiores que 200 mesh (75  $\mu\text{m}$ ) e menores que 270 mesh (53  $\mu\text{m}$ ).

No preparo da formulação, quantidades de famotidina FTD L01 e FTD L05 tamisados proporcionais a vinte comprimidos de cada IFA foram adicionados a quantidades exatas do mesmo placebo, misturados vigorosamente em um porta amostra bem vedado por alguns minutos e separados em porções referentes ao peso de um único comprimido para compressão individual na máquina rotativa de punção de 8 mm. Alguns comprimidos de placebo foram preparados para posterior comparação e eliminação de possíveis interferências no teste de dissolução. A primeira formulação apresentou bons resultados de qualidade e, portanto foi selecionada.

#### 3.3.4 Perfis de dissolução

Os testes de dissolução são comumente empregados como ferramenta na rotina de controle de qualidade para assegurar a eficácia e a equivalência farmacêutica. Como o polimorfismo pode influenciar na biodisponibilidade do fármaco, este fenômeno também deve ser considerado na avaliação da qualidade dos medicamentos (ARAÚJO et al., 2012; BONFILIO et al., 2012; 2014, SANTOS et al., 2014).

Os perfis de dissolução para famotidina 20 mg comprimidos formulados e referência foram realizados de acordo com as descrições da monografia, presente na Farmacopeia Americana (UNITED, 2011).

As condições estabelecidas para famotidina na monografia foram: seis comprimidos do IFA; meio: tampão fosfato 0,1M pH 4,5 previamente desgaseificado, aparelhagem de agitação: pá; velocidade de agitação: 50 rpm e os tempos escolhidos para coleta de amostras foram de 3, 6, 9, 15, 20 e 30 minutos. Segundo a monografia do fármaco no tempo de 30 minutos, não menos que 75% do fármaco deveriam estar dissolvidos no meio. O método espectrofotométrico na região do UV  $\lambda_{\text{máx}}$  265 nm foi utilizado para a medida das alíquotas. Soluções de padrão secundário foram preparados em triplicata, na concentração de 20  $\mu\text{g/mL}$  utilizando como solvente o meio de dissolução tampão fosfato 0,1M pH 4,5. Os teores dos comprimidos foram calculados a partir da média de absorvância das soluções padrão por comparação.

### 3.4 ESTABILIDADE POLIMÓRFICA DOS IFAs DE FTD

As amostras de IFAs de famotidina foram acondicionados em dessecadores sob vácuo para manter a umidade e na presença de uma solução saturada de cloreto de sódio para manter o ambiente supersaturado. Em seguida, foram colocados em câmara climática, a  $75 \pm 5\%$  de umidade relativa, sob  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  de temperatura. No tempo zero e após três e seis meses de acondicionamento, as amostras foram analisadas quanto à caracterização de polimorfos utilizando as técnicas de DRXP, IV-ATR, DSC e TG.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados e discussões foram apresentados segundo a caracterização e avaliação da qualidade dos IFAs e comprimidos.

### 4.1 CARACTERIZAÇÃO DE FTD IFAs E EM COMPRIMIDOS

Na caracterização dos IFAs e comprimidos, os resultados e discussões foram apresentados de acordo com as técnicas utilizadas.

#### 4.1.1 Análises por DRXP

O método de DRXP é largamente usado para o exame preliminar de materiais policristalinos permitindo a identificação, através de busca no banco de dados cristalográficos da Cambridge (CCDC, 2012), a presença de diferentes fases na amostra (SANTOS et al., 2014). Por essa razão deve ser o primeiro teste a ser feito para a identificação de polimorfos.

Os difratogramas experimentais do padrão USP e padrão NCQ foram correlacionados com os dados de difração das estruturas depositadas no Cambridge Structural Database (CSD) (CCDC, 2012) para os polimorfos A e B de famotidina, pois o polimorfo C não possui sua estrutura cristalina completamente elucidada (HASSAN et al., 1997) (Figura 2). A partir da análise pico a pico dos graus de difração foi possível identificar a presença do polimorfo B da famotidina. Ao analisar os picos de menor intensidade foi possível observar um indício de contaminação da forma A de famotidina no padrão USP em 14,4 e 18,7° 2 $\theta$ . Portanto a SQR USP foi melhor avaliado por outros testes de caracterização para resultados mais confiáveis.

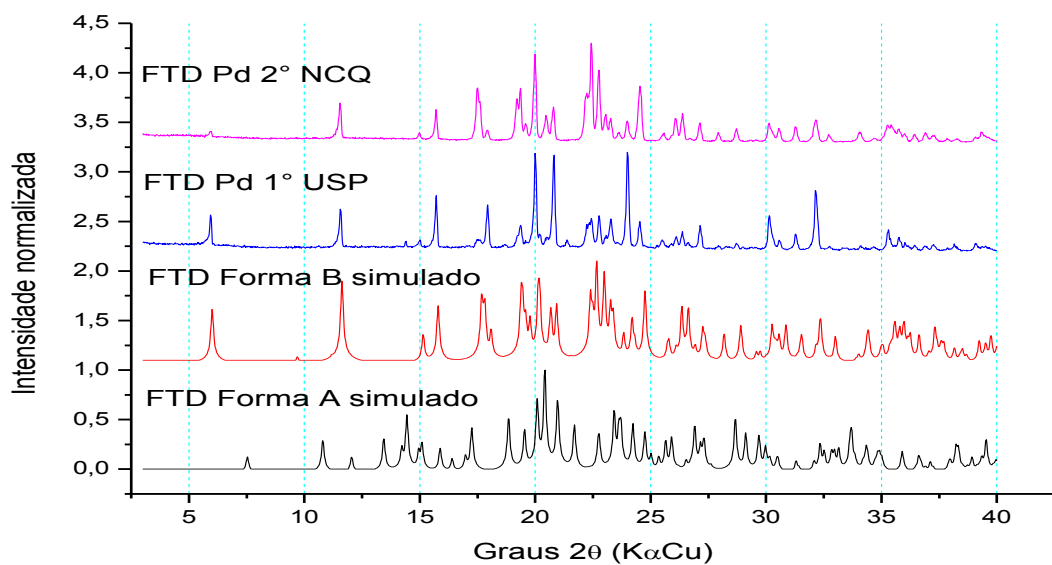


Figura 2 - Difratogramas dos polimorfos de famotidina (FTD) utilizados para caracterização cristalina das SQR padrão 1° USP e padrão 2° NCQ.

Fonte: da autora.

Ao estudar a DRXP dos cinco lotes do IFA famotidina, o polimorfo encontrado foi o confômero B conforme demonstrado na Figura 3. Isso corrobora as informações na literatura como é recomendado, pois a forma B possui maior eficácia terapêutica. A matéria prima FTD L01 também apresentou picos de menor intensidade em 14,5 e 18,6° 2 $\theta$  que sugerem a presença do confômero A.

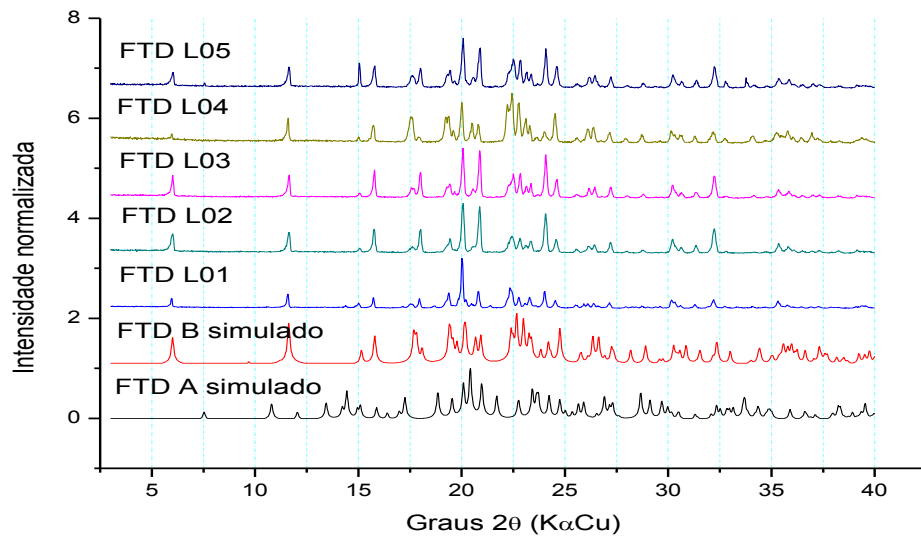


Figura 3 - Difratogramas dos polimorfos de famotidina (FTD) utilizados para caracterização cristalina dos IFAs estudados FTD L01 a L05.

Fonte: da autora.

Entretanto, as técnicas complementares de IV-ATR e DSC, como visto mais adiante, demonstraram uma mistura de polimorfos na matéria prima FTD L01, por isso uma nova coleta de dados diminuindo-se o passo ótico e a velocidade de varredura foi realizada por DRXP. Pôde-se confirmar a presença dos dois confôrmeros, pois além dos picos da forma B, picos característicos da forma A como 10,6; 13,3; 14,4 e 18,7° 2θ apareceram na amostra (Figura 4).

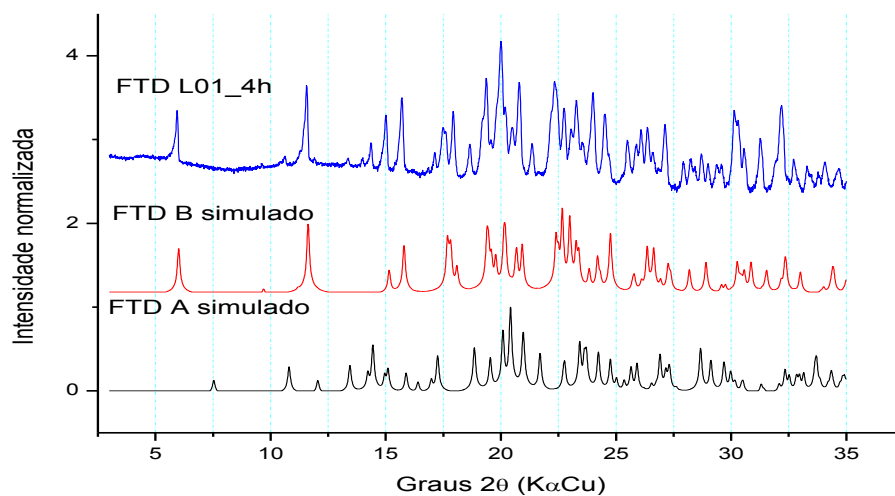


Figura 4 - DRXP do IFA FTD L01 nas condições de passo ótico de 0,01 em 2θ e velocidade de varredura de 0,5° 2θ/min.

Fonte: da autora.

Como o tamanho de partícula das substâncias pode influenciar na identificação de diferentes fases cristalinas, os lotes L01 (polimorfos A e B) e L05 (polimorfo B) de famotidina foram escolhidos para o estudo da qualidade dos medicamentos. Na caracterização por DRXP não houve alteração da fase cristalina após o processo (APÊNDICE A- Figura A1).

Uma amostra do medicamento referência FAMOX<sup>®</sup> também foi investigada para verificar se o polimorfo preconizado era mesmo o comercializado. Após a produção de comprimidos formulados a partir do IFA FTD L01 que apresentou contaminação polimórfica e o lote do IFA (FTD L05) com o polimorfo B de famotidina, seus difratogramas foram comparados com os difratogramas do medicamento referência (FAMOX<sup>®</sup>), com o placebo e com as formas A e B simuladas (Figura 5). Os picos de maior intensidade presentes nos comprimidos formulados e no medicamento referência coincidiram com os picos presentes no placebo do medicamento. Não foi possível afirmar a presença da forma A no comprimido de FTD L01 devido a coincidência dos picos com os dos excipientes. No entanto, pelos picos característicos da forma B em 17,6 e 18,1° 2 $\theta$ , foi possível identificar o polimorfo B nos produtos.

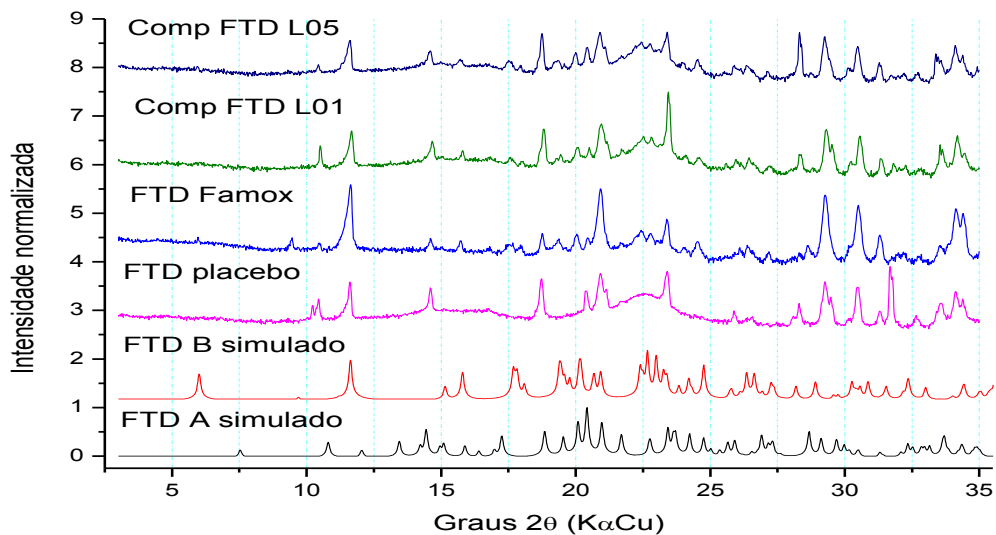


Figura 5 - Difratogramas dos polimorfos FTD utilizados para caracterização cristalina das formulações em comprimidos de famotidina 20 mg.

Fonte: da autora.

#### 4.1.2 Análises por IV-ATR

A aplicação da absorção na região do infravermelho permite a obtenção de espectros os quais têm sua estrutura fundamentada nos modos vibracionais das moléculas. Estes espectros são impressões digitais dos polimorfos, oferecendo informações sobre a estrutura e conformação molecular do sólido (BRITTAIN, 2009). A principal vantagem do dispositivo para reflectância total atenuada é que as amostras não necessitam de preparo inicial como as pastilhas convencionais, podendo ser identificadas por análise direta dos fármacos, além da ausência de pressão sobre o IFA como acontece quando se formulam pastilhas por meio de dispersão em brometo de potássio.

Os padrões primário e secundário foram analisados experimentalmente por IV-ATR (Figura 6). A sobreposição dos picos e a ocorrência dos estiramentos assimétrico e simétrico em  $3505$  e  $3400$   $\text{cm}^{-1}$  referentes ao grupo amino primário influenciado pelas vibrações do grupo sulfonilamida fornecem a identificação do polimorfo B da famotidina de acordo com trabalho publicado por Lin e colaboradores (LIN; CHENG; WANG, 2006).

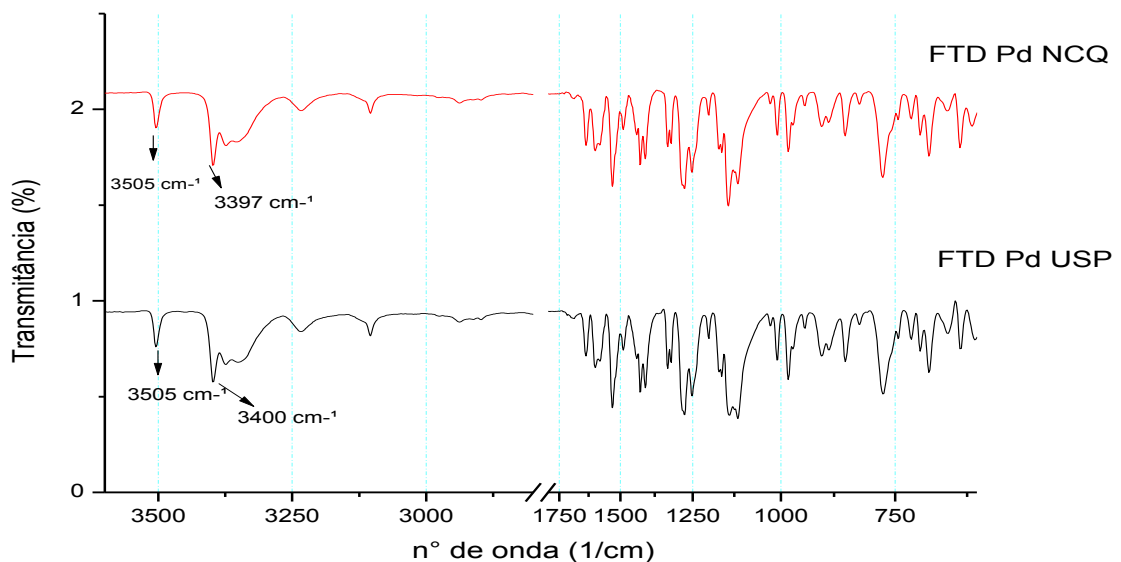


Figura 6 - Espectro IV para identificação do polimorfo B de famotidina presente nas SQR USP e NCQ com evidência para o grupo amino (estiramentos assimétrico e simétrico em  $3505$  e  $3400$   $\text{cm}^{-1}$ ).

Fonte: da autora.

Pelo espectro de IV-ATR da SQR padrão 1° USP não foi possível confirmar os modos vibracionais do polimorfo A. Porém, as diferenças encontradas após a suposição de

contaminação por traços do confôrmero A serão posteriormente confirmadas com as técnicas de análise térmica.

Na identificação dos lotes de IFAs de famotidina (Figura 7), os picos são coincidentes e apresentam estiramentos do grupo amino primário correspondente a forma B. No IFA FTD L01, além dos picos característicos da forma B, um pico de pequena intensidade em  $3452\text{ cm}^{-1}$  aparece. Este pico adicional sugere a contaminação pelo polimorfo A de famotidina neste IFA de acordo com a caracterização de Lin et al. (2006) mostrando diferentes vibrações do grupo sulfonilamina na molécula após a rotação da ligação entre os carbonos C7 e C8 da molécula de famotidina. Nenhum dos picos característicos das vibrações moleculares da forma C de famotidina, relatado por Hassan et al. (1997), foram observados nos espectros dos IFAs analisados.

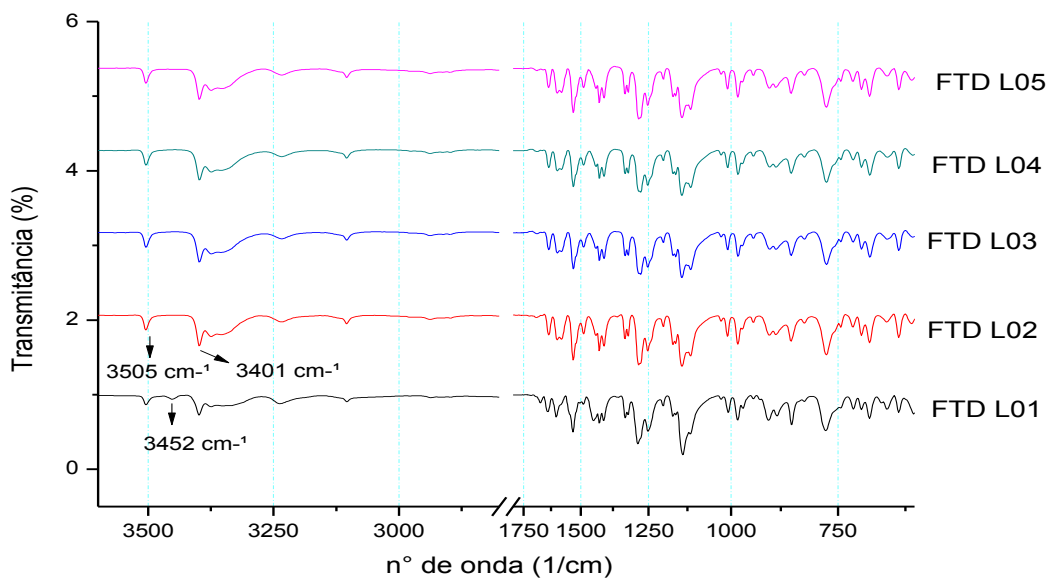


Figura 7 - Espectros no IV para a identificação polimórfica dos IFAs de famotidina nos lotes de matérias primas FTD L01 a L05.

Fonte: da autora.

Os espectros dos lotes FTD L01T e FTD L05T não apresentaram nenhuma alteração em seus estiramentos e deformações após a tamisação. A contaminação pelo polimorfo A no IFA FTD L01 não foi eliminada após a tamisação (APÊNDICE A- Figura A2). Nos lotes de comprimidos de famotidina 20 mg foram identificados os estiramentos característicos do polimorfo B tanto no medicamento referência quanto nos comprimidos formulados a partir dos IFAs FTD L01 e FTD L05. Mas, no lote que continha mistura das formas A e B de famotidina antes da formulação, não apareceu o estiramento característico da forma A o que

pode ser devido a baixa concentração da forma A na formulação e a interferência dos excipientes na amostra conforme demonstrado na Figura 8.

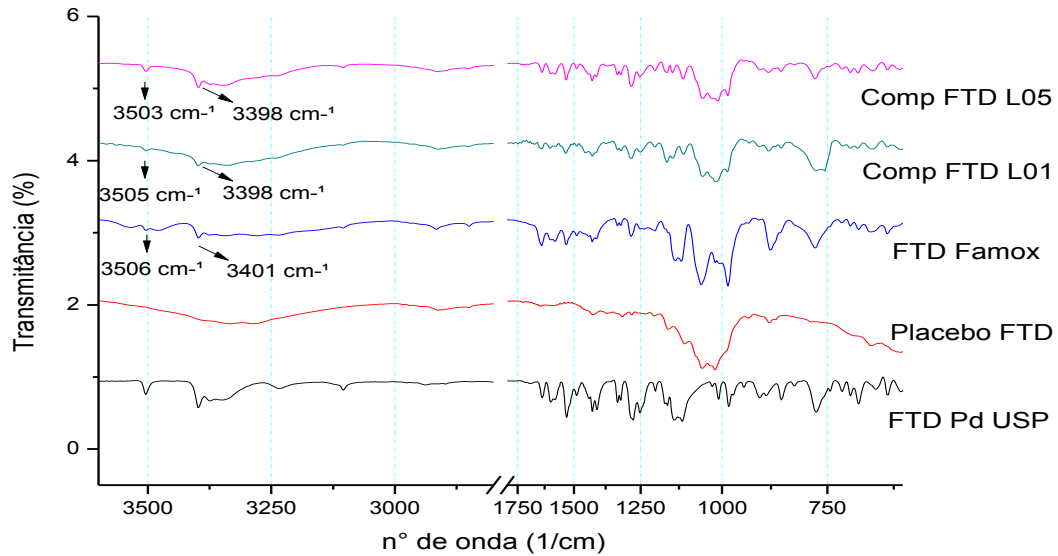


Figura 8 - Espectro IV-ATR do medicamento referência e comprimidos formulados de famotidina 20 mg comparados com o placebo e a SQR FTD USP (formas A e B).

Fonte: da autora.

Na tentativa de se conseguir detectar a contaminação polimórfica no IFA FTD L01 foram coletados vários espectros de IV-ATR na região dos principais grupos funcionais durante o aquecimento da amostra desde a temperatura ambiente até a fusão completa do material (Figura 9).

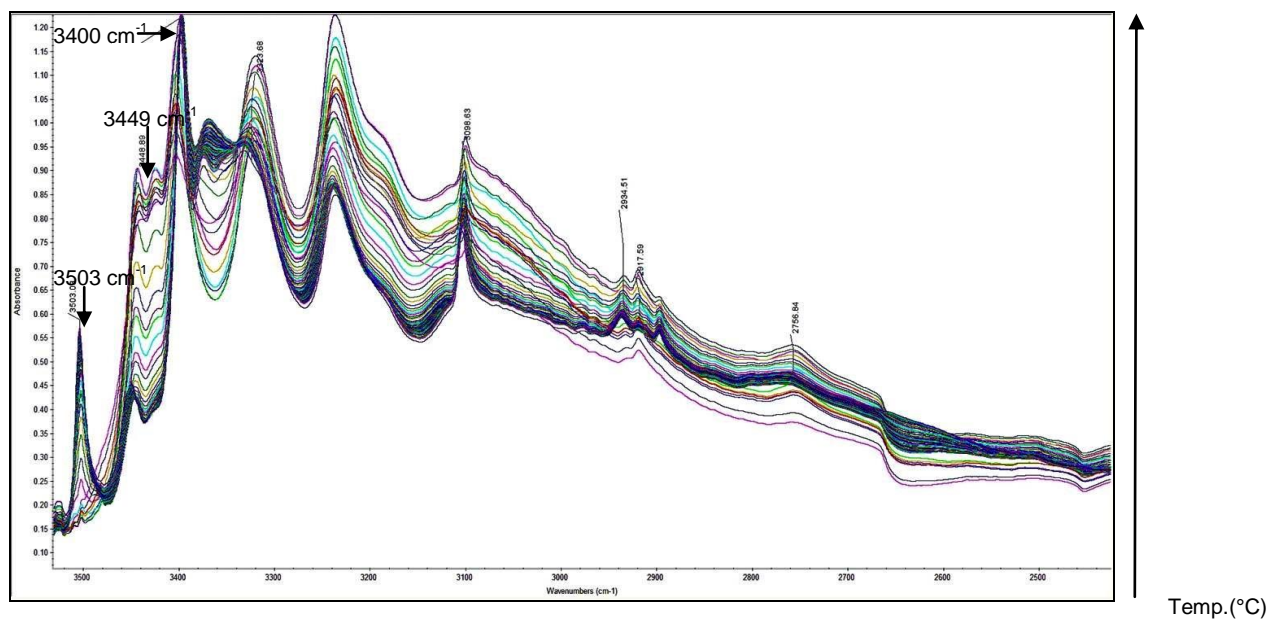


Figura 9 - Espectros de IV-ATR do IFA FTD L01 na região dos principais grupos funcionais (amino e sulfonil) em função da temperatura na faixa de 30 a 174°C.

