

UNIVERSIDADE TECNOLOGIA FEDERAL DO PARANÁ
DIRETORIA DE GRADUAÇÃO E EDUCAÇÃO PROFISSIONAL
COORDENAÇÃO DO CURSO DE TECNOLOGIA EM PROCESSOS QUÍMICOS

RAQUEL BAMBERG RHODEN

**CARACTERIZAÇÃO DAS FORMAS POLIMÓRFICAS DA OLANZAPINA E SUA
INFLUÊNCIA NA SOLUBILIDADE**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

TOLEDO
2018

RAQUEL BAMBERG RHODEN

**CARACTERIZAÇÃO DAS FORMAS POLIMÓRFICAS DA OLANZAPINA E SUA
INFLUÊNCIA NA SOLUBILIDADE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Coordenação do Curso Superior de Tecnologia em Processos Químicos – COPEQ – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR *Campus* Toledo, como requisito para obtenção do título de Técnico em Processos Químicos.

Orientação: Prof^ª. Dr^ª. Viviane S Lobo

TOLEDO
2018

**TERMO DE APROVAÇÃO
DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

RAQUEL BAMBERG RHODEN

**CARACTERIZAÇÃO DAS FORMAS POLIMÓRFICAS DA OLANZAPINA E SUA
INFLUÊNCIA NA SOLUBILIDADE**

Trabalho apresentado como forma de avaliação para o Trabalho de Conclusão de Curso do curso de Tecnologia em Processos Químicos da UTFPR, Câmpus Toledo, e aprovado pela banca examinadora abaixo.*

Prof^a Dr^a Viviane S Lobo

Prof Dr Renato Eising

Prof Dr Douglas Dragunski

Toledo
Novembro de 2018

*O Termo de Aprovação assinado encontra-se na Coordenação do Curso

RESUMO

A olanzapina (*olanzapine*, em inglês) (OLZ) é um dos agentes antipsicóticos atípicos mais utilizados no tratamento de pacientes que não respondem ao tratamento neuroléptico clássico. Este medicamento é efetivo no tratamento de sintomas positivos e negativos da esquizofrenia e da desordem bipolar. É quimicamente designada como 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno [2,3-b] [1,5]benzodiazepina tendo fórmula e massa molecular $C_{17}H_{20}N_4S$ e 312,43 g/mol, respectivamente. Este ativo apresenta-se como um pó cristalino amarelo, sendo solúvel em n-propanol, ligeiramente solúvel em acetonitrila, pouco solúvel em metanol e etanol absoluto, e praticamente insolúvel em água. Após uma busca bibliográfica foi encontrado que a OLZ pode cristalizar em pelo menos 60 formas polimórficas incluindo polimorfos, solvatos e hidratos, mais o composto amorfo. Destas estruturas cristalinas, as Formas I e II, são as formas anidras mais comuns e disponíveis comercialmente, sendo a Forma II a termodinamicamente mais estável. No presente estudo três Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) foram caracterizados através da análise de Infravermelho (FT-IR) e difração de raio x (DRX), os resultados demonstraram que estas técnicas são eficazes para a identificação do composto. O método de quantificação foi por cromatografia líquida de ultra eficiência (UPLC), a avaliação da solubilidade foi realizada pela técnica do *shake-flask*. Os resultados demonstram que a diferença na solubilidade dos IFAs foi verificada apenas meio Tampão Fosfato de Potássio (TFP) pH 6,8 e que a solubilidade da forma polimórfica II nesse meio é diminuída cerca de 3 vezes quando comparado a forma I.

Palavras-chave: Olanzapina, polimorfismo, solubilidade.

ABSTRACT

Olanzapine (OLZ) is one of the most commonly used atypical antipsychotic agents in the treatment of patients who do not respond to classical neuroleptic treatment. This medication is effective in treating both positive and negative symptoms of schizophrenia and bipolar disorder. It is chemically referred to as 2-methyl-4- (4-methyl-1-piperazinyl) -10H-thieno [2,3- b] [1,5] benzodiazepine having the formula and molecular weight C₁₇H₂₀N₄S and 312.43 g / mol, respectively. This active is a yellow crystalline powder, soluble in n-propanol, slightly soluble in acetonitrile, sparingly soluble in methanol and absolute ethanol, and practically insoluble in water. After a literature search it has been found that olanzapine can crystallize in at least 60 polymorphic forms including polymorphs, solvates and hydrates, plus the amorphous compound. Of these crystalline structures, Forms I and II are the most common and commercially available anhydrous forms, with Form II being thermodynamically more stable. In the present study three Active Pharmaceutical Inputs (IFAs) were characterized by the analysis of Infrared (FT-IR) and X-ray diffraction (XRD), the results demonstrated that these techniques are effective for the identification of the compound. The method of quantification was by ultra-high performance liquid chromatography (UPLC), the solubility evaluation was performed by the shake-flask technique. The results demonstrate that the difference in solubility of the IFAs was verified only Potassium Phosphate Buffer (TFP) pH 6.8 and that the solubility of the polymorphic form II in this medium is decreased about 3 times when compared to form I.

Keywords: Olanzapine, polymorphism, solubility.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura da Olanzapina.....	19
Figura 2: Espectro de FT-IR do padrão SQR de OLZ.....	24
Figura 3: Espectro comparativo do padrão SQR com a forma polimórfica I.....	25
Figura 4: Espectro comparativo do padrão SQR com a forma polimórfica II.....	25
Figura 5: Difratoograma das formas polimórficas I e II de olanzapina. “*” mostram os picos característicos da forma I e “v” da forma II.....	26
Figura 6: Difratoograma para OLZ I (a) e OLZ II (b).....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Termos descritivos de solubilidade e seus significados.....	16
Tabela 2: Solubilidade da OLZ realizada pela técnica do <i>shake-flask</i>	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DRX – Difração de Raio-X

FDA – *Food and Drug Administration*

FT-IR – Identificação por espectroscopia de infravermelho

IFAs – Insumos farmacêuticos ativos

OLZ - Olanzapina

OLZ I – Forma polimórfica I da olanzapina

OLZ II – Forma polimórfica II da olanzapina

pH – potencial hidrogeniônico

PVDF – Polivinilideno

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

SCB – Sistema de Classificação Biofarmacêutica

SQR – Substância Química de Referência

TAS – Tampão acetato de sódio

TFP – Tampão fosfato de potássio

UPLC – Cromatografia líquida de ultra eficiência

USP – The United States Pharmacopeia

WHO - World Health Organization

SUMÁRIO

RESUMO	4
ABSTRACT	5
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	6
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	8
1 INTRODUÇÃO	10
1.1 OBJETIVOS.....	12
1.1.1 Objetivo Geral	12
1.1.2 Objetivos Específicos	12
1.2 JUSTIFICATIVA	13
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1 POLIMORFISMO	14
2.2 CARACTERIZAÇÃO DE POLIMORFOS	15
2.3 OLANZAPINA	18
3 METODOLOGIAS	20
3.1 AMOSTRA E REAGENTES.....	20
3.2 CARACTERIZAÇÃO DOS IFAs.....	20
3.2.1 Identificação por espectroscopia de infravermelho (FT-IR)	20
3.2.2 Caracterização por difração de Raio X (DRX).....	20
3.2.3 Determinação da solubilidade dos IFAs.....	21
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5 CONCLUSÕES	31
6 REFERENCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

A saúde mental é definida como um estado de bem-estar no qual o indivíduo é consciente de suas próprias capacidades. Capacidades estas que lhe permite enfrentar as tensões normais da vida, trabalhar de forma produtiva e frutífera e é capaz de fazer uma contribuição em sua comunidade (OPAS, 2014).

A esquizofrenia, segundo a Organização Mundial da Saúde (2018), é um transtorno mental grave, caracterizado por profundas rupturas no pensamento, afetando a linguagem, a percepção e o senso de si. Pode ser caracterizada por sintomas positivos, como delírios e alucinações, e negativos, como embotamento afetivo, retraimento emocional e pensamento estereotipado (BRESSANA e PILOWSKY, 2003; TESTA, 2014).

Dentre as psicoses existentes, a esquizofrenia recebe significativa atenção dos pesquisadores, pois geralmente os indivíduos diagnosticados com esse transtorno estão no auge do seu potencial produtivo e o curso da doença é crônico e debilitante. Ela representa um dos maiores desafios da medicina pois sua fisiopatologia ainda não está bem definida e as medicações existentes não satisfazem completamente aos anseios terapêuticos (BRESSANA e PILOWSKI, 2003; FREITAS, 2012; TESTA, 2014).

A OLZ faz parte do grupo de drogas nominadas de atípicas ou de segunda geração, cuja principal característica é promover a ação antipsicótica com um maior espectro de ação, apresentando maiores índices de eficácia, melhora cognitiva dos pacientes, e menor incidência dos efeitos extrapiramidais, tais como ganho de peso, sonolência e/ou sedação (LEUCHT *et al.*, 2009; MOITA, MOURA e RÊGO, 2010; TESTA, 2014).

