

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Gustavo de Oliveira Galvão

**ESTUDO DE SOLUBILIDADE E DE DISSOLUÇÃO INTRÍNSECA DE
DIFERENTES FORMAS POLIMÓRFICAS DA OLANZAPINA**

Florianópolis

2023

Gustavo de Oliveira Galvão

**ESTUDO DE SOLUBILIDADE E DE DISSOLUÇÃO INTRÍNSECA DE
DIFERENTES FORMAS POLIMÓRFICAS DA OLANZAPINA**

Projeto de Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II (ACL5142) como requisito para obtenção do Título de Farmacêutico.

Orientadora: Prof^a. Dra. Lilian Sibelle Campos Bernardes.

Coorientadora: Ms. Amabili Leal Pierácio.

Florianópolis

2023

RESUMO

A esquizofrenia é caracterizada por distorções do pensamento e da percepção, e dificuldade em expressar seus sentimentos afetivos sem prejuízo da capacidade intelectual. O tratamento farmacológico da esquizofrenia consiste no uso de antipsicóticos, classificados em típicos e atípicos. Dentre os atípicos, destaca-se a olanzapina.

A olanzapina é uma base fraca com valores de pKa iguais a 4,69 e 7,37, e solubilidade dependente do pH, dissolvendo-se rapidamente em meios com pH baixo e apresentando redução da solubilidade com o aumento do pH. Além disso, pesquisas mostram que a OLZ pode cristalizar em pelo menos 60 formas polimórficas, e isto é um fator determinante para as características de solubilidade, velocidade de dissolução e estabilidade.

O pH dos fluídos gastrointestinais é de vital importância para a solubilidade dos fármacos ionizáveis. Para o caso de bases fracas pouco solúveis, deve-se considerar não apenas a solubilidade e dissolução, mas também a possibilidade de precipitação à medida que o fármaco se move das condições de pH favoráveis no estômago para um ambiente de pH menos favorável, como é o caso do intestino.

O estudo de solubilidade das formas polimórficas mostrou que o IFA é pH dependente. Quanto ao tamanho de partícula, esta não se mostrou um fator impactante para a solubilidade, nesse caso.

Com relação à forma recristalizada do IFA, observou-se que, independente da forma polimórfica de origem, o precipitado é o mesmo e corresponde a uma nova forma polimórfica, diferente morfológica e estruturalmente das formas I e II empregadas no estudo. E, dessa forma, ambas poderiam ser utilizadas na fabricação de medicamentos intercambiáveis, uma vez que é a cinética de dissolução do IFA reprecipitado que controlará a velocidade de solubilidade e absorção do fármaco no lúmen intestinal.

Palavras-chave: **Olanzapina, solubilidade, polimorfismo, *dumping test*, desenvolvimento analítico, dissolução.**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Vias centrais da dopamina.	7
Figura 2 - Fórmula estrutural da Olanzapina.	10
Figura 3 - Perfis comparativos das solubilidades máximas dos IFA 1, IFA 2 e IFA 3 em distintos pHs e apresentação das microespécies com diferentes graus de ionização encontradas em cada pH.	26
Figura 4 - Dissolução aparente (solubilidade cinética) dos IFA 1, 2 e 3 da olanzapina no meio TFP pH 6,8, sendo (A) o gráfico do perfil da quantidade dissolvida em função do tempo e (B) o perfil da quantidade dissolvida acumulada em função do tempo.	27
Figura 5 - Perfil de dissolução das amostras IFA 1 e IFA 2 pelo dumping test.	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Propriedades que variam de acordo com a forma polimórfica.....	12
Tabela 2 - Técnicas analíticas para caracterização de polimorfos.....	14
Tabela 3 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica.	16
Tabela 4 - Composição dos meios de dissolução.....	22
Tabela 5 - Solubilidade em equilíbrio dos IFA 1, IFA 2 e IFA 3, realizados nos meios de HCl 0,1M, TAS pH 4,5, TFP pH 6,8 e FaSSIF pH 6,5, pela técnica de <i>shake-flask</i>	24
Tabela 6 - Solubilidade em equilíbrio dos IFA 1, IFA 2 e IFA 2-R, realizada nos meios TFP pH 6,8 e FaSSIF pH 6,5, pela técnica do <i>shake-flask</i>	30

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
1.1 Esquizofrenia	6
1.2 Olanzapina	9
1.3 Polimorfismo	12
1.4 Sistema de Classificação Biofarmacêutica	16
2 JUSTIFICATIVA	18
3 OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo Geral	20
3.2 Objetivos Específicos	20
4 METODOLOGIA E MATERIAIS	21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	32
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

1 INTRODUÇÃO

1.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia, assim como seus respectivos transtornos, faz parte de um grupo de distúrbios mentais graves, e é caracterizada por distorções do pensamento e da percepção, e dificuldade em expressar seus sentimentos afetivos sem prejuízo da capacidade intelectual, embora em alguns casos possa ocorrer prejuízos cognitivos (BRASIL, 2013). As experiências psicóticas mais comuns incluem alucinações (ouvir, ver ou sentir coisas que não existem) e delírios (falsas crenças ou suspeitas firmemente mantidas mesmo quando há provas que mostram o contrário) (OPAS, 2022).