Fonte: adaptado do equipamento de infravermelho Thermo Scientific®.

Deste modo foi possível confirmar que o IFA apresentava os estiramentos característicos dos polimorfos A e B de famotidina por meio da superposição de espectros varridos separadamente em diferentes temperaturas. Com o aquecimento da amostra houve um aumento na intensidade de absorção das vibrações moleculares na região dos grupos amino e sulfonil sugerindo a transição de fase cristalina do polimorfo B para o polimorfo A de maior estabilidade térmica.

#### *4.1.3 Análise térmica por DSC e TG*

As técnicas de análise térmica têm sido muito utilizadas para qualificação e até mesmo quantificação de polimorfos (JARRING et al., 2004) em misturas binárias e por compatibilidade farmacêutica (LI; CHOW; TAN, 2011; DANIEL et al., 2013). Outra finalidade emergente da técnica de DSC é para a determinação direta da pureza de fármacos em controle de qualidade de medicamentos (MOREIRA et al., 2010). Contudo, neste trabalho a análise térmica foi utilizada a fim de identificar possíveis transições polimórficas dos IFAs de famotidina durante o estudo da estabilidade do fármaco.

Na caracterização por análise térmica das SQR apresentadas na Figura 10, observou-se que no padrão NCQ, o evento de fusão corrobora com o polimorfo B da famotidina e não houve transição polimórfica. Entretanto, ao avaliar o padrão USP, observaram-se dois picos endotérmicos característicos dos polimorfos A e B segundo as publicações de Hassan et al. (1997) e Lin e colaboradores (LIN; CHENG; WANG, 2006; CHENG; LIN, 2008). Nos termogramas das SQR, observou-se que os eventos de fusão foram seguidos da decomposição do material e a partir deste ponto a perda de massa para os polimorfos são equivalentes. Assim não foi realizado a decomposição completa do material. A presença de umidade na amostra não interferiu de modo significativo na pureza dos IFAs.

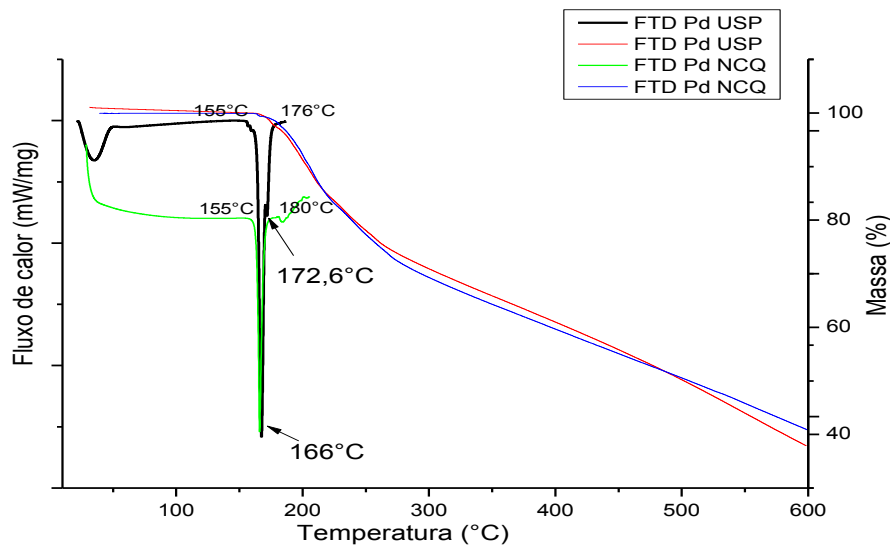


Figura 10 - Curvas DSC e termogramas obtidos das substâncias de referência Pd USP e Pd NCQ de famotidina. Fonte: da autora.

O início de traços de forma A no material certificado da USP, identificado pela técnica de DRXP foi confirmado pela análise térmica do material. Isto representa um grande problema para os órgãos regulatórios já que a forma A possui propriedades físico-químicas diferentes da forma B recomendada.

As curvas DSC dos IFAs de famotidina foram avaliadas (Figura 11). Os lotes de L02 a L05 evidenciam a pureza polimórfica dos IFAs com variação de entalpia próximas entre si, em torno de 164 mJ/mg e eventos endotérmicos com média de fusão de 166,8°C, semelhantes aos encontrados na literatura para o polimorfo B (166°C). Porém o IFA FTD L01 apresentou dois eventos endotérmicos característicos da mistura da forma B metaestável com fusão em 166°C e forma A de maior estabilidade com fusão em 173°C equivalente ao determinado por Hassan et al. (1997). A variação de entalpia da mistura foi de 177 mJ/mg diferindo-se dos valores obtidos para os demais IFAs que apresentaram somente a forma B de famotidina.

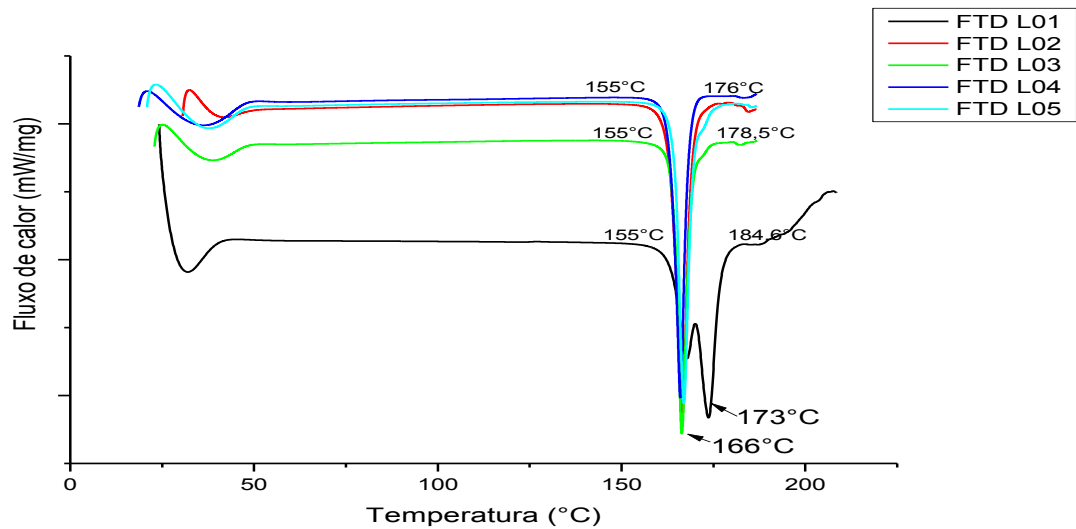


Figura 11 - Curvas de DSC dos IFAs de famotidina evidenciando a diferença no evento endotérmico para o polimorfo B em 166°C e polimorfo A em 173°C.

Fonte: da autora.

Os IFAs FTD L01 e L05 utilizados na formulação dos comprimidos foram comparados por análise térmica (Figura 12) para confirmar que o segundo evento endotérmico no lote 01 correspondia à fusão do polimorfo A da famotidina como demonstrado na literatura (HASSAN et al.,1997; (LIN; CHENG; WANG, 2006) e não a possíveis contaminações de outras substâncias na amostra. Entretanto, devido a fusão com decomposição do fármaco os eventos de perda de massa pela TG dos IFAs foram semelhantes e não evidenciaram a presença do polimorfo A de famotidina.

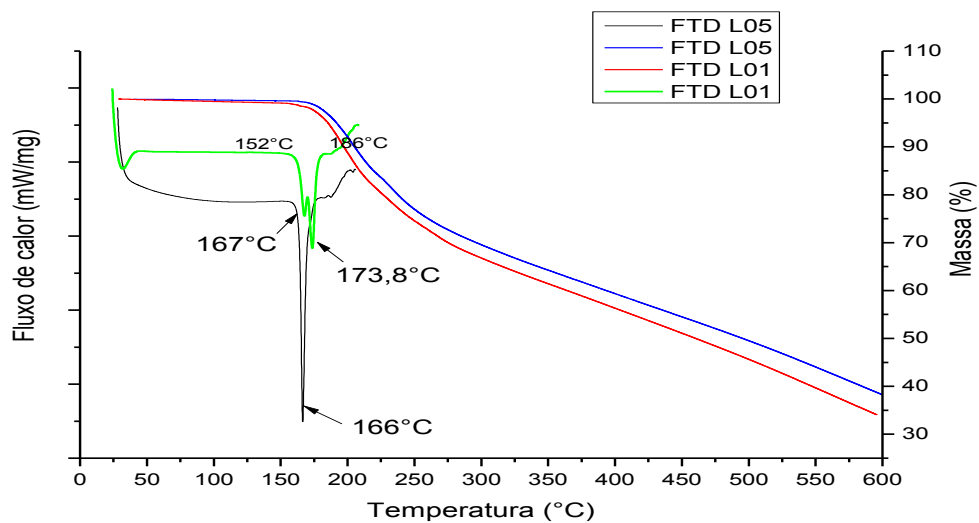


Figura 12 - Comparação dos termogramas obtidos por DSC e TG dos IFAs FTD L01 e FTD L05 utilizados na formulação dos comprimidos.

Fonte: da autora.

## 4.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE FTD IFAs E EM COMPRIMIDOS

Os resultados foram apresentados de acordo com os testes de controle de qualidade utilizados para avaliar a qualidade dos IFAs e comprimidos.

### 4.2.1 Determinação de pureza

A medida do ponto de fusão é um teste que presume a presença de impurezas no fármaco. A média da faixa de fusão dos IFAs de famotidina foi comparada com a medida do padrão USP de famotidina conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultados de ponto de fusão experimental para os IFAs de famotidina. Fusão teórica: polimorfo A - 173°C, polimorfo B - 166°C e polimorfo C - 161°C

| Amostra    | Ponto de fusão médio (°C) | % DPR (n=3) |
|------------|---------------------------|-------------|
| FTD pd USP | 161,2                     | 0,57        |
| FTD L01    | 161,7                     | 0,50        |
| FTD L02    | 159,3                     | 0,16        |
| FTD L03    | 160,2                     | 0,39        |
| FTD L04    | 160,4                     | 0,18        |
| FTD L05    | 160,6                     | 0,34        |

Fonte: da autora.

Todos os IFAs apresentaram ponto de fusão característico do polimorfo C de famotidina o que não corresponde ao caracterizado pelas técnicas de DRXP, IV-ATR e DSC. O lote FTD L01 que contem a contaminação polimórfica foi o que apresentou maior similaridade com o valor de fusão da SQR FTD USP atribuindo-se a presença dos dois polimorfos em ambas as amostras como também já caracterizado pelas técnicas. Os valores encontrados podem ser atribuídos a presença de impurezas de origem não cristalina como absorção de água. Por isso, a medida de ponto de fusão deve ser avaliada sempre, complementarmente a outros testes de qualidade.

As varreduras espectrais na região do UV são frequentemente utilizadas na identificação dos IFAs e seus produtos acabados em ensaios de controle de qualidade. Neste teste todos os lotes de famotidina, inclusive os de comprimidos, tiveram espectros com absorção máxima em torno de  $\lambda_{\text{máx}}$  265 nm, idênticos ao observado no espectro de solução

similar de famotidina padrão secundário conforme a especificação da monografia do fármaco com concentração de 20 µg/mL e solvente tampão fosfato 0,1M pH 4,5.

A determinação da pureza dos IFAs e comprimidos através de análises no espectro de UV são também muito utilizados como metodologia de quantificação de fármacos e medicamentos. O intervalo especificado para o teor de pureza de famotidina nas monografias do fármaco é de 98,5 a 101,5% (BRASILEIRA, 2010; UNITED, 2011). Na Tabela 4, são apresentados os teores calculados a partir da média de absorvância de cada lote das matérias primas referente a SQR padrão secundário NCQ validado em conformidade com o padrão primário USP .

Tabela 4 - Resultados do doseamento dos IFAs de famotidina por UV  $\lambda_{\text{máx}}$  265 nm com concentração de 20 µg/mL em solvente tampão fosfato 0,1M pH 4,5. De acordo com item 3.3.1.

| <b>IFA</b> | <b>Teor FTD (%)</b> | <b>DPR associado às medidas (%) (n=5)</b> |
|------------|---------------------|---|
| FTD L01    | 99,53               | 0,27                                      |
| FTD L02    | 101,44              | 0,17                                      |
| FTD L03    | 101,13              | 0,31                                      |
| FTD L04    | 98,88               | 0,68                                      |
| FTD L05    | 100,90              | 0,40                                      |

Fonte: da autora.

No doseamento dos lotes de famotidina, todas as matérias primas tiveram resultados de teor conforme a especificação de 98,5 a 101,5%. Como a metodologia utilizada para a quantificação do fármaco não foi indicativa de estabilidade polimórfica, os teores dos IFAs não foram calculados após o estudo de estabilidade.

#### 4.2.2 Estudos de solubilidade dos IFAs

Para determinar a solubilidade dos IFAs de famotidina com base na concentração obtida de cada meio estudado, uma curva analítica na região do UV com seis pontos de concentração foi construída utilizando solução padrão de famotidina em água destilada. A partir das médias de absorção em cada concentração da curva, obteve-se a equação da reta  $y = 0,0293x + 0,0203$  com  $R^2 = 0,991$ , a qual foi utilizada para avaliar a solubilidade do fármaco (Figura 13).

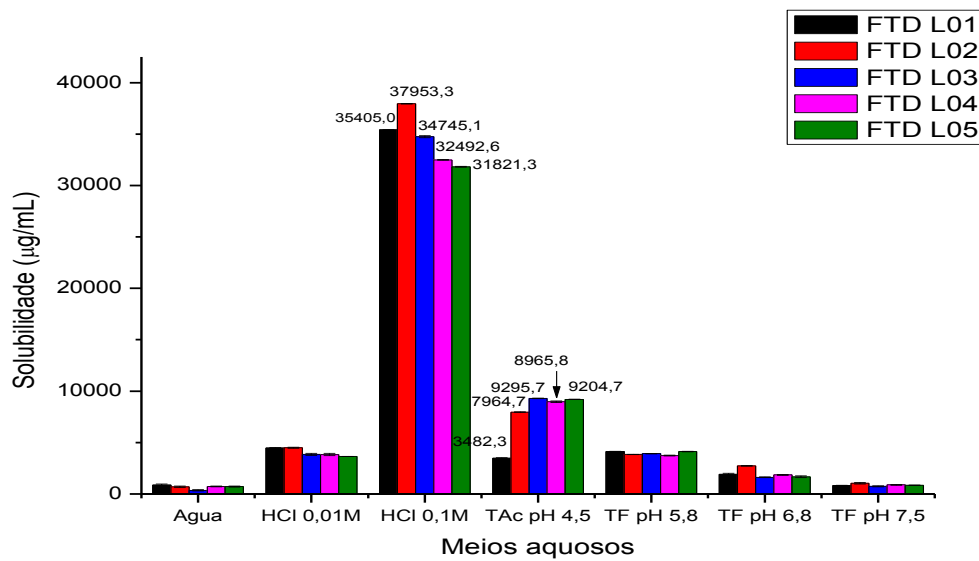


Figura 13 - Histograma comparativo dos resultados de solubilidade dos IFAs (FTD L01 a FTD L05) de famotidina em triplicata de diferentes meios como água, ácido clorídrico (HCl) 0,01M e HCl 0,1M, tampão acetato de sódio (TAc) pH 4,5 e tampão fosfato de potássio (TF) nos pHs 5,8; 6,8 e 7,5 por espectroscopia UV em  $\lambda_{\text{máx}}$  de 265 nm.

Fonte: da autora.

O desvio padrão relativo associado às medidas de absorvância foram menores que 10%. Esta observação foi estatisticamente confirmada para todos os IFAs pelo teste t de Student (valores de p inferiores a 0,05 em todos os solventes).

Os IFAs de famotidina foram mais solúveis no meio de ácido clorídrico 0,1M do que no meio tamponado em pH 4,5 que é o preconizado na Farmacopeia Americana (UNITED, 2011) para o teste de perfil de dissolução. A elevada solubilidade em meio ácido está relacionada não somente a solubilidade, mas também a degradação do fármaco por catálise ácida como já avaliado na literatura (ISLAM; NARURKAR, 1993) confirmada pela alteração física de cor dos IFAs neste meio. Analisando as concentrações no tampão fosfato pH 4,5 verifica-se que a solubilidade da matéria-prima FTD L01 foi consideravelmente menor do que nos outros lotes, confirmando que a presença do polimorfo A diminuiu a solubilidade do fármaco. Consequentemente a dissolução deste IFA pode ser menor em relação ao polimorfo B da famotidina pura podendo influenciar na concentração sanguínea, biodisponibilidade e consequentemente afetar a ação terapêutica do fármaco.

#### 4.2.3 Preparo dos comprimidos formulados

Os comprimidos escolhidos para avaliar a qualidade obtiveram dureza de 5,5 kgf e se desintegraram em menos de um minuto.

Os resultados da determinação de peso médio dos comprimidos referência FAMOX<sup>®</sup>, comp FTD L01 e comp FTD L05 estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Valores de peso médio das formulações de FTD 20 mg / comprimido

| <b>Amostras</b>    | <b>Peso médio (mg)</b> | <b>DPR(%) (n=20)</b> |
|--------------------|------------------------|----------------------|
| FAMOX <sup>®</sup> | 173,3                  | 0,43                 |
| comp FTD L01       | 173,3                  | 0,34                 |
| comp FTD L05       | 173,6                  | 0,28                 |

Fonte: da autora.

Os comprimidos formulados e o medicamento referência apresentaram resultados de variação de peso individual dentro da faixa especificada, para a qual o limite de variação permitido é de 10%. Nenhuma unidade ficou fora da faixa e os pesos médios dos comprimidos tiveram valores próximos entre si, indicando repetitividade na produção dos lotes.

#### 4.2.4 Perfis de dissolução

Para o ensaio de perfil de dissolução, seis dos comprimidos contendo 20 mg do IFA foram colocados sequencialmente em seis cubas. A sétima cuba foi preenchida com o comprimido placebo e a oitava cuba somente com o meio de dissolução. Todas as oito cubas continham exatamente 1000 mL de tampão fosfato pH 4,5. A cada amostragem de tempo foram retiradas e filtradas 10 mL do meio de dissolução de cada uma das cubas contendo os comprimidos e, rapidamente o meio era repostado no intuito de garantir sempre o mesmo volume.

A comparação dos perfis de dissolução para FTD FAMOX<sup>®</sup> e os lotes 01 e 05 são mostrados na Figura 14. O cálculo da porcentagem de fármaco liberado foi baseada na absorvância média obtida para a solução padrão de famotidina na concentração de 20 µg/mL

diluída no meio de dissolução tampão fosfato pH 4,5 conforme a especificação da monografia de famotidina (UNITED, 2011).

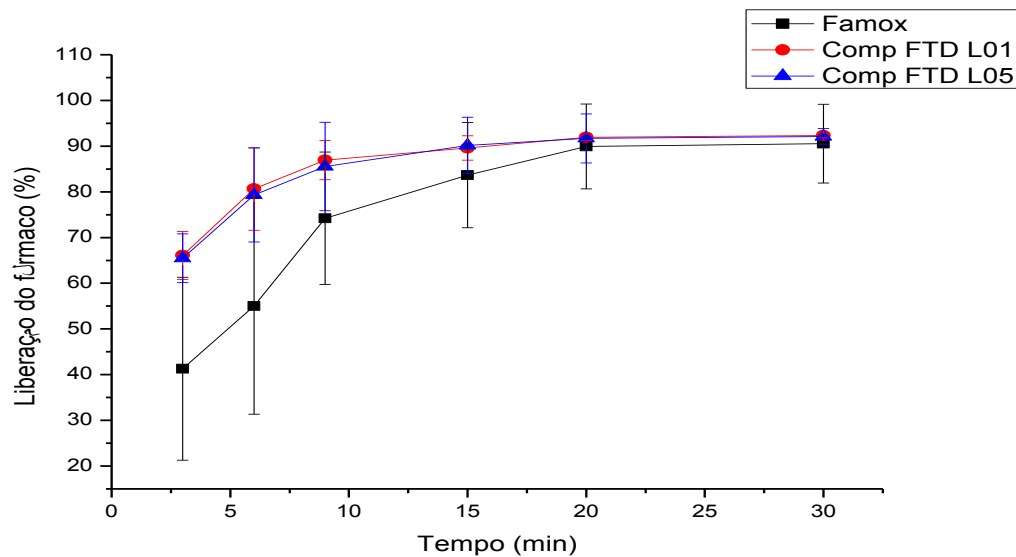


Figura 14 - Perfil de dissolução do medicamento referência e comprimidos formulados dos lotes 01 e 05 de famotidina em meio de tampão fosfato 0,1M pH 4,5 obtido por método UV em  $\lambda_{\text{máx}}$  de 265nm conforme especificações descritas no item 3.3.4.

Fonte: da autora.

No tempo estimado de trinta minutos, o medicamento referência liberou 90,5% do princípio ativo enquanto que os lotes comp FTD L01 e comp FTD L05 liberaram 92,3% e 92,1% do fármaco presente nas formulações, respectivamente. Segundo a Farmacopeia Americana, tanto o medicamento referência quanto os comprimidos formulados no estudo liberaram mais de 75% do fármaco no tempo de trinta minutos, considerando mais 5% de erro experimental, e estão conformes as especificações.

A equivalência dos perfis de dissolução foi então determinada pelo fator de diferença (F1) e fator de similaridade (F2), calculado a partir da Eq. 1 e eq. 2 como segue:

$$F1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100 \quad (1)$$

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[ \left( 1 + \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (2)$$

Em que:  $R_t$  é a porcentagem de fármaco dissolvido a partir do lote de referência em cada ponto de tempo,  $T_t$  é a porcentagem do fármaco dissolvido a partir dos lotes produzidos em cada ponto do tempo, e  $n$  é o número de pontos de amostragem de tempo.

Para as curvas de perfil de dissolução serem asseguradas, os valores F1 similares devem estar perto de 0 e valores F2 deve ser perto de 100. Geralmente, se os valores de F1 são até 15 (0-15) e os valores de F2 maiores de 50 (50-100).

Os fatores de diferença e semelhança calculados estão na Tabela 6.

Tabela 6 - Comparação dos fatores F1 e F2 para os comprimidos referência e formulados de famotidina contendo 20 mg

| <b>Amostras comparadas \ Fatores</b> | <b>F1</b> | <b>F2</b> |
|--------------------------------------|-----------|-----------|
| Comp FTD L01 e FAMOX <sup>®</sup>    | 16,77     | 19,33     |
| Comp FTD L05 e FAMOX <sup>®</sup>    | 15,67     | 20,29     |
| Comp FTD L01 e Comp FTD L05          | 0,86      | 82,24     |

Fonte: da autora.

Tanto a Figura 14 quanto os dados da Tabela 6 mostram que o perfil de dissolução dos lotes 01 e 05 de comprimidos de famotidina apresentaram curvas muito diferentes quando comparados com a curva do medicamento referência. Uma estratégia que poderia ser utilizada para retardar a liberação do fármaco nos primeiros minutos de dissolução consistiria na diminuição da composição do desintegrante nas formulações. Assim, o início da dissolução dos comprimidos formulados FTD L01 e L05 poderiam assemelhar-se ao FAMOX<sup>®</sup>. Ao se comparar as curvas dos comprimidos formulados entre si, elas são equivalentes. A presença de um polimorfo menos solúvel na formulação testada para os comprimidos FTD L01 não influenciou a dissolubilidade do fármaco, mostrando que este teste não foi discriminatório para polimorfos de famotidina. Então, a pequena quantidade do polimorfo A nos comprimidos de FTD L01 e a interferência dos excipientes na amostra foram fatores determinantes na avaliação da qualidade do medicamento.

Este resultado confirma que após a formulação dos comprimidos de famotidina não foi possível caracterizar os polimorfos de famotidina pelas técnicas de DRXP, IV-ATR e DSC/TG e, nem avaliar a sua influência na qualidade dos medicamentos pelo teste de perfil de dissolução. Portanto, os comprimidos formulados a partir do IFA FTD L01 estariam aptos para comercialização.

O teste de solubilidade corrobora com os dados da literatura sobre a estabilidade e a eficácia dos polimorfos da famotidina mostrando que o polimorfo A não deve estar presente ou ser comercializado. No entanto, pesquisas mais detalhadas sobre a formulação de famotidina devem ser realizadas para descartar as possíveis interferências dos excipientes, do processo de moagem e compressão dos produtos na caracterização de polimorfismo nos medicamentos.

#### 4.3 ESTUDOS DE ESTABILIDADE POLIMÓRFICA DOS IFAs DE FTD

O estudo de estabilidade foi realizado para verificar possíveis alterações da fase cristalina sob condições controladas de temperatura e umidade.