Este fármaco pertence à classe das tienobenzodiazepinas, obtida a partir de modificações na estrutura química da clozapina, trazendo como vantagem a ausência de efeitos hematológicos (PERES FILHO *et al.*, 2010; FREITAS, 2012).

O desenvolvimento de novas formas farmacêuticas contendo o fármaco OLZ, é de suma importância, pois formulações de produtos genéricos são terapêuticamente intercambiáveis com produtos de referência, por possuírem equivalência terapêutica garantida pelo teste de bioequivalência. Os medicamentos genéricos tiveram um crescimento nos últimos anos devido a sua eficácia e ao número aumentado da variedade de fármacos que estão disponíveis em formulações de genéricos, a OLZ por ser uma alternativa hematologicamente mais segura ao tratamento da esquizofrenia, entrou no mercado brasileiro em 1999, comercializada com a marca Zyprexa®, do Laboratório Eli Lilly Co, considerado este o medicamento referência para

a produção dos genéricos de OLZ (MOITA, MOURA e RÊGO, 2010; PERES FILHO *et al.*, 2010; TESTA, 2014).

O desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas depende muito das propriedades físico-químicas do princípio ativo e dos excipientes. As propriedades físicas estão intimamente ligadas às especificações do produto final, como pureza, uniformidade, dissolução, estabilidade, aspecto e dureza. Elas estão frequentemente no centro dos problemas de fabricação que podem emergir inesperadamente durante o ciclo de vida do produto. A OLZ é um fármaco que apresenta complicações no processo de fabricação devido a sua habilidade de formar polimorfos, dentre eles formas hidratadas, anidras e solvatadas. A influência do polimorfismo na biodisponibilidade é considerada a mais importante consequência do fenômeno na área farmacêutica e ocorre quando existe dependência entre a velocidade de dissolução *in vivo* e a velocidade de absorção. Assim, a determinação de condições ótimas e controladas para obter formas farmacêuticas sólidas de propriedades conhecidas desse fármaco é importante para a indústria farmacêutica (MOURA, 2009; PERES FILHO *et al.*, 2010; ARAUJO, 2012; CAVALLARI, 2013).

Sendo assim, o polimorfismo é uma das propriedades que tem sido foco das agências regulatórias, uma vez que esta é a habilidade de um composto se cristalizar em mais de uma forma. Se polimorfos diferentes são descobertos, as propriedades físicas e físico-químicas das formas diferentes devem ser investigadas, a fim de garantir a qualidade do fármaco (PERES FILHO *et al.*, 2010; ARAUJO, 2012).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Realizar a caracterização e o estudo da solubilidade dinâmica, em meios farmacopeicos e biorrelevantes, das formas polimórficas I e II da OLZ.

1.1.2 Objetivos Específicos

Caracterizar as formas polimórficas I (OLZ I) e II (OLZ II) da OLZ;

Realizar o estudo de solubilidade das formas da OLZ I e OLZ II em diferentes solventes, através do método *Shake-flask*.

Quantificar as amostras de OLZ por meio de cromatografia líquida de ultra eficiência (UPLC);

Comparar os resultados obtidos com metodologias aplicadas na literatura.

1.2 JUSTIFICATIVA

A OLZ é o antipsicótico atípico mais bem estudado no tratamento de doenças psíquicas, tendo sido, inclusive, aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA), assim como pelo Ministério da Saúde, no Brasil. Este fármaco apresenta um nível de efeitos colaterais bem menor que os antipsicóticos tradicionais, contribuindo para uma melhor qualidade de vida, sendo cada vez mais utilizada para o tratamento da esquizofrenia (LACERDA, 2002).

A OLZ é uma molécula com um certo grau de complexidade estrutural, pois existe em várias formas no estado sólido, seja ela nas formas puras, hidratadas ou solvatadas. Devido a essa grande variedade de formas a definição do seu estado sólido, os tratamentos físicos e processos tecnológicos sofridos pela droga, esta pode ter diversas diferenças no seu desempenho em termos de taxa de dissolução e absorção, e atividade terapêutica. (CAVALLARI, SANTOS e FINI, 2013).

Por ter como característica baixa solubilidade e alta permeabilidade se fez necessário um estudo das características físico-químicas do fármaco, como solubilidade, influência do tamanho da partícula e dissolução aparente do ativo, para acompanhar o comportamento das formas polimórficas da OLZ (TESTA, 2014).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 POLIMORFISMO

Os materiais no estado sólido podem apresentar-se como cristalinos ou amorfos. Os cristais são definidos pela repetição regular e periódica de unidades estruturais moleculares idênticas, denominadas celas unitárias, em três dimensões no espaço (PERES FILHO *et al.*, 2010; DE ARAUJO *et al.*, 2012; TESTA, 2014).

O conceito de polimorfismo foi introduzido por Klaproth, em 1788, que foi o primeiro a identificar formas diferentes do carbonato de cálcio: a calcita e a aragonita (CAPUCHO, MASTROIANNI e CUFFINI, 2008).

O polimorfismo é definido como a habilidade de uma substância existir no estado sólido no mínimo, em duas estruturas cristalinas diferentes, entendendo como estrutura cristalina o arranjo molecular interno da matéria, o qual é regular no espaço tridimensional, incluindo solvatos, hidratos, sais e co-cristais (CAPUCHO, MASTROIANNI e CUFFINI, 2008; DE ARAUJO *et al.*, 2012; CAVALLARI, 2013).

O pseudopolimorfismo, por outro lado, é o termo utilizado para as formas cristalinas de uma das moléculas que apresentam, em sua estrutura cristalina, outro tipo de molécula, como água (hidratos) ou solventes (solvatos) (CAPUCHO, MASTROIANNI e CUFFINI, 2008).

Do ponto de vista da termodinâmica, quanto maior a energia contida na forma polimórfica mais instável ela será e maior a tendência em perder energia para migrar para seu estágio mais estável. As diferenças entre os polimorfos podem resultar em comportamentos físicos e químicos diferentes. Essas diferenças nas propriedades podem afetar o ponto de fusão, solubilidade, taxa de dissolução, a higroscopicidade, o formato da partícula, a densidade e fluidez, o que pode afetar o processamento do IFAs durante a produção do medicamento, dependendo da formulação e do processo produtivo (DE ARAUJO *et al.*, 2012; CAVALLARI, 2013; TESTA, 2014).

Existem estruturas cristalinas denominadas solvatos, que consistem em adutos sólidos contendo moléculas de solvente dentro de sua rede cristalina. Quando este solvente é a água, estes cristais são chamados de hidratos. No caso de o aduto conter um segundo cristal dentro de sua estrutura cristalina, estes complexos moleculares passam a ser chamados de co-cristais (TESTA, 2014).

Em cristais hidratados, a combinação das forças intermoleculares (ligações de hidrogênio) com as células cristalinas, podem produzir interações de partículas de água-sólido muito fortes. Um cristal hidratado é tipicamente a forma mais estável de um fármaco em um meio aquoso, apresentando, como consequência, menores taxas de solubilidade e dissolução do que sua contraparte anidra (CAVALLARI, 2013).

O polimorfo, hidrato ou solvato de um fármaco pode ser ativo terapeuticamente e outro ser menos ativo, inativo ou, até mesmo, tóxico. Geralmente a forma termodinamicamente mais estável é a escolhida durante o processo de desenvolvimento, devido ao seu menor potencial de conversão em outra e maior estabilidade química. Porém em alguns casos, as formas metaestáveis podem ser escolhidas por diferentes razões, como no intuito de aumentar a biodisponibilidade. Nestes casos, as transformações devem ser monitoradas (CAVALLARI, SANTOS e FINI, 2013; TESTA, 2014).

Consequentemente, o controle da forma sólida durante o desenvolvimento do produto é de grande importância. A preparação e a conservação confiável da forma desejada do fármaco devem ser demonstradas e isso tem sido cada vez mais exigido pelas agências regulatórias. Essa situação é ainda mais crítica para fármacos da Classe II do sistema de classificação biofarmacêutico que tem a dissolução como fator limitante para a absorção e biodisponibilidade do fármaco (BERNSTEIN, 2002; PERES FILHO, 2010).

A diversidade de formas cristalinas é ocasionada pelos diferentes processos de cristalização e eventos que ocorrem durante a produção de um medicamento.

Aproximadamente um terço de todos os compostos usados no fabrico de medicamentos são capazes de hidratar. As células dos cristais em que a água faz parte de uma unidade podem apresentar propriedades completamente novas. (CAVALLARI, 2013).