Os primeiros sinais e sintomas da doença aparecem mais comumente durante a adolescência ou no início da vida adulta (SILVA, 2006). Os principais sintomas envolvidos na esquizofrenia são divididos em sintomas positivos e em sintomas negativos. Os sintomas positivos caracterizam-se por serem manifestações que normalmente não estão presentes no psiquismo do indivíduo. Exemplos: delírios, alucinações, desorganização do pensamento. Já os sintomas negativos caracterizam-se por serem uma subtração de características normalmente presentes no psiquismo. Exemplos: embotamento afetivo, isolamento social, pobreza de discurso, déficit cognitivo (RODRIGUES, 2013).

Alucinações e delírios são frequentemente observados em algum momento durante o curso da esquizofrenia. As alucinações visuais ocorrem em 15%, as auditivas em 50% e as táteis em 5% de todos os sujeitos, e os delírios em mais de 90% deles. (SILVA, 2006). Desse modo, a esquizofrenia pode dificultar a vida social e profissional de cerca de 1/3 das pessoas diagnosticadas. Outros 1/3 das pessoas podem ter remissões incompletas e prejuízos parciais, e o restante pode vir a se recuperar completamente ou quase completamente dos transtornos (BRASIL, 2013).

As causas da esquizofrenia ainda não são totalmente conhecidas, porém estabeleceu-se que uma união de fatores genéticos, culturais, psicológicos e sociais podem levar o indivíduo a desenvolver o transtorno (RANG *et al.*, 2011).

Existem duas teorias neuroanatômicas e neuroquímicas que podem causar a esquizofrenia, envolvendo os neurotransmissores dopamina e glutamato. A hipótese dopaminérgica leva em consideração a exacerbação da produção de dopamina na via mesolímbica do cérebro, ativando os receptores D₂, gerando os chamados sintomas positivos da doença, e na região da via mesocortical ocorre uma redução da atividade desse neurotransmissor, com predominância dos receptores D₁, levando ao surgimento dos sintomas negativos da doença. (RANG *et al.*, 2011).

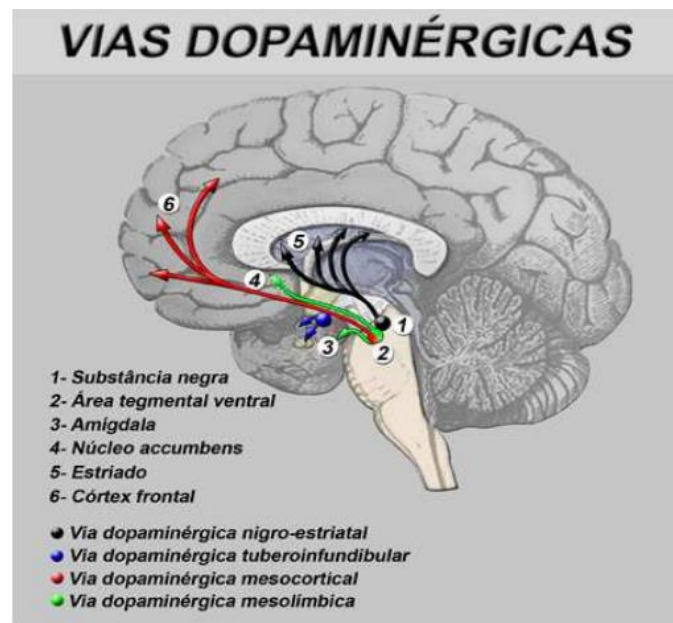


Figura 1 – Vias centrais da dopamina (SAMPAIO, 2011).

E a segunda é a teoria glutamatérgica, que envolve o maior estimulante do sistema nervoso central (SNC), e que é responsável pelas funções cognitivas como aprendizado e memória. Quando ocorre diminuição na função dos receptores NMDA, sintomas psicóticos tanto positivos, quanto negativos, podem surgir (RANG *et al.*, 2011). Uma terceira hipótese leva em consideração a via serotoninérgica, onde foi constatado que o bloqueio de receptores 5-HT_{2A} representa um fator-chave no mecanismo de ação da principal classe de agentes antipsicóticos atípicos (BRESSAN; PILOWSKY, 2013; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Entre os anos de 2008 e 2019 no Brasil houve uma média de 154 mil internações por ano, com maior incidência no sul do país (CARTERI *et al.*, 2020).

Ainda segundo Carteri e colaboradores, os custos médios anuais de despesas hospitalares para pacientes que sofrem de esquizofrenia e transtornos mentais comuns foram em torno de US\$67.216.056,04 com um custo médio por internação de US\$432,58.

A introdução dos medicamentos psicoterapêuticos, na chamada Revolução Farmacológica da Psiquiatria, foi capaz de melhorar consideravelmente o estado de muitos pacientes portadores de alterações acentuadas de diversas funções psicológicas e perda de juízo da realidade, que antes eram internados em hospitais e asilos por conta da escassez de tratamento (SILVA, 2006).