Após três e seis meses acondicionados em câmara climática a 40°C e 75% de umidade relativa (Figura 15), os IFAs de famotidina não apresentaram variação na sua estrutura cristalina pela técnica de DRXP, permanecendo na sua forma cineticamente favorecida, a forma B como determinado no tempo zero. Apesar de um pico de pequena intensidade aparecer em 14,6° 2θ no IFA FTD L05 após três meses de estudo caracterizando a presença do polimorfo A, esta pequena diferença não foi uma evidência significativa pois após seis meses de estudo o mesmo pico não foi mais visualizado por DRXP. A estabilidade polimórfica do IFA FTD L01 foi melhor avaliada adiante na Figura 16.

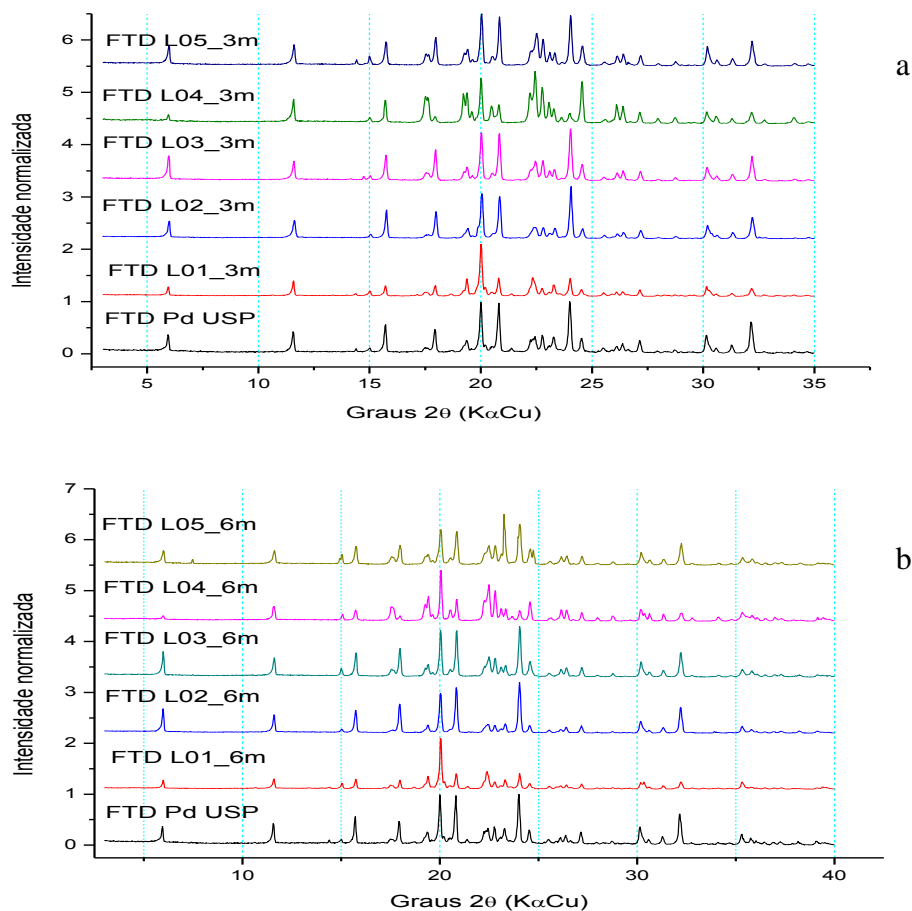


Figura 15 - Resultados de padrão de difração dos IFAs de famotidina FTD L01 a L05 após a- três meses e b- seis meses de estocagem em câmara climática à 40°C e UR de 75%.

Fonte: da autora.

Para o lote da mistura polimórfica FTD L01, os dados de estabilidade também foram coletados diminuindo o passo ótico e a velocidade de varredura conforme demonstrado na Figura 16. Entretanto, os mesmos picos de difração dos dois polimorfos continuam evidentes no difratograma após a comparação nas duas condições.

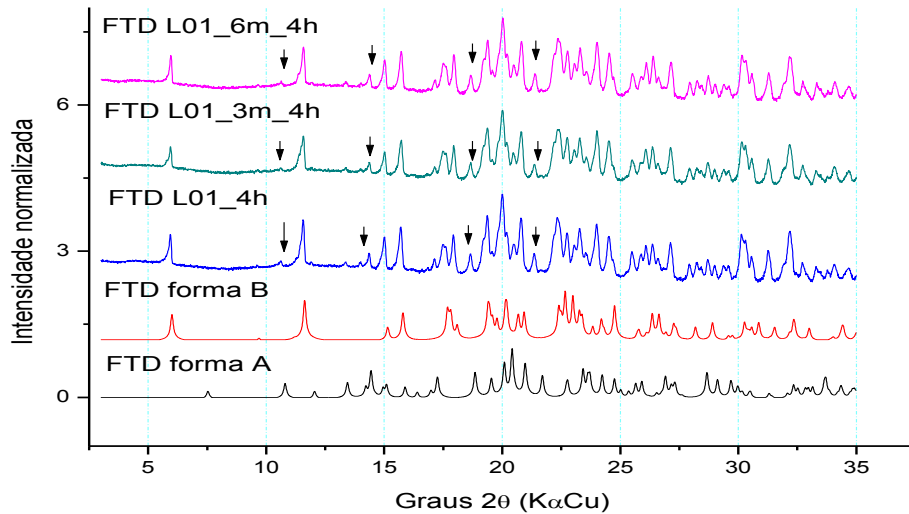
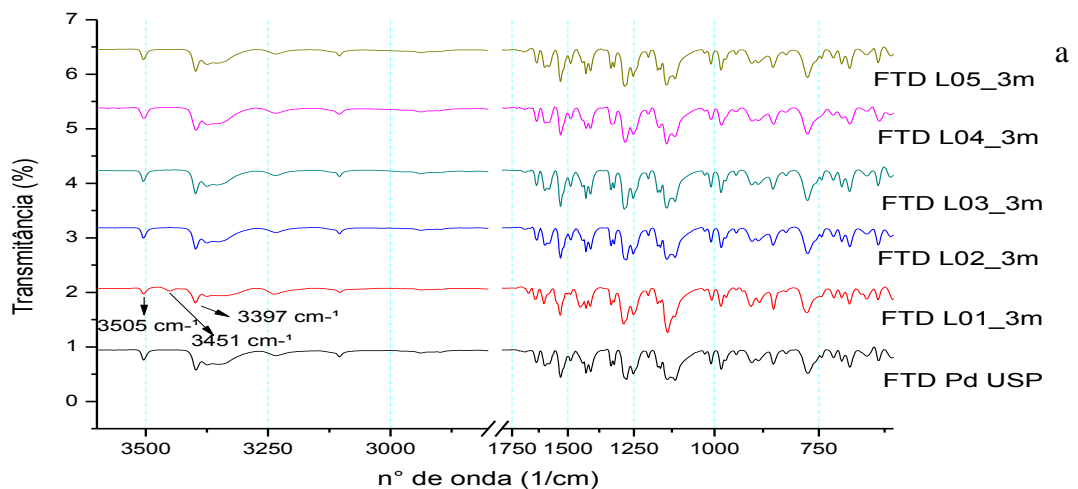


Figura 16 - Análise comparativa dos difratogramas do IFA FTD L01 após três e seis meses de estocagem em câmara climática (passo ótico de  $0,01^\circ$  em  $2\theta$  e velocidade de varredura de  $0,5^\circ$   $2\theta/\text{min}$ ). As setas indicam os picos de difração do polimorfo A de famotidina.

Fonte: da autora.

Após três e seis meses de acondicionamento (Figura 17) também não foi possível identificar pela análise dos espectros de IV-ATR, alterações diferentes daquelas já identificadas no tempo zero para os modos vibracionais dos IFAs de famotidina.



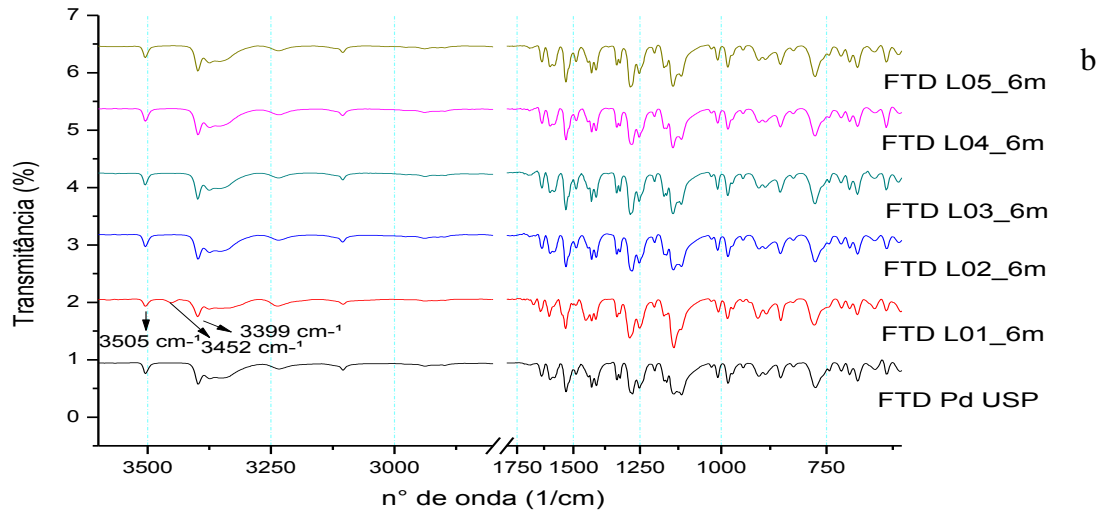
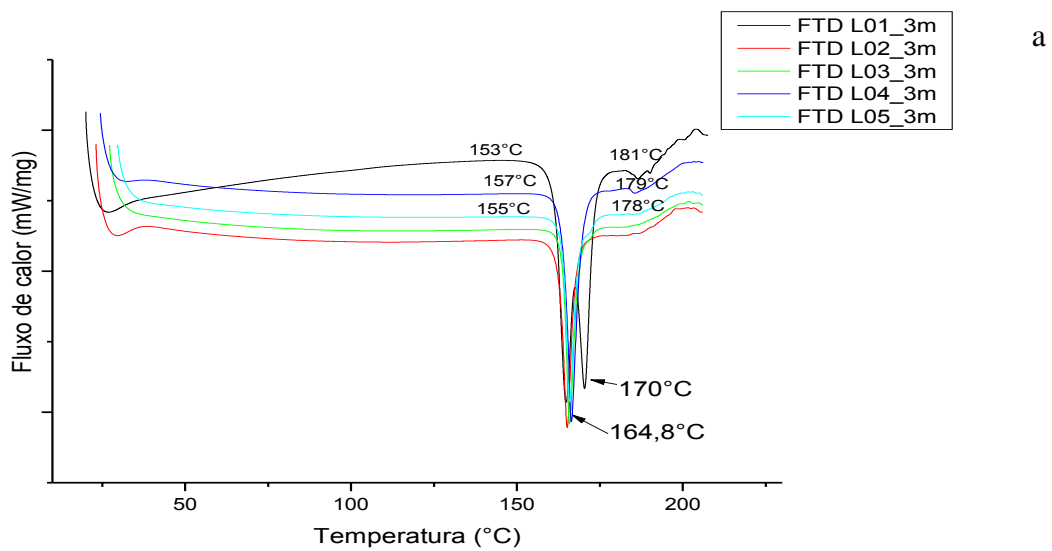


Figura 17 - Análise comparativa dos espectros vibracionais dos IFAs de famotidina FTD L01 a L05 com o padrão USP após a - três meses e b - seis meses de estocagem em câmara climática à 40°C e 75% de umidade relativa.

Fonte: da autora.

Na avaliação da estabilidade dos IFAs por análise térmica, as curvas de aquecimento foram comparadas após três e seis meses de acondicionamento em câmara climática sob temperatura e umidade controladas (Figura 18).



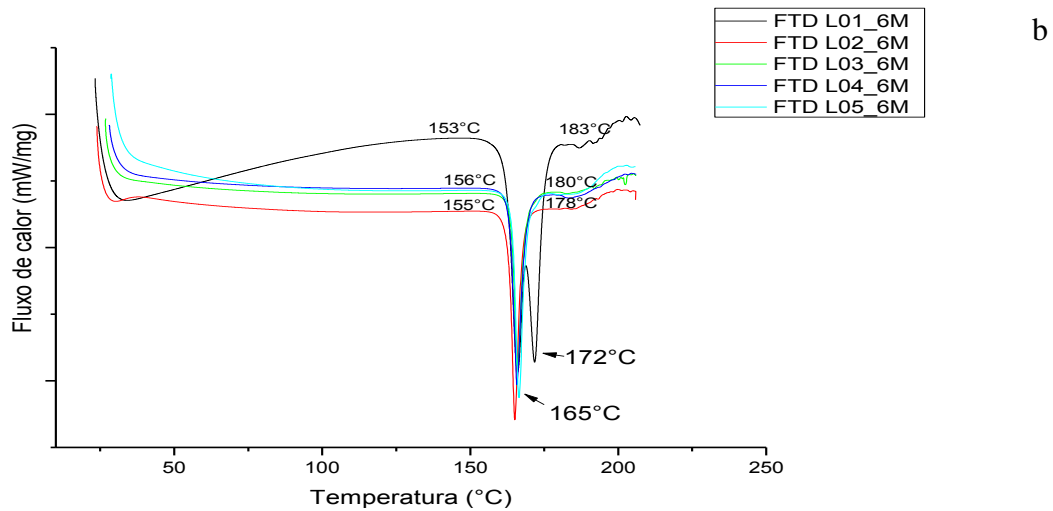


Figura 18 - Curvas DSC dos IFAs de famotidina FTD L01 a L05 após a- três meses e b – seis meses de estocagem em câmara climática sob temperatura de 40°C e UR de 75%.

Fonte: da autora.

Nenhum IFA alterou a sua fase cristalina após o estudo de estabilidade. Os lotes L02 a L05 permaneceram em sua forma mais estável apresentando um evento endotérmico em torno de 165°C. O lote L01 continuou apresentando dois eventos endotérmicos com fusão em torno de 165°C e 172°C, característicos dos polimorfos B e A, respectivamente.

Analisando os termogramas juntamente com as curvas do IFA FTD L01 mesmo após todo o período de acondicionamento (Figura 19) verifica-se a estabilidade da mistura polimórfica quando avaliadas em função do tempo de estocagem sob temperatura e umidade controladas.

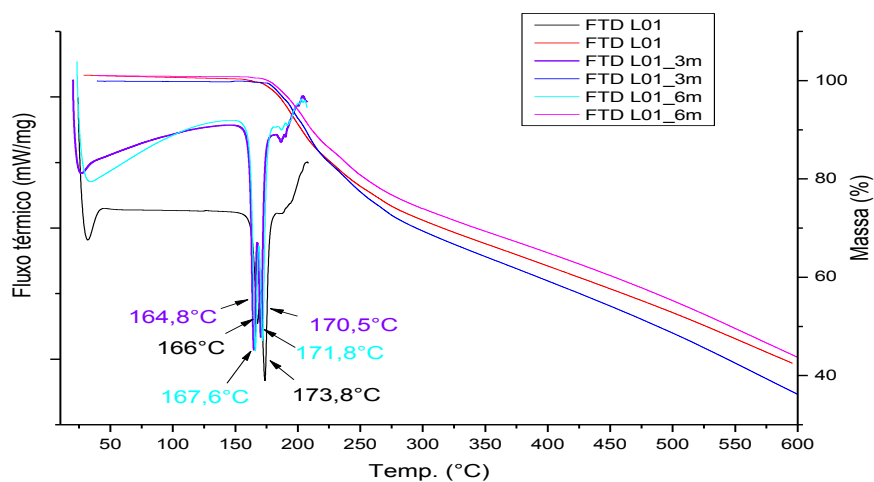


Figura 19 - Análise térmica por DSC e TG do lote FTD L01 contendo as formas A e B após o período de acondicionamento sob temperatura e umidade controladas.

Fonte: da autora.

Ao verificar os dados térmicos do IFA FTD L05, a fusão do IFA foi equivalente a 166°C demonstrando que a forma B é cineticamente favorecida nas condições de estudo (Figura 20).

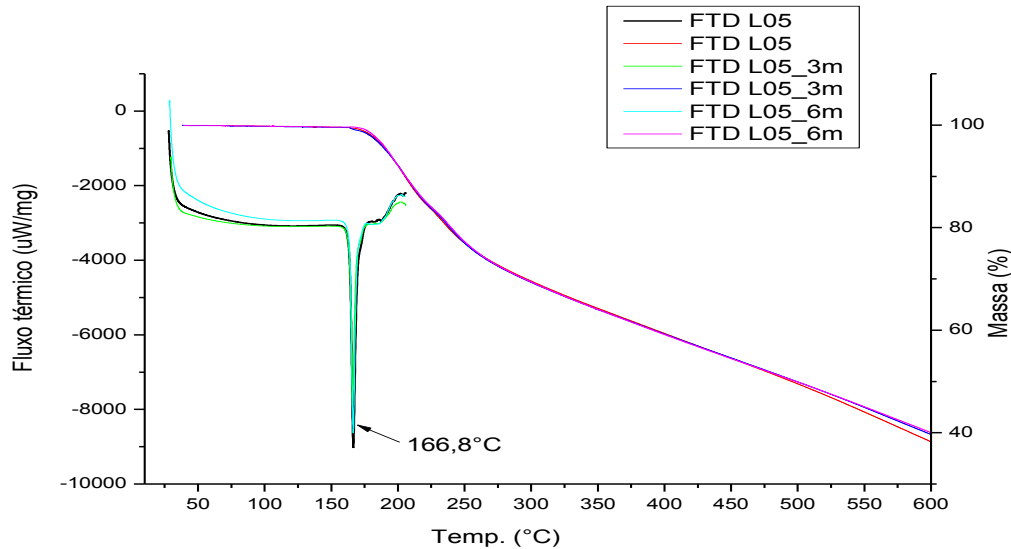


Figura 20 - Análise térmica por DSC e TG do lote FTD L05 contendo a forma B de famotidina após o período de acondicionamento em câmara climática sob temperatura e umidade controladas.

Fonte: da autora.

Pode-se concluir que os IFAs de famotidina caracterizados por DRXP, IV-ATR, DSC e TG foram bastante estáveis quando avaliado a sua transição polimórfica.

## 5 CONCLUSÃO

Os IFAs de famotidina estudados foram identificados como a forma comercializada, o polimorfo B, de maior atividade terapêutica, porém de menor estabilidade termodinâmica. A contaminação em um dos lotes de famotidina pelo polimorfo A, mais estável e menos solúvel quando avaliado no tampão de pH 4,5, alterou a sua qualidade. Pois, este possui propriedades físico-químicas distintas do polimorfo B como caracterizado pelas técnicas de DRXP, IV-ATR e DSC e pelo teste de solubilidade do fármaco. Porém, quando avaliado o perfil de dissolução dos comprimidos, este teste não foi capaz de distinguir os polimorfos presentes no IFA. Desse modo, a completa identificação de polimorfismo em fármacos deve ser bem avaliada como forma de monitorar a qualidade, assim a eficácia terapêutica dos medicamentos será assegurada.

## PARTE II – MELOXICAM

### 1. INTRODUÇÃO

O meloxicam, 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide, de fórmula  $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$  e peso molecular de 351,38 g/mol, é um inibidor da ciclooxygenase (COX) com seletividade moderada a COX-2 usado como um anti-inflamatório no tratamento de artrite reumatóide, osteoartrite, osteoartrose e em várias condições extra-articulares (KOROLKOVAS, 2009). O meloxicam é um pó amarelo, praticamente insolúvel em água, com alta solubilidade em ácidos fortes e bases. Apresenta valores de pKa de 1,1 e 4,2 e ponto de fusão teórico em 254°C (BRITISH, 2009).

O IFA meloxicam possui dois polimorfos, I e IV, com estruturas completamente elucidadas (Figura 21).

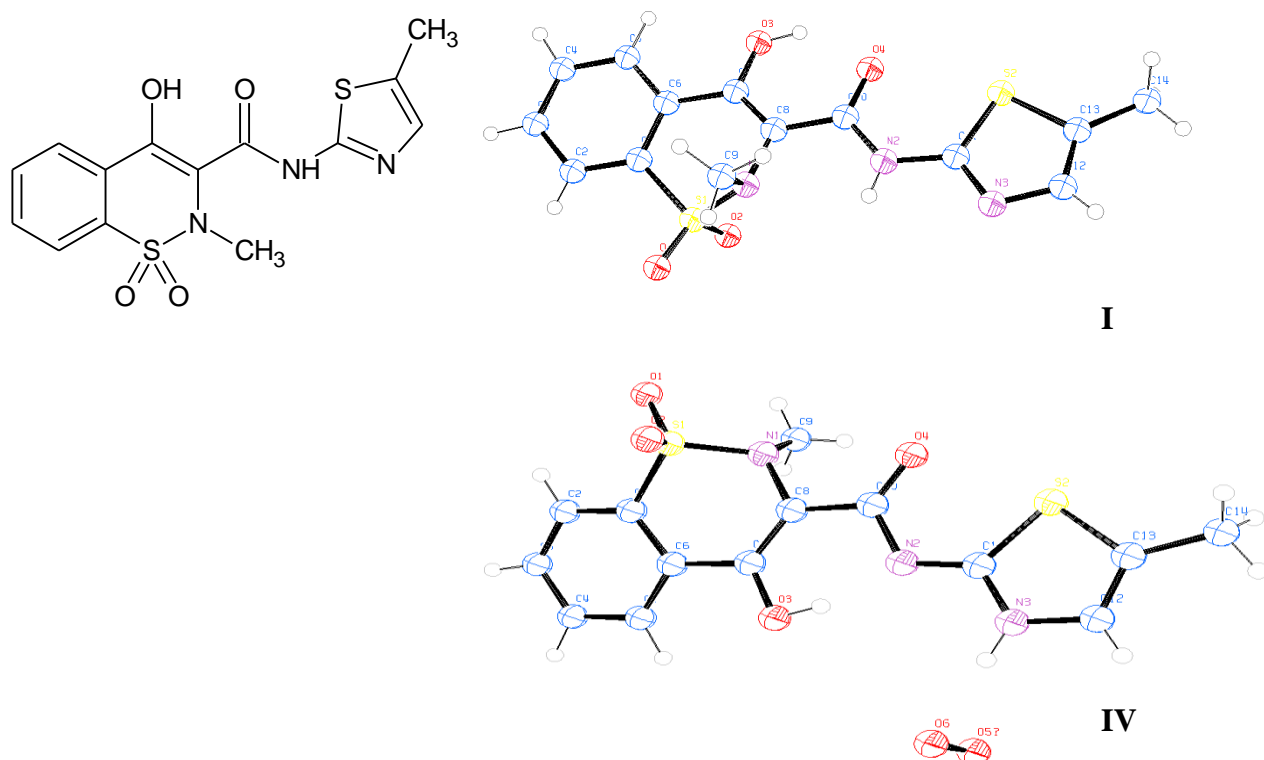


Figura 21 - Estruturas moleculares de meloxicam, e conformação dos polimorfos I e IV no modo Ortep.  
Fonte: adaptado pela autora de LUGER et al., 1996.

Luger et al. (1996) mostraram que a forma anfótera (forma IV) existe preferencialmente em condições de pH fisiológico e solventes aquosos enquanto que a forma enólica ou forma I é predominante em solventes orgânicos. Relataram também que a forma cristalina I é a adequada para a preparação de produtos farmacêuticos (LUGER et al., 1996). Porém, novas formas cristalinas de meloxicam, denominadas formas II, III e V foram descritas em patentes (COPPI; SANMARTI; CLAVO, 2005). Os novos polimorfos podem servir como intermediários de reação ou produtos puros de partida para a preparação da forma I. Dependendo das condições de fabricação como ambiente de cristalização, aquecimento e resfriamento, estas formas podem sofrer transições de fase e converter na forma I, de maior estabilidade (COPPI; SANMARTI; CLAVO, 2005).

De acordo com o SCB, o meloxicam pertence à classe II e possui metodologia validada para a determinação de meloxicam em formulações por ensaios *in-vitro* (OLIVEIRA et al., 2007) e também para estudos de bioequivalência *in-vivo* utilizando coelhos (EROĞLU et al., 2010).

A avaliação *in-vivo* das formas cristalinas de meloxicam utilizando co-cristais foi descrita também em uma patente (US 2009/0203680A1), em que as novas formas cristalinas do meloxicam melhoraram a biodisponibilidade, a uma maior velocidade de dissolução e menor tempo para alcançar a concentração máxima no sangue, em comparação com o meloxicam puro (HANNA et al., 2009).

Estudos do comportamento do IFA meloxicam frente a vários co-solventes têm sido avaliados na literatura a fim de delinear e otimizar formulações farmacêuticas e obter dados físico-químicos completos sobre os sistemas farmacêuticos líquidos (DELGADO et al., 2011).

No entanto, a baixa solubilidade aquosa do meloxicam dá origem a dificuldades no delineamento das formulações farmacêuticas e pode levar a variabilidade da biodisponibilidade oral. Várias estratégias têm sido utilizadas para aumentar a velocidade de dissolução de meloxicam aumentando-se sua solubilidade, como exemplo, a redução do tamanho de partícula, formulações de complexos do fármaco com  $\beta$ -ciclodextrina, mistura de solventes e técnicas de micronização (BABOOTA; AGARWAL, 2003; SEEDHER; BHATIA, 2003; GHORAB et al., 2004; CHIOU et al., 2006; DELGADO et al., 2011).