A possível alteração na biodisponibilidade de um medicamento é considerada a consequência do polimorfismo mais preocupante para a indústria farmacêutica e órgãos regulatórios. Essa propriedade está diretamente relacionada com a absorção do fármaco, e é importante para determinar se uma concentração terapeuticamente eficaz do princípio ativo alcançará o seu sítio de ação e desencadeará a atividade farmacológica esperada (CARINI, 2007).

Para fármacos muito solúveis em água, a biodisponibilidade não é limitada pela dissolução da forma cristalina, mas dificilmente o polimorfismo afetaria esse parâmetro. Porém para fármacos com baixa solubilidade aquosa, a forma polimórfica deve ser controlada para se ter certeza de que a biodisponibilidade é a mesma a cada lote de produto fabricado (CARINI, 2007).

2.2 CARACTERIZAÇÃO DE POLIMORFOS

A possibilidade de um fármaco cristalizar-se em diferentes estruturas leva à necessidade de uma criteriosa avaliação dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e produtos acabados pela indústria farmacêutica, avaliação esta que envolve um conjunto de técnicas de caracterização que geram dados capazes de confirmar a presença de diferentes formas cristalinas.

Para realizar a identificação e caracterização de polimorfos podem ser utilizados métodos cristalográficos, espectroscópicos, térmicos e microscópicos. Atualmente têm-se empregado técnicas combinadas que permitem uma abordagem multidisciplinar em uma única análise.

2.2.1 Solubilidade

A solubilidade é um dos parâmetros mais importantes para alcançar a concentração desejada do fármaco na circulação sistêmica, para se obter uma resposta farmacológica. Pode ser definida como a quantidade máxima de soluto que se pode dissolver numa determinada quantidade de solvente ou de solução a uma determinada temperatura, ou seja, é a quantidade de uma substância que foi dissolvida quando for atingido o equilíbrio entre a solução e o excesso (substância não dissolvida) a uma dada temperatura e pressão (ALMEIDA, 2009; PARAISO, 2012).

Os estudos de solubilidade na fase de pré-formulação incidem sobre sistemas fármaco-solvente que podem ser utilizados para a administração do fármaco. A determinação do perfil de solubilidade de um fármaco e dos possíveis mecanismos de solubilização é a base para uma nova formulação (PERES FILHO, 2010).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010) a solubilidade de substância pura em dado solvente, a temperatura constante, é parâmetro característico da substância, podendo, pois servir para fins de identificação e avaliação de grau de pureza. As substâncias podem ser classificadas quanto a sua solubilidade, conforme relacionado na **Tabela 1**.

Tabela 1. Termos descritivos de solubilidade e seus significados

Solvente	Termo descritivo
Muito solúvel	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel	De 1 a 10 partes
Solúvel	De 10 a 30 partes
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100 partes
Pouco solúvel	De 100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10 000 partes
Praticamente insolúvel ou insolúvel	Mais de 10 000 partes

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 5^o edição, 2010.

A expressão solvente refere-se à água, a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual e a expressão partes refere-se à dissolução de 1 g de um sólido no número de mililitros do solvente estabelecido no número de partes.

A solubilidade do IFA deve ser avaliada ao longo da faixa de pH fisiológico, a fim de verificar o quanto a variação do pH influencia na cinética de liberação do IFA (MARQUES, VIEIRA e BARROS, 2013). A solubilidade do IFA deve ser determinada a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ na faixa de pH fisiológico -1,0 a 6,8- em pelo menos 3 meios diferentes, como em pH 1,2; 4,5 e 6,8 (ANVISA, 2010a).

Um IFA será considerado altamente solúvel se sua maior dose administrada oralmente de uma só vez, como uma formulação de liberação imediata, solubiliza-se completamente em até 250 mL de cada uma das soluções tampão utilizadas dentro da faixa de pH fisiológico – 1,0 a 6,8- a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (ANVISA, 2018).

Para descrever os principais fatores responsáveis pela absorção de uma substância e identificar a possibilidade de que mudanças na formulação ou no processo de fabricação afetem as características farmacocinéticas do produto e, conseqüentemente, a segurança e eficácia, deve-se classificar o IFA de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (AMIDON *et al.*, 1995; ANVISA, 2018).

O SCB classifica um IFA com base na sua solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal, esta classificação pretende correlacionar a dissolução *in vitro* e a biodisponibilidade *in vivo*, conforme classificação a seguir:

- Classe I: substâncias de alta solubilidade e alta permeabilidade;
- Classe II: substâncias de baixa solubilidade e alta permeabilidade;
- Classe III: substâncias de alta solubilidade e baixa permeabilidade; e
- Classe IV: substâncias de baixa solubilidade e baixa permeabilidade.

Os fármacos da Classe I possuem alta permeabilidade e alta solubilidade (AP-AS). Estes fármacos são rápida e completamente absorvidos, com extensão de absorção maior que 90%. Contudo, a biodisponibilidade sistêmica destes pode ser limitada devido à biotransformação pré-sistêmica.

Os fármacos de Classe II possuem alta permeabilidade e baixa solubilidade (AP-BS), a dissolução no trato gastrointestinal é a etapa limitante para o processo de absorção. A variabilidade na absorção destes fármacos pode ser consequência de diferenças entre formulações ou de variáveis fisiológicas, como variação de pH no TGI, que podem influenciar o processo de cedência dos mesmos a partir da forma farmacêutica.

Os fármacos de Classe III, tem como característica baixa permeabilidade e alta solubilidade (BP-AS), a permeação do fármaco através da membrana intestinal é a etapa limitante no processo de absorção de fármacos pertencentes a esta classe.

E os fármacos de Classe IV possuem baixa permeabilidade e baixa solubilidade (BP-BS), os fármacos desta classe possuem alta variabilidade na velocidade e extensão de absorção. Desse modo, possuem absorção ruim, sendo problemáticos para utilização oral (PARAISO, 2012).

Alguns fatores afetam a solubilidade, como o tamanho da partícula, porque à medida que a partícula vai ficando mais pequena, a relação área de superfície/volume aumenta. A grande área de superfície permite uma grande interação com o solvente.

A temperatura também pode afetar a solubilidade, uma vez que o processo de dissolução absorve energia, a solubilidade aumenta à medida que a aumenta a temperatura. Se o processo de dissolução libera energia, a solubilidade diminui com o aumento da temperatura.

O tamanho molecular influencia na medida que quanto maior for a molécula, ou maior for seu peso molecular, menos solúvel é a substância (ALMEIDA, 2009).

Como os cristais polimórficos podem apresentar variação no ponto de fusão do sólido, logo podem apresentar diferentes solubilidades. O intervalo de diferenças de solubilidade entre diferentes polimorfos é de apenas 2-3 graus devido a diferenças relativamente pequenas na energia livre (ALMEIDA, 2009).

2.3 OLANZAPINA

O desenvolvimento de antipsicóticos representa um dos mais importantes avanços na história da psicofarmacologia e da psiquiatria. Cada vez mais busca-se antipsicóticos que apresentem menos efeitos extrapiramidais e que sejam eficazes no tratamento dos sintomas negativos das doenças psíquicas (MOURA, 2009).

A OLZ está entre os medicamentos mais receitados para o tratamento de esquizofrenia e transtornos de humor, pois diminui tantos os sintomas positivos quanto os negativos e possui baixa incidência de efeitos extrapiramidais (MOURA, 2009). É um antipsicótico da classe dos tienobenzodiazepínicos que possui afinidade pelos sítios de ligação dopaminérgicos, serotoninérgicos, mucarínicos, adrenérgicos e histaminérgicos.

Apresenta-se como um sólido cristalino amarelo e é quimicamente designada como 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (Figura 1), tendo fórmula e massa molecular $C_{17}H_{20}N_4S$ e $312,43 \text{ g mol}^{-1}$, respectivamente, e apresenta a estrutura abaixo (MOURA, 2009; THAKURIA e NANGIA, 2011).

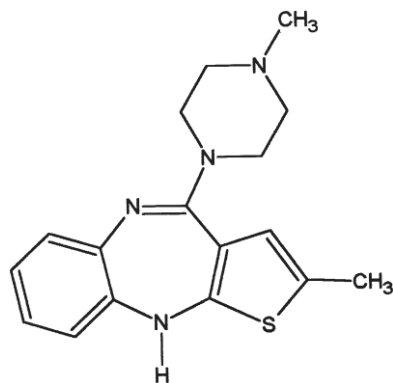


Figura 1: Estrutura da Olanzapina.

A molécula da OLZ consiste de um anel de 1,5 diazepina fundido com um benzeno, de um lado, e com um anel de metiltiofeno no outro; um fragmento adicional de N-metilpiperazina não planar também está presente. A rede cristalina da OLZ é descrita consistindo em dímeros dispostos em colunas que contêm canais que podem ser preenchidos com moléculas visitantes (POLLA *et al.*, 2005).

Apresenta-se como um pó cristalino amarelo, solúvel em n-propanol e clorofórmio, ligeiramente solúvel em acetonitrila, pouco solúvel em metanol e etanol absoluto, e praticamente insolúvel em água (THAKURIA, NANGIA, 2011; USP 40, 2017).