O tratamento farmacológico da esquizofrenia e seus transtornos consiste no uso de antipsicóticos, que podem ser classificados em duas classes: os antipsicóticos típicos e os atípicos. Os antipsicóticos típicos, ou de primeira geração, como também são chamados, bloqueiam os receptores D₂, e tem como representante a clorpromazina e o haloperidol (RODRIGUES, 2013). Devido aos intensos efeitos extrapiramidais ocasionados por esses antipsicóticos típicos, a busca por novas moléculas se intensificaram, e no início dos anos 90, tendo como principal representante a clozapina, lançou-se os antipsicóticos atípicos (HIPPIUS, 1989). Os antipsicóticos atípicos além do bloqueio de receptores D₂ também bloqueiam os receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. Dessa forma, apresentam uma forma mais ampla de eficácia, comparado à primeira classe, já que atuam tanto nos sintomas positivos quanto nos sintomas negativos (RODRIGUES, 2013).

Dentre os antipsicóticos atípicos destaca-se a olanzapina, o fármaco mais utilizado no tratamento de pacientes que não respondem ao tratamento neuroléptico clássico. Este fármaco é efetivo tanto no tratamento dos sintomas positivos, quanto negativos (NIGORI, *et al.*, 2006; RIBINOWITZ, *et al.*, 2012; BUCHANAN, *et al.*, 1996; SIKICH, *et al.*, 2008).

1.2 Olanzapina

A olanzapina (OLZ) é um antagonista monoaminérgico seletivo com grande afinidade pelos receptores serotoninérgico 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, dopaminérgicos D_{A1-4}, muscarínicos M₁₋₅, receptores histamínicos H₁ e receptores adrenérgico α_1 (REUTZEL-EDENS, *et al.*, 2003; PERRES-FILHO, *et al.*, 2011). Dessa forma, efeitos colaterais característicos do tratamento com olanzapina podem ser explicados, visto que o antagonismo dos receptores colinérgicos resultam em efeitos anticolinérgicos, o antagonismo aos receptores H₁ de histamina manifesta-se na sonolência pronunciada e o antagonismo α adrenérgico origina a hipotensão ortostática (FROTA, 2001; FDA, 1995).

A olanzapina é o mais importante antipsicótico pertencente à classe dos atípicos, sendo quimicamente designado como 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina e tendo como fórmula e massa molecular C₁₇H₂₀N₄S e 312,43 g/mol, respectivamente. Este princípio ativo apresenta-se como um pó cristalino amarelo, sendo solúvel em n-propanol e clorofórmio, ligeiramente solúvel em acetonitrila, pouco solúvel em metanol e etanol absoluto, e praticamente insolúvel em água (USP, 40, 2017; THAKURIA, *et al.* 2011).

A figura 2 apresenta a fórmula estrutural de OLZ. O composto é uma base fraca que apresenta valores de pKa iguais a 4,69 e 7,37 (KRISHNAIAH, *et al.*, 2011). Por isso, tem solubilidade dependente do pH, dissolvendo-se rapidamente em meios com pH baixo e apresentando redução da solubilidade com o aumento do pH (FROTA, 2001; FDA, 1995).

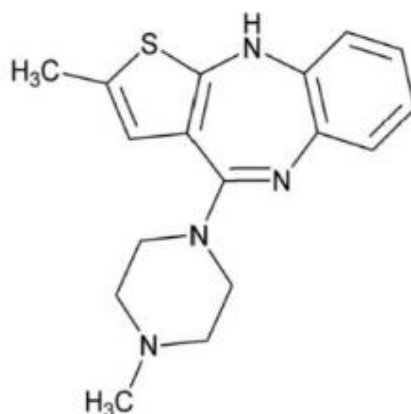


Figura 2 - Fórmula estrutural da Olanzapina.

Este fármaco está disponível no mercado farmacêutico desde 1996 nos medicamentos Zyprexa®, na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 2,5, 5 e 10 mg, e Zyprexa Zidis® na forma de comprimidos orodispersíveis com concentrações de 5 e 10 mg, ambos fabricados pela empresa Eli Lilly (FDA, 1995).

Segundo dados oficiais do Ministério da Saúde, o medicamento foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) em 2015, sendo indicado para o tratamento de episódios de mania aguda ou mistos do transtorno afetivo bipolar. O medicamento é disponibilizado pelo SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

É bem absorvida pela via oral e tem farmacocinética linear (proporcional à dose dentro da faixa aprovada). A meia-vida do fármaco em indivíduos saudáveis é de aproximadamente 33 horas, o que permite uma administração única ao dia e ajuda na adesão do paciente ao tratamento. (CALLAGHAN, et. al., 1999; FDA, 1995; FROTA, 2001). Após administração do comprimido, concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) são atingidas de formas relativamente lenta com $t_{máx}$ de aproximadamente 6 horas (MARKOWITZ, et. al., 2006; FDA, 1995; FROTA, 2001). O fármaco é extensivamente metabolizado pelo fígado e somente cerca de 60% deste é biodisponibilizado, sendo que 93% se ligam à proteínas plasmáticas (CALLAGHAN, et. al., 1999, FDA, 1995).

Uma pesquisa publicada por BHARDWAJ e colaboradores demonstrou que a OLZ pode cristalizar em pelo menos 60 formas polimórficas, incluindo polimorfos, solvatos e hidratos (BHARDWAJ, et. al, 2013) e o composto amorfo (GRAY, et. al, 2007). Destas estruturas cristalinas, as formas I, II e III são as formas anidras mais comuns e disponíveis comercialmente (AYALA, et. al, 2006; GRAY, et. al, 2007).