Embora haja relatos na literatura de ocorrência de diferentes polimorfos para o meloxicam (LUGER et al., 1996; COPPI; SANMARTI; CLAVO, 2005; MEZEI et al., 2006; HANNA et al., 2009) não há menção em compêndios oficiais de qual seria o polimorfo

esperado nos medicamentos e, apesar de serem fármacos relativamente antigos no mercado, não há estudos de ensaios de rotina utilizados para diferenciação de polimorfos e tampouco estudos sobre sua influência na qualidade dos medicamentos.

## 2. OBJETIVOS

Avaliar a ocorrência de polimorfos nos IFAs de meloxicam e estudar a sua influência na qualidade físico-química dos medicamentos.

Os objetivos específicos são:

- a) caracterizar e investigar a ocorrência de polimorfos nos diferentes IFAs de meloxicam por medidas de difração de raios X de pó (DRXP) e espectroscopia de absorção na região do infravermelho por reflectância total atenuada (IV-ATR) e análise térmica utilizando calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG);
- b) avaliar a influência do polimorfismo na qualidade físico-química dos IFAs estudados, através de ensaios de solubilidade por método de equilíbrio em agitação em frasco;
- c) investigar a estabilidade polimórfica reunindo as técnicas de DRX, IV-ATR, DSC e TG;
- d) produzir comprimidos com IFAs de meloxicam que apresentam polimorfismo para avaliar a influência na qualidade dos medicamentos pela sua identificação através das técnicas selecionadas, por estudo de estabilidade dos comprimidos e, pela liberação do fármaco, comparando seus perfis de dissolução.

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

Todos os reagentes e solventes utilizados possuíam grau analítico espectrofotométrico e foram disponibilizados pelo NCQ/Unifal-MG.

Para realizar os ensaios de caracterização e avaliação da qualidade, cinco lotes de matérias primas de meloxicam foram selecionadas considerando diferentes procedências.

Dois critérios de seleção das amostras foram utilizados: 1) data de validade e 2) quantidade dos IFAs remanescente após análise e liberação dos laudos pelo NCQ.

As informações sobre as substâncias químicas de referência (SQR) padrão e produto acabado, e os IFAs de meloxicam utilizados no estudo estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 - Substâncias químicas de referência e matérias primas de meloxicam utilizadas no estudo

| SQR                    | Fornecedor / Origem   | Validade (MM.AAAA) | Quantidade ou Teor declarado (%) |
|------------------------|---|--------------------|----------------------------------|
| MLX USP                | United States Pharmacopeia  | a                  | 99,9                             |
| MLX NCQ                | DEG/ Índia  | 04.2015            | 100,3                            |
| Medicamento Referência |   |                    |                                  |
| MOVATEC®               | Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. LTDA, Itapeverica da Serra, SP, Brasil | 08.2013            | 15 mg / comprimido               |
| IFA                    |   |                    |                                  |
| MLX L01                | DEG/ Índia  | 06.2016            | b                                |
| MLX L02                | GENIX/ Índia  | 06.2016            | b                                |
| MLX L03                | DEG/ Índia  | 12.2015            | b                                |
| MLX L04                | Henrifarma/ Índia   | 04.2016            | b                                |
| MLX L05                | GENIX/ Não especificado   | 02.2015            | b                                |

a: Validade de acordo com o lote vigente

b: Apresentado no teste de determinação de pureza na Tabela 11

Fonte: da autora.

### 3.1 EQUIPAMENTOS

Os equipamentos utilizados para o estudo de famotidina foram:

- difratômetro de raios X de pó Rigaku® modelo Ultima IV (tipo II) (Tóquio, Japão);
- espectrofotômetro na região do infravermelho por transformada de Fourier IV-FT Shimadzu®, modelo Affinity-1 (Tóquio, Japão) acoplado à um acessório de amostragem por refletância total atenuada Pike Miracle® com cristais de ZnSe Pike Technologies® (Madison, Wisconsin, EUA);
- dissolutor Electrolab® modelo TDT-08 L (n=8) (Mumbai, Maharashtra, Índia);
- mesa agitadora Solab® modelo SL 180 DT (Piracicaba, SP, Brasil);
- compressora rotativa Lemaq® modelo LM08B (Diadema, SP, Brasil);

- f) espectrofotômetro na região do UV/Vis Shimadzu<sup>®</sup>, modelo UV-1601 PC (Quioto, Japão);
- g) câmara climática Nova Ética<sup>®</sup> modelo CLD 420 (Vargem Grande do Sul, SP, Brasil);
- h) desintegrador Nova Ética<sup>®</sup>, modelo 301-3 (São Paulo, SP, Brasil);
- i) aparelho para medida de fusão Gehaka<sup>®</sup>, modelo PF 1500 (São Paulo, SP, Brasil);
- j) calorímetro SII Nano Technology<sup>®</sup>, modelo DSC 7020 (Tóquio, Japão);
- k) termobalança SII Nano Technology<sup>®</sup>, modelo TG/DTA-7300 (Tóquio, Japão);
- l) balança analítica Marte<sup>®</sup>, modelo AY 220 (São Paulo, SP, Brasil); balança analítica Acculab<sup>®</sup>, modelo ALC 210.4 (São Paulo, SP, Brasil); balança de topo Acculab<sup>®</sup>, modelo VIC 303 (São Paulo, SP, Brasil);
- m) sistema purificador de água Gehaka<sup>®</sup>, modelo osmose reversa 10 LTH (São Paulo, SP, Brasil);
- n) peneiras para análise granulométrica BerTel<sup>®</sup>, com aberturas de 106  $\mu\text{m}$ ; 75  $\mu\text{m}$ ; 53  $\mu\text{m}$  e 45  $\mu\text{m}$  (Caieiras, SP, Brasil);
- o) medidor de pH Marconi<sup>®</sup>, modelo PA 200 (Piracicaba, SP, Brasil);
- p) aparelho de ultrassom Unique<sup>®</sup>, modelo USC 2800A (Indaiatuba, SP, Brasil).

### 3.2 CARACTERIZAÇÃO DE MLX IFAs E EM COMPRIMIDOS

As metodologias para a caracterização dos IFAs e comprimidos foram separadas de acordo com as técnicas utilizadas neste trabalho.

#### 3.2.1 Análises por DRXP

As análises de meloxicam IFAs e em comprimidos foram realizadas nas seguintes condições: radiação monocromática em tubo selado de grafite por filtro de Cu ( $K\alpha$  Cu = 1,54187 Å); varreduras no intervalo de 3 a 35° 2 $\theta$ , à temperatura ambiente, com passo ótico de 0,02 em 2 $\theta$ , corrente de 30 mA, tensão de 40 kV, velocidade de varredura de 1° 2 $\theta$ /min.

### 3.2.2 *Análises por IV-ATR*

Os dados foram coletados à temperatura ambiente, na região do infravermelho entre 4000-600  $\text{cm}^{-1}$ . As especificações das medidas são: modo transmitância, 32 varreduras por análise e resolução de 4.0  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.2.3 *Análise térmica por DSC e TG*

As curvas de DSC foram obtidas pesando-se cerca de 3 mg das amostras de meloxicam em cadinhos de alumínio herméticos, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50  $\text{mL min}^{-1}$ ) com um fluxo de calor de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$  a uma faixa de variação de temperatura de 30 a 320 $^{\circ}\text{C}$ . O instrumento foi calibrado com um padrão de índio (In).

As medidas de TG foram realizadas pesando-se cerca de 3 mg de amostra em cadinho de alumínio aberto, sob atmosfera de nitrogênio (50  $\text{mLmin}^{-1}$ ) com um fluxo de calor de 10  $^{\circ}\text{C min}^{-1}$  na faixa de aquecimento de 30 até a temperatura máxima de 600 $^{\circ}\text{C}$  para o equipamento não descalibrar e perder a sensibilidade após a decomposição das amostras em cadinho de alumínio. O equipamento foi calibrado com um padrão de índio (In) para a temperatura e um peso de calibração de alumina para a massa.

## 3.3 *AValiação da Qualidade de MLX IFAs e em comprimidos*

As metodologias foram divididas de acordo com os testes de controle de qualidade utilizados para avaliar a qualidade dos IFAs e comprimidos.

### 3.3.1 Determinação de pureza

A medida do ponto de fusão é um teste qualitativo de determinação de impurezas. A avaliação da fusão dos IFAs deve ser realizada sempre em complemento a outros testes de qualidade, pois a presença de impurezas seja por polimorfos, produtos de degradação ou absorção de água, podem influenciar no resultado. Os IFAs de meloxicam foram analisados em triplicata, adicionando-se pequenas quantidades de amostras em tubos capilares que foram aquecidos no aparelho à uma velocidade de aquecimento de 3°C/min. Após o registro da fusão de cada amostra de meloxicam, a média foi calculada.

A metodologia para determinação de meloxicam por método UV foi previamente validada com todos os parâmetros em conformidade com a RE n° 899 (ANVISA, 2003).

Padrão NCQ e matéria prima de meloxicam foram dessecados à temperatura de 105°C por 4 horas evitando interferências como a umidade. Os parâmetros validados para o cálculo do teor foram concentração de 15 µg/mL, NaOH 0,1M como solvente e  $\lambda_{\text{máx}}$  362 nm. As soluções padrão e amostras de cada lote foram analisadas para posterior comparação.

O teor dos fármacos foi calculado comparando as medidas de absorvâncias da amostra (em quintuplicata) com as absorvâncias da solução padrão (em triplicata) na mesma concentração pelo Software UV Probe (Shimadzu<sup>®</sup>, Japão).

### 3.3.2 Estudos de solubilidade dos IFAs

Os testes de solubilidade para MLX IFAs foram realizados pelo método do equilíbrio, empregando a técnica de agitação em frasco em mesa agitadora.

Adicionou-se cada um dos IFAs de meloxicam em 5 mL de solventes aquosos (em triplicata), até observar a saturação da solução. Posteriormente, as réplicas de cada meio foram agitadas a 150 rpm sob temperatura de 25°C por 48 horas, diluídas em água destilada, quando necessário, e quantificadas através de método espectrofotométrico em  $\lambda$  – 362 nm previamente validado (ICH, 2005; ANVISA, 2003) . Os meios escolhidos foram água destilada, ácido clorídrico 0,01M; ácido clorídrico 0,1M; tampão acetato de sódio pH 4,5; tampão fosfato de potássio nos valores de pH 5,8; 6,8 e 7,5. Os valores de pH foram

selecionados para o teste de solubilidade de acordo com o preconizado na ICH Q2 (R1) e RESOLUÇÃO-RDC Nº 31 (ICH, 2005; ANVISA, 2010).

### 3.3.3 Preparo dos comprimidos formulados

Foram preparados comprimidos na mesma dose e forma farmacêutica equivalente ao produto comercializado de 15 mg / comprimido. Os comprimidos foram fabricados por compressão direta. A produção foi embasada na composição qualitativa dos excipientes presentes na bula do medicamento referência MOVATEC® 15 mg. O teor de cada excipiente foi calculado de acordo com um valor médio da faixa estipulada no manual de excipientes farmacêuticos (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). Na fase de formulação, as quantidades de alguns excipientes com função de diluição e aglutinação prejudicaram a qualidade da desintegração e liberação do fármaco na dissolução. Assim, seus teores foram ajustados o que melhorou significativamente a qualidade do produto final. Os teores de excipientes utilizados nas duas formulações dos comprimidos de meloxicam estão elencados na Tabela 8.

Tabela 8 - Composição dos excipientes utilizados no preparo dos comprimidos simulados contendo 15 mg do IFA de meloxicam por compressão direta

| <b>Excipientes</b>           | <b>Teor formulação inicial (%)</b> | <b>Teor formulação ajustada (%)</b> |
|------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Citrato de sódio diidratado  | 0,5                                | 0,5                                 |
| Lactose monoidratada         | 15                                 | 25                                  |
| Celulose microcristalina     | 80                                 | 70                                  |
| Povidona                     | 1,5                                | 1,0                                 |
| Dióxido de silício (Aerosil) | 0,5                                | 0,5                                 |
| Estearato de magnésio        | 0,5                                | 1,0                                 |
| Crospovidona                 | 2,0                                | 2,0                                 |

Fonte: da autora.

No preparo dos comprimidos os IFAs MLX L01 e MLX L04 foram tamisados cuidadosamente para uniformizar o tamanho de partícula. A porção de maior rendimento, com partículas maiores que 200 mesh (75  $\mu\text{m}$ ) e menores que 270 mesh (53  $\mu\text{m}$ ), foi usada na formulação. Durante a tamisação do lote 01, pequenos grânulos de coloração escura foram removidos da amostra que não tinha uma coloração homogênea comparada à coloração do lote 04 também tamisado.

Para a formulação ajustada de meloxicam que apresentou melhores resultados de qualidade como dureza e desintegração, misturaram-se vigorosamente em um porta amostra

bem vedado por alguns minutos, quantidades exatas de cada um dos lotes tamisados dos IFAs MLX L01T e MLX L04T à sua respectiva massa de placebo, suficiente para o preparo de quarenta comprimidos de cada lote. Em seguida, foram separadas porções referentes ao peso de um único comprimido para compressão individual na máquina rotativa de punção de 8 mm. Para posterior comparação dos perfis de dissolução e eliminação de possíveis interferências no teste de dissolução, alguns comprimidos placebo de meloxicam também foram preparados.

#### *3.3.4 Perfis de dissolução*

Os ensaios foram realizados de acordo com as descrições da monografia do fármaco, presente na Farmacopeia Americana (UNITED, 2011).

Os parâmetros apresentados para o perfil de meloxicam foram: seis comprimidos do IFA; meio: tampão fosfato pH 7,5 previamente degaseificado; aparelhagem de agitação: pá; velocidade de agitação: 75 rpm e os tempos escolhidos para coleta de amostras foram de 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos. Segundo a monografia do fármaco no tempo de trinta minutos, mais de 70% do fármaco (adicionando-se mais 5% de erro experimental) deveriam estar dissolvidos no meio. O método espectrofotométrico na região do UV foi utilizado para a medida das alíquotas. Soluções de padrão secundário de meloxicam foram preparadas em triplicata, na concentração de 15 µg/mL utilizando como solvente o meio de dissolução tampão fosfato pH 7,5. A média de absorvância das soluções de padrão foi utilizada para o cálculo dos teores dos comprimidos em cada tempo de coleta.

### 3.4 ESTUDOS DE ESTABILIDADE POLIMÓRFICA DE MLX

As amostras de IFAs de meloxicam foram acondicionados em dessecadores sob vácuo para manter a umidade e na presença de uma solução saturada de cloreto de sódio para manter o ambiente supersaturado. Em seguida, os IFAs foram colocados em câmara climática, a  $75 \pm 5\%$  de umidade relativa, sob  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  de temperatura. As amostras foram analisadas quanto à caracterização de polimorfos utilizando as técnicas de DRXP, IV-ATR, DSC e TG no início e após três e seis meses de acondicionamento.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados e discussões foram apresentados segundo a caracterização e avaliação da qualidade dos IFAs e comprimidos.

### 4.1 CARACTERIZAÇÃO DE MLX IFAs E EM COMPRIMIDOS

Na caracterização dos IFAs e comprimidos, os resultados e discussões foram apresentados de acordo com as técnicas utilizadas.

#### 4.1.1 Análises por DRXP

Para o meloxicam, foi possível encontrar duas das cinco estruturas polimórficas descritas no banco de dados cristalográficos CSD (CCDC, 2012): a forma I e a forma monoidratada, (LUGER et al., 1996) ou forma IV como descrita na patente US 6967248B2 (COPPI; SANMARTI; CLAVO, 2005). Os difratogramas experimentais do padrão USP e padrão NCQ foram correlacionados com os dados de difração simulados das estruturas I e IV

conforme Figura 22. A partir da comparação das posições dos picos de difração do meloxicam foi possível identificar o polimorfo I nas substâncias de referência, com principais picos em 6,4; 13,0; 13,4; 14,9; 17,8; 18,5 e 19,2° 2 $\theta$ .

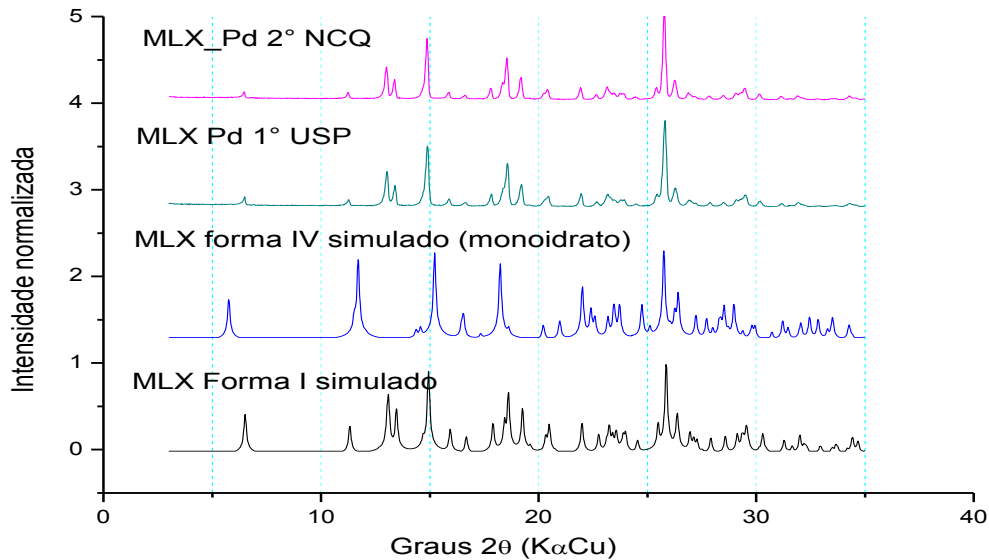


Figura 22 - Difratogramas simulados dos polimorfos I e IV de meloxicam (MLX) utilizados para caracterização cristalina das SQR padrão MLX USP e NCQ.

Fonte: da autora.

Ao comparar os padrões de difração dos lotes de meloxicam estudados com a forma I presente no padrão USP (Figura 23), verifica-se que a forma encontrada em todos os lotes, corresponde ao polimorfo I de meloxicam corroborando com o preconizado na literatura para a forma comercial por possuir maior estabilidade. Porém, ao analisar os difratogramas dos IFAs de meloxicam pico a pico, observou-se que o IFA MLX L04 apresentou picos de difração característicos da forma III do meloxicam com graus 2 $\theta$  (K $\alpha$ Cu) em 10,8; 12,7; 14,5; 16,3; 17,5; 19,4; 21,1 e 21,6 conforme apresentado na patente US 6967248B2 de Coppi, Sanmarti e Clavo (2005).

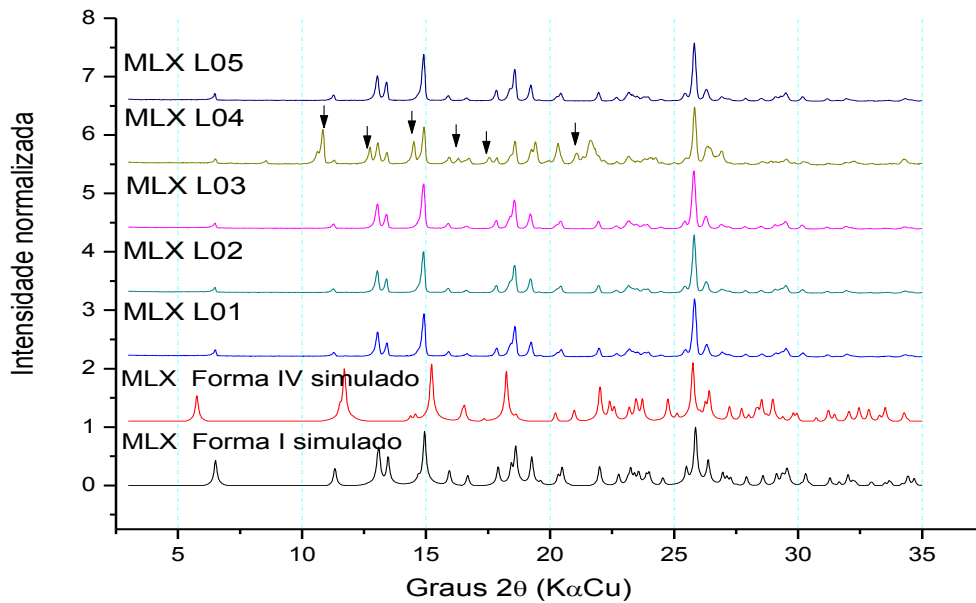


Figura 23 - Difratoogramas dos polimorfos I e IV de meloxicam utilizados para caracterização cristalina dos IFAs MLX L01 a L05. As setas indicam os picos de difração característicos do polimorfo III de meloxicam (COPPI; SANMARTI; CLAVO, 2005).

Fonte da autora.

Portanto, o MLX L04 foi mais estudado quanto a sua caracterização e avaliação da qualidade, pois um polimorfo com solubilidade diferente pode influenciar na biodisponibilidade e ação terapêutica do fármaco.

Como o tamanho de partícula das substâncias pode influenciar na identificação de diferentes fases cristalinas, as matérias primas IFA MLX L01 (polimorfo I) e MLX L04 (polimorfos I e III) foram intencionalmente tamisados (T) e caracterizados por DRXP, IV-ATR, DSC e TG.

Os difratogramas dos IFAs MLX L01 e L04 tamisados foram comparados com os difratogramas de seus IFAs originais (APÊNDICE B - Figura B1) e não apresentaram diferença quanto ao inicial. O IFA MLX L01T apresentou padrão de difração da forma I e o MLX L04T o polimorfos I e III, portanto pôde-se concluir que o tamanho das partículas não influenciaram na caracterização polimórfica dos IFAs de meloxicam.

O medicamento referência MOVATEC<sup>®</sup> 15 mg e os comprimidos formulados de MLX L01 e MLX L04 de 15 mg / comprimido, também foram caracterizados por DRXP como apresentados na Figura 24.

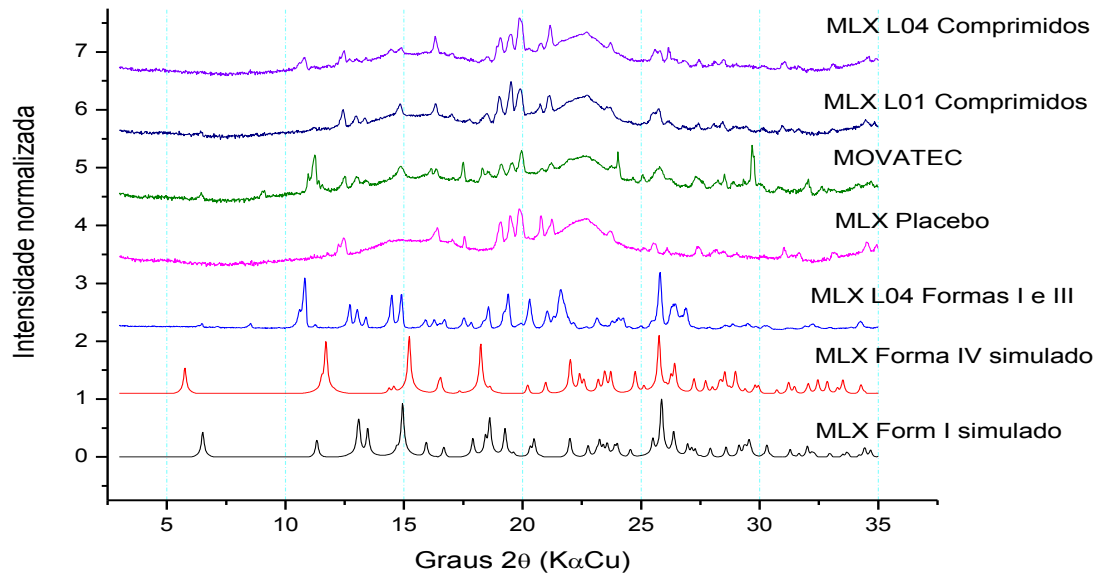


Figura 24 - Difrátogramas simulados e experimentais para a caracterização cristalina dos comprimidos formulados de 15 mg a partir dos IFAs MLX L01 e L04 e do medicamento de referência MOVATEC® 15 mg.

Fonte: da autora.

Os difratogramas dos comprimidos apresentam alguns picos que coincidem com os picos do polimorfo I como também outros picos largos relacionados aos excipientes. Apesar disso, foi possível caracterizar a presença do polimorfo I nos comprimidos formulados dos IFAs MLX L01 e L04 como também no medicamento referência de meloxicam. O comprimido formulado a partir do IFA MLX L04 que contém a misturas dos polimorfos I e III, apresentou dois dos picos característicos do polimorfo III mesmo após a formulação em 10,6 e 14,5° 2θ. Assim, pode-se concluir que os excipientes não interferiram na identificação de polimorfos de meloxicam pela técnica de DRXP.

#### 4.1.2 Análises por IV-ATR

Na caracterização de meloxicam por IV-ATR, as SQR utilizadas como padrões, os lotes de IFAs e os comprimidos foram analisados. A comparação dos modos vibracionais dos padrões foi apresentada na Figura 25. A coincidência dos espectros contendo os principais estiramentos e deformações do grupo enol em 3287, 1614, 1450 e 1259  $\text{cm}^{-1}$  implicou na confirmação do polimorfo I de meloxicam, como já caracterizado pela técnica de DRXP.

