



Investigação Preliminar Avaliando a Influência dos Processos de Compactação e Trituração em Relação às Propriedades Cristalinas e Polimórficas da Talidomida

Juliana P. CARINI ^{1*}, Cabral PAVEI ¹, Ana P.C. SILVA ¹, Giovanna MACHADO ²,
André S. MEXIAS ², Vitor P. PEREIRA ², Sílvia L. FIALHO ³ & Paulo MAYORGA ¹

¹ Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico, Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),
Av. Ipiranga, 2752, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Instituto de Geociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),
Av. Bento Gonçalves, 9500, 91501-970, Agronomia, Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Fundação Ezequiel Dias, R. Conde Pereira Carneiro,
80, 30510-010, Gameleira, Belo Horizonte, MG, Brasil.

RESUMO. De acordo com a literatura, sabe-se que a talidomida apresenta formas polimórficas, refletindo em distintos hábitos cristalinos, tamanhos de partícula e velocidades de dissolução intrínseca. Levando-se em consideração esta questão e o fato do medicamento talidomida ser produzido sob a forma farmacêutica comprimidos em alguns países como Brasil, neste trabalho investigou-se a influência dos processos de compactação e trituração em relação às fases polimórficas de amostras de talidomida. As amostras antes e após serem processadas foram avaliadas por DRX e DSC. A partir dos resultados obtidos por DRX, percebe-se que o efeito da compactação das amostras, adicionado à trituração, resultou em pequena alteração estrutural, embora sem ocorrência de transição polimórfica durante o processo. O polimorfo β apresentou um comportamento cristalográfico diferenciado após o processamento da amostra, sugerindo características compressoriais também diferenciadas, as quais poderão ser avaliadas em estudos futuros. Sob altas temperaturas, o polimorfo α sofre transição de fase, convertendo-se ao polimorfo β , sendo esse evento termodinâmico influenciado por características cristalinas particulares a cada amostra, acelerado mediante o processamento das mesmas.

SUMMARY. "Preliminary Investigation Evaluating the Influence of Compaction and Grinding Process and Relationship with Crystalline and Polymorphic Properties of the Thalidomide". According to literature, thalidomide presents polymorphic forms reflecting in distinct crystalline habits, particle sizes and intrinsic dissolution rates. Taking in account this issue and the fact of thalidomide to be produced as tablets in some countries as Brazil, in this work was investigated the influence of the compaction and grinding process and the relationship with polymorphic phases of thalidomide samples. The samples before and after to be processed were evaluated by XRD and DSC. From the results obtained by XRD is noted that the effect of samples compaction, add to grinding, resulted in small structural change, although without occurrence of polymorphic transition during the process. The β polymorph presented differential crystallographic behavior after processing of the sample, suggesting compressional characteristics also differentiated, which can be evaluated in future studies. Under high temperatures, the α polymorph undergoes phase transition, which becomes converted to the β polymorph, being this thermodynamic event influenced by particular crystalline characteristics of each sample, accelerated by their processing.

INTRODUÇÃO

O interesse clínico pelo fármaco talidomida ressurgiu devido a promissoras atividades apresentadas como agente antiinflamatório, imunomodulador e antiangiogênico, tornando-se uma alternativa terapêutica importante para doenças

graves e de difícil tratamento, tais como lúpus eritematoso e mieloma múltiplo, além da eficácia consagrada para o tratamento da reação hansênica tipo eritema nodoso ¹⁻³. Atualmente, a talidomida tem sido alvo de diversos estudos científicos visando explorar suas novas poten-

PALAVRAS CHAVE: Compactação, DRX, DSC, Polimorfismo, Talidomida, Trituração.

KEY WORDS: Compaction, DSC, Grinding, Polymorphism, Thalidomide, XRD.

* Autor a quem dirigir a correspondência. E-mail: julianacarini@yahoo.com.br

cialidades farmacológicas, muitos deles voltados para o tratamento de vários tipos de cânceres, o que reforça a viabilidade do fármaco como potencial agente terapêutico ⁴⁻⁶.