A primeira patente da OLZ ocorreu no ano de 1992 pela farmacêutica Eli Lilly e foi da forma polimórfica I. Em 1998, a mesma empresa patenteou a obtenção e utilização de uma nova forma cristalina anidra que foi então denominada de forma polimórfica II. O motivo para essa mudança foi a estabilidade do polimorfo, pois a forma I mostrou-se metaestável e tende a sofrer conversão para a forma II através de um processo de fusão seguido por recristalização quase imediata. Outro problema relacionado ao uso da forma I é que a mesma muda de coloração durante o tempo de estocagem em decorrência da exposição com o ar (BUNNEL, et. al, 1998; POLLA, et.al, 2005; FDA, 1995).

As formas cristalinas dos compostos sólidos são fatores determinantes para as características de solubilidade, velocidade de dissolução e estabilidade físico-química dos mesmos. A forma I tem menor ponto de fusão em relação à forma II e converte-se no polimorfo mais estável a uma temperatura de 125°C (REUTZEL-EDENS, et. al., 2003).

Com isso, é de extrema importância o controle do polimorfismo do IFA no produto final e, por isso, resoluções como a RDC nº 57/2009, que dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos no Brasil, a RDC nº 60/2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos no Brasil, e a RDC nº 73/2016 que dispõe sobre o pós-registro de medicamentos, apontam a obrigatoriedade da caracterização da estrutura molecular, inclusive das formas polimórficas (BRASIL, 2009; BRASIL, 2014; BRASIL, 2016).

1.3 Polimorfismo

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 do material, o qual é regular no espaço tridimensional. Por consequência, cada polimorfo possui uma forma cristalina distinta e pode apresentar propriedades físicas e químicas diferentes entre si (STORPIRTIS, et. al, 2009; ARAUJO, et. al, 2012).

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 o seu estágio mais estável. Devido à diferença de energia, diferentes formas polimórficas apresentam diferentes propriedades físico-químicas como, por exemplo, o ponto de fusão, solubilidade, taxa de dissolução e densidade, e, por isso, a forma polimórfica do IFA é de extrema importância para o desenvolvimento de medicamentos na indústria farmacêutica (STORPIRTIS, et. al, 2009; BOULTON, et. al, 2011; USP 40, 2017). Na grande maioria dos casos, a forma mais estável exibe maior ponto de fusão e menor solubilidade (SINGHAL; CURATOLO, 2004; PRADO; ROCHA, 2012). Abaixo temos uma tabela com propriedades que podem variar conforme a forma polimórfica.

Tabela 1 - Propriedades que variam de acordo com a forma polimórfica (LIMBERGER, 2011).

Propriedades cristalinas	Volume molar e densidade
	Índice de refração
	Condutividade
	Higroscopicidade
Propriedades tecnológicas	Dureza
	Compressibilidade
	Fluxo

Propriedades termodinâmicas	Temperatura de fusão e sublimação
	Energia interna e entropia
	Capacidade calorífica
	Energia livre
	Potencial químico
	Atividade termodinâmica
	Pressão de vapor
	Solubilidade
Propriedades espectroscópicas	Vibracional
	Rotacional
Propriedades cinéticas	Velocidade de dissolução
	Velocidade de reação no estado sólido
	Estabilidade
Propriedades de superfície	Tensão superficial
	Hábito cristalino

Além das formas cristalinas, os sólidos podem existir como compostos amorfos, os quais se caracterizam pela solidificação do material de uma maneira irregular no espaço tridimensional. Em geral, estes sólidos possuem maior solubilidade e menor estabilidade dada sua tendência a cristalizar em condições atmosféricas. Portanto, não são amplamente utilizados em

formulações farmacêuticas (STORPIRTIS, et, al. 2009; ARAUJO, et, al. 2012; BERNSTEIN, 2002).

Embora a classificação dos sólidos como cristalinos e amorfos tenha um fundamento cristalográfico, alguns autores incluem os solvatos (também conhecidos como pseudopolimorfos) e os compostos amorfos dentro desta classificação. Este é o caso da International Conference on Harmonisation of Techniques Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Uses (ICH), que informa que os polimorfos podem ser sólidos cristalinos, solvatos, hidratos e amorfos (ICH, 1999).

Os rigorosos requisitos de controle de qualidade estabelecidos pela agência reguladora passam, obrigatoriamente, pelo controle das formas polimórficas dos IFAs, uma vez que a taxa de dissolução e a solubilidade intrínseca de diferentes formas polimórficas são variáveis e podem influenciar na biodisponibilidade do agente ativo, levando assim a diferenças no efeito farmacológico. Essa situação é ainda mais crítica para fármacos da Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), que tem a dissolução como fator limitante para a absorção e biodisponibilidade do fármaco (BERNSTEIN, 2002; AMIDON, et, al, 1995).

Atualmente, diversas técnicas analíticas são utilizadas para identificação e caracterização de formas polimórficas durante o desenvolvimento. A Tabela 2 traz as principais técnicas analíticas e suas vantagens e desvantagens.

Tabela 2 - Técnicas analíticas para caracterização de polimorfos (LIMBERGER, 2011).

