

Mebendazol: estudo de polimorfismo em sólidos farmacêuticos

Simone V. Pereira* (IC)¹, Péerson P. Neves (PQ)¹, Márcia P. Veloso (PQ)², Javier Ellena (PQ)³, Antonio C. Doriguetto (PQ)¹

¹Laboratório de Cristalografia, Departamento de Ciências Exatas – UNIFAL-MG, ² LABFARMACO, Rua Gabriel Monteiro da Silva, 714, CEP 37130-000, Alfenas, MG; ³ Instituto de Física de São Carlos - USP, Cx. P. 369, CEP 13560-970, São Carlos, SP. E-mail: svieirapereira@uol.com.br.

Palavras Chave: *polimorfismo, difração de raios X*

Introdução

Muitos fármacos exibem polimorfismo, o que significa a substância ativa poder cristalizar-se em duas ou mais fases cristalinas distintas. Portanto, diferentes formas cristalinas (polimorfos) de um fármaco podem apresentar propriedades físicas e químicas distintas, podendo assim afetar a estabilidade e a biodisponibilidade do mesmo, comprometendo a segurança, a qualidade e a eficácia de um medicamento¹. Esse sério problema, cada vez mais relatado, representa um sério risco à saúde humana e urge por uma regulamentação por parte da ANVISA. O método mais indicado para dar suporte à existência de polimorfismo é a difração de raios X (DRX). Assim, o objetivo desse trabalho é estudar o problema do polimorfismo no mebendazol (MBZ), identificando suas diferentes formas cristalinas em matérias-primas e medicamentos e mostrar a importância do uso da DRX por pó como ferramenta de caracterização e controle de qualidade de sólidos farmacêuticos. Para o MBZ são relatadas três formas polimórficas: A (mais estável, porém praticamente ineficaz), B (tóxica) e C (farmaceuticamente favorável)². A possibilidade de se fabricar o MBZ em uma forma cristalina inadequada e o fato de fármacos sempre tenderem à sua forma mais estável, tanto durante o processo de fabricação quanto o de estocagem, torna o MBZ objeto de vários estudos de polimorfismo.

Resultados e Discussão

Nesse trabalho foram estudadas amostras de um medicamento de referência da ANVISA (Pantelmin), duas matérias primas (M6 e M7) e três medicamentos genéricos de fornecedores distintos. As medidas de DRX foram coletados em um difratômetro da Rigaku Denki, geometria θ - 2θ , anodo rotatório, radiação $K\alpha$ do Cu, 100mA e 50kV, varredura contínua, 2θ de 5 a 35 graus e velocidade de coleta 0,50 graus/min. Os dados de DRX do Pantelmin mostram que a amostra contém uma mistura das formas A e C sendo a última a fase majoritária. Entre os genéricos, os DRX de pó de duas amostras apresentaram apenas a forma A e a terceira amostra apresentou picos de Bragg da forma B. A figura 1 mostra que M6 contém reflexões

intensas das formas A e C e também picos característicos da forma B. Já a M7 apresentou reflexões referentes apenas à forma A, o que corrobora com os resultados da análise térmica, onde a curva de DSC dessa amostra mostrou somente eventos térmicos referentes à forma A.

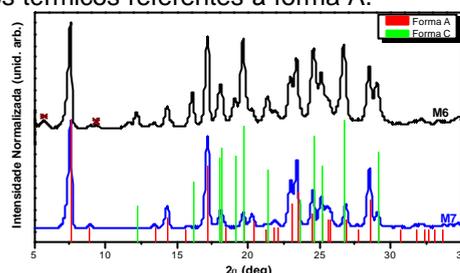


Figura 1. Difratogramas de DRX das amostras M6 e M7 do MBZ. *Picos característico da forma B.

Conclusões

A farmacotécnica aceita erros quantitativos para um fármaco semelhantes àqueles apontados como limite de detecção da DRX por pó para fases minoritárias em misturas (1 a 3%) podendo assim, para o MBZ, esta técnica ser usada no controle da qualidade polimórfica tanto do fármaco quanto do medicamento (referência e genéricos). Isso é de grande importância, pois as amostras analisadas não continham apenas a forma farmacologicamente favorável e o teste para a dissolução descrito na USP 27, não é capaz de distinguir entre as três formas polimórficas do mebendazol. Este fato implica a necessidade das indústrias farmacêuticas atentarem para o problema de modo a evitar a produção de medicamentos ineficazes ou até mesmo tóxicos, caracterizando assim um grande problema de saúde pública.

Agradecimentos

FINEP, FAPEMIG e PIBIC/CNPq

¹Raw, A.; Furness, M.S.; Gillid, S.D.; Adams, R.C.; Frank O. Holcombe, F.O.J.; Yu, L.X. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 56, p. 397, 2004.

² Swanepoel, E.; Liebenberg, W.; Devarakonda, B.; Villiers, M. M. *Developing a discriminating dissolution test for three mebendazole polymorphs base don solubility differences*. *Pharmazie* 58, p. 117-121, 2003.