O conhecimento e controle das fases polimórficas de fármacos são aspectos importantes que devem ser considerados no desenvolvimento de medicamentos. É consenso em toda a comunidade científica as implicações que a existência de polimorfismo podem ocasionar tanto na performance quanto na processabilidade de um fármaco em medicamento. Diferentes formas polimórficas apresentam distintas propriedades físicas, refletindo, em algumas circunstâncias, em propriedades químicas também diferenciadas, as quais, em última instância, podem conduzir a alterações nas propriedades biofarmacêuticas do medicamento ⁷⁻⁹.

De acordo com a literatura, sabe-se que as moléculas de talidomida estão arranjadas em pelo menos duas formas polimórficas, denominadas de α e β ou III e I, respectivamente ¹⁰⁻¹³. Em estudo realizado por Carini *et al.* ¹⁴, verificou-se significativa heterogeneidade entre matérias-primas de talidomida obtidas de fornecedores brasileiros, sendo esta disparidade associada à constituição polimórfica, hábito cristalino, tamanho de partícula e velocidade de dissolução intrínseca.

Alterações polimórficas detectadas durante estágios finais do desenvolvimento de um produto geram um impacto negativo em termos de custo e tempo envolvidos, justificando procedimentos de caracterização polimórfica sistemática ainda nas etapas de pré-formulação de um medicamento. O entendimento das características de cada polimorfo possibilita a escolha da melhor forma para o desenvolvimento de um medicamento ¹⁵.

Adicionalmente aos estudos de caracterização polimórfica já realizados para a talidomida, objetivou-se neste trabalho avaliar a influência dos processos de trituração e compactação sobre as formas polimórficas de amostras de talidomida. A ausência de descrição ou disponibilidade na literatura científica e técnica deste tipo de informação para o referido fármaco, associado à necessidade de se assegurar a qualidade do medicamento produzido no Brasil sob a forma de comprimidos de 100 mg, reveste de importância o presente trabalho. As análises das matérias-primas antes e após serem processadas foram efetuadas através das técnicas de difração de raios X (DRX) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), sendo a compactação realizada

em uma máquina universal de ensaios que possibilitou a monitorização tanto da força quanto da pressão envolvidos no processo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

Sete amostras da matéria-prima talidomida foram adquiridas de diferentes fornecedores brasileiros, sendo identificadas como T1, T2, T3, T4, T5, T6, e T7.

Difração de raios X (DRX)

Foram avaliadas amostras intactas e após a compactação, sendo os compactos suavemente triturados para análise posterior do material pulveréreo. Neste experimento, as matérias-primas de talidomida foram analisadas em um difratômetro Siemens D5000 (Siemens, Berlim, Alemanha), com fonte de radiação de Cu K α (λ = 1,5406 Å) e filtro de níquel. Os dados foram coletados a temperatura ambiente, na geometria Bragg-Brentano θ -2 θ . O equipamento foi operado a 40 kV e 20 mA, com intervalo de análise entre 8° e 40°. Os difratogramas foram obtidos com passo constante de 0,02°2 θ /s (*step size/time*).

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Aproximadamente 1,0 mg das amostras de talidomida foram pesadas e acondicionadas em um porta-amostras de alumínio (volume de 50 μ L), posteriormente selado e submetido à análise por DSC. Foram avaliadas amostras intactas e após a compactação, sendo os compactos suavemente triturados para análise posterior do material pulveréreo. O equipamento utilizado para as análises foi um calorímetro exploratório diferencial com compensação de potência Shimadzu DSC 60, previamente calibrado com índio e zinco. As análises foram realizadas em atmosfera de nitrogênio (fluxo constante de 50 mL.min⁻¹), com velocidade e faixa de aquecimento de 10 °C.min⁻¹ e 25 °C a 300° C, respectivamente. Algumas determinações foram realizadas com a velocidade de aquecimento de 1 °C.min⁻¹ e 5 °C.min⁻¹.