Sabe-se que o composto é uma base fraca que apresenta valores de pKa iguais a 4,69 e 7,37, por isso tem sua solubilidade dependente do pH e se dissolve rapidamente em pH's baixos e tem sua solubilidade diminuída com o aumento do pH (FROTA, 2001).

Todas as fases de cristal da OLZ apresentam um bloco de construção estrutural, que é composto por uma unidade dimérica formada por duas moléculas de OLZ racêmica. As partes racêmicas estão ligadas umas às outras através de ligações de hidrogênios em formas anidras ou pela interação mediada de solvatos e hidratos (CAVALLARI, SANTOS e FINI, 2013).

Os hidratos e solvatos podem ser problemáticos durante o processo de produção e formulação da OLZ, uma vez que na produção pode ocorrer a dessolvatação, originando um material instável, higroscópico e/ou amorfo que deve ser controlado durante o armazenamento, ou tratado adequadamente para recuperar a cristalinidade (CAVALLARI, SANTOS e FINI, 2013).

A dose oral recomendada da OLZ para a esquizofrenia varia de 5 a 10 mg uma vez ao dia, o que é uma pequena quantidade que requer uma pureza bem definida. Além disso a simples cristalização da OLZ pode precipitar formas polimórficas diferentes, onde uma é dominante sobre a outra, e que podem interferir nas respostas terapêuticas do fármaco.

3 METODOLOGIAS

3.1 AMOSTRA E REAGENTES

O IFAs utilizados para o estudo foram doados unicamente para este trabalho. Foram doadas 3 amostras, as quais foram identificadas como amostra A, B e C, que conforme informações do fornecedor tratavam-se das formas polimórficas I, II micronizada e I com partícula superior a 60 μm respectivamente. Para identificação das formas polimórficas foi utilizado a substância química de referência (SQR) OLZ, sob CAS: 132539-06-1, com teor declarado de 99,6% do lote G0L368, da United States Pharmacopeia (USP, Rockville, EUA).

Os reagentes e solventes utilizados foram de grau analítico cromatográfico e espectrofotométrico, disponibilizados pela empresa citada anteriormente.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DOS IFAs

3.2.1 Identificação por espectroscopia de infravermelho (FT-IR)

A técnica de infravermelho foi realizada com a finalidade de comparar os espectros dos IFAs e identificar distintos modos vibracionais da OLZ I e OLZ II, através da comparação com o espectro do padrão farmacopeico.

Os espectros foram obtidos por meio da análise direta da amostra sólida de OLZ I E OLZ II, utilizando o espectrômetro Frontier da Perkin-Elmer com o Universal ATR Sampling Accessory, os dados foram coletados a temperatura ambiente, com resolução de 4 cm^{-1} , realizando 10 scans, na região entre 4000 e 650 cm^{-1} , os resultados foram processados através do software Spectrum ES licenciado por Perkin-Elmer.

3.2.2 Caracterização por difração de Raio X (DRX)

Para a realização da caracterização cristalográfica foram colocadas amostras sólidas em lâminas de vidro escavadas, sem nenhum tratamento prévio. Utilizando o difratômetro Miniflex 600 de *Rigaku Corporation*, usando os softwares *Miniflex Guidance* e PDXL2 licenciado por *Rigaku*, utilizando as condições: 2θ : 2-50; passo ($^\circ$): 0.020; tempo/passos: 40s; fendas DS 1/16 $^\circ$,

velocidade de varredura: 2,5°/minuto, máscara 15 mm, AS 6.4 mm, tubo de Cu K α 1, detector D/Tex Ultra e porta-amostra zero background (Si).

3.2.3 Determinação da solubilidade dos IFAs

As análises de solubilidade foram feitas pelo método do equilíbrio, utilizando a técnica *shake-flask* (agitação de frascos), utilizando incubadora de agitação orbital com temperatura controlada Quimis Q816M22®. Nesse método, um excesso de IFA A, B e C, separadamente, foi adicionado ao meio escolhido para a obtenção de uma solução saturada a qual deve ser mantida sob agitação, geralmente de 24 a 48 horas, em velocidade e temperatura – 37°C \pm 1°C – controladas, até que a solubilidade de equilíbrio seja atingida (ANVISA, 2018).

Para cada IFA foram preparadas amostras, em triplicata, em soluções de HCl 0,1 mol L⁻¹ (Ácido Clorídrico P.A. 37% - Neon®), Tampão Acetato de Sódio 0,1 mol L⁻¹ pH 4,5 (Acetato de Sódio Trihidratado P.A. 100% - Neon®), Tampão Fosfato de Potássio 5 mmol L⁻¹ pH 6,8 (Fosfato de Potássio Monobásico Anidro P.A. \geq 98,0% - Neon®) e FaSSIF Real pH 6,5 (SIF Powder FASSIF V-2 - Biorrelevant®), conforme recomendações da farmacopeia brasileira. Em cada frasco foram adicionados 40 mL dos meios avaliados e foram adicionadas quantidades crescentes de fármaco até a identificação da saturação do solvente, caracterizado pelo depósito da fração não solubilizada de IFA no fundo do recipiente.

As amostras ficaram sob agitação constante de 200 rpm a 37°C, em incubadora de agitação orbital. Decorridas 20 horas de agitação, realizou-se uma coleta de 5 mL de cada amostra. Após a coleta, todas as amostras foram submetidas à agitação novamente, sendo realizada nova coleta com 24 horas decorridas do início da agitação.

Após as coletas, de 20 e 24 horas, as amostras foram submetidas a centrifugação a 5000 rpm por 3 minutos e filtradas com membrana de polivilideno (PVDF) com 0,22 μ m de abertura de poro. Sendo doseadas por cromatografia líquida de ultra eficiência, utilizando o Cromatógrafo a líquido de ultra eficiência Cromatógrafo Líquido de Ultra Eficiência AQUITY – Waters Technology® com sistema de injeção automática e equipado com detector de arranjo de diodos (PDA) da mesma marca. Utilizou-se coluna Aquity BEH C18 (50 mm x 2,1 mm x 1,7 μ m) da Waters Technology® sob temperatura constante de 40 °C e fase móvel composta por Tampão Fosfato de Amônio pH 2,5 e Acetonitrila, na proporção 82:12 (v:v). A fase móvel foi eluída em sistema isocrático com fluxo de 0,4 mL/min. A detecção foi realizada no comprimento de onda de 260 nm e o tempo total de corrida foi de 1,2 minutos e o tempo de

retenção de 0,8 minutos. Os dados obtidos foram processados pelo software da Empower™ da Waters Technology®.

Para quantificação da porcentagem dissolvida do fármaco foi preparada uma curva de calibração, a partir de uma solução SQR com diluições para obtenção de concentrações entre 0,0011 a 0,0134 mg/mL de OLZ, contemplando pontos de baixa, média e alta solubilidade do fármaco nas soluções em teste.

Os dados foram reportados como concentração dissolvida em mg/mL em cada meio de dissolução testado, e qual seria o volume para a manutenção da condição *sink*, que pode ser definida como sendo no mínimo três vezes o volume de meio necessário para se obter uma solução saturada do IFA, considerando a maior dose comercializada do produto (ANVISA, 2018).

A razão dose/solubilidade (D/S) foi determinada pela relação entre a quantidade utilizada de OLZ (10 mg) e a concentração obtida, conforme Equação 1 (MARQUES e BROWN, 2002).

$$\frac{D}{S} = \frac{10 \text{ mg}}{\text{Concentração medida } \left(\frac{\text{mg}}{\text{mL}}\right)} \quad (1)$$

Onde 10 mg refere-se a dose utilizada para o ensaio e a concentração medida, a concentração obtida ao final do experimento.

A condição *sink* deve ser avaliada para evitar que a velocidade de dissolução seja influenciada, de maneira artificial, pela aproximação da saturação durante a realização do teste. O volume necessário para a manutenção da condição *sink* foi estimado considerando a Equação 2.

$$\text{Sink (mL)} = \left(\frac{D}{S}\right) * 3 \quad (2)$$

Onde *sink* é o volume que garante a condição de não saturação, dado em mL e D/S é o resultado da razão dose solubilidade.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As análises por FT-IR permitem estudar a natureza vibracional das moléculas, as quais podem mostrar evidências das propriedades cristalinas dos compostos.