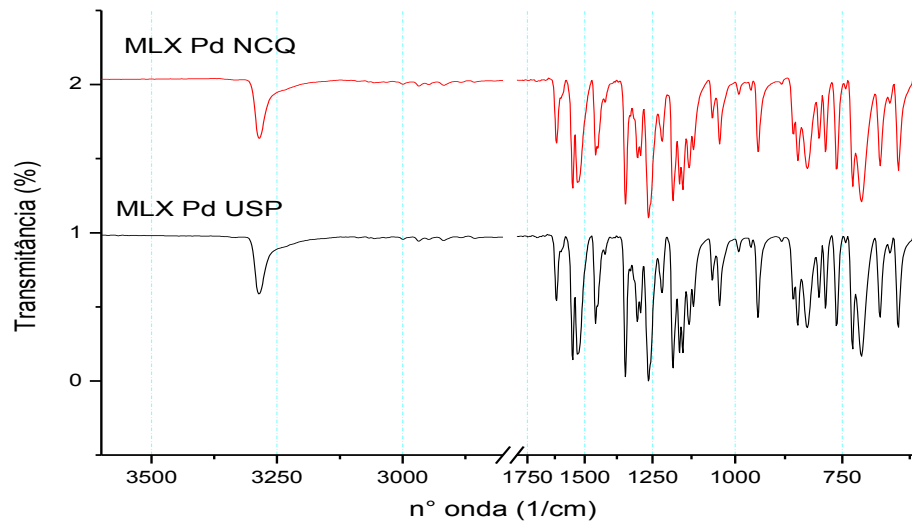


Figura 25 - Espectros IV-ATR das substâncias químicas de referência de meloxicam MLX Pd USP e MLX Pd NCQ contendo modos vibracionais característicos da forma I de meloxicam.  
Fonte: da autora.

Ao comparar os espectros de IV dos IFAs MLX L01 a L05 (Figura 26), os modos vibracionais corresponderam ao polimorfo I de meloxicam conforme a descrição da literatura (LUGER et al., 1998; COPPI; SANMARTI; CLAVO, 2005) contendo os principais estiramentos da interação do anel sulfamoil com o grupamento amida na forma enol da molécula. No IFA MLX L04 apareceu estiramentos e deformações angulares característicos do polimorfo III. Os picos em 3128 e 1400  $\text{cm}^{-1}$  e um desaparecimento de banda em 826  $\text{cm}^{-1}$ , indicados pelas setas na Figura 26, são modos vibracionais que identificaram a mudança na interação do anel sulfamoil com o grupamento amida como apresentado na patente US 6967248B2 (COPPI; SANMARTI; CLAVO, 2005). A nova conformação pode ter possibilitado uma vibração característica de interação de hidrogênio entre o grupo hidroxila do anel e o nitrogênio do grupo amida na molécula do fármaco.

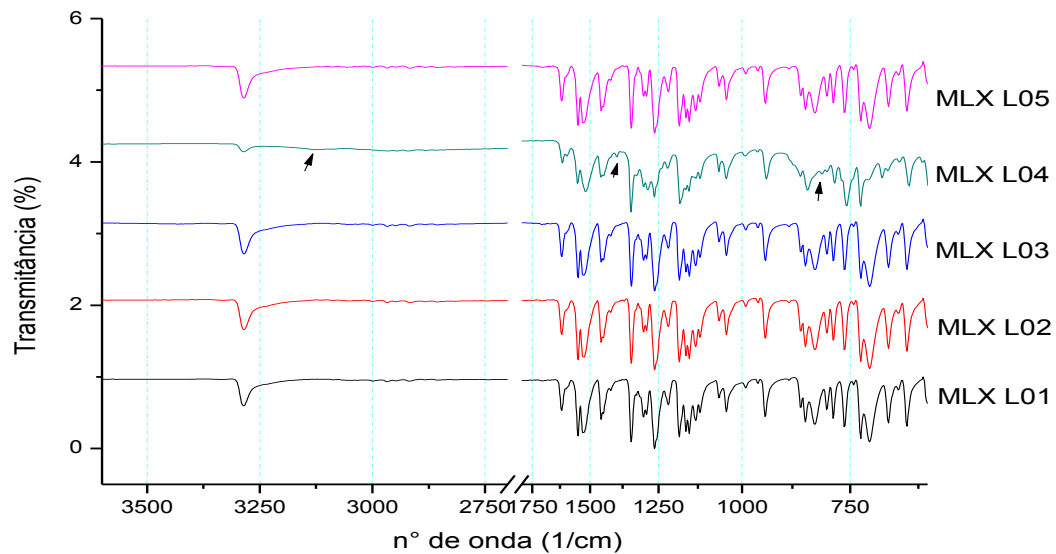


Figura 26 - Espectros IV - ATR para a identificação dos IFAs MLX L01 a L05 de meloxicam e seus polimorfos I e III. As setas indicam os modos vibracionais em  $3130$  e  $1400\text{ cm}^{-1}$  e ausência de banda em  $826\text{ cm}^{-1}$ , característicos do polimorfo III de meloxicam.

Fonte: da autora.

Os lotes tamisados também foram analisados a fim de verificar se a vibração das moléculas do fármaco poderia ser afetada pelo processamento do pó ou pela presença de diferentes tamanhos de partícula. Os espectros IV-ATR mostram que nenhum dos lotes tamisados teve sua vibração alterada, identificando a forma I. O MLX L01T continuou sendo identificado como polimorfo I e o MLX L04T continuou apresentando vibrações moleculares da contaminação do polimorfo III (APÊNDICE B - Figura B2).

No preparo das formas farmacêuticas, os espectros dos comprimidos de MLX L01 e L04 de  $15\text{ mg}$  / comprimido também foram comparados por IV-ATR com o espectro do medicamento referência MOVATEC<sup>®</sup>  $15\text{ mg}$ . A Figura 27 identifica alguns modos vibracionais do polimorfo I no medicamento referência, mas ao avaliar os comprimidos formulados não foi possível identificar os polimorfos pela técnica IV-ATR devido à influência das vibrações moleculares dos excipientes.

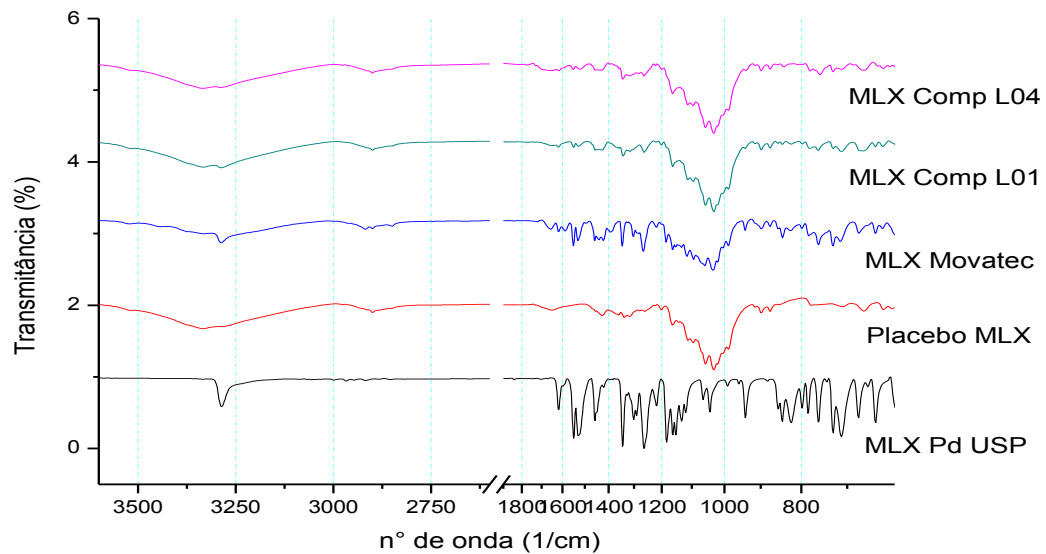


Figura 27 - Comparação dos espectros IV-ATR para os comprimidos de MLX L01 e MLX L04 15 mg formulados por compressão direta com o medicamento referência MOVATEC® 15mg (polimorfo I) e o IFA de referência MLX Pd USP (polimorfo I).

Fonte: da autora.

#### 4.1.3 Análise térmica por DSC e TG

Por meio dos estudos de comportamento térmico avaliaram-se a estabilidade dos polimorfos de meloxicam tanto nos IFAs MLX L01 a L05 quanto nos comprimidos simulados de 15 mg, MLX L01 e L04.

O comportamento térmico das SQR utilizadas nos ensaios de controle de qualidade mostra que tanto o padrão USP quanto o padrão NCQ apresentaram evento de fusão seguidos da decomposição do fármaco de meloxicam (Figura 28). As curvas DSC foram características da forma mais estável de meloxicam, o polimorfo I apresentando o evento endotérmico de fusão em 260°C para o padrão USP e 265°C para o padrão NCQ.

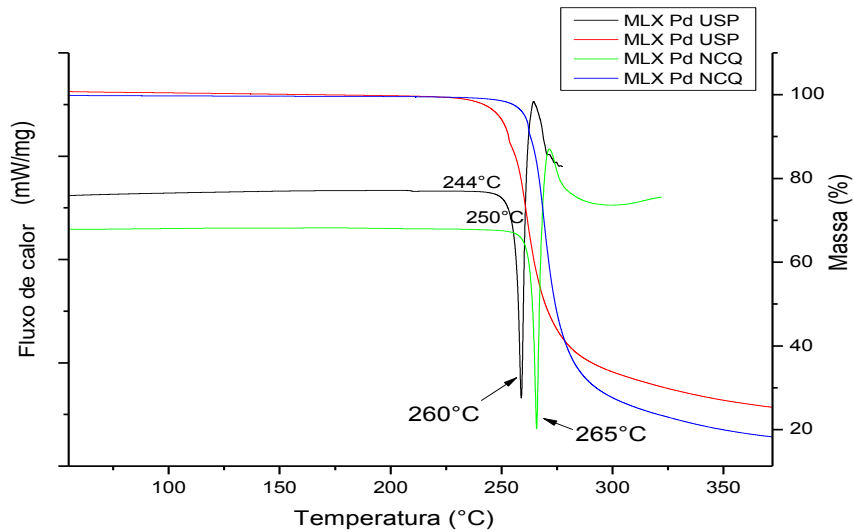


Figura 28 - Análise térmica por DSC e TG dos padrões USP e NCQ de meloxicam. As setas indicam o pico de fusão de cada SQR.

Fonte: da autora.

Ao analisar os dados dos IFAs MLX L01 a L05, observou-se o evento endotérmico característico da fusão seguido pela decomposição do fármaco em todos os lotes. Porém, ao avaliar a curva de DSC do IFA MLX L04 observou-se um evento endotérmico precoce e alargado antecedendo a fusão do IFA. A temperatura de fusão para o L04 foi de 256°C, valor muito menor quando comparado com a temperatura de fusão dos outros IFAs em torno de 262°C. Assim, os eventos no MLX L04 caracterizaram a contaminação do polimorfo III de meloxicam na amostra (Figura 29).

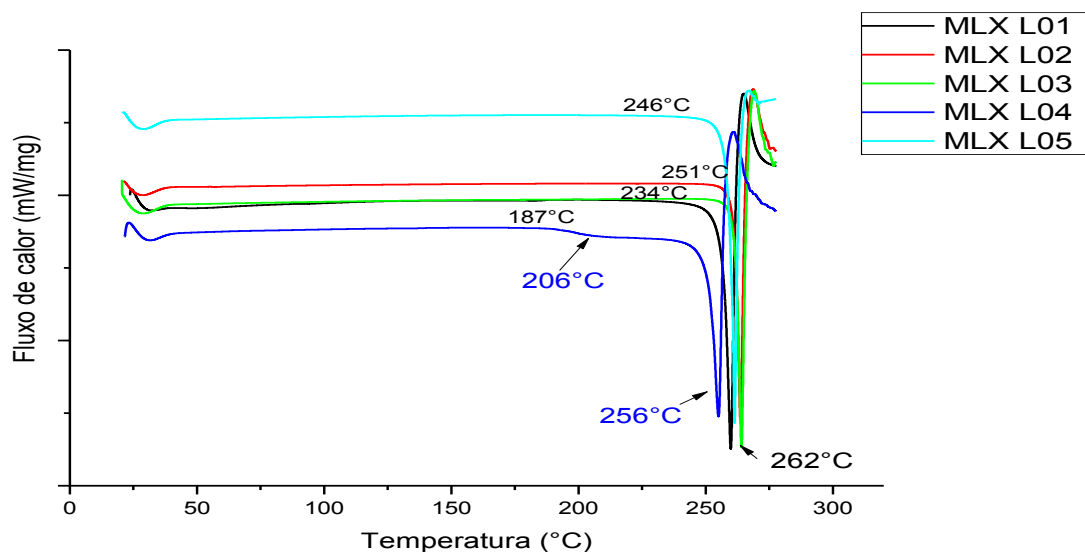


Figura 29 - Curvas DSC dos IFAs de meloxicam MLX L01 a L05. A temperatura de fusão mais baixa para o IFA MLX L04 caracteriza a contaminação do polimorfo III de meloxicam. Fonte: da autora.

Os lotes tamisados também foram caracterizados por análise térmica (APÊNDICE B - Figura B3). O IFA tamisado de MLX L01 apresentou evento de fusão em 260°C e porcentagem de perda de massa menor em relação ao lote original o que se justificou pela remoção de partículas maiores do IFA no processo de tamisação. O IFA MLX L04 que contem a mistura de polimorfos I e III apresentou eventos semelhantes ao seu lote de origem com menor temperatura de fusão em 255°C.

Os eventos térmicos de DSC e TG dos comprimidos foram comparados com os dados do placebo e do medicamento referência (Figura 30). Entretanto, a presença dos excipientes nas amostras dificultou a caracterização das possíveis transições de fase cristalina de meloxicam, pois somente os eventos correspondentes aos excipientes do placebo apareceram na curva DSC dos comprimidos. Portanto, estas não foram técnicas viável para a identificação de polimorfos de meloxicam nas formulações em comprimidos quando avaliados de maneira qualitativa.

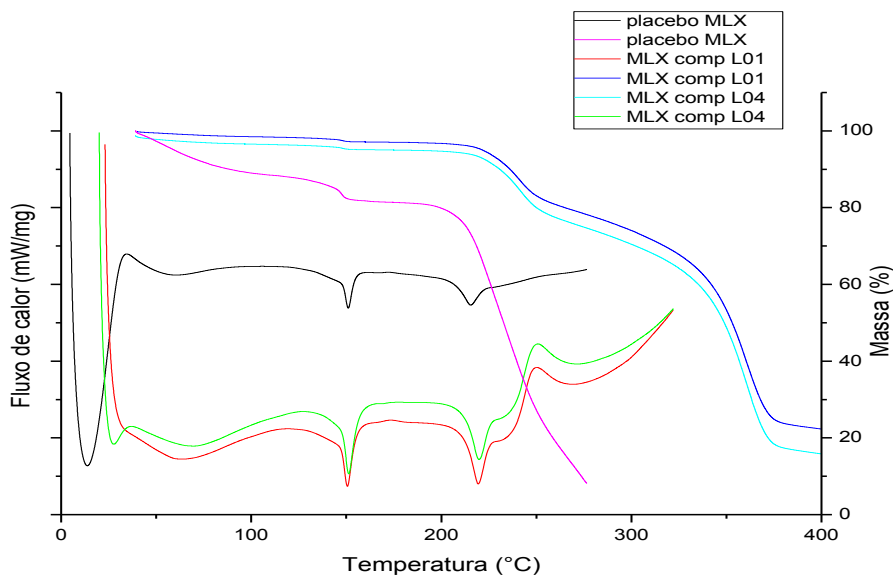


Figura 30 - Comparação dos resultados de análise térmica por DSC e TG dos comprimidos L01 e L04 de meloxicam 15 mg.

Fonte: da autora.

#### 4.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE MLX IFAs E EM COMPRIMIDOS

Os resultados foram apresentados de acordo com os testes de controle de qualidade utilizados para avaliar a qualidade dos IFAs e comprimidos.

#### 4.2.1 Determinação de pureza

O ponto de fusão foi medido como teste indicativo de impurezas nas amostras. A Tabela 9 apresenta os valores médios experimentais de fusão dos IFAs MLX L01 a L05 comparados com os valores de MLX USP e NCQ.

Tabela 9 - Resultados da medida de fusão para as SQR MLX USP e NCQ, IFAs MLX L01 a MLX L05 e IFAs tamisados MLX L01T e L04T (Ponto fusão teórico 254°C)

| Amostra    | Ponto de fusão médio (°C) | % DPR (n=3) |
|------------|---------------------------|-------------|
| MLX pd USP | 243,0                     | 0,53        |
| MLX pd NCQ | 246,6                     | 0,54        |
| MLX L01    | 241,7                     | 0,23        |
| MLX L02    | 246,6                     | 0,27        |
| MLX L03    | 247,8                     | 0,22        |
| MLX L04    | 237,4                     | 0,34        |
| MLX L05    | 243,5                     | 0,16        |
| MLX L01T   | 243,7                     | 0,25        |
| MLX L04T   | 240,0                     | 0,12        |

Fonte: da autora.

A matéria prima MLX L04 que contem a mistura das formas I e III de meloxicam foi a que apresentou o menor ponto de fusão (237,4°C) devido a menor estabilidade térmica da forma III como caracterizado por DSC. Todos os IFAs apresentaram valor de fusão menor do que o ponto de fusão teórico, o que pode ser explicado pela baixa sensibilidade da técnica. A presença de impurezas não cristalinas, produtos de degradação ou a absorção de água pode influenciar a medida de fusão. Assim, este teste deve ser avaliado sempre complementarmente a outros testes de qualidade. Após a remoção de parte de possíveis impurezas pela tamisação, os lotes 01 e 04 não tiveram um aumento significativo da temperatura de fusão, no entanto a pureza do fármaco após o processo de tamisação foi maior como demonstrado no teor de pureza dos IFAs por método UV.

O intervalo especificado na monografia do fármaco para a determinação de pureza de meloxicam é de 99,0 a 100,5% para matérias primas e de 90,0 a 110,0% para o produto acabado em comprimidos (UNITED, 2011). Na Tabela 10, são apresentados os teores calculados a partir da média das absorvâncias das amostras em concentração de 15 µg/mL em NAOH 0,1M utilizando método espectroscópico na região UV com  $\lambda_{\text{máx}}$  de 362 nm para a quantificação dos IFAs e comprimidos (conforme item 3.3.1).

Tabela 10 - Resultados de doseamento dos IFAs MLX L01 a L05, L01T e L04T e comprimidos formulados a partir dos IFAs MLX L01 e L04 de 15 mg por método UV em  $\lambda_{\text{máx}}$  362 nm, solvente de NaOH 0,1M na concentração de 15  $\mu\text{g/mL}$

| Amostra      | Teor MLX(%) | % DPR (n = 5) |
|--------------|-------------|---------------|
| MLX L01      | 92,35       | 0,11          |
| MLX L02      | 100,43      | 0,22          |
| MLX L03      | 99,80       | 0,38          |
| MLX L04      | 100,17      | 0,33          |
| MLX L05      | 99,29       | 0,28          |
| MLX L01T     | 97,09       | 0,17          |
| MLX L04T     | 100,43      | 0,18          |
| MLX Comp L01 | 90,76       | 0,31          |
| MLX Comp L04 | 99,38       | 0,41          |

Fonte: da autora.

O teor calculado para as amostras de meloxicam em estudo, com exceção dos IFAs MLX L01 e L01T foram conformes à especificação de 99,0 a 100,5% para as matérias prima e de 90 a 110% para os comprimidos de MLX L01 e L04 15 mg. O IFA referente ao lote 01 apresentou-se impuro em que grânulos pretos foram parcialmente removidos após a tamisação desta matéria prima. Esta não conformidade no aspecto físico explica a não conformidade na determinação do teor do fármaco. Após o processo de tamisação o teor do fármaco aumentou porém, não foi suficiente para atingir a qualidade recomendada. O teor do IFA MLX L04 ficou dentro do limite especificado, garantindo a sua conformidade no controle de qualidade.

#### 4.2.2 Estudos de solubilidade dos IFAs

Para determinar a solubilidade, uma curva analítica na região do UV foi construída em triplicata nas concentrações 5, 8, 10, 15,18 e 20  $\mu\text{g/mL}$  utilizando solução padrão secundário (NCQ) de meloxicam em água destilada. A partir das médias de absorvância em cada concentração, obteve-se a equação da reta  $y = 0,0513x + 0,0003$  com  $R^2 = 1$  que descreve a solubilidade no intervalo de concentração estipulado.

A Figura 31 mostra a solubilidade encontrada dos IFAs nos meios aquosos na faixa de pH fisiológico testados. O desvio padrão relativo associado às medidas de absorvância foram menores que 10% havendo uma boa precisão entre as medidas após o equilíbrio de solubilidade. A avaliação estatística para todos os IFAs pelo teste t de Student apresentou valores de p inferiores a 0,05 em todos os solventes.

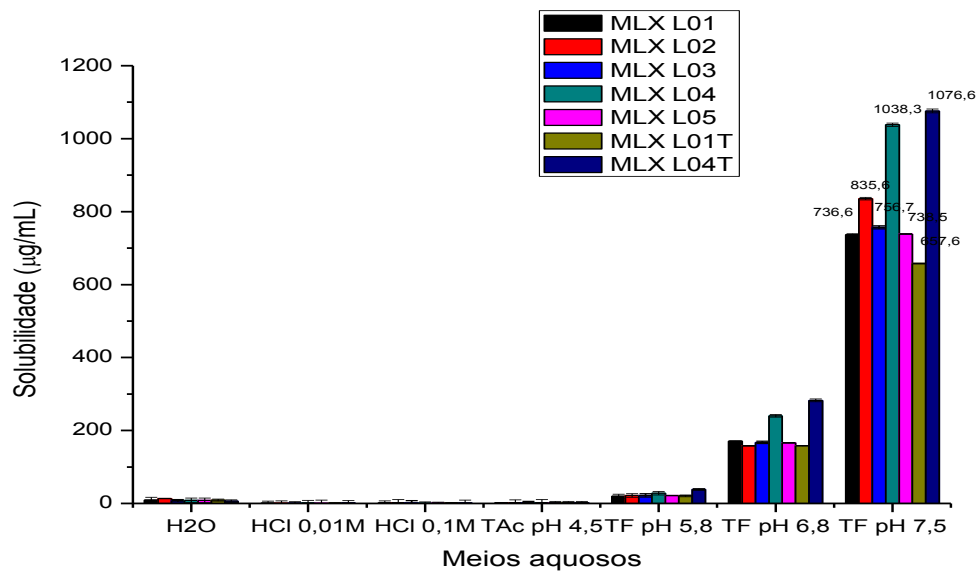


Figura 31 - Histograma comparativo das solubilidades após o equilíbrio das matérias primas MLX L01 a L05 e IFAs MLX L01 e L04 tamisados (T) em meios de pH fisiológico por análise espectroscópica UV  $\lambda_{\text{máx}}$  de 362 nm com destaque para os valores de solubilidade dos IFAs no meio de dissolução tampão fosfato pH 7,5.

Fonte: da autora.

Analisando o gráfico (Figura 31) é possível verificar a baixa solubilidade do meloxicam na maioria dos meios testados, como relatado na literatura (LUGER et al., 1996; MEZEI et al., 2006; HANNA et al., 2009; DELGADO et al., 2011). Os IFAs foram mais solúveis à medida que se aumentou o pH do tampão testado. No tampão fosfato de pH 7,5 observou-se a maior solubilidade do fármaco entre os meios testados corroborando com o que é preconizado na Farmacopeia Americana (UNITED, 2011) para os ensaios de dissolução. Neste tampão, verificou-se que o IFA MLX L04 e seu lote tamisado MLX L04T foram consideravelmente os mais solúveis em relação aos outros IFAs em pH > 5,8. Assim, a presença do polimorfo III no IFA MLX L04 aumentou a solubilidade do fármaco. Conseqüentemente, a dissolução dos comprimidos contendo o polimorfo III pode ser aumentada em relação ao polimorfo I do meloxicam puro, melhorando a sua biodisponibilidade.

#### 4.2.3 Preparo dos comprimidos formulados

Os comprimidos escolhidos para avaliar a qualidade obtiveram dureza de 4,5 kgf e se desintegraram em um minuto.

O teste que determina a variação de peso dos produtos acabados também faz parte da avaliação da qualidade dos medicamentos. As determinações de peso médio dos comprimidos formulados MLX L01 e L04 e do medicamento referência MOVATEC® 15 mg estão apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11 - Valores de peso médio para os comprimidos MLX L01 e MLX L04 15 mg / comprimido

| Amostras     | Peso médio (mg) | % DPR (n=20) |
|--------------|-----------------|--------------|
| MOVATEC®     | 180,2           | 0,82         |
| MLX comp L01 | 179,7           | 0,15         |
| MLX comp L04 | 179,9           | 0,16         |

Fonte: da autora.

Tanto os comprimidos do medicamento referência quanto os formulados apresentaram peso médio dentro da faixa especificada, para a qual o limite de variação permitido é de 10%. Nenhuma unidade ficou fora da faixa e os valores de peso médio dos comprimidos formulados tiveram valores próximos entre si, indicando repetitividade na produção dos lotes.