Compactação em Máquina Universal de Ensaios

As amostras foram compactadas utilizando-se uma máquina universal de ensaios provida de célula de deformação em S com sistema transdutor de sinal, que transforma valores absolutos de leitura em valores de força aplicada (kgf), pela equação [1] de calibração abaixo:

$$y = 0,000003 x^2 + 0,214677 x + 0,065053 \quad [1]$$

Onde y é o valor indicado pelo transdutor aferido e x é a força aplicada (kgf). Os valores de força aplicada, obtidos em kgf, foram convertidos em kN (1000 N = 1 kN) e MPa. A matriz e o punção usados durante o teste foram confeccionados em aço inoxidável, possuindo a matriz 5 mm de diâmetro, 0,19625 cm² de área superficial e volume aproximado da câmara de 0,2 mL. A quantidade de amostra utilizada foi ajustada pelo volume da câmara da matriz, estando na faixa de 50 a 100 mg, sendo esta variação em função das amostras apresentarem diferentes tamanhos de partículas e propriedades cristalinas. Os valores médios de força e pressão aplicados foram de aproximadamente 5 kN (254,78 MPa), calculados a partir de 10 compactos produzidos para cada amostra (DPR inferior a 0,4%). Os compactos foram suavemente triturados e posteriormente avaliados por DRX e DSC.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em estudo avaliando sete amostras de talidomida provenientes de diferentes fornecedores brasileiros, Carini *et al.*¹⁴ efetuaram a caracterização polimórfica das matérias-primas relacionando estes aspectos à qualidade dos produtos finais obtidos. Alguns resultados encontrados podem ser visualizados na Tabela 1, na qual se constata a falta de homogeneidade entre os parâmetros cristalográficos nas amostras avaliadas.

Com o intuito de dar seguimento ao estudo de caracterização polimórfica desenvolvido, no presente trabalho avaliou-se o comportamento cristalográfico e térmico apresentado pelas amostras de talidomida quando submetidas à pressão, através dos processos de trituração e compactação. Os compactos foram produzidos apenas com as matérias-primas de talidomida, utilizando-se uma pressão de compactação aproximada de 255 MPa. Optou-se por selecio-

nar a pressão máxima suportada pela matriz para maximizar a possibilidade de transição polimórfica para as amostras analisadas. Através de uma estimativa aproximada, julga-se que sejam utilizadas pressões que oscilam entre os valores de 250 a 300 MPa para a formação de comprimidos de talidomida em processos industriais (FUNED Talidomida® comprimidos de 100 mg, única forma farmacêutica final contendo talidomida produzida no Brasil). Estes valores foram calculados a partir da área superficial da matriz utilizada para a produção dos comprimidos e a força de compressão estimada.

Na Figura 1 observam-se os difratogramas comparativos referentes às amostras intactas e após serem compactadas. Detalhes a respeito dos difratogramas das matérias-primas intactas foram extensivamente discutidos anteriormente¹⁴, estando os principais dados relacionados à análise resumidos na Tabela 1. Além da presença do polimorfo β (principais picos (2θ): 11.89°, 13.00°, 13.80°, 17.46°, 19.21°, 22.01°, 26.11°) em algumas amostras, nota-se também a existência de materiais semicristalinos e nítida predominância do polimorfo α (principais picos (2θ): 11.33°, 14.10°, 19.17°, 22.77°, 25.81°).

De acordo com os difratogramas verifica-se que, de modo geral, não houve transição polimórfica para as amostras de talidomida submetidas à compactação. Por outro lado, constatou-se em praticamente todas as amostras compactadas um aumento na intensidade dos picos e, em alguns casos, pequeno deslocamento dos difratogramas para a esquerda (menor grau 2θ , o que significa aumento nos valores das distâncias interplanares).

Em estudo sobre o perfil de compressão direta para o excipiente Compril®, Muñoz-Ruiz *et al.*¹⁶ verificaram alteração na intensidade relativa dos picos dos difratogramas de amostras compactadas. Através da análise da largura da

Matérias-primas	Constituição polimórfica (%) (A)	Tamanho médio de partícula (μm) (B)	Hábito cristalino (C)
T1	α (100)	52.53	Prismático tabular
T2	α (100)	50.61	Prismático tabular
T3	α (100)	50.44	Prismático tabular
T4	β (80); amorfo (20)	77.00	Placas pontiagudas
T5	α (96.24); β (3.76)	19.49	Acicular
T6	α (84); amorfo (16)	15.60	Placóide
T7	α (80); amorfo (20)	60.29	Prismático tabular

Tabela 1. Caracterização polimórfica das matérias-primas de talidomida realizada em estudo desenvolvido por Carini *et al.*¹⁴. Para as análises, foram utilizadas as técnicas: (A) difração de raios X (DRX) associada ao refinamento por Rietveld, (B) granulometria a laser e (C) microscopia eletrônica de varredura (MEV).