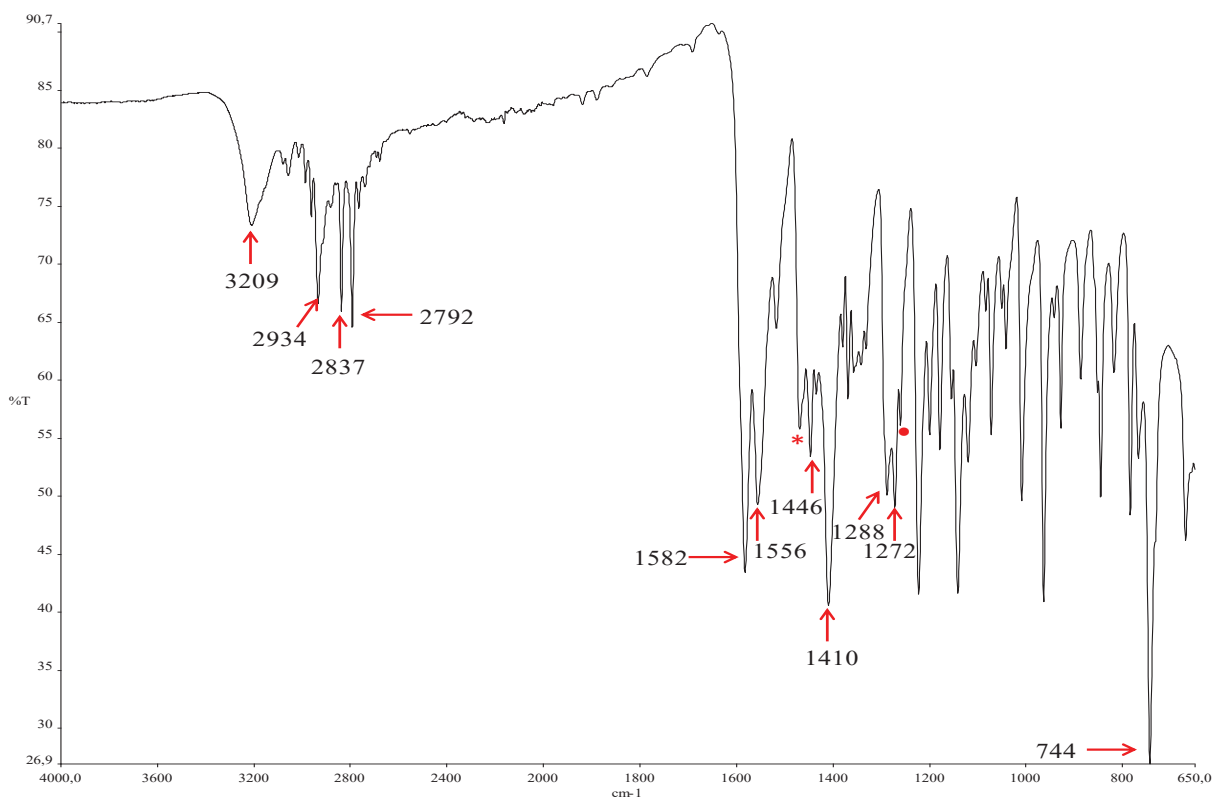
A análise vibracional de FT-IR pode ser realizada utilizando pastilhas de KBr, em uma faixa de 4000 a 400 cm⁻¹, contudo, requer alguns cuidados essenciais para um bom resultado,

tais como, KBr de grau espectroscópico, preparo da amostra apropriado no momento da prensagem da pastilha (proporção de KBr e amostra adequada e/ou mistura homogênea, pressão e tempo apropriados) e principalmente dessecação adequada do KBr, sendo que se esta etapa não for realizada de maneira correta, pode ser verificada a presença de umidade (água) devido a marcante banda de vibração em aproximadamente 3400 cm^{-1} , relativa à ligação OH. Já a técnica de ATR (Attenuated Total Reflection), que segundo o Capítulo Geral da USP <197> [USP 41, 2018] é um método alternativo ao da pastilha de KBr, pode ser feita com cristal de ZnSe, germânio ou diamante e permite a leitura direta da amostra na faixa de 4000 a 650 cm^{-1} , sem etapas de preparo, tal como da pastilha de KBr e sem os seus inconvenientes, permitindo uma análise rápida, mais reprodutível e com melhor resolução (PIERACIO, 2018).

A figura 2 mostra o espectro de FT-IR do padrão farmacopeico de OLZ exibindo bandas características em 3209 cm^{-1} para as ligações N-H, em 2934, 2837 e 2792 cm^{-1} para as ligações C-H, além das bandas em 1469, 1446, 1410, 1288, 1272 e 1260 cm^{-1} , em 1582 e 1556 cm^{-1} para as ligações N=C e em 744 cm^{-1} para a ligação C-H dos sistemas aromáticos.

As frequências de vibração e as intensidades das bandas sinalizadas por setas, na Figura 2, são utilizadas como diagnóstico na avaliação do polimorfismo da OLZ, sendo que o padrão farmacopeico corresponde a forma estável (Forma II), de acordo com (TIWARI; CHAWLA; BANSAL, 2007).

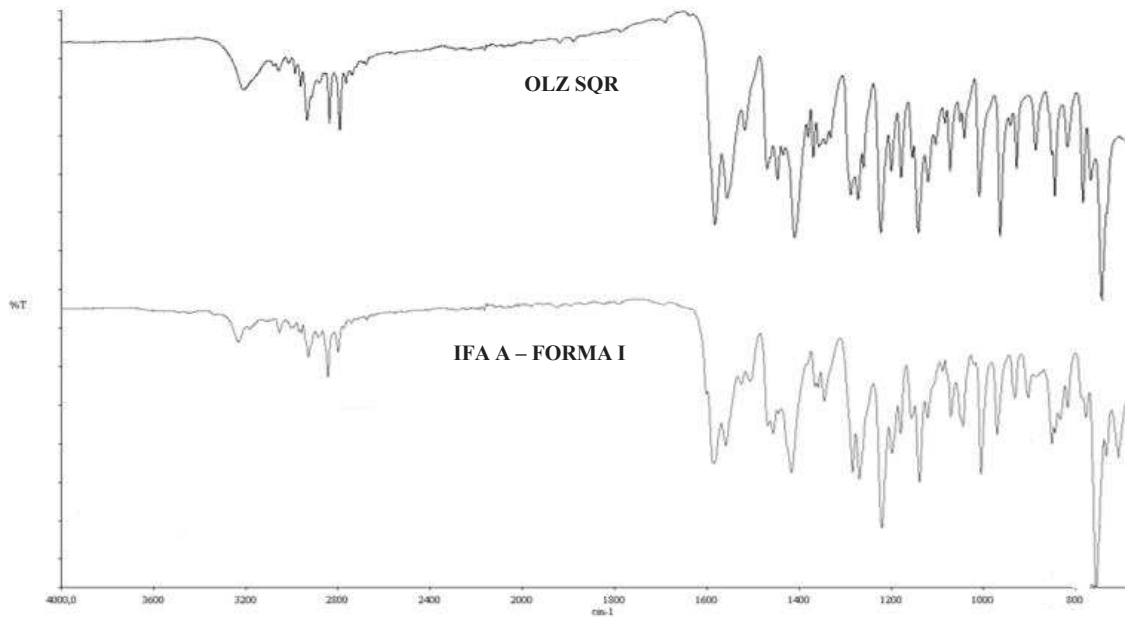
Figura 2: Espectro de FT-IR do padrão SQR de OLZ.



Na figura 3 as deformações dos grupos metil, metileno e C-H são encontradas na região espectral entre 1500-1300 cm^{-1} , nessa região foi encontrada uma banda em 1517 cm^{-1} , que caracteriza a forma polimórfica I. Já na região entre 1300 e 1100 cm^{-1} , são dominantes as ligações C-C e C-N, e devido as sobreposições das bandas não é possível uma identificação adequada de algumas características comuns as duas formas polimórficas estudadas (AYALA *et al.*, 2006; BHARDWAJ *et al.*, 2013; POLLA *et al.*, 2005; REUTZEL-EDENS *et al.*, 2003).