#### 4.2.4 Perfis de dissolução

Seis dos comprimidos contendo 15 mg do IFA de MLX foram colocados sequencialmente em seis cubas contendo exatamente 1000 mL do meio de dissolução tampão fosfato pH 7,5 a  $37 \pm 5^\circ\text{C}$  submetidas ao teste descrito na Farmacopeia Americana (UNITED, 2011). A sétima cuba foi adicionada do comprimido de placebo e a oitava cuba somente com o meio de dissolução. A cada amostragem de tempo foram coletadas alíquotas de 10 mL de cada uma das cubas e em seguida o mesmo volume era rapidamente repostado. As alíquotas foram filtradas em papel de filtro quantitativo e analisadas pelo método espectrofotométrico no UV. A comparação dos perfis de dissolução para os produtos MLX Comp L01, MLX Comp L04 e MOVATEC® 15 mg são mostrados na Figura 32. O cálculo da porcentagem de

fármaco liberada foi baseado na absorvância média obtida para solução padrão NCQ de meloxicam em meio de dissolução e concentração equivalentes às soluções amostras.

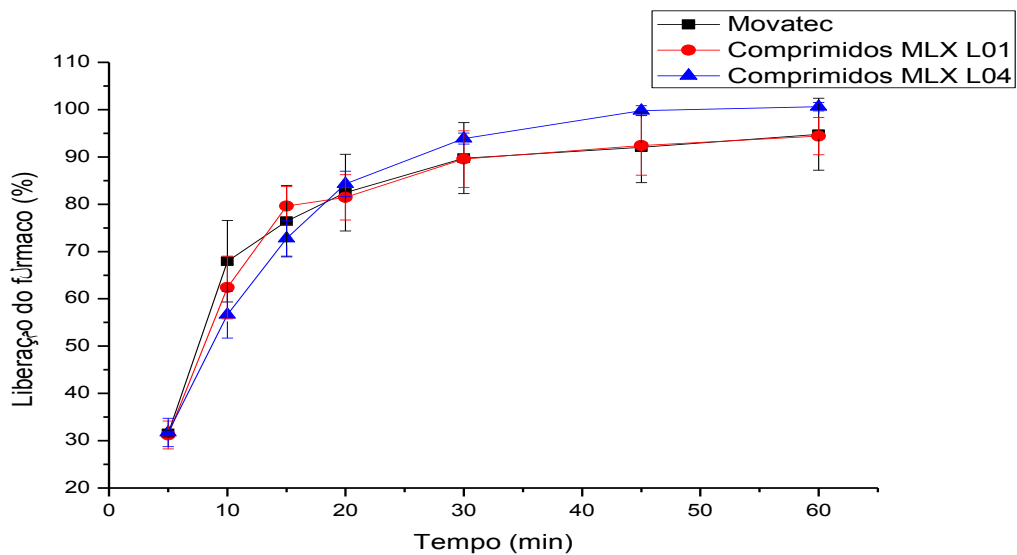


Figura 32 - Comparação dos perfis de dissolução dos comprimidos referência e formulados MLX L01 e L04 conforme especificações descritas no item 3.3.4.

Fonte: da autora.

No tempo estimado de trinta minutos, o MOVATEC® liberou 89,7% do princípio ativo enquanto que MLX Comp L01 e MLX Comp L04 liberaram 89,5% e 93,9% do fármaco presente nos comprimidos, respectivamente. Os lotes de comprimidos estão dentro dos limites requeridos (taxa de liberação  $\geq 75\%$ ) para assegurar a qualidade dos produtos conforme a especificação da Farmacopeia Americana (UNITED, 2011)

A semelhança dos perfis de dissolução foi então determinada pelo fator de diferença (F1) e fator de similaridade (F2), calculado a partir da Eq. 1 e eq. 2 como segue:

$$F1 = \left\{ \left[ \sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] \right\} / \left\{ \left[ \sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} \times 100 \quad (1)$$

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[ \left( 1 + \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (2)$$

Em que  $R_t$  é a porcentagem de fármaco dissolvido a partir do lote de referência em cada ponto de tempo,  $T_t$  é a porcentagem do fármaco dissolvido a partir dos lotes produzidos em cada ponto do tempo, e  $n$  é o número de pontos de amostragem de tempo.

A equivalência das duas curvas é melhor assegurada quando os valores de F1 estão próximo à 0 e os valores de F2 estão próximos à 100.

Os fatores de diferença e semelhança calculados estão na Tabela 12.

Tabela 12 - Comparação dos fatores F1 e F2 para os comprimidos de meloxicam referência e formulados MLX L01 e L04 de 15 mg / comprimido

| <b>Amostras comparadas \ Fatores</b> | <b>F1</b> | <b>F2</b> |
|--------------------------------------|-----------|-----------|
| MOVATEC® e MLX Comp L01              | 2,06      | 60,95     |
| MOVATEC® e MLX Comp L04              | 6,49      | 41,50     |
| MLX Comp L01 e MLX Comp L04          | 6,38      | 44,13     |

Fonte: da autora.

Os dados da Tabela 12 mostram que o perfil de dissolução do lote 01 de comprimidos teve sua curva equivalente ao perfil de dissolução do MOVATEC®. Entretanto, o lote contendo a mistura dos polimorfos I e III de meloxicam não teve a sua curva equivalente em relação ao F2, quando comparada ao MOVATEC®. A comparação entre os perfis dos comprimidos dos lotes 01 e 04 também não foi equivalente em relação ao F2.

Os resultados revelam a influência do polimorfismo na taxa de liberação do fármaco em que a presença de um polimorfo mais solúvel no lote 04 influenciou a dissolução do fármaco quando comparados ao medicamento referência e ao lote 01 que continham somente o polimorfo I. Portanto, o teste de dissolução foi discriminatório para os polimorfos de meloxicam.

A maior dissolubilidade do princípio ativo pode melhorar a eficácia do medicamento e proporcionar uma administração com doses terapêuticas menores. Deve-se levar em consideração que o medicamento que contém um polimorfo mais solúvel pode levar a efeitos adversos ou até mesmo causar toxicidade ao organismo quando não bem avaliados.

#### 4.3 ESTUDOS DE ESTABILIDADE POLIMÓRFICA DE MLX

Os estudos de estabilidade foram realizados para verificar possíveis alterações de fase cristalina dos IFAs e comprimidos formulados de meloxicam após acondicionamento em câmara climática em temperatura de 40°C e umidade relativa de 75% controladas.

A avaliação da estabilidade após três e seis meses de estudo foi caracterizada por DRXP, IV-ATR e análises térmicas por DSC e TG. Os difratogramas traçados para os IFAs de meloxicam após três e seis meses na câmara climática estão apresentados na Figura 33.

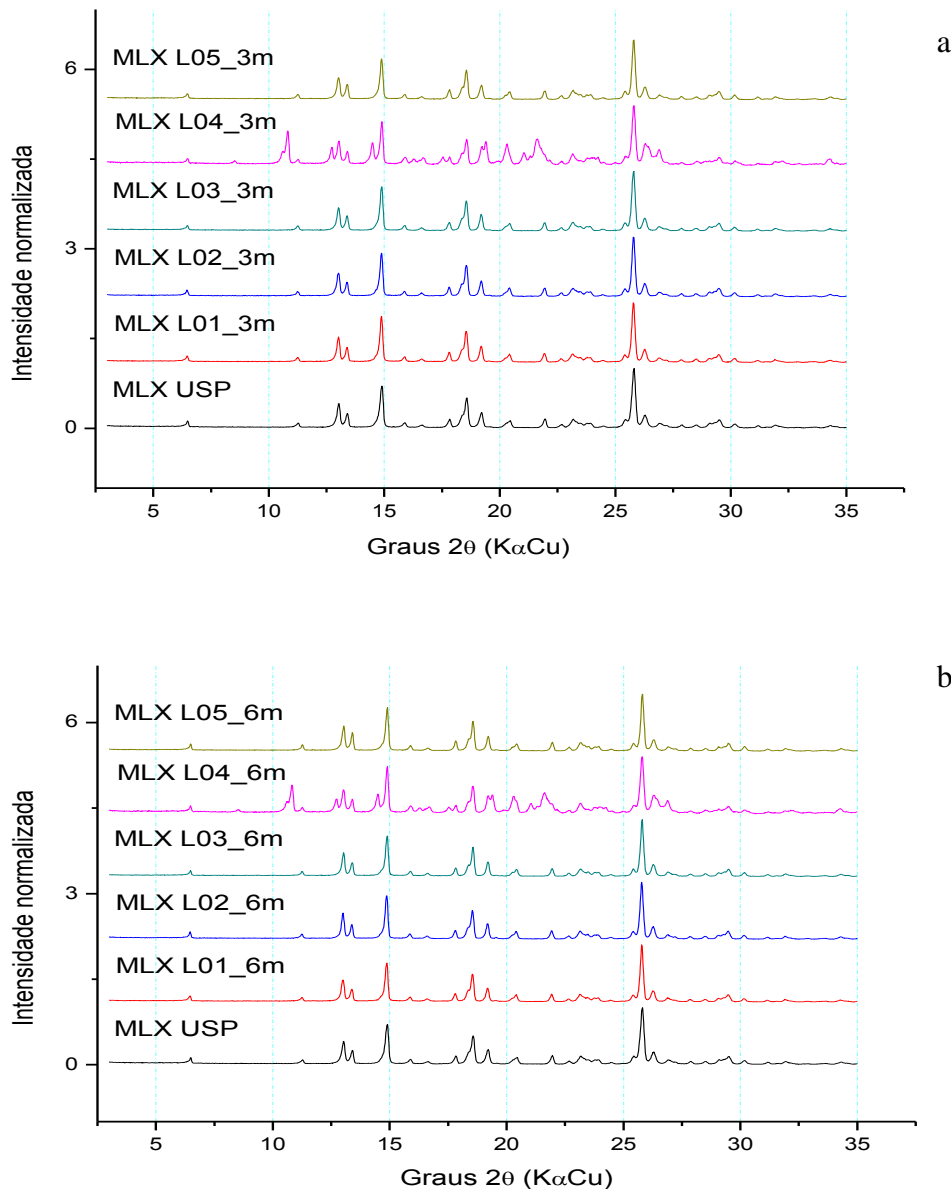


Figura 33 - Difratoogramas dos IFAs MLX L01 a L05 de meloxicam comparados com a SQR USP (polimorfo I) após a - três meses e b - seis meses de acondicionamento em câmara climática à 40°C e UR de 75%.  
Fonte: da autora.

Nenhum dos lotes alterou sua fase cristalina permanecendo como forma I para os lotes MLX L01, L02, L03 e L05 e uma mistura das formas I e III para o MLX L04. Os lotes tamisados também não mudaram a sua estrutura cristalina após o período de acondicionamento (APÊNDICE B - Figura B4).

A caracterização da estabilidade dos comprimidos formulados por DRXP também foi avaliada como mostrado na Figura 34. No entanto, os picos que aparecem com maior intensidade pertencem aos excipientes da formulação. O polimorfo I ainda pode ser

identificado após três e seis meses com picos em 13,0 e 13,3° 2 $\theta$ . A presença de um pico de difração em 12,7° 2 $\theta$ , característico do polimorfo III, nos comprimidos do lote 04 identificou a influência da contaminação do IFA por este polimorfo mesmo após o processo de compressão da formulação em comprimidos.

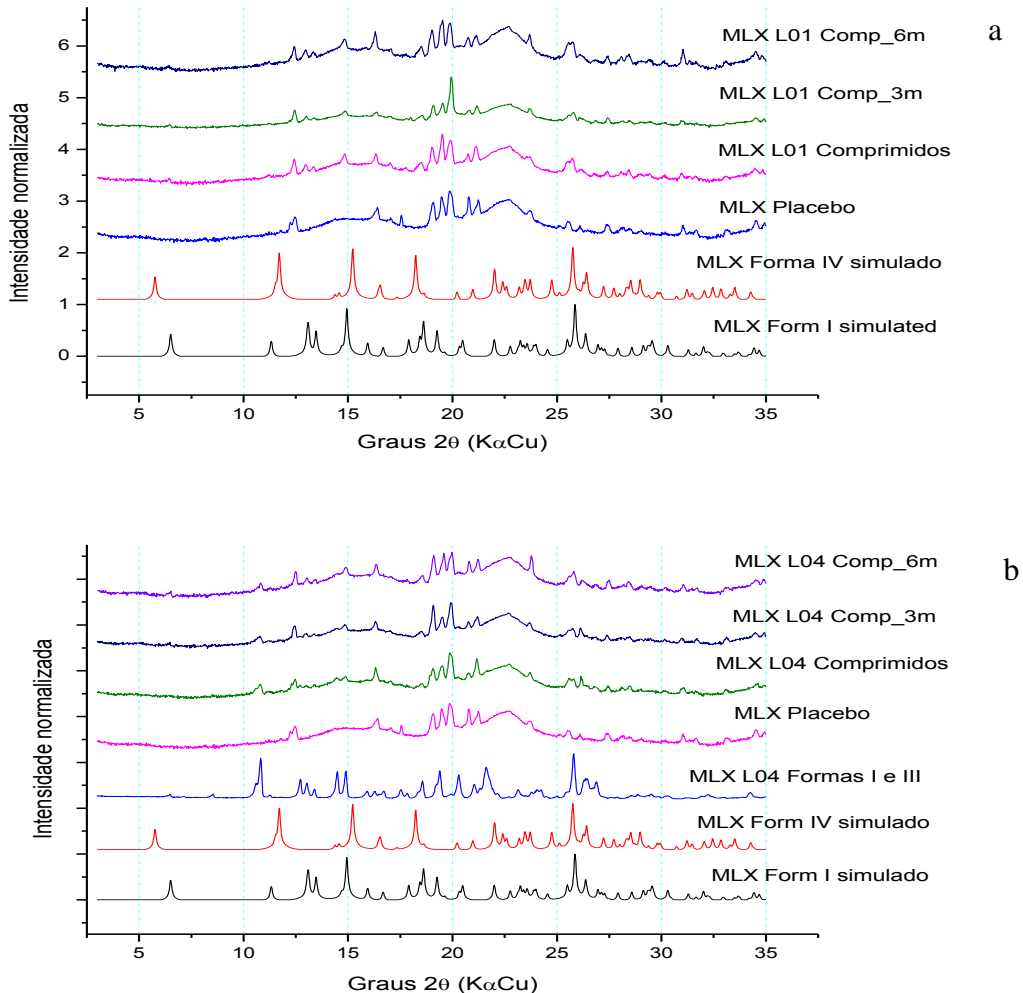


Figura 34 - Comparação dos difratogramas dos lotes a - MLX L01 e b – MLX L04 de comprimidos após três e seis meses de acondicionamento em câmara climática sob temperatura e umidade controladas. Fonte: da autora.

Na caracterização da estabilidade polimórfica dos IFAs de meloxicam por IV-ATR nenhuma alteração de vibração molecular foi detectada quando relacionada aos espectros antes do estudo, apresentando os estiramentos e deformações da forma enol de MLX, o polimorfo I. As vibrações em 3130, 1398  $\text{cm}^{-1}$  e a ausência da banda em 826  $\text{cm}^{-1}$  característicos da forma III de MLX no IFA L04 ainda foram visíveis conforme apresentado na Figura 35.

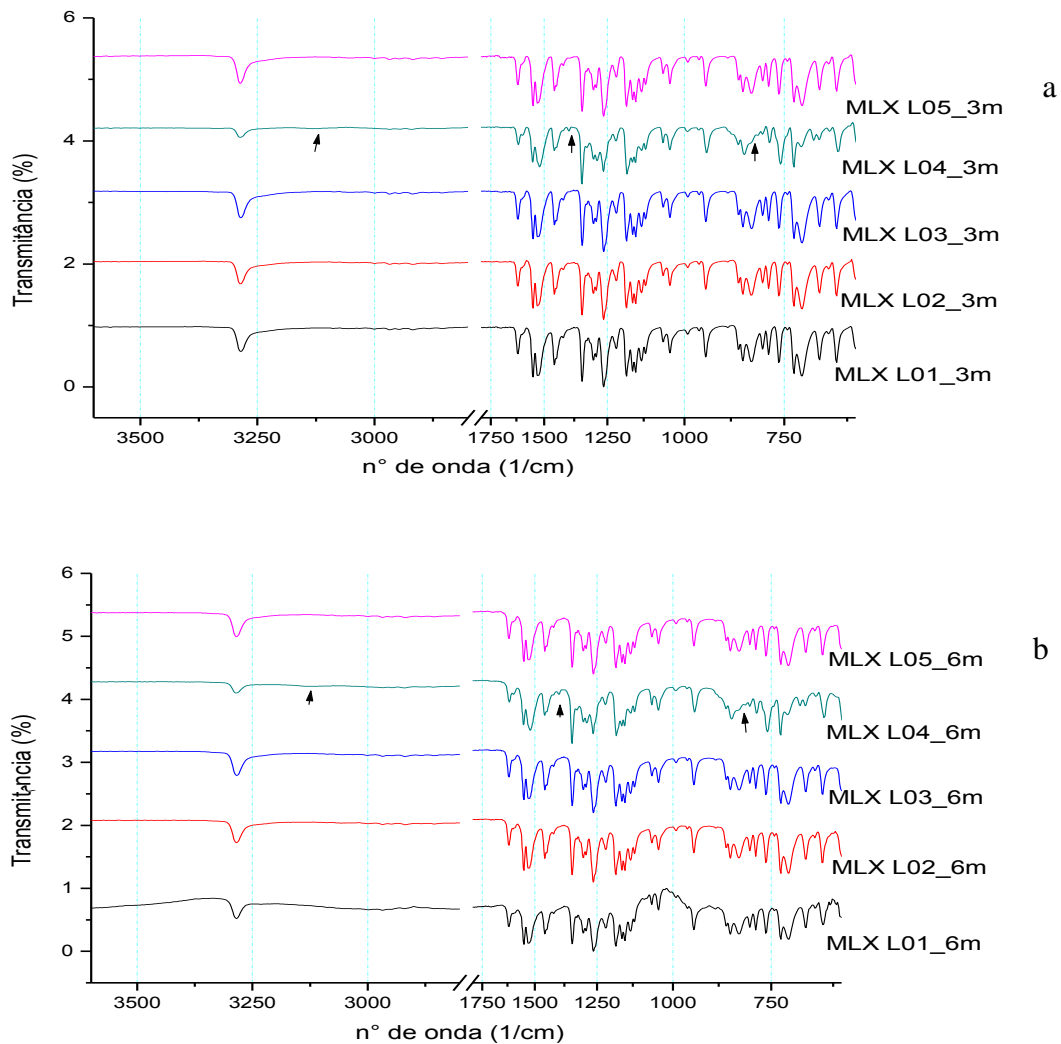


Figura 35 - Comparação dos espectros IV-ATR dos IFAs MLX L01 a L05 após a - três meses e b – seis meses de acondicionamento em câmara climática sob temperatura de 40°C e umidade de 75%. As setas indicam as vibrações características do polimorfo III de meloxicam em 3130, 1398 e 826  $\text{cm}^{-1}$ .

Os lotes tamisados MLX L01T e L04T também foram comparados via infravermelho após o período de estudo de estabilidade. Portanto, também não houve alteração de seus modos vibracionais quando comparados com o IFA de referência USP e seus lotes originais L01 e L04 (APÊNDICE B - Figura B5).

Após o período de acondicionamento também não foi possível diferenciar os polimorfos I e III de meloxicam pelos modos vibracionais dos comprimidos formulados devido à interferência dos modos vibracionais dos excipientes (APÊNDICE B - Figura B6).

As técnicas de análise térmica não permitiram a identificação de transição de fase cristalina separadamente para os IFAs de meloxicam em relação à mistura de polimorfos após o período total de seis meses em condições de temperatura e umidade controladas. A matéria

prima L04 apresentou menor temperatura de fusão em relação aos outros IFAs mesmo após o acondicionamento em câmara climática.

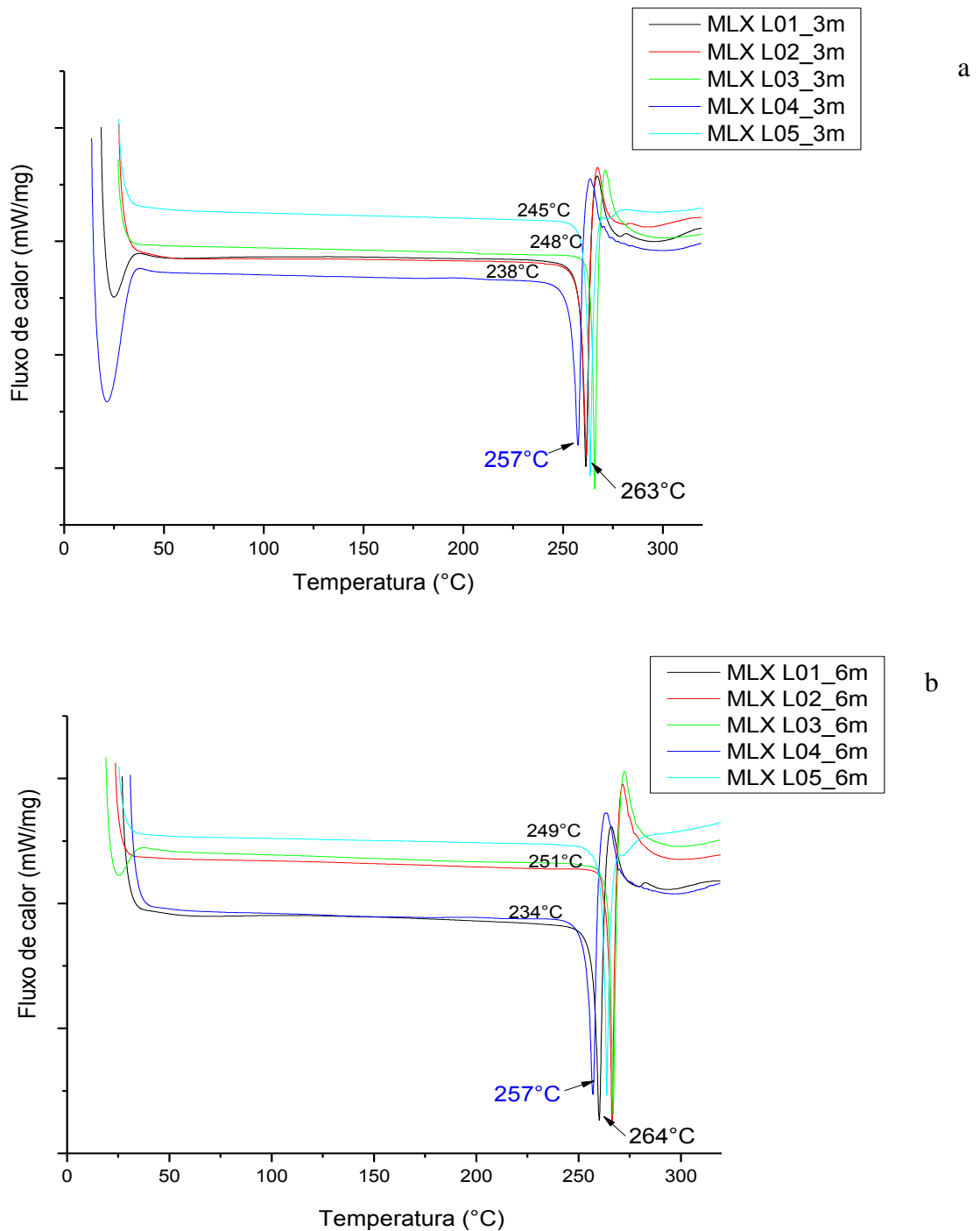


Figura 36 - Avaliação das curvas DSC dos IFAs MLX L01 a L05 após a - três e b - seis meses de acondicionamento em câmara climática.

Fonte: da autora.

Ao analisar separadamente os termogramas dos lotes de IFAs utilizados na formulação dos comprimidos, o lote 01 contendo apenas o polimorfo I apresentou-se bastante estável com

evento de fusão em 260°C mesmo após o acondicionamento (Figura 37a). O evento de fusão do IFA MLX L04 foi constante durante todo o período de avaliação de estabilidade polimórfica. Assim, pode-se sugerir que o polimorfo III também é estável como o polimorfo I, pois não houve diferenças na transição de fase cristalina da mistura polimórfica no lote 04 após manter os IFAs sob temperatura e umidade controladas. (Figura 37b).