Técnica	Vantagens	Desvantagens
Difração de raio-x de pó (PXRD)	Padrão “ouro” para identificação de fase; mostra diferenças significativas entre as formas cristalinas.	É necessário orientação para utilização; pode existir interferência com excipientes.
Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	São requeridas pequenas amostras; informações na transição de fase e na interação com excipientes.	Não gera informações da natureza da transição; interferências entre os excipientes cristalinos e amorfos.

Termogravimetria (TG)	Informações quantitativas na estequiometria de solvatos e hidratos.	Mais útil com hidratos e solvatos; interferência dos excipientes que contém água.
Infravermelho médio (MIR)	Método complementar de identificação; habilidade em mostrar os diferentes estados da água; o tamanho da amostra pode ser bem pequeno se utilizar microscopia.	Interferências graves com a mistura; interferência com excipientes; diferenças pequenas entre eles.
Infravermelho próximo (NIR)	Método complementar na identificação de fase; habilidade de penetrar recipientes; habilidade de mostrar diferentes estados da água.	Baixa intensidade; inclinação significativa da linha de base; as diferenças podem ser sutis; interferência com excipientes.
Raman	Método complementar de identificação; pequena quantidade de amostra; consegue penetrar recipientes; interferência mínima com a água.	Interferência com excipientes.
Ressonância magnética nuclear de estado sólido (SSNMR)	Método complementar de identificação; informação de nível atômico	Tempo relativamente longo na geração de dados; artefatos experimentais.
Microscopia polarizada	Informações do tamanho e da morfologia do cristal; informações qualitativas da cristalização	Interferência com excipientes.
Termomicroscopia	Método complementar de identificação.	Interferência com excipientes.
Sorção de solventes	Excelente para detecção da fase amorfa; definição da estabilidade dos hidratos.	Interferência com excipientes amorfos.

Após os primeiros estudos publicados sobre o polimorfismo da OLZ, logo após sua descoberta, muitos autores destinaram esforços à caracterização das formas polimórficas. No entanto, cada um se referia à forma estável e metaestável de uma maneira particular. Para melhor entendimento e padronização de nomenclatura, serão nomeados como forma I o polimorfo metaestável, forma II o polimorfo estável e forma III as misturas das duas demais formas conforme referência (TESTA, 2014).

1.4 Sistema de Classificação Biofarmacêutica

O sistema de classificação biofarmacêutica é uma estrutura científica que permite classificar uma substância com base em sua solubilidade aquosa e na sua permeabilidade intestinal. Esse sistema permite a previsão farmacocinética *in vivo* de medicamentos orais de liberação imediata, classificando a substância em quatro classes, como mostrado na tabela abaixo.

Tabela 3 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (REDDY; KARUNAKAR, 2011).

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

O interesse nesse sistema de classificação decorre, em grande parte, da sua aplicação no desenvolvimento inicial de medicamentos e, posteriormente, no gerenciamento de mudanças no produto ao longo do seu ciclo de vida.

Esta classificação está associada a um modelo de dissolução e absorção dos fármacos. Medicamentos de classe I exibem alta taxa de absorção e alta dissolução. A etapa limitante dos medicamentos dessa classe é a dissolução do fármaco e a velocidade de esvaziamento gástrico. Exemplos dessa classe incluem: propranolol, metoprolol e verapamil (REDDY; KARUNAKAR, 2011).

Para medicamentos classe II, temos fármacos com uma alta taxa de absorção, mas uma baixa dissolução, sendo esta última um fator limitante da taxa de absorção. A absorção dos medicamentos dessa classe costuma ser mais lenta que os da classe I. Sendo assim, a biodisponibilidade desses produtos está limitada por suas taxas de solvatação. Exemplos dessa classe são: carbamazepina, cetoconazol, glibenclamida e a olanzapina (REDDY; KARUNAKAR, 2011).

Fármacos da classe III possuem alta variação na taxa e extensão de absorção. Portanto, a permeabilidade é a etapa limitante da taxa de absorção. Dentro dessa classe temos exemplos como: aciclovir, metildopa, captopril e atenolol (REDDY; KARUNAKAR, 2011).

Já para a classe IV temos fármacos que possuem baixa biodisponibilidade oral por possuírem baixa solubilidade e baixa permeabilidade. Exemplos de fármacos são: furosemida e hidroclorotiazida (REDDY; KARUNAKAR, 2011).

Um dos maiores desafios da indústria farmacêutica está em fármacos como a olanzapina, pertencentes à classe II desse sistema de classificação biofarmacêutica, pois, como mencionado, a biodisponibilidade dessa classe geralmente está limitada pela taxa de dissolução. Para auxiliar no desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação rápida e que sejam bioequivalentes, faz-se necessário o desenvolvimento de métodos preditivos, ou seja, que sejam capazes de identificar *in-vitro* o comportamento que a formulação apresentará *in-vivo*.

Dentre os testes utilizados para a predição do modelo de dissolução para fármacos da classe II, e que apresentam comportamento de base fraca, como a olanzapina, temos o *dumping test* (CHISTOFOLETTI, et. al, 2017; KAMBAYASHI, et. al, 2016; KOSTEWICZ, et. al, 2014). Trata-se de um modelo adequado para simular a dissolução do fármaco no ambiente estomacal simulado e permite avaliar se há evidências de precipitação do fármaco no intestino, visto que pode-se utilizar meios biopreditivos que simulam as condições do lúmen intestinal tanto em estado alimentado quanto em jejum (KAMBAYASHI, et. al, 2016).

2 JUSTIFICATIVA

Atualmente, a olanzapina é um dos fármacos de primeira escolha para o tratamento da esquizofrenia e seus distúrbios. Com isso, é de suma importância conhecer bem o IFA e suas propriedades físico-químicas, que podem ter impacto tanto no processo produtivo, dentro da indústria farmacêutica, quanto na comercialização e uso desse medicamento pelos pacientes, que pode gerar problemas de absorção ocasionando baixa aderência e eficácia no tratamento.

A velocidade com que um fármaco entra em solução é um fator determinante para absorção do fármaco no trato gastrointestinal, assim como o pH do trato gastrointestinal, volume do conteúdo luminal, entre outros. Esses parâmetros não apenas variam muito com a posição no trato gastrointestinal, mas também estão sujeitos a alterações após a ingestão de alimentos. Já fatores como pKa, solubilidade, área de superfície e polimorfismo são importantes para a cinética de dissolução do fármaco (KOSTEWICZ *et al.*, 2004).

O pH dos fluídos gastrointestinais é de vital importância para a solubilidade dos fármacos ionizáveis. Para ácidos e bases fracas, a solubilidade depende da constante de ionização do composto e do pH do ambiente. A redução do pH abaixo do valor de pKa para bases fracas, por exemplo, leva a um aumento na solubilidade, devido à contribuição da forma mais solúvel e ionizada do fármaco, como é o caso da olanzapina. Para o caso de bases fracas pouco solúveis, deve-se considerar não apenas a solubilidade e dissolução, mas também a possibilidade de precipitação à medida que o fármaco se move das condições de pH favoráveis no estômago para um ambiente de pH menos favorável, como é o caso do intestino (KOSTEWICZ *et al.*, 2004).

Testes de dissolução biorrelevantes em meios que simulam as condições em locais específicos no trato gastrointestinal têm se mostrado uma ferramenta útil para prever a absorção de fármacos pouco solúveis. Para simular a transferência do estômago para o intestino, que é a transição crítica

do pH para bases poucos solúveis, um novo modelo *in vitro* foi desenvolvido, o chamado *dumping test*. Neste modelo, uma solução do fármaco em fluido gástrico simulado é transferido para um fluido intestinal simulado e a precipitação do fármaco é examinada através de medições concentração-tempo (KOSTEWICZ *et al.*, 2004).

Outro ponto importante é a legislação vigente, que nos cobra desde o registro até o pós-registro o acompanhamento e atualizações sobre o IFA, fazendo-se necessário investigações sobre suas características, quando cabíveis.

O desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas depende das propriedades físico-químicas do IFA e de seus excipientes. Essas propriedades estão ligadas às especificações do produto final, como aspecto, dureza, uniformidade de dose, pureza, entre outros. Pela OLZ ser um fármaco que apresenta diferentes formas polimórficas, isto acaba por ser um problema na área industrial, gerando um desafio para pesquisadores do ramo, que devem determinar as melhores condições de produção.

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

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como finalidade apresentar a solubilidade das formas polimórficas de olanzapina, em especial as formas I, II e III, como citadas anteriormente e avaliar a solubilidade do IFA recristalizado, de modo a investigar o impacto da intercambialidade entre as formas polimórficas da substância ativa em questão.

3.2 Objetivos Específicos

Realizar uma pesquisa bibliográfica sobre as formas polimórficas de olanzapina e suas atualizações na literatura;

Apresentar resultados de solubilidade das formas polimórficas I e II do fármaco;

Avaliar o comportamento de precipitação das formas I e II da olanzapina utilizando o método do *dumping test*;

Realizar um estudo de solubilidade em meios farmacopeicos e biorrelevantes;

Fazer um comparativo entre as características dos precipitados obtidos e seus IFAs de origem.

4 METODOLOGIA E MATERIAIS

O presente trabalho foi realizado na Indústria Farmacêutica Prati Donaduzzi, localizada na cidade de Toledo, no interior do Paraná, no setor de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação Analítica – Dissolução. Foi realizado os ensaios de solubilidade do IFA em questão e seu recristalizado, com materiais, reagente e equipamentos cedidos pela empresa.

As amostras utilizadas em trabalhos anteriores, desenvolvido por Pieracio e colaboradores, bem como utilizados para este trabalho correspondem às formas polimórficas comerciais I e II do princípio ativo de OLZ. As amostras foram adquiridas do fabricante Nosch Labs Private LTDA (Andhra Pradesh, Índia) e identificadas da seguinte maneira: forma polimórfica I com 10 µm de tamanho de partícula (IFA1); forma polimórfica II com 10 µm de tamanho de partícula (IFA2) e forma polimórfica I com 60 µm de tamanho de partícula (IFA3). As três amostras e o padrão analítico de referência oficial (SQR) proveniente da farmacopeia americana USP (teor: 98,6%) foram gentilmente cedidas pela empresa Prati, Donaduzzi® (Toledo, Paraná, Brasil).