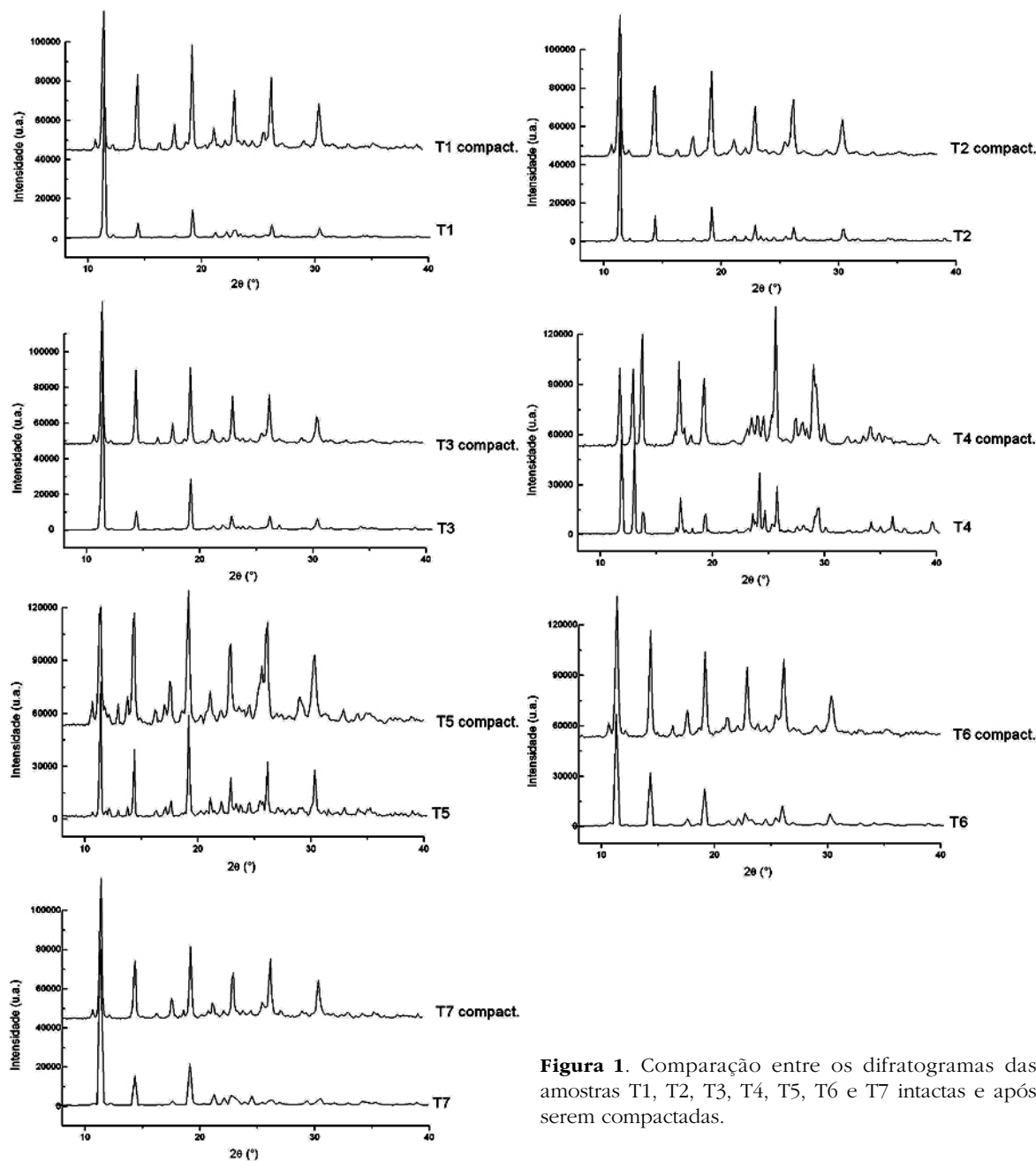


Figura 1. Comparação entre os difratogramas das amostras T1, T2, T3, T4, T5, T6 e T7 intactas e após serem compactadas.