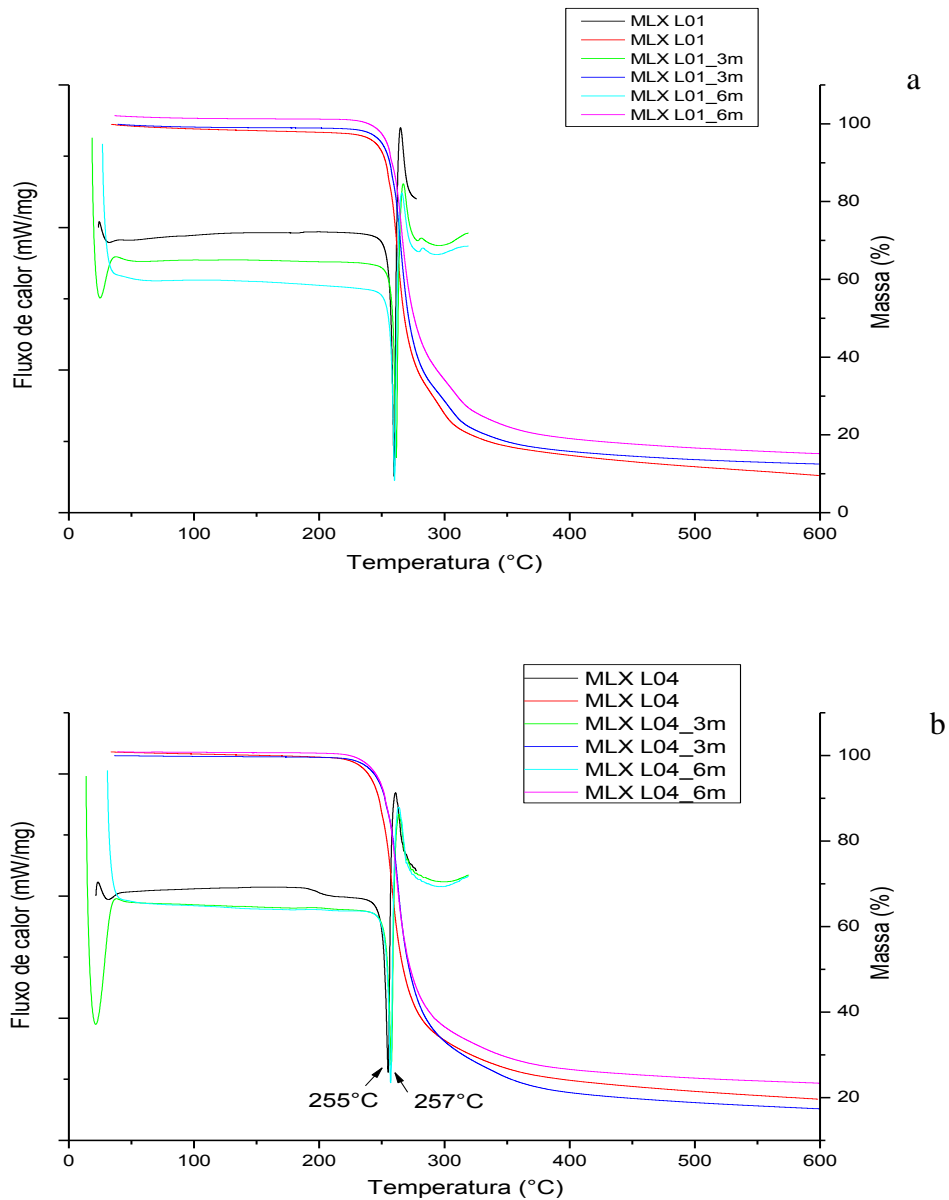


Figura 37 - Análise térmica por DSC e TG dos IFAs MLX L01 e L04 após o estudo de estabilidade polimórfica. Fonte: da autora.

Os lotes tamisados MLX L01T e L04T também foram comparados após o estudo de estabilidade dos IFAs, mas não foram observadas alterações nos eventos característicos da

forma I de meloxicam no IFA L01 e da mistura das formas I e III no IFA L04 (APÊNDICE B- Figura B7).

Como não foi possível identificar as fases cristalinas do meloxicam após a formulação, os dados de análise térmica dos comprimidos após a estabilidade foram omitidos, pelo fato de não evidenciarem alterações.

A influência do polimorfismo na qualidade dos medicamentos após os comprimidos de MLX L01 e MLX L04 serem acondicionados em câmara climática por seis meses foi analisada pela comparação de seus perfis de dissolução como mostrado na Figura 38.

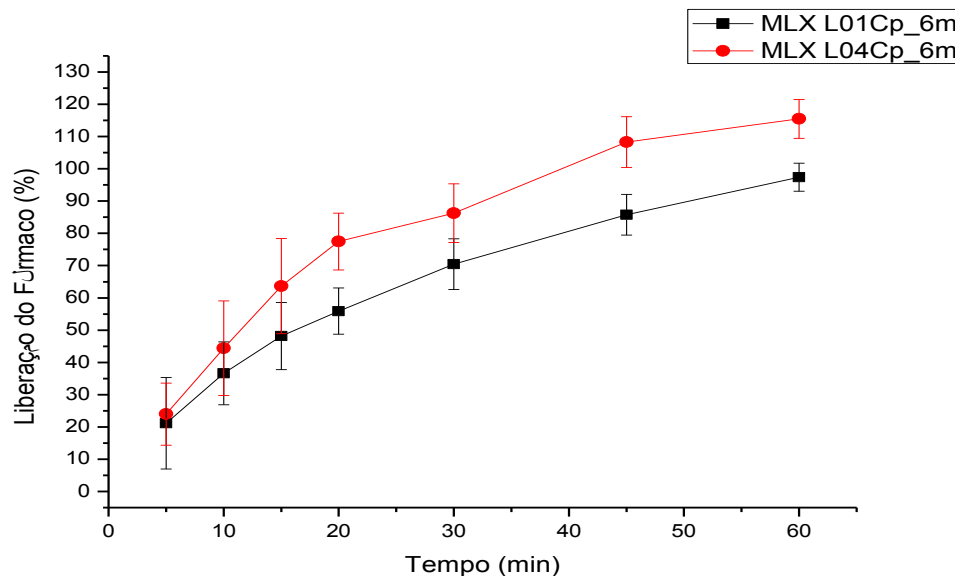


Figura 38 - Comparação dos perfis de dissolução dos comprimidos formulados MLX L01 e L04 de meloxicam 15 mg após seis meses de estabilidade em câmara climática sob temperatura de 40°C e UR de 75%.  
Fonte: da autora.

No tempo de trinta minutos, o lote 01 liberou 70,5% do princípio ativo enquanto que o lote 04 liberou 86,3% do fármaco presente nos comprimidos. Após seis meses em câmara climática a formulação que contém os polimorfos I e III permanece conforme à especificação para o teste de dissolução. Portanto, os comprimidos formulados a partir desse IFA estariam aptos para a comercialização enquanto que a formulação que contém somente o polimorfo I, preconizado para ser a forma de meloxicam comercializada devido a sua maior estabilidade, não atingiu o limite mínimo especificado conferindo uma não conformidade e reprovação no teste de dissolução.

Os fatores de diferença (F1) e semelhança (F2) também foram calculados no intuito de comparar os dois lotes. Os valores de F1 e F2 foram de 28,76 e 16,83 respectivamente,

portanto suas curvas não foram equivalentes. Este resultado confirma a influência do polimorfo III na solubilidade e disponibilidade do fármaco de meloxicam.

## 5 CONCLUSÃO

Os IFAs de meloxicam avaliados, com maior estabilidade, foram caracterizados como polimorfo I e apresentaram-se em conformidade com o preconizado na literatura para serem dispensados à população. A contaminação em um dos lotes de meloxicam pelo polimorfo III, mais solúvel e disponível quando avaliado em solvente tamponado, alterou a qualidade do fármaco e do medicamento simulado contendo meloxicam. Os polimorfos I e III possuem propriedades físico-químicas distintas e discriminatórias como caracterizado pelas técnicas de DRXP, IV-ATR e DSC e pelos testes de qualidade como a solubilidade e perfil de dissolução.

O IFA MLX L01 apresentou impurezas que contribuíram para a não conformidade no doseamento da matéria prima. Porém, a quantificação do princípio ativo atendeu à especificação da monografia do fármaco no tempo inicial, conferindo-lhe a qualidade necessária para garantir a eficácia do medicamento. Os resultados de controle de qualidade e quantificação do princípio ativo do lote 04 contendo as formas I e III também atenderam à especificação para meloxicam na farmacopeia (UNITED, 2011). Contudo, a dissolução foi mais pronunciada quando comparada ao medicamento referência e lote 01 podendo afetar a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco.

Após o estudo de estabilidade dos polimorfos dos IFAs pelo período total de seis meses, as amostras se apresentaram bastante estáveis, não ocorrendo mudanças de fase cristalina para nenhum deles. Mas ao avaliar a qualidade dos produtos intencionalmente formulados após seis meses acondicionados em câmara climática, os comprimidos de MLX L01 15 mg (polimorfo I) não atenderam à especificação da monografia influenciando na qualidade do medicamento. Os comprimidos de MLX L04 apesar de possuírem uma mistura dos polimorfos I e III, atenderam as especificações recomendadas em todos os testes de controle de qualidade avaliados neste trabalho podendo ser dispensados à população.

Os resultados encontrados mostram a importância da qualidade do medicamento no tratamento do paciente. As doses terapêuticas podem não corresponder ao valor desejado e recomendado para se dispor de um medicamento seguro. A ocorrência de um polimorfo mais

solúvel no medicamento pode ser interessante no intuito de se avaliar a diminuição da dosagem do fármaco e este ter a capacidade de produzir a mesma resposta farmacológica, com a mesma eficácia.

## CONCLUSÃO GERAL

As técnicas utilizadas neste trabalho se complementaram para identificar e caracterizar as matérias primas de famotidina e meloxicam e os seus polimorfos. Uma forma polimorfa diferente da preconizada ou daquela utilizada durante o processo de desenvolvimento de formulação pode alterar significativamente as propriedades dos fármacos como a solubilidade e o perfil de dissolução e com isso afetar a biodisponibilidade e conseqüentemente, a atividade farmacológica dos medicamentos.

A forma polimórfica em matérias primas deve ser estritamente controlada usando técnicas como DRXP, IV-ATR, DSC e TG.

Os estudos sobre polimorfismo e avaliação da qualidade geraram resultados bastante positivos como os listados abaixo com resumos disponibilizados em ANEXO I:

- a) apresentação de trabalho no 9<sup>th</sup> International Congress of Pharmaceutical Sciences (CIFARP, 2013) intitulado “OCCURRENCE OF POLYMORPHISM IN MELOXICAM RAW MATERIALS” dos autores JACON, J.T.; SANTOS, O.M.M.; BONFILIO R.; DORIGUETTO A.C.; ARAÚJO M.B.;
- b) menção Honrosa do trabalho apresentado no 9<sup>th</sup> International Congress of Pharmaceutical Sciences (CIFARP, 2013) intitulado “OCCURRENCE OF POLYMORPHISM IN MELOXICAM RAW MATERIALS” dos autores JACON, J.T.; SANTOS O.M.M.; BONFILIO R.; DORIGUETTO A.C.; ARAÚJO M.B.;
- c) apresentação de trabalho no 23rd International Union of Crystallography (IUCr) Congress and General Assembly (2014) intitulado “OCCURRENCE OF POLYMORPHISM IN FAMOTIDINE RAW MATERIALS” dos autores JACON, J.T.; SANTOS, O.M.M.; CAZEDEY, E.C.L.; BONFILIO, R.; DORIGUETTO, A.C.; ARAÚJO, M.B. e apresentação de ÂNGELO, M.L.;
- d) publicação do artigo “SANTOS, O.M.M.; REIS, M.E. D.; JACON, J.T.; LINO, M.E.S., SIMÕES, J.S.; DORIGUETTO, A.C. Polymorphism: an evaluation of the potential risk to the quality of drug products from the Farmácia Popular Rede Própria. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.50, n.1, p. 1-24, 2014.

## REFERÊNCIAS

- AALTONEN, J. et al. Solid form screening – a review. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v.71, n.1, p.23-37, 2009.
- AGUIAR, J.A. et al. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate. **J. Pharm. Sci.**, v.56, n.7, p.847-53, 1967.
- AMIDON, G.L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharm. Res.**, v.12, n.3, p.413–20, 1995.
- ARAÚJO, G.L.B. et al. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v.33, n.1, p.27-36, 2012.
- BABOOTA, S.; AGARWAL, S.P. Meloxicam complexation with betacyclodextrin: influence on the anti-inflammatory and ulcerogenic activity. **Pharmazie**, v.58, p.73–4, 2003.
- BABU, N. J.; NANGIA, A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. **Cryst. Growth Des.**, v.11, p.2662- 2679, 2011.
- BAUER, J. et al. Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism. **Pharm. Res.**, v.18, n.6, p.859-66, 2001.
- BEAULIEU, N. et al. Validation of a method for the assay of related compounds in famotidine raw materials and formulations. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v.7, n.12, p.1705-9, 1989.
- BLAGDEN, N. et al. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. **Adv. Drug Deliver. Rev.**, v.59, n.7, p.617-30, 2007.
- BOD, P. et al. **Eur. Pat. Appl.** EP 256747 A1. 24 Fev. 1988.
- BONFILIO, R. et al. A discriminating dissolution method for glimepiride polymorphs. **J. Pharm. Sci.**, v.101, n.2, p.794-804, 2012.
- BONFILIO, R. et al. Analysis of chlorthalidone polymorphs in raw materials and tablets and the effect of forms I and II on the dissolution properties of drug products. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v.88, p.562–570, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RE nº 899, de 29 de maio de 2003**, determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 de jun. de 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RESOLUÇÃO-RDC Nº. 31, DE 11 DE AGOSTO DE 2010**, dispõe sobre a realização dos “Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo”. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 154, 12 de agosto de 2010.
- BRITISH Pharmacopoeia. London: The Stationery Office, v.2, 2009.
- BRITTAİN, H.G. Effects of mechanical processing on phase composition. **J.Pharm. Sci.**, v.91, n.7, p.1573–1580, 2002.

BRITTAİN, H.G. **Polymorphism in pharmaceutical solids**. 2. ed. New York: Informa Healthcare, 2009.

CHAWLA, G.; BANSAL, A.K. Challenges in polymorphism of pharmaceuticals. **CRIPS**, v.5, n.1, p.5–12, 2004.

CHEMBURKAR, S.R. et al. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. **Org. Proc. Res. Dev.**, v.4, n.5, p.413-17. 2000.

CHENG, W-T.; LIN, S-Y. Famotidine polymorphic transformation in the grinding process significantly depends on environmental humidity or water content. **Int. J. Pharm.**, v.357, n. 1-2, p.164–8, 2008.

CHIOU A.H-J. et al. Micronization of meloxicam using a supercritical fluids process. **J. Supercritical Fluids**, v.42, n.1, p.120–128, 2007.

COPPI, L.; SANMARTI, M.B.; CLAVO, M.C. Crystalline forms of meloxicam and processes for their preparation and interconversion. **US Pat.** 6967248 B2. 22 nov. 2005. 21p.

CROKER, D.M. et al. A comparative study of the use of powder X-ray diffraction, Raman and near infrared spectroscopy for quantification of binary polymorphic mixtures of Piracetam. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v.63, p.80– 86, 2012.

DANIEL, J.S.P. et al. Risperidone – Solid-state characterization and pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques. **Thermochim. Acta**, v.568, p.148– 155, 2013.

DELGADO, D.R. et al. Solubility and preferential solvation of meloxicam in ethanol + water mixtures. **Fluid Phase Equilib.**, v.305, n.1, p.88–95, 2011.

DESIRAJU, G.R. Polymorphism: the same and not quite the same. **Cryst. Growth Des.**, v.8, n.1, p.3-5, 2008.

EDDLESTON, M.D. et al. Determination of the Crystal Structure of a New Polymorph of Theophylline. **Chem. Eur. J.**, v.19, p.7883 – 7888, 2013.

EROĞLU, H. et al. Validation of the Analytical Method for *In-Vivo* Determination of Meloxicam and Bioequivalence Study from Meloxicam Containing Microparticle Formulations in Rabbits. **Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy**, v.29, n.2, pp. 115-130, 2009.

ETTER, M.C.; MACDONALD, J.C.; BERNSTEIN, J. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. **Acta Crystallogr. B**, v.46, p.256–62, 1990.

EUROPEAN Pharmacopoeia. 6. ed. Strasbourg: Council of Europe, 2008.

Farmacopéia BRASILEIRA. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. 546 p.

FAVORETTO, L.B. et al. Validação de método espectrofotométrico na região do UV para quantificação de famotidina em cápsulas. **Quim. Nova**, v.33, n.7, p.1585-1589, 2010.

FDA. Food and Drug Administration. Guidance for Industry, ANDAs: **Pharmaceutical Solid Polymorphism. Chemistry, Manufacturing, and Controls Information**. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Washington, DC, 2007. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072866.pdf>. Acesso em: 02 out. 2012.

FDA. Guidance for Industry: **Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System**. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Washington, DC, 2007. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070246.pdf>. Acesso em: 02 out. 2012.

GHORAB, M.M. et al. Tablet formulation containing meloxicam and beta-cyclodextrin: mechanical characterization and bioavailability evaluation. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v.5, n.4, p. e59, 2004.

HALEBLIAN, J.K.; MCCRONE, W. Pharmaceutical applications of polymorphism. **J. Pharm. Sci.**, v.58, p.911–29, 1969.

HANNA, M. et al. In vivo studies of crystalline forms of meloxicam. **US Pat.** 2009/0203680 A1. 13 ago. 2009. 73p.

HASSAN, M.A. et al. Characterization of famotidine polymorphic forms. **Int. J. Pharm.**, v.149, n 2, p. 227-232, 1997.

HEGEDÜS, B. et al. Comparison of the polymorphic modifications of famotidine. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 7, p.563, 1989.

HENNIGAN, M.C.; RYDER, A.G. Quantitative polymorph contaminant analysis in tablets using Raman and near infra-red spectroscopies. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v.72, p.163– 171, 2013.

ICH. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for registration of Pharmaceuticals for Human Use Topic Q2 (R1): **Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology**, Geneva, 2005.

ISLAM, M.S.; NARURKAR, M.M. Solubility, Stability and Ionization Behaviour of Famotidine. **J. Pharm Pharmacol.**,v.45, n.8, p. 682–686, 1993.

JARRING, K. et al. Thermodynamic stability and Crystal structures for polymorphs and solvates of formoterol fumarate. **J. Pharm. Sci.**, v.5, p.1144–1161, 2006.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008/2009.

LANGA, P. et al. Polymorph screening of an active material. **J. Pharm. Biomed. Anal.**,v.84, p.177–183, 2013.

LEE, A.Y.; ERDEMIR, D.; MYERSON, A.S. Crystal polymorphism in chemical process development. **Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.**, v.2, p.259-80, 2011.

LI, Y.; CHOW, P.S.; TAN, R.B.H. Quantification of polymorphic impurity in an enantiotropic polymorph system using differential scanning calorimetry, X-ray powder diffraction and Raman spectroscopy. **Int. J. Pharm.**, v.415, p.110–118, 2011.

LIN, S-Y.; CHENG, W-T.; WANG, S-L. Thermodynamic and kinetic characterization of polymorphic transformation of famotidine during grinding. **Int. J. Pharm.**, v.318, n.1-2, p.86–91, 2006.

LLINÀS, A.; GOODMAN, J.M. Polymorph control: past, present and future. **Drug Discov. Today**, v.13, n.5-6, p.198-210, 2008.

- LU, J. et al. Characterization and Selective Crystallization of Famotidine Polymorphs. **J. Pharm. Sci.**, v. 96, n. 9, p. 2457, 2468, 2007.
- LUGER, P. et al. Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v.4, n.3, p. 175-187, 1996.
- McCRONE, W.C. **Polymorphism. In Physics and Chemistry of the Organic Solid State**, Wiley Interscience, v.2, p.726-767, 1965.
- MEZEI, T. et al. Process for preparation of high-purity meloxicam and meloxicam potassium salt. **WO/2006/064298 A1**. 22 jun. 2006. 32p.
- MOREIRA, G.F. et al. Aplicação da Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para Determinação da Pureza de Fármacos. **INMETRO - Produto & Produção**, v.11, n.1, p.22 - 29, 2010.
- MOULTON, B.; ZAWOROTKO, M.J. From molecules to crystal engineering: supramolecular isomerism and polymorphism in network solids. **Chem. Rev.**, v.101, n.33, p.1629-58, 2001.
- NUNN, T.; WILLIAMS, J. Formulation of medicines for children. **Brit. J. Clin. Pharmacol.**, v.59, n.6, p.674-6, 2005.
- OLIVEIRA, E.F.S. et al. Dissolution test optimization for meloxicam in the tablet pharmaceutical form. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v.45, n.1, 2009.
- OVERGAARD, J.; HIBBS, D.E. The experimental electron density in polymorphs A and B of the antiulcer drug famotidine. **Acta Crystallogr. A**, v.60, n. 5, p. 480-7, 2004.
- PUROHIT, R.; VENUGOPALAN, P. Polymorphism: An Overview. **Reson.**, v.14, n.9, p.882-93, 2009.
- ROUX, M.V.; DÁVALOS, J.Z.; JIMÉNEZ P. Effect of pressure on the polymorphic forms of famotidine. **Thermochim. Acta**, v.394, n.1-2, p.19-24, 2002.
- ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; QUINN, M.E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6. ed. London, UK: Pharmaceutical Press e Washington, DC: American Pharmacists Association, 2009.
- SANTOS O.M.M. et al. Polymorphism: an evaluation of the potential risk to the quality of drug products from the Farmácia Popular Rede Própria. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v.50, n.1, p. 1-24, 2014.
- SEEDHER, N.; BHATIA, S. Solubility enhancement of Cox-2 inhibitors using various solvent systems. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v.4, n.3, p.E33, 2003.
- SNIDER, D.A.; ADDICKS, W.; OWENS, W. Polymorphism in generic drug product development. **Adv. Drug Deliver. Rev.**, v.56, n.3, p.391-5, 2004.
- UNITED States Pharmacopeia - National Formulary (USP34- NF29). 34ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, v.2 e 3, 2011.
- VAN EUPEN, J.TH.H. et al. The solubility behaviour and thermodynamic relations of the three forms of Venlafaxine free base. **Int. J. Pharm.**, v.368, p.146-153, 2009.

## APÊNDICE A – INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES PARA A FAMOTIDINA

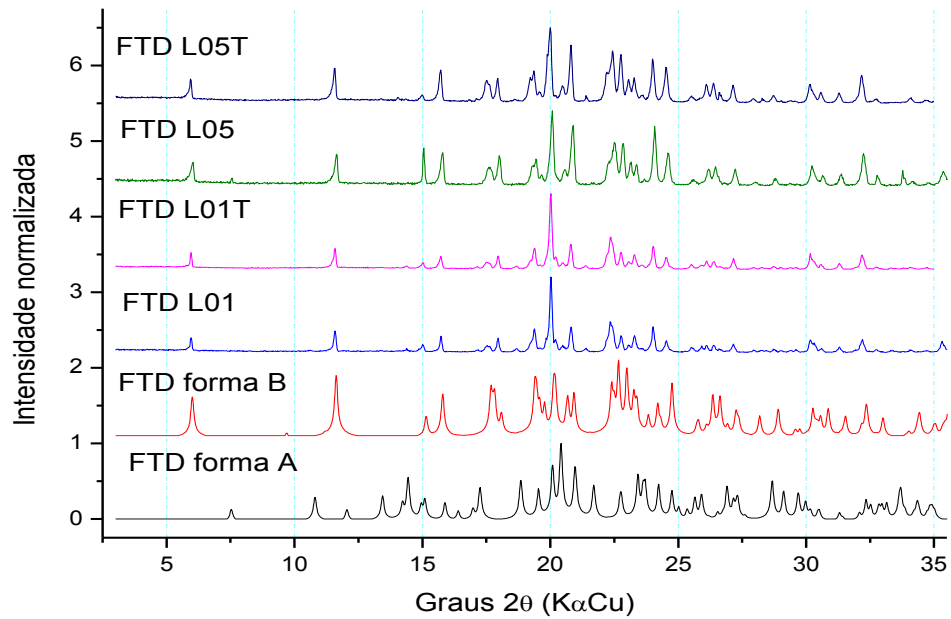


Figura A1 - Difratogramas dos polimorfos de famotidina para caracterização cristalina dos lotes tamisados FTD L01T e L05T.

Fonte: da autora.

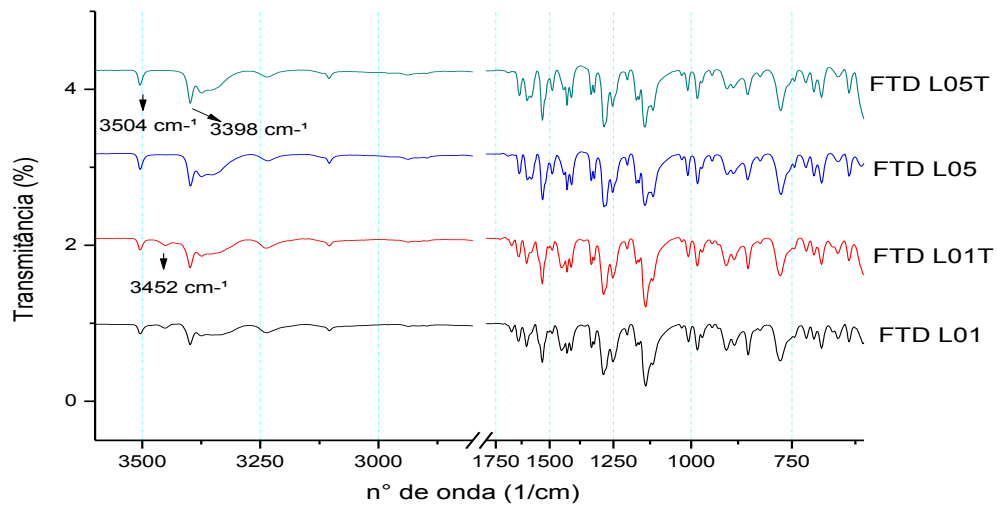


Figura A2 - Espectros IV-ATR dos lotes tamisados FTD L01T e FTD L05T de famotidina.

Fonte: da autora.