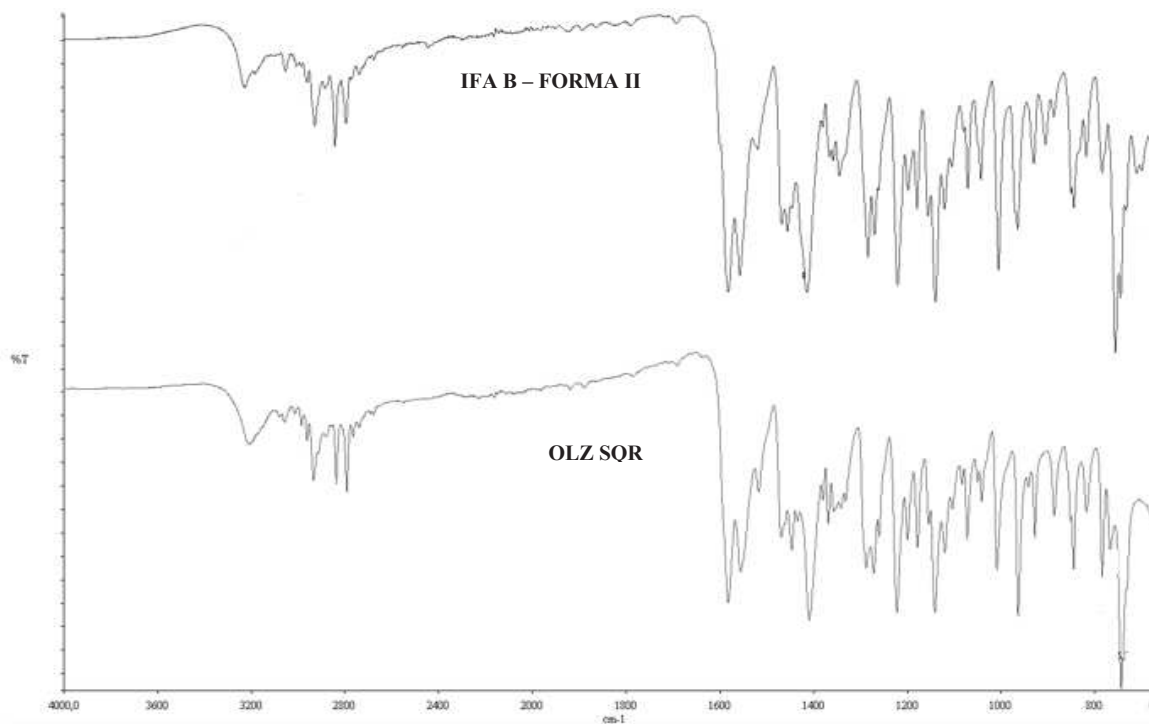
Abaixo de 1100 cm^{-1} , as bandas são menos sobrepostas e estão relacionadas a deformação e as torções dos anéis que dão origem a movimentos acoplados. Através dessas vibrações podemos identificar picos característicos da forma I em 866 e 707 cm^{-1} (Figura 2) e picos da forma II em 760 cm^{-1} (Figura 4) (AYALA *et al.*, 2006; BHARDWAJ *et al.*, 2013; POLLA *et al.*, 2005; TESTA, 2014; WAWRZYCKA-GORCZYCA *et al.*, 2007).

Figura 3: Espectro comparativo do padrão SQR com a forma polimórfica I.



Fonte: Próprio autor, 2018.

Figura 4: Espectro comparativo do padrão SQR com a forma polimórfica II.



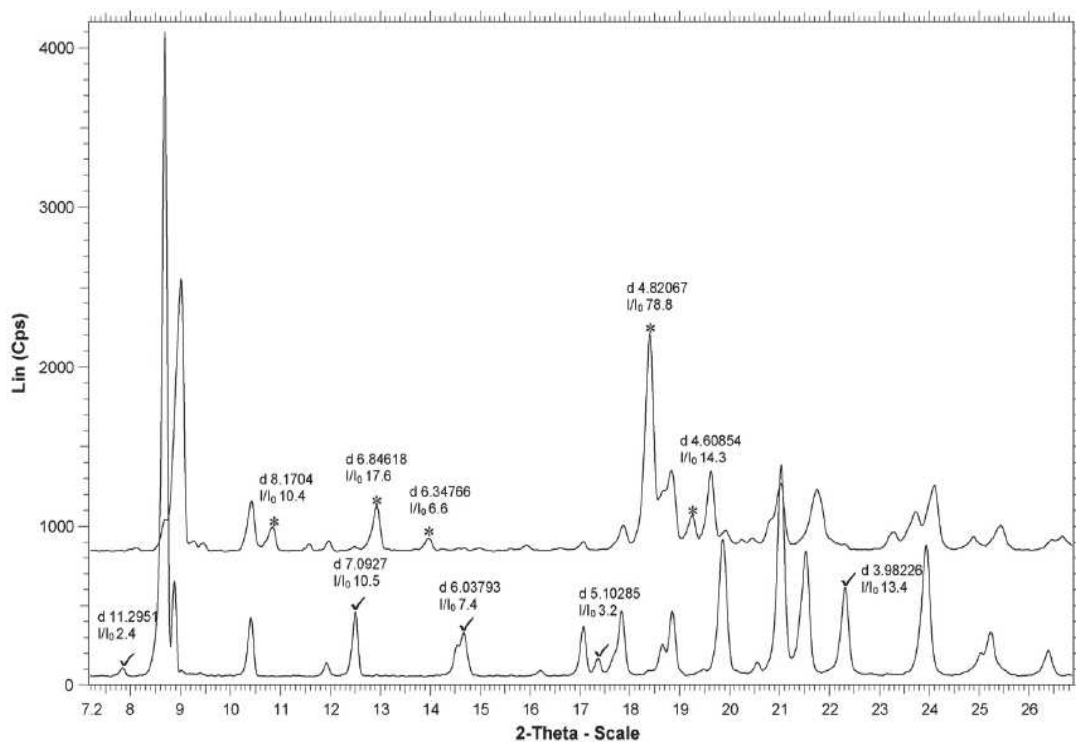
Fonte: Próprio autor, 2018.

A partir da técnica de DRX é possível identificar formas cristalinas presentes nos IFAs, pois diferentes empacotamentos do cristal resultam em modificação no arranjo e

repetição deste. Pois cada forma sólida apresenta um padrão de difração distinto, apresentado na Figura 4 (BONFILIO *et al.*, 2014).

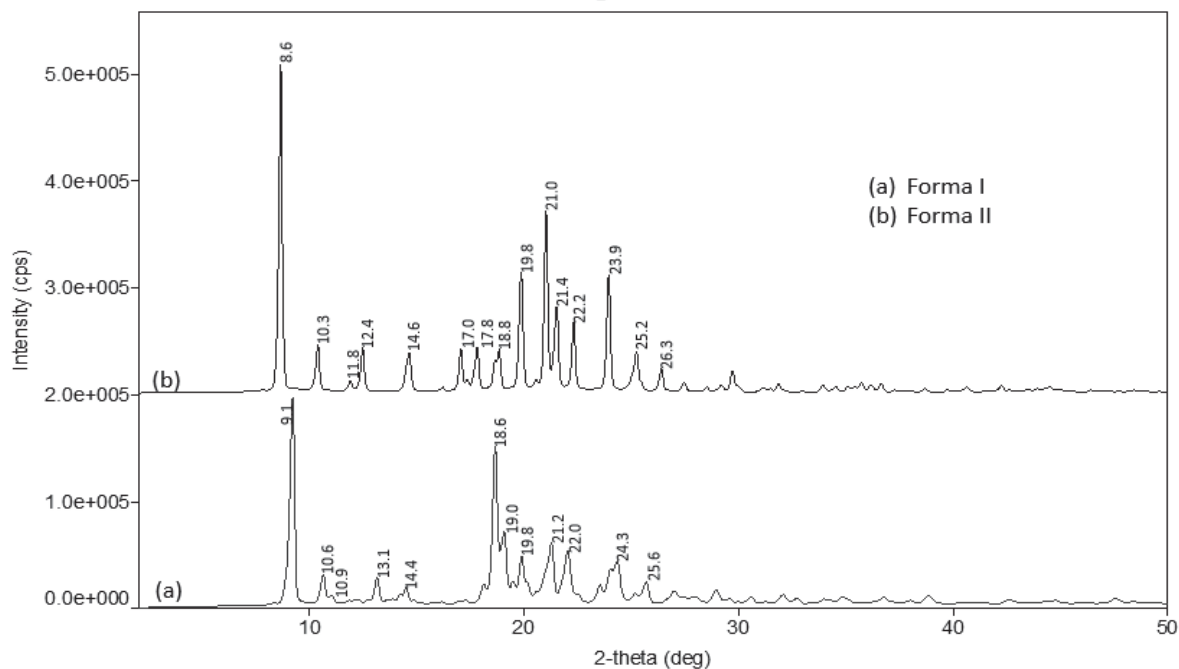
O perfil difratométrico da OLZ demonstra a existência de 2 regiões de interesse com picos de maior intensidade entre $2\theta = 8$ a 15° e 19 a 23° (Figura 6). TIWARI e colaboradores (2007) apresentou um difratograma (Figura 5) de duas formas polimórficas da OLZ, onde a OLZ I apresenta picos bem definidos entre $2\theta = 19,3, 13,0$ e $10,2^\circ$ em conformidade com o observado para a OLZ I, na Figura 4 (a), utilizada neste trabalho que apresentou pico em $2\theta = 19,0, 13,1$ e $10,6^\circ$. O mesmo estudo demonstra a presença de picos entre $2\theta = 21,0, 22,4, 17,4, 14,7$ e $12,55^\circ$ para a OLZ II, o que corresponde aos encontrados na Figura 4 para a OLZ II (b), em $2\theta = 21,0, 22,2, 17,0, 14,6$ e $12,4^\circ$.

Figura 5: Difratograma das formas polimórficas I e II de olanzapina. “*” mostram os picos característicos da forma I e “v” da forma II.