meia altura dos picos máximos integrados ($FWHM = full\ width\ at\ half\ maximum$), percebeu-se que houve diferença nas intensidades dos picos entre os difratogramas da matéria-prima e dos comprimidos obtidos para a substância, quando produzidos a elevadas pressões (100 MPa). Já para o herbicida 1,3-cicloexanodiona, foram observadas alterações em seus parâmetros de célula unitária frente à aplicação de pressão entre os valores de 0,1 MPa a 0,3 GPa ¹⁷.

As diferentes intensidades de difração são decorrentes de maior ou menor ordenamento ou espaçamento atômico na rede cristalina. Ge-

ralmente, faces com átomos mais próximos, têm picos mais intensos. Já em situações onde há o surgimento de defeitos na rede cristalina, vacâncias atômicas, entre outros fatores, resultam como consequência destruição do pico e/ou alargamento das bandas ¹⁸.

Portanto, os picos de maior intensidade apresentados pelas amostras compactadas provavelmente ocorram como consequência de uma maior proximidade entre planos de átomos nos cristais, induzida pela pressão imposta as amostras.

É provável que o leve deslocamento dos pi-

cos para a esquerda em alguns difratogramas de amostras compactadas tenha origem no estresse residual gerado pela pressão aplicada sobre as amostras, pois a tensão residual de um determinado conjunto de planos de rede, em um determinado sentido, pode ser observada no difratograma como um deslocamento do ângulo 2θ do pico de difração¹⁸.

Para T1, T2, T3, T6 e T7, amostras classificadas como polimorfo β , sendo as duas últimas misturas de fase α e amorfa, houve comportamento semelhante frente à compactação. É observado aumento nos valores de intensidade relativa dos picos das amostras compactadas, embora sejam mantidas as proporcionalidades das intensidades dos picos em relação às amostras não manipuladas. As amostras T1, T2 e T6 compactadas apresentaram redução discreta nos valores do ângulo 2θ quando comparadas às intactas, resultando em aumento nos valores das distâncias interplanares (d), significando pequena alteração na estrutura cristalina da substância. No entanto, devido à inexistência de formação de novos picos nos difratogramas das amostras compactadas, pode-se afirmar que não houve formação de novo polimorfo durante o processo.

Verifica-se também, nos difratogramas das amostras compactadas, o aparecimento de regiões em que ocorre coalescência de dois ou mais picos (próximas a $26^\circ 2\theta$). Isso resulta na formação de um só plano ou uma só banda no difratograma, aparentando diminuição do grau de cristalinidade do material.

Para a amostra T5, composta por uma mistura de fases α e α , também se percebe aumento na intensidade relativa dos picos das amostras compactadas e a formação de bandas, mais evi-

dentos que nas amostras anteriores, na faixa de valores de aproximadamente 25° a $30^\circ 2\theta$.

No entanto, o comportamento da amostra T4 (polimorfo β) frente à compactação mostrou-se diferenciado das demais amostras. Observa-se que a intensidade dos picos difratados para a amostra compactada não são proporcionais aos da amostra intacta, apresentando picos mais intensos e outros menos intensos quando comparada à amostra não manipulada. Isso significa que apesar da amostra compactada apresentar praticamente a mesma estrutura cristalina da amostra não compactada, por possuir picos nos mesmos valores da escala 2θ , o material aparentemente apresenta um comportamento frente à compactação ou deformação diferenciado nas diferentes faces cristalinas ou planos de átomos do mesmo cristal. Provavelmente estes resultados indicam que a distribuição da força de compactação no leito de partículas desta amostra ocasiona diferenças nos fenômenos de fragmentação e/ou deformação plástica ou elástica. Além disso, deve-se observar também que a amostra compactada possui redução no grau de cristalinidade de algumas faces, em relação à amostra intacta.