## APÊNDICE B - INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES PARA O MELOXICAM

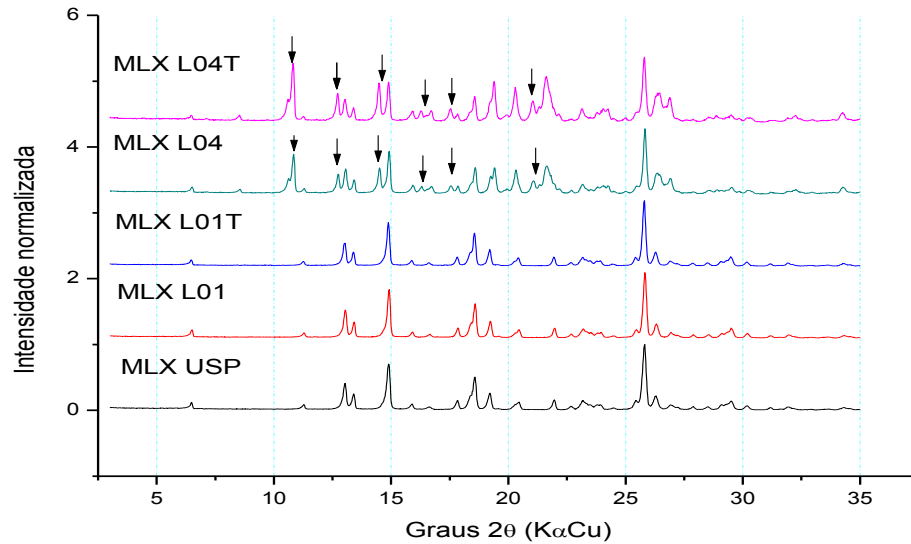


Figura B1 - Comparação dos difratogramas experimentais dos IFAs MLX L01 (polimorfo I) e L04 (polimorfos I e III) antes e após uniformizar o tamanho de partícula pelo processo de tamisação (T) em relação à SQR USP (polimorfo I). As setas indicam os picos de difração correspondentes ao polimorfo III de meloxicam.

Fonte: da autora.

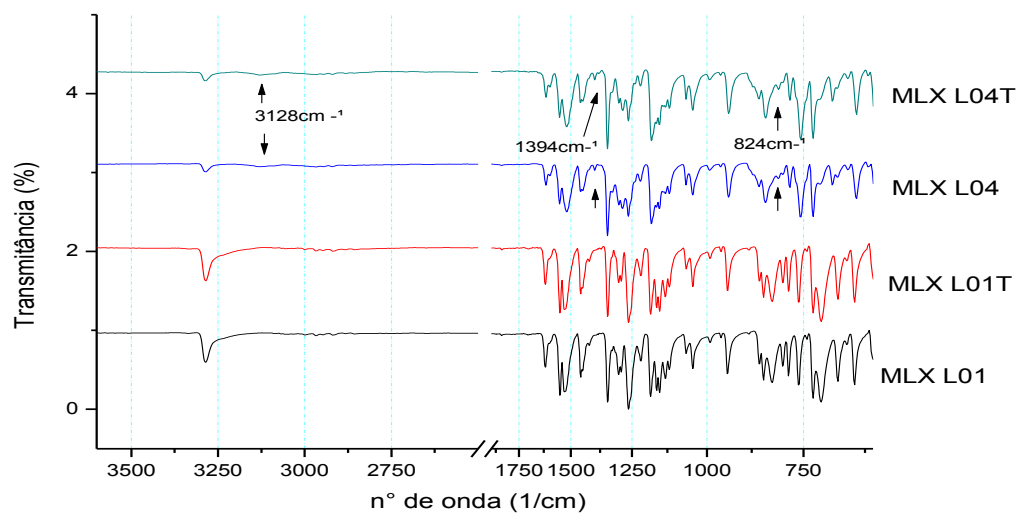


Figura B2 - Espectros IV-ATR para a identificação polimórfica dos IFAs MLX L01 e IFA MLX L04 tamisados (T). As setas indicam os modos vibracionais característicos para o polimorfo III de meloxicam.

Fonte: da autora.

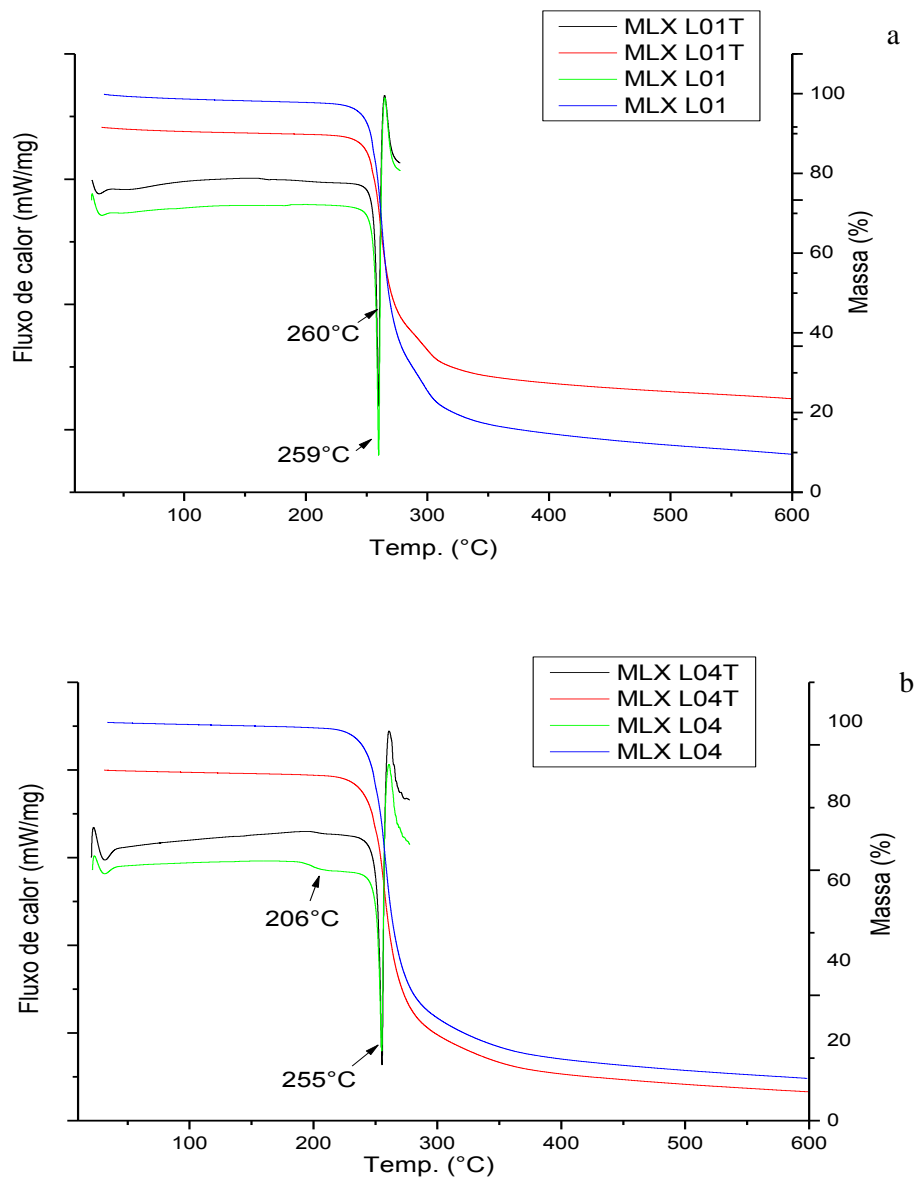


Figura B3 - Comparação térmica por DSC e TG dos IFAs a - MLX L01 e b - MLX L04 no processo de tamisação (T). A fusão em 260°C é característica do polimorfo I e a fusão em 255°C é característica do polimorfo III de meloxicam.

Fonte: da autora.

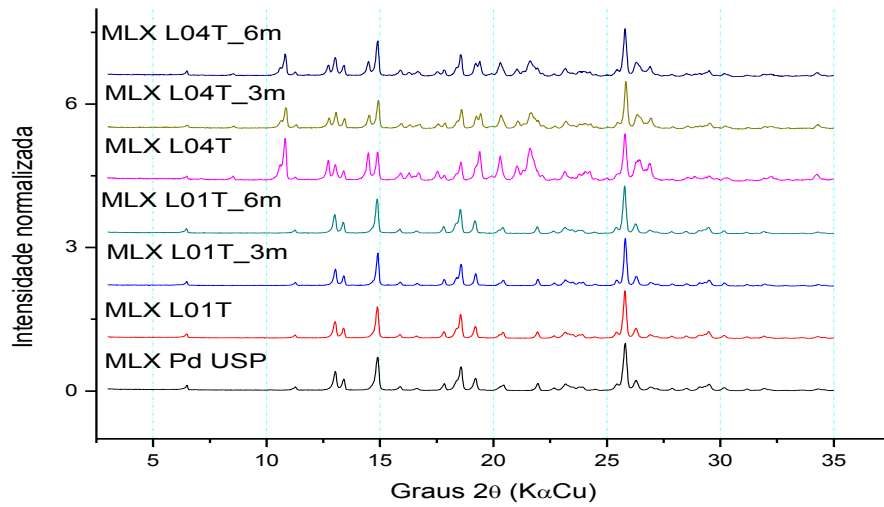


Figura B4 - Caracterização por DRXP dos IFAs de meloxicam MLX L01 e L04 tamisados após o acondicionamento em câmara climática à 40°C e UR de 75%.

Fonte: da autora.

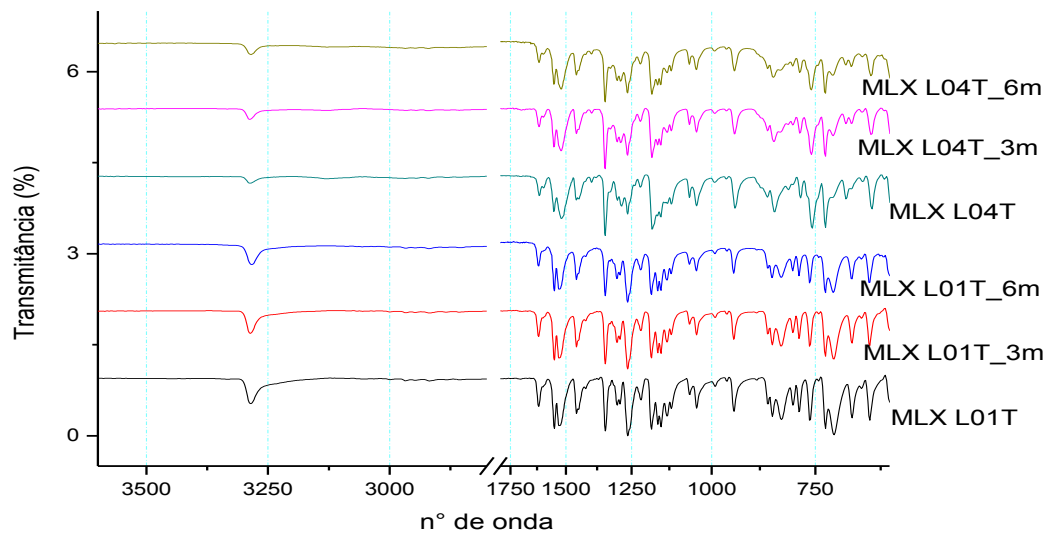


Figura B5 - Comparação dos espectros IV-ATR dos IFAs L01 e L04 de meloxicam tamisados após o estudo de estabilidade polimórfica.

Fonte: da autora.

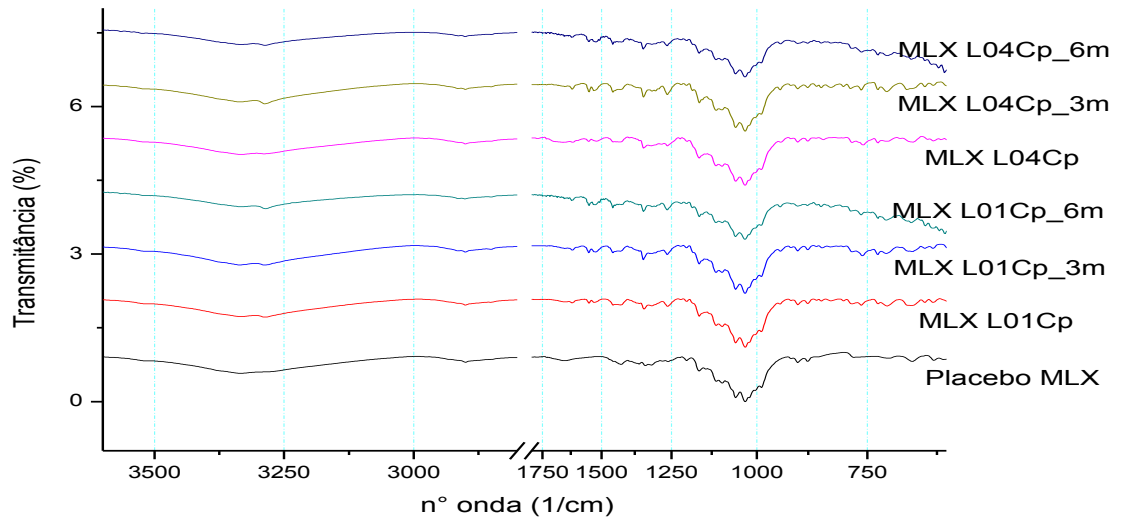
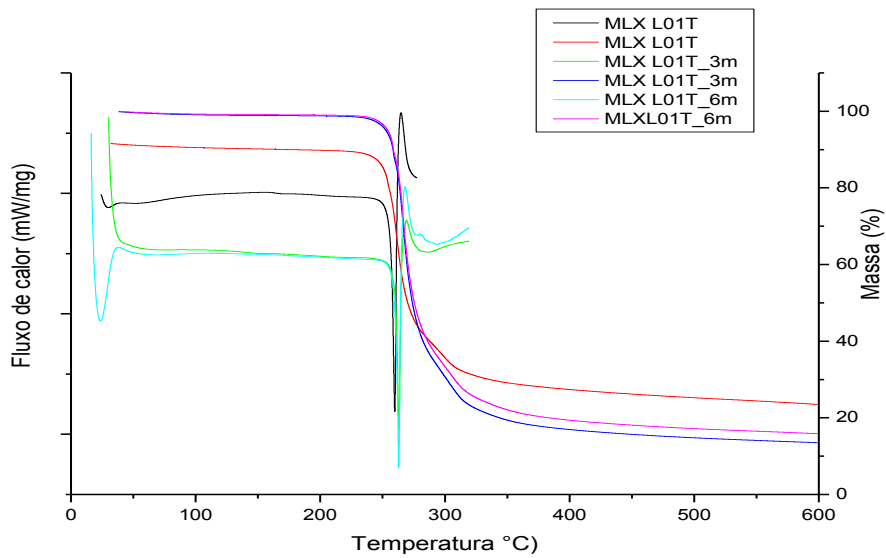
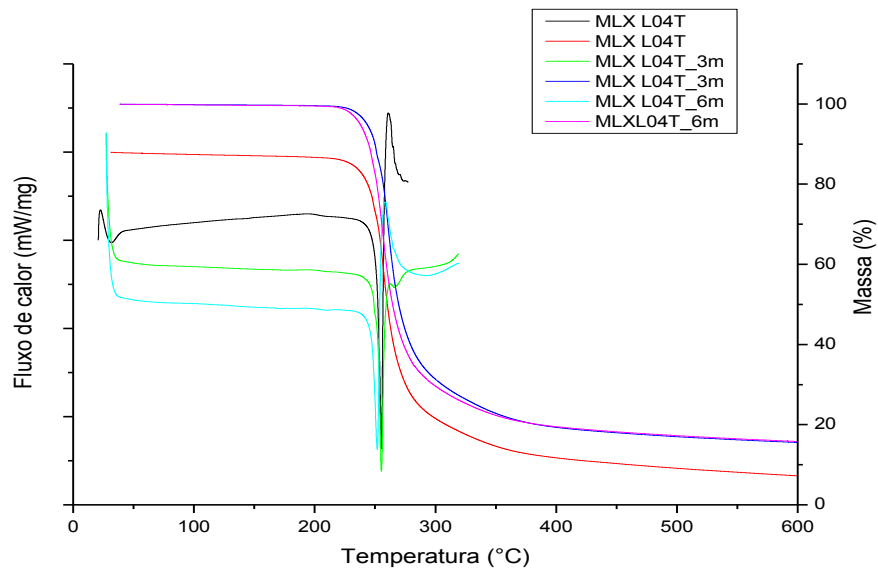


Figura B6 - Espectros IV-ATR dos comprimidos formulados de MLX L01 e L04 após três e seis meses sob estudo de estabilidade polimórfica em câmara climática.

Fonte: da autora.





b

Figura B7 - Análise térmica por DSC e TG dos IFAs de meloxicam a – MLX L01 e b – MLX L04 tamisados (T) após três e seis meses de acondicionamento em câmara climática sob condições controladas. Fonte: da autora.

## ANEXO I – APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS

### OCCURRENCE OF POLYMORPHISM IN MELOXICAM RAW MATERIALS

JACON, J. T. (1); SANTOS O. M. M. (1,2); BONFILIO R. (3); DORIGUETTO A. C. (1,2); ARAÚJO M. B. (1)

(1) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alfenas, Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, CEP 37130-000, Alfenas-MG, Brazil; (2) Instituto de Química, Universidade Federal de Alfenas, Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, CEP 37130-000, Alfenas-MG, Brazil; (3) Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Universitário de Sinop, Av. Alexandre Ferronato, 1200, Reserva 35, Setor Industrial, CEP 78557-267, Sinop- MT, Brazil. [jennifer\\_jacon@yahoo.com.br](mailto:jennifer_jacon@yahoo.com.br)

**Keywords:** polymorphism; meloxicam; characterization; powder X-ray diffraction; infrared spectrophotometry, differential scanning calorimetry.

**Introduction:** Polymorphism occurs when a solid compound presents itself in two or more crystal forms. Polymorphs are compounds with the same chemical composition, whose molecules are arranged in, at least, two different ways in the crystalline state. Many physicochemical properties can vary as a consequence of the polymorphic form mainly the solubility and hence the bioavailability of pharmaceutical products. Meloxicam, a nonsteroidal anti-inflammatory and analgesic drug (NSAID), is an enolic acid oxamic derivative. It is frequently used to treat rheumatoid arthritis, osteoarthritis and other joint diseases. Five polymorphs are known, namely, forms I, II, III, IV and V. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the occurrence of meloxicam polymorphs in five raw materials acquired from different suppliers. The reference standard (USP) was also analyzed. **Results:** All samples were characterized by powder X-ray diffraction (PXRD), infrared spectrophotometry (IR-ATR) and differential scanning calorimetry (DSC). After powder diffraction pattern analysis was possible to identify Form I in four samples of raw materials and in the reference standard (USP). As early as one of the raw materials was identified by the presence of the mixture of Forms I and III. The DSC and IR-ATR techniques also helped to confirm the results obtained by PXRD, showing differences between Form I and the mixture of Forms I and III. Because there is no official pharmacopoeic methodology for analysis and control of meloxicam polymorphs, we propose the methods mentioned above as a tool for quality control of meloxicam raw materials in order to avoid risks to patients. **Financial support:** CAPES; FAPEMIG.



THE BRAZILIAN YEAR OF SCIENCE: INTEGRATING PHARMACEUTICAL AREAS

This is to certify that the work OCCURRENCE OF POLYMORPHISM IN MELOXICAM RAW MATERIALS, authors: Jacon, JT; Santos, OMM; Bonfilio, R; Doriguetto, AC; Araújo, MB received an honorable mention award at the 9th International Congress of Pharmaceutical Sciences – CIFARP, held on November 20-23, 2013, in Ribeirão Preto, SP, Brazil.

Ribeirão Preto, Brazil, November 23<sup>th</sup>, 2013

PROMOTION



  
Dr. Leonardo Régis Leira Pereira  
Organizing Committee

  
Prof. Dr. Sérgio de Albuquerque  
Dean of FCFRP-USP

**Poster Presentation****MS107.P01***Occurrence of polymorphism in famotidine raw materials*M. Ângelo<sup>1</sup>, J. Jacon<sup>1</sup>, O. Santos<sup>1</sup>, E. Cazedey<sup>2</sup>, R. Bonfilio<sup>3</sup>, A. Doriguetto<sup>1</sup>, M. Benjamim de Araújo<sup>1</sup><sup>1</sup>Federal University of Alfenas, Alfenas, Brazil, <sup>2</sup>Federal University of Bahia, Salvador, Brazil, <sup>3</sup>Federal University of Mato Grosso, Sinop, Brazil

Polymorphs are compounds with the same chemical composition, however the molecules are arranged in at least two different ways in the solid state. Famotidine is a histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist inhibitor of gastric secretion and widely used in gastric and duodenal ulcer disease. Two polymorphs are described for famotidine, A and B. The polymorph A is the most thermodynamically stable form and polymorph B is the kinetically favored form being marketed because it presents greater pharmacological activity. The aim of this study was to evaluate the occurrence of famotidine polymorphs in five raw materials acquired from different suppliers. The reference standard (USP) was also analyzed. All samples were characterized by powder X-ray diffraction (PXRD), infrared spectrophotometry (IR-ATR) and differential scanning calorimetry (DSC). PXRD analysis enables us to identify form B in five raw material samples and in the reference standard (USP). However, one of the raw materials additionally shows the presence of polymorphic form A. The DSC and IR-ATR techniques were essential to identify the polymorphic forms of famotidine confirming the results obtained by PXRD. Since the presence of polymorphs can compromise the effectiveness and safety of medicines and there is no official methodology of analysis and control of polymorphism in famotidine raw materials, the polymorphic contamination found in this study are being further analyzed and their physicochemical properties are being evaluated.

[1] J.K. Haleblan, W.J. McCrone, *Pharm. Sci.*, 1969, 58, 911–929., [2] S-Y. Lin, W-T. Cheng, S-L. Wang, *Int. J. Pharm.*, 2006, 318, 86–91., [3] O. M. M. Santos, M. E. D. Reis, J. T. Jacon, *et al.*, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014. Article accepted.

**Keywords:** polymorphism, famotidine, characterization

## Polymorphism: an evaluation of the potential risk to the quality of drug products from the Farmácia Popular Rede Própria

Olimpia Maria Martins Santos<sup>1,2</sup>, Maria Esther Dias Reis<sup>2</sup>, Jennifer Tavares Jacon<sup>2</sup>, Mônica Esselin de Sousa Lino<sup>2</sup>, Juliana Savioli Simões<sup>2</sup>, Antonio Carlos Doriguetto<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Chemistry, Federal University of Alfenas, Alfenas, MG, Brazil; <sup>2</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Alfenas, Alfenas, MG, Brazil

Polymorphism in solids is a common phenomenon in drugs, which can lead to compromised quality due to changes in their physicochemical properties, particularly solubility, and, therefore, reduce bioavailability. Herein, a bibliographic survey was performed based on key issues and studies related to polymorphism in active pharmaceutical ingredient (APIs) present in medications from the Farmácia Popular Rede Própria. Polymorphism must be controlled to prevent possible ineffective therapy and/or improper dosage. Few mandatory tests for the identification and control of polymorphism in medications are currently available, which can result in serious public health concerns.

**Uniterms:** Polymorphism. Medicines/quality control. Medicines/solubility. Medicines/bioavailability.

O polimorfismo em sólidos é um fenômeno frequente em fármacos e pode levar a problemas na qualidade dos medicamentos por alterar suas propriedades físico-químicas, em especial a solubilidade e, conseqüentemente, a biodisponibilidade. Nesse trabalho realizou-se levantamento bibliográfico sobre os principais estudos e problemas relacionados ao polimorfismo em fármacos presentes nos medicamentos disponibilizados pela Farmácia Popular do Brasil. O polimorfismo deve ser controlado a fim de evitar possível ineficácia terapêutica e/ou dosagem inapropriada dos medicamentos. Destacamos que são poucos os ensaios obrigatórios para identificação e controle desse fenômeno em medicamentos, o que pode acarretar grande problema de saúde pública.

**Unitermos:** Polimorfismo. Medicamentos/controle de qualidade. Medicamentos/solubilidade. Medicamentos/biodisponibilidade.

### INTRODUCTION

The Brazilian Governmental Program Farmácia Popular Rede Própria was implemented to ensure access to low-cost medications that are considered essential for health for Brazilian citizens (Brasil, 2003). Some medications are manufactured and distributed through this nationwide chain. The Farmácia Popular Rede Própria is managed by Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). The list of available medications is defined by the Ministry of Health based on epidemiological studies of the Brazilian population (Brasil, 2004). The drugs analyzed herein are all from the Farmácia Popular Rede Própria, which is

hereafter referred to as FPRP.

Drug formulations provided by the FPRP are typically solid, which is consistent with the findings of a survey published in 2010 that revealed that over 80% of all medications are commercialized as tablets (Thayer, 2010). This predominance of solid drug formulations reflects the greater chemical stability of solid state compared with liquid state formulations (Nunn *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2011). Moreover, the development, manufacture, transportation, storage and supply of solid state formulations are simpler and less expensive in comparison to liquid state formulations (Nunn *et al.*, 2005). However, solid state formulations also present challenges, such as polymorphism (Lee *et al.*, 2011). This review focuses on the current knowledge of polymorphism in solid pharmaceuticals and the potential risk to the quality of drug products provided by the FPRP.

\*Correspondence: A. C. Doriguetto. Instituto de Química, Universidade Federal de Alfenas. Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 – Centro – 37130-000 – Alfenas - MG, Brasil. E-mail: [doriguetto@unifal-mg.edu.br](mailto:doriguetto@unifal-mg.edu.br)