Fonte: TIWARI *et al.*, 2007.

Figura 6: Difratoograma para OLZ I (a) e OLZ II (b).



Fonte: Próprio autor, 2018.

Quando se pretende avaliar a solubilidade de um composto, existem três abordagens mais comumente utilizadas. A principal é a solubilidade termodinâmica ou solubilidade em equilíbrio aquoso que avalia a partição de um composto entre sua fase cristalina e o solvente. Nesse ensaio ocorre um processo dinâmico de dissolução do sólido em solução e recristalização do fármaco a partir da solução (APLEY *et al.*, 2015).

Outro termo explorado é a solubilidade cinética, que é uma forma de mensurar a velocidade e o mecanismo pelo qual a partícula objeto de estudo se dissolve e por fim, a solubilidade intrínseca que se refere ao equilíbrio do ácido ou base livre na sua forma ionizada e completamente não ionizada (BAKA *et. al*, 2008; VÖLGYI *et. al*, 2010; APLEY *et. al*, 2015).

Em um trabalho de Davit e colaboradores (2016) foi realizado um comparativo das recomendações dos guias internacionais do EMA, FDA e WHO para análise de solubilidade intrínseca e o método de equilíbrio (técnica *shake-flask*). Essa última é a técnica recomendada para análise da solubilidade termodinâmica do fármaco.

O guia do FDA (2015) recomenda que para fármacos da classe II, que é o caso da OLZ, a solubilidade deve ser avaliada incluindo $\text{pH} = \text{pKa}$; $\text{pH} = \text{pKa} + 1$; $\text{pH} = \text{pKa} - 1$ e $\text{pH} = 1$ e em meio com $\text{pH} 6,8$ (DAVIT *et al.*, 2016).

A OLZ é uma base fraca que possui 2 valores de pKa: $pK_{a1} = 4,69$ e $pK_{a2} = 7,37$. Para a avaliação da solubilidade foram selecionados os meios HCl 0,1 N, pH 1,2, onde o fármaco encontra-se 100% ionizado, tampão acetato de sódio pH 4,5 (TAS pH 4,5), onde o fármaco encontra-se 50% ionizado, tampão fosfato de potássio pH 6,8 (TFP pH 6,8) e FaSSIF pH 6,5, onde o fármaco encontra-se completamente não ionizado, de forma a compreender toda a faixa fisiológica.

Os meios TFP pH 6,8 e FaSSIF pH 6,5 possuem pH muito semelhantes, porém, foram avaliados de forma a visualizar se a diferença na composição e força iônica das soluções poderia exercer algum impacto na solubilidade do fármaco.

Os resultados da análise de solubilidade encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2: Solubilidade da OLZ realizada pela técnica do *shake-flask*.

Teste	Meio	Concentração (µg/mL)	Desvio Padrão	CV (%)	Razão dose/solubilidade	Volume Sink Conditions (mL)
IFA A	HCL 0,1 N	133,72	2,15	1,61	76,79	230,37
	TAS pH 4,5	101,62	4,26	4,19	98,41	295,23
	TFP pH 6.8	8,33	0,53	6,34	1201,06	3603,19
	FaSSIF pH 6.5	9,84	0,88	9,00	1016,43	3049,29
IFA B	HCL 0,1 N	132,76	3,15	2,38	75,32	225,97
	TAS pH 4,5	98,53	0,24	0,24	101,49	304,48
	TFP pH 6.8	2,17	0,27	12,54	4617,77	13853,30
	FaSSIF pH 6.5	3,05	0,25	8,09	3282,94	9841,81
IFA C	HCL 0,1 N	135,69	0,46	0,34	73,70	221,10
	TAS pH 4,5	99,93	2,04	2,05	100,07	300,20
	TFP pH 6.8	7,16	0,49	6,81	1396,32	4188,97
	FaSSIF pH 6.5	8,25	0,47	5,64	1212,56	3637,69

Fonte: Próprio autor, 2018.

Os resultados entre IFAs, apresentados na Tabela 2, foram comparados utilizando a ferramenta estatística ANOVA de fator único.

Quando os IFAs são comparados entre si, verificou-se não haver diferença na solubilidade nos meios HCl 0,1N e TAS pH 4,5. Por que em valores de pH baixos, a solubilidade do fármaco é favorável. Dessa forma, não foi possível verificar diferença entre as solubilidade das formas polimórficas I e II, sendo a concentração recuperada dos IFAs A, B e C a mesma dentro dos valores de pH 1,2 e pH 4,5.

Para o meio TFP pH 6,8 os IFAs apresentam solubilidades diferentes. A solubilidade do IFA B é diminuída cerca de 3 vezes quando comparada aos outros dois. Estatisticamente, os

IFAs A e C mostraram-se diferentes, porém no limite da significância estatística (p valor = 0,04849). A forma polimórfica II (IFA B) é a mais cristalina e, portanto, mais estável (POLLA et al. 2005), o que justificaria a menor solubilidade nessa condição. Na comparação entre as solubilidade dos IFAs A e C (forma polimórfica I) a razão postulada para a diferença na solubilidade, é o tamanho de partícula, sendo o IFA A, o material com menor tamanho de partícula, quando comparado ao IFA C. É sabido que, quanto menor o tamanho da partícula, maior a área superficial, o que favorece o processo de dissolução (STORPIRTIS, 1995). Exatamente o que foi observado nos dados apresentados aqui.

Diferentemente do meio TFP pH 6,8, no meio FaSSIF, o tamanho de partícula não gerou solubilidades distintas. Porém, há uma clara diferença entre formas polimórficas I (IFA A) e II (IFA B) de semelhantes tamanhos de partículas.

Uma substância ativa é considerada altamente solúvel se a sua maior dose posológica disponível no mercado nacional é solúvel em 250 mL ou menos de meio aquoso em uma escala de pH de 1,2 – 6,8 em uma temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

A classificação biofarmacêutica da OLZ é um consenso entre os estudos da literatura, sendo classificada por todos como pertencente a classe II do SCB (DIXIT, et al. 2011; MARANO et al. 2016; JAWAHAR et al. 2018). Os dados obtidos nos estudos corroboram os obtidos por AKULA e colaboradores (2018) que afirmam que a OLZ tem solubilidade pH dependente, sendo muito solúvel em pH ácido e muito pouco solúvel em pH neutro.

Para os meios simulados intestinais (TFP pH 6,8 e FaSSIF), os percentuais dissolvidos foram muito baixos, porém, pôde-se verificar, que houve diferença muito pequena nas concentrações obtidas nos IFAs para cada um desses simulados intestinais estudados, ou mesmo na comparação entre esses dois meios.

Quando a solubilidade dos IFAs é analisada pelo parâmetro da razão dose/solubilidade (D/S) considerando o pK_{a1} , apresentado na Tabela 2, os dados demonstram que o fármaco apresenta alta e constante solubilidade nos pHs onde o fármaco encontra-se com grau de ionização igual ($\text{pH} = pka$) ou superior a 50% ($\text{pH} < pka$). No meio onde o $\text{pH} = pka$ aproximadamente 66% da quantidade de fármaco adicionada (150 $\mu\text{g/mL}$) foi recuperada e no meio onde $\text{pH} < pka$ mais que foram recuperados mais de 90% da quantidade adicionada, dessa forma seriam necessários menos do que 100 mL de meio para dissolver a maior dose do fármaco utilizado clinicamente. Por outro lado, nos meios onde o $\text{pH} > pka$ e o fármaco encontra-se na sua forma não ionizada a recuperação foi de aproximadamente 6% para os IFAs A e C e de

aproximadamente 2% para o IFA B, sendo necessários assim volumes de meio superiores a 1 litro para dissolver os IFAs A e C e superiores a 3 litros para dissolver o IFA B.

A avaliação no pH 6,8 ($\text{pH} > \text{pka}$), comprovou que os volumes necessários para a manutenção da condição *sink* são diferentes para cada IFA estudado. Para a forma polimórfica I (IFA A) e forma polimórfica II com tamanho de partícula superior a 60 μm (IFA C), os volumes necessários são próximos, cerca de 1,3 litros. Já para a forma polimórfica II micronizada (IFA B) seriam necessários volumes muito superiores, mais de 4 litros, do meio para manter a condição *sink*. Esses resultados sugerem que o IFA A e IFA C apresentam maior solubilidade que o IFA B, como já discutido. O alto volume de meio é um indicador da dificuldade operacional no uso desses de meios tamponados em pH neutro, para o estudo de solubilidade de IFAs.

Na grande maioria dos fármacos as propriedades físico-químicas são afetadas pela forma polimórfica sendo que a forma mais estável exibe maior ponto de fusão e menor solubilidade (SINGHAL e CURATOLO, 2004; PRADO e ROCHA, 2012). Dessa forma, seria esperada uma diferença na solubilidade entre as formas polimórficas I e II da OLZ. Isso porque, sabe-se que a forma I, é menos estável que a forma II e portanto, sua conversão na forma II, mais estável e de menor solubilidade, seria esperada. Essa condição explica a diferença entre a solubilidade dos IFAs A e B, pois estão nas mesmas condições granulométricas.