O aumento da intensidade dos picos apresentado pela maioria das amostras de talidomida compactadas provavelmente seja devido ao fato das amostras serem submetidas à trituração, além da compactação, anteriormente às análises. Esta hipótese pode ser sustentada a partir da avaliação de difratogramas comparativos obtidos para a amostra T1, sob diferentes circunstâncias, como pode ser observado na Figura 2. Percebe-se que o difratograma da amostra compactada e não triturada apresenta a intensidade relativa dos picos similar ao exibido para a amostra in-

Matéria-prima	Evento endotérmico			
	MPI 22		MPC	
	Tonset (°C)	ΔH (J/g)	Tonset (°C)	ΔH (J/g)
T1	272.27; 275.54	19.76; 108.61	275.00	139.69
T2	271.74; 274.90	13.35; 123.14	275.21	133.75
T3	272.40; 275.08	18.52; 95.82	275.18	150.09
T4	275.27	153.56	275.02	119.42
T5	274.58	160.69	274.45	96.91
T6	274.83	159.69	275.62	116.17
T7	272.26	119.60	274.86	149.37

Tabela 2. Parâmetros térmicos obtidos por DSC para T1, T2, T3, T4, T5, T6 e T7, onde MPI: matérias-primas intactas e MPC: matérias-primas compactadas.

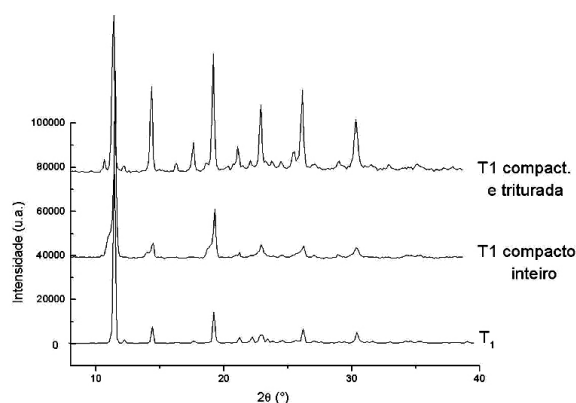


Figura 2. Comparação entre os difratogramas da amostra T1 (antes da compactação), T1 compact. e triturada (após ser compactada e triturada para análise) e T1 compacto inteiro (após ser compactada e analisada sem trituração prévia).

tacta, embora possua seus valores de 2θ levemente deslocados para a esquerda. Portanto, a ação conjunta dos processos de trituração e compactação provavelmente seja responsável pelos resultados obtidos.

Exemplos de alterações em parâmetros cristalinos a partir de ações combinadas envolvendo inserção de pressão, tanto pela formação de compactos quanto por trituração de amostras, são citados na literatura. Neste sentido, Yamamura & Momose¹⁹ verificaram a ocorrência de orientação preferencial e parâmetros de célula unitária levemente modificados após compressão e trituração dos fármacos naproxeno e griseofulvina.

Em trabalho realizado por Rippi *et al.*²⁰ verificou-se que o aumento na força de compressão (4, 8, 12, 18 e 22 kN) para a formação de comprimidos de acistrato de eritromicina, resulta em um forte efeito de orientação preferencial nos

cristais compactados, especialmente para os picos mais intensos.

Na Tabela 2 são comparados os eventos endotérmicos apresentados pelas amostras intactas e compactadas.

De acordo com a literatura, sabe-se que os polimorfos de talidomida fundem em valores próximos a 272 °C e 275 °C (α e β , respectivamente)^{12,13}. No entanto, estudos anteriores demonstram a influência do tamanho de partícula e hábito cristalino frente a estes eventos térmicos²¹. Aparentemente o que ocorre com a maioria das amostras intactas é uma transição sólido-sólido do polimorfo α para o β durante o aquecimento, sendo que amostras com menor tamanho de partícula e alto nível de imperfeições superficiais mostram-se mais susceptíveis²¹.

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, percebe-se que algumas amostras apresentaram comportamentos térmicos diferenciados após a compactação. Observa-se que todas as amostras compactadas submetidas à análise por DSC exibiram praticamente os mesmos termogramas, com endotermas de fusão próximas a 275 °C (Tabela 2). Os valores das entalpias de fusão oscilaram entre 100 a 150 J/g.