Os reagentes utilizados para a análise cromatográfica foram: acetonitrila grau HPLC (Biograde, San Francisco, EUA), fosfato de amônio monobásico grau HPLC (Sharlau, Barcelona, Espanha) e trietilamina grau HPLC (Merk, Darmstadt, Alemanha). Para o preparo dos meios de dissolução foram utilizados: cloreto de sódio, acetato de sódio e ácido acético glacial (Synth, Diadema, Brasil); ácido clorídrico, fosfato de potássio monobásico e hidróxido de sódio (Neon, Suzano, Brasil) e *SIF Powder* FaSSIF (Biorrelevant, Londres, Inglaterra).

Os meios de dissolução utilizados no trabalho foram: ácido clorídrico 0,1M pH 1,2 (HCL 0,1M); Tampão acetato de sódio pH 4,5 (TAS); Tampão fosfato de potássio pH 6,8 (TFP) e Fluido intestinal simulado em jejum pH 6,5 (FaSSIF), cujas composições estão descritas na Tabela 4. Os meios foram preparados no dia do experimento.

Tabela 4 - Composição dos meios de dissolução.

Meios de dissolução	Composição	Quantidades
HCl 0,1M	Ácido clorídrico	8,35 mL
	Água purificada	q.s.p. 1 L
Tampão acetato de sódio pH 4,5	Acetato de sódio trihidratado	2,99 g
	Ácido acético glacial	1,66 mL
	Água purificada	q.s.p. 1 L
Tampão fosfato de potássio pH 6,8	Fosfato de potássio monobásico	6,805 g
	Hidróxido de sódio	0,896 g
	Água purificada	q.s.p. 1 L
FaSSIF pH 6,5	Fosfato de sódio	3,954 g
	Cloreto de sódio	6,186 g
	Hidróxido de sódio	0,420 g
	<i>SIF Powder</i>	2,240 g
	Água purificada	q.s.p 1 L

As avaliações da solubilidade em equilíbrio dos diferentes IFAs foram realizadas por meio do método do equilíbrio, seguindo a técnica *shake-flask* (agitação de frascos), utilizando incubadora de plataforma orbital com temperatura controlada, utilizando os quatro meios de dissolução supracitados: HCL 0,1M, TAS pH 4,5, TFP pH 6,8 e FASSIF pH 6,5. Em frascos de vidro âmbar com tampa, contendo 40 mL dos diferentes meios empregados foram adicionadas quantidades crescentes de fármaco até que fosse possível

verificar a saturação do solvente, caracterizado pelo depósito da fração não dissolvida no fundo dos recipientes. As amostras foram submetidas à agitação constante de 200 rpm a 37°C, em incubadora de agitação orbital Quimis Q816M22. Após 20 e 24 horas de agitação, amostras foram coletadas para análise. A fração coletada foi imediatamente centrifugada a 5000 rpm por 3 minutos e filtrada através de membrana de polivinilideno (PVDF) com 0,22 µm de abertura de poro (Merck, Alemanha), O ensaio foi realizado em triplicata e o pH dos meios foi registrado no início e no final do experimento.

De modo a analisarmos o comportamento de precipitação do fármaco, utilizamos o método de *dumping test*, que consistiu na transferência de uma solução do fármaco em meio de fluido gástrico simulado (HCL 0,1M pH 1,2) para uma solução intestinal simulada (FaSSIF pH 6,5). O pH final da solução foi ajustada para 6,5. Após a formação do precipitado (IFA 1-R e IFA 2-R) as amostras foram centrifugadas a 5000 rpm por 3 minutos, o sobrenadante foi rejeitado e o precipitado coletado em placas de Petri e seco por 24 horas em dessecador contendo sílica, sem o uso de temperatura. O pH da solução foi avaliado no início e no fim do experimento. Após, as amostras do reprecipitado foram submetidas à análise de solubilidade, conforme metodologia descrita acima.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em estudo anterior a este, e utilizando técnicas de identificação de formas polimórficas, como microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de absorção molecular (FTIR – ATR), difração por raio-x (DRX), análise termogravimétrica (TGA), PIERACIO e colaboradores conseguiram identificar e realizar uma caracterização cristalográfica, vibracional, morfológica e térmica das formas polimórficas I e II da olanzapina. Com os resultados encontrados, e com base na literatura, confirmou-se que as amostras utilizadas no estudo correspondiam as formas polimórficas I e II da olanzapina.

Após, PIERACIO e colaboradores realizaram um estudo de solubilidade comparativa do fármaco. De modo a avaliar o impacto do tamanho de partícula, utilizou-se a forma polimórfica I em dois tamanhos, sendo eles o IFA1, a forma polimórfica I com aproximadamente 10 µm de tamanho de partícula, e o IFA3, a forma polimórfica I com aproximadamente 60 µm de tamanho. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Solubilidade em equilíbrio dos IFA 1, IFA 2 e IFA 3, realizados nos meios de HCl 0,1M, TAS pH 4,5, TFP pH 6,8 e FaSSIF pH 6,5, pela técnica de *shake-flask*.

Teste	Meio	Concentração (µg/mL)	Desvio Padrão	CV (%)	Razão dose/solubilidade	Volume de condição <i>sink</i> (mL)
IFA 1 (Forma I 10 µm)	HCl 0,1M	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 2 (Forma II, 10 µm)	HCl 0,1M	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 3 (Forma I, 60 µm)	HCl 0,1M	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

Quando os IFAs são comparados entre si, verificou-se que não houve diferença na solubilidade nos meios HCl 0,1 e TAS pH 4,5. Para o meio TFP pH 6,8 os IFAs apresentaram solubilidades diferentes. A solubilidade do IFA2 para esse meio é diminuída cerca de 3 vezes, quando comparado com os outros dois.

Já comparando a solubilidade dos diferentes tamanhos de partículas, este não se mostrou um parâmetro significativo para alterar o comportamento de solubilidade para a forma polimórfica I. Porém, há uma clara diferença entre a forma polimórfica I (IFA1) e II (IFA2), que possuem tamanho de partículas semelhantes. Essa diferença é esperada, e pode ser justificada pelo fato da forma polimórfica I ser menos estável que a forma polimórfica II.

Em todos os tempos de coleta o pH da solução foi avaliado e constatou-se manutenção do pH inicial.

Quando a solubilidade dos IFAs é analisada pelo parâmetro da razão dose/solubilidade, os dados demonstram que o fármaco apresenta alta e constante solubilidade nos pHs onde encontra-se com grau de ionização igual ou superior ao pH. Dessa forma, no meio onde o $\text{pH} = \text{pKa}$ (TAS pH 4,5), aproximadamente 66% da quantidade de fármaco adicionada, que foi de 150 $\mu\text{g/mL}$ foi recuperada e no meio onde o $\text{pH} < \text{pKa}$ (HCl 0,1M), mais que 90% da quantidade adicionada foi recuperada, mostrando que seria necessário menos do que 100 mL de meio para dissolver a maior dose do fármaco utilizado clinicamente (10 mg). Por outro lado, nos meios onde o $\text{pH} > \text{pKa}$ (TFP pH 6,8 e FaSSIF pH 6,5), onde o fármaco encontra-se na sua forma não ionizada, a recuperação foi de aproximadamente 6% para os IFAs 1 e 3 e de aproximadamente 2% para o IFA2, sendo necessário assim volumes de meio superiores a 1 litro para dissolver os IFA 1 e 3, e superiores a 3 L para dissolver o IFA2.

A figura abaixo mostra os perfis de solubilidade das três amostras comparando os perfis entre si e as microespécies com diferentes graus de ionização encontradas em cada pH.

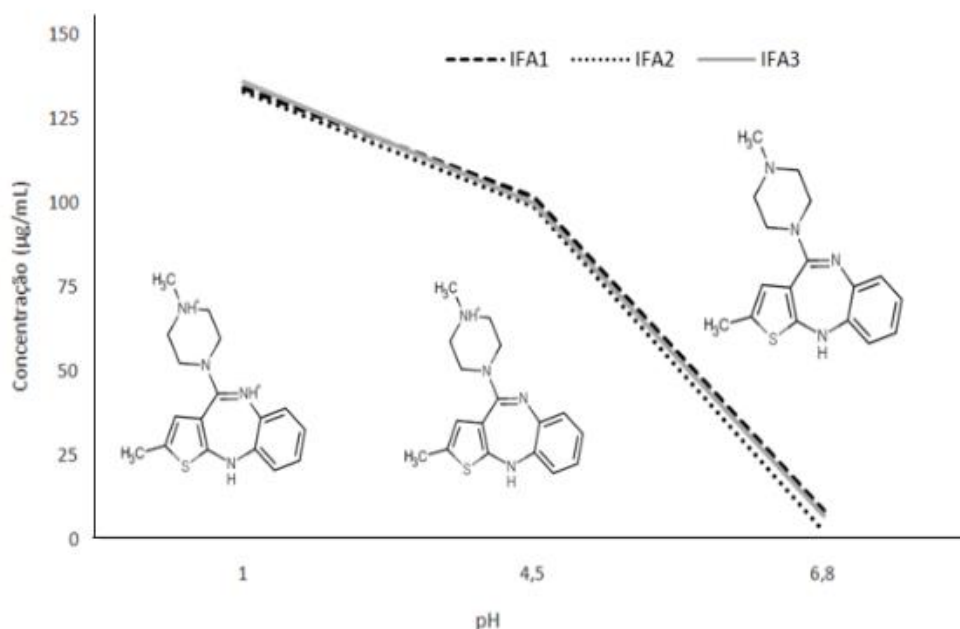


Figura 3 - Perfis comparativos das solubilidades máximas dos IFA 1, IFA 2 e IFA 3 em distintos pHs e apresentação das microespécies com diferentes graus de ionização encontradas em cada pH.

De modo a verificar a solubilidade em função do tempo (solubilidade cinética), PIERACIO e colaboradores realizaram um estudo de dissolução aparente, no qual o ensaio foi conduzido em dissolutor de célula de fluxo USP AP-IV, com acessório de célula para pós e grânulos, em configuração aberta. Aproximadamente 10 mg de IFA foram pesados e transferidos para células e o meio utilizado na condução do estudo foi o TFP pH 6,8, aquecido a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ e bombeado a uma vazão de 4 mL/min. Os dados são apresentados nas figuras abaixo.