5 CONCLUSÕES

As análises de DRX e FT-IR comprovaram que as IFAs analisadas, eram as formas I e II conforme informado pelo fornecedor.

Quanto às formas polimórficas que um fármaco pode assumir apenas uma é a forma termodinamicamente estável a uma dada temperatura e pressão, as demais formas termodinamicamente instáveis tendem a se converterem com o tempo à forma mais estável. Com o estudo das formas polimórficas I e II da OLZ, pode-se verificar, e reafirmar, que a forma II é mais estável que a forma I, conforme citado na literatura consultada.

Diante dos meios testados, o fármaco mostrou ser mais solúvel em HCl 0,1 mol L⁻¹ em comparação com os outros meios testados. Devido a sua afinidade com meio de pH mais ácidos.

6 REFERENCIAS

- AYALA, A. P. et al. Solid state characterization of olanzapine polymorphs using vibrational spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 326, n. 1–2, p. 69–79, 2006.
- BHARDWAJ, R. M. et al. Exploring the experimental and computed crystal energy landscape of olanzapine. **Crystal Growth and Design**, v. 13, n. 4, p. 1602–1617, 2013.
- POLLA, G. I. et al. Thermal behaviour and stability in Olanzapine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 301, n. 1–2, p. 33–40, 2005.
- REUTZEL-EDENS, S. M. et al. Anhydrates and Hydrates of Olanzapine: Crystallization, Solid-State Characterization, and Structural Relationships. **Crystal Growth and Design**, v. 3, n. 6, p. 897–907, 2003.
- TESTA, C. G. Desenvolvimento de medicamento similar de olanzapina comprimidos revestidos. Rio de Janeiro. p. 189, 2014.
- TIWARI, M.; CHAWLA, G.; BANSAL, A. K. Quantification of olanzapine polymorphs using powder X-ray diffraction technique. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 43, n. 3, p. 865–872, 2007.
- WAWRZYCKA-GORCZYCA, I. et al. Crystal structure of olanzapine and its solvates. Part 3. Two and three-component solvates with water, ethanol, butan-2-ol and dichloromethane. **Journal of Molecular Structure**, v. 830, n. 1–3, p. 188–197, 30 mar. 2007.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Esquizofrenia.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Transtornos mentais.
- BRESSANA, R.A.; PILOWSKY L.S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.25, n.3, p. 177-83, 2003.
- FREITAS, M.R.; ROLIM, L.A.; SOARES, M.F.R.; ROLIM NETO, P.J.; ALBUQUERQUE, M.M.; SOARES SOBRINHO, J.L. Inclusion complex of methyl- beta-cyclodextrin and olanzapine as potential drug delivery system for schizophrenia. **Carbohydrate Polymers**, v.89, p.1095-1100, 2012.
- LEUCHT, S.; CORVES, C.; ARBTER, D.; ENGEL, R.R., LI, C., DAVIS, J.M. Second – generation versus first generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. **Lancet**. v.373, n.9657, p.31-41, 2009.
- MOITA, G.C., MOURA, J.I.M. RÊGO, J.F., Determinação de olanzapina em formulações farmacêuticas por espectrofotometria: desenvolvimento e validação. **Quim. Nova**, v.33, n.00, p.1-7, 2010.
- PERES-FILHO, M.J.; GAETI, M.P.N; OLIVEIRA, S.R.; MARRETO, R.N.; LIMA, E.M. Thermoanalytical investigation of olanzapine compatibility with excipients used in solid oral dosage forms. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 104, p. 255-260, 2011.

CAVALLARI, C., SANTOS, B., FINI, A. Olanzapine Solvates. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.102, p. 4046-4056, 2013.

MOURA, J.R. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica aplicável ao desenvolvimento farmacotécnico de comprimidos de olanzapina. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Goiás, 2009.

LACERDA, A. L. T; SOARES, J. C.; TOHEN, M. O papel dos antipsicóticos atípicos no tratamento do transtorno bipolar: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 24.1: 34-43, 2002.

ARAÚJO, G.L.B., PITALUGA JR. A., ANTONIO, S.G., SANTOS, C.O.P., MATOS, J.R. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada**, v.33, p. 27-36, 2012.

CAPUCHO. H.C., MASTROIANNI, P.C., CUFFINI, S. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada**, v.29, p. 277-283, 2008.

BERNSTEIN, J. Polymorphism in molecular crystals. **Oxford Charendon Press**. 2 ed, p.424, 2002.

CARINI, J.P. Avaliação das Propriedades Físico-Químicas da Matéria-Prima Talidomida com Ênfase no Polimorfismo e sua Influência Frente à Dissolução e Compactação. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.

ALMEIDA, H. Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis (BCS – Classe II). Dissertação de mestrado. Universidade de Lisboa, 2009.

PARAISO, R.L.M. Determinação da solubilidade e permeabilidade de fármacos conforme o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo, 2012.

MARQUES, M.R.C., VIEIRA, F.P., BARROS, A.C.S. Ensaio de dissolução e comparação de perfis de dissolução. **A regulação de medicamentos no Brasil**, p.672, 2013.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, v.1, 5ª ed, 2010.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de dissolução aplicável a medicamentos genéricos, novos e similares, nº 14, versão 1, 2018.

AMIDON, Gordan L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v.12, n.3, p. 413-420, 1995.

THAKURIA, R., NANGIA, A. Polymorphic form IV of Olanzapine. **Acta Crystallographica Section C. Crystal Structure Communications**, v.67, p. 461-463, 2011.

US PHARMACOPEAIL CONVENTION USP. Usp United State Pharmacopeail Conv. Ed. 40, 2017.

FROTA, L. H. Cinquenta anos de medicamentos antipsicóticos em psiquiatria. **J. Bras. Psiquiat**, 50: 298-317, 2001.

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.

MARQUES, M. R. C., BROWN, W. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. **Ver. Analytica**, n. 1, p. 48-51, 2002.

APLEY, M., CRIST, G. B., FELLNER, V., GONZALEZ, M. A., HUNTER, R. P., MARTINEZ, M. N., RIVIERE, J. E. Determination of thermodynamic solubility of active pharmaceutical ingredients for veterinary species: A new USP general chapter. **In Pharm. Forum** ,Vol. 41, 2015.

BAKA, E.; Comer, J. E. A.; Takács-Novák, K. Study of equilibrium solubility measurement by saturation shake–flask method using hydrochlorothiazide as model compound. **J. Pharm. Biomed. Anal.** p.335–341. 2008.

VÖLGYI, G.; BAKA, E.; BOX, K. J.; COMER, J. E. A.; TAKÁCS- NOVÁK, K. Study of pH-dependent solubility of organic bases. **Revisit of Henderson–Hasselbalch relationship. Anal. Chim. Acta**, 673 (1), 40–46. DOI: 10.1016/j.aca.2010.05.022, 2010.

DAVIT, B. M., KANFER, I., TSANG, Y. C., & CARDOT, J. M. BCS biowaivers: similarities and differences among EMA, FDA, and WHO requirements. **The AAPS journal**, 18(3), 612-618, 2016.

STORPIRITIS, S., CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Ver. Farm. Bioquim.** Universidade de São Paulo, 1995.

DIXIT, M., KINI, A. G., & KULKARNI, P. K. Enhancing the aqueous solubility and dissolution of olanzapine using freeze-drying. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 47(4), 743-749, 2011.

MARANO, S., BARKER, S. A., RAIMI-ABRAHAM, B. T., Missaghi, S., Rajabi-Siahboomi, A., & Craig, D. Q. Development of micro-fibrous solid dispersions of poorly water-soluble drugs in sucrose using emperature-controlled centrifugal spinning. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 103, 84-94, 2016.

JAWAHAR, N., HINGARH, P. K., ARUN, R., SELVARAJ, J., ANBARASAN, A., SATHIANARAYANAN, S., & NAGARAJU, G. Enhanced oral bioavailability of an antipsychotic drug through nanostructured lipid carriers. **International journal of biological macromolecules**, 110, 269-275, 2018

AKULA, P; P.K., LAKSHMI. Effect of pH on weakly acidic and basic model drugs and determination of their ex vivo transdermal permeation routes. **Braz. J. Pharm. Sci.**, São Paulo, v. 54, n. 2, e00070, 2018 .

SINGHAL, D., & CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. **Advanced drug delivery reviews**, 56(3), 335-347, 2004.

PRADO, L. D., & Rocha, H. V. A. Estado Sólido na Indústria Farmacêutica: Uma Breve Revisão. **Revista Virtual de Química**, 7(6), 2080-2112, 2015.