No entanto, para viabilizar as análises por DSC os compactos foram triturados, sendo, portanto, adicionada mais uma variável ao processo. Para verificar o grau de influência de cada uma das variáveis (compactação e trituração) sobre as amostras, realizou-se algumas análises para a amostra T1, que apresentou nítida transição de fases, quando intacta, durante o aquecimento. A partir do exposto na Figura 3 e Tabela 3, nota-se que para T1 compactada e triturada suavemente (T1a) é apresentado termograma similar ao de T1 intacta (T1), com duas endotermas de fusão, embora a primeira com entalpia

Matéria-prima	Evento Endotérmico			
	Primeiro pico		Segundo Pico	
	Tonset (°C)	ΔH (J/g)	Tonset (°C)	ΔH (J/g)
T1	272.27	19.76	275.54	108.61
T1a	271.87	3.48	274.85	186.73
T1b	-	-	275.00	139.69
T1c	-	-	274.80	141.70

Tabela 3. Parâmetros térmicos obtidos por DSC para a amostra T1, onde T1: amostra intacta; T1a: amostra compactada e posteriormente triturada suavemente; T1b: amostra compactada e posteriormente triturada; e T1c: amostra não compactada, mas triturada.

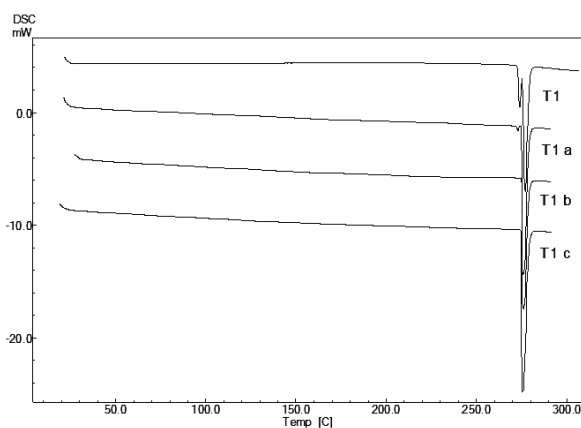


Figura 3. Comparação entre os termogramas obtidos para a amostra T1, onde T1: amostra antes de ser processada; T1a: amostra compactada e posteriormente triturada suavemente; T1b: amostra compactada e posteriormente triturada; e T1c: amostra apenas triturada.

bem inferior quando comparada à intacta, provavelmente devido ao efeito, mesmo que leve, da trituração, adicionado à compactação. Para as amostras trituradas, tanto após compactação (T1b) ou mesmo quando não compactada (T1c), nota-se exatamente o mesmo perfil térmico, ou seja, apresentam apenas a endoterma de fusão relacionada ao polimorfo β , sugerindo a transição de fase.

Estes dados sugerem que o comportamento apresentado pelas amostras seja resultado da submissão destas à trituração, não sendo um efeito isolado atribuído à compactação. Possivelmente, as amostras trituradas apresentam elevado nível de imperfeições na rede cristalina, além de reduzido tamanho de partícula, o que facilitaria a transição da fase α para a β durante o aquecimento, como pode ser visualizado para as amostras T1, T2, T3 e T7 (Tabela 2).. Essas amostras, sob efeito principalmente da trituração, apresentam apenas a endoterma de fusão do polimorfo β , contrariamente aos termogramas apresentados para as mesmas quando intactas. O restante das amostras exibiram comportamento térmico similar antes e após os processos de trituração e compactação, de acordo com o esperado, pois aparentemente apresentaram uma velocidade de transição de fase mais acelerada que as demais amostras, antes mesmo de serem submetidas a qualquer tipo de manipulação.

A partir dos resultados obtidos por DSC, pode-se reforçar a hipótese de que a trituração é responsável, em maior grau, pelos fenômenos térmicos observados, do que a compactação das

amostras a uma pressão de 255 MPa.

Portanto, fica evidente a transição de fases para as amostras de talidomida após o aquecimento, influenciada majoritariamente pelo processo de trituração. No entanto, este fenômeno é observado somente a altas temperaturas, não sendo aplicado as amostras que se encontram a temperatura ambiente. Estes resultados geram subsídios preliminares para investigação da estabilidade dos polimorfos de talidomida, fazendo-se necessários estudos futuros para conclusões mais pertinentes sobre o assunto.

CONCLUSÕES

O efeito da compactação das amostras de talidomida, adicionado à trituração, resultou em aproximação dos planos de átomos para praticamente todos os materiais. Além disso, algumas amostras apresentaram pequena alteração estrutural, entretanto, pode-se afirmar que não houve transição polimórfica para nenhuma matéria-prima durante o processo. O polimorfo β aparentemente apresenta um comportamento diferenciado frente à compressão, considerando as diferentes faces cristalinas de seus cristais. Supõe-se que esta característica particular associada à fase β possa refletir na processabilidade do fármaco em medicamento, embora estudos mais aprofundados devam ser realizados para avaliar esta condição. O comportamento térmico apresentado pelas amostras resultou em indicativos de transição sólido-sólido entre as fases cristalinas do fármaco, sob ação de calor. Aparentemente, a cinética de transição de fases mostrou-se acelerada ou retardada de acordo com propriedades químico-mecânicas particulares a cada amostra associadas ao tamanho, forma e grau de irregularidades presentes na superfície das partículas avaliadas. Portanto, as amostras de fármaco após serem compactadas e trituradas, apresentaram uma velocidade de transição mais rápida, comparando-se com os resultados obtidos para as amostras intactas. O estudo indica que durante o processamento das amostras as características cristalinas são alteradas, principalmente a nível superficial, influenciando parâmetros termodinâmicos de algumas matérias-primas. No entanto, trabalhos futuros deverão ser desenvolvidos para que se possa avaliar o impacto biofarmacêutico destes resultados.

Agradecimentos. Os autores agradecem à Fundação Ezequiel Dias (FUNED) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Franks, M. E.; G.R. Macpherson & W.D. Figg (2004) *Lancet* **363**: 1802-11.
2. Eriksson, T., S. Björkman & P. Höglund (2001) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **57**: 365-76.
3. Eleutherakis-Papaiakovou, V., A. Bamias & M.A. Dimopoulos (2004) *Ann. Oncol.* **15**: 1151-60.
4. Cox, M.C., W.L. Dahut & W. Figg (2006) *Urol. Oncol.: Semin. and Orig. Invest.* **24**: 246-9.
5. Melchert, M. & A. List (2007) *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **39**: 1489-99.
6. Paghdal, K. & R. Schwartz (2007) *Acta Dermatovenerol. Croat.* **15**: 39-44.
7. Byrn, S., R. Pfeiffer, M. Ganey, C. Hoiberg & G. Poochikian (1995) *Pharm. Res.* **12**: 945-54.
8. Singhal, D. & W. Curatolo (2004) *Adv. Drug Deliver. Rev.* **56**: 335-47.
9. Toscani, S. (1998) *Thermochim. Acta* **321**: 73-9.
10. Allen, F.H. & J. Trotter (1971) *J. Chem. Soc. (B)* 1073-9.
11. Caira, M.R., S.A. Botha & D.R. Flanagan (1994) *J. Chem. Crystallogr.* **24**: 95-9.
12. Reepmeyer, J. C., M.O. Rhodes, D.C. Cox & J.V. Silverton (1994) *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 2*: 2063-7.
13. Lara-Ochoa, F., G. Espinosa Pérez & F. Mijangos-Santiago (2007) *J. Mol. Struct.* **840**: 97-106.
14. Carini, J.P, C. Pavei, A.P.C. Silva, G. Machado, A.S. Mexias, V.P. Pereira, S.L. Fialho & P. Mayorga (2009) *Int. J. Pharm.* **372**: 17-23.
15. Yu, L., R.M. Susan & and G.A. Stephenson (1998) *PSTT* **1**: 118-7.
16. Muñoz-Ruiz, A., T.P. Villar, A. Justo, V. Velasco & R. Jiménez-Castellanos (1996) *Int. J. Pharm.* **144**: 147-52.
17. Katrusiak, A. (1990) *Acta Crystallogr.* **46**: 246-56.
18. Cullity, B. D. (1967) *Elements of X-Ray Diffraction*. Massachusetts, Addison-Wesley.
19. Yamamura, S. & Y. Momose (1996) *Pharm. Res.* **13**: 347.
20. Rippi, M., V. Tanninen, & J. Yliruusi (2000) *Eur. J. Pharm Biopharm.* **50**: 365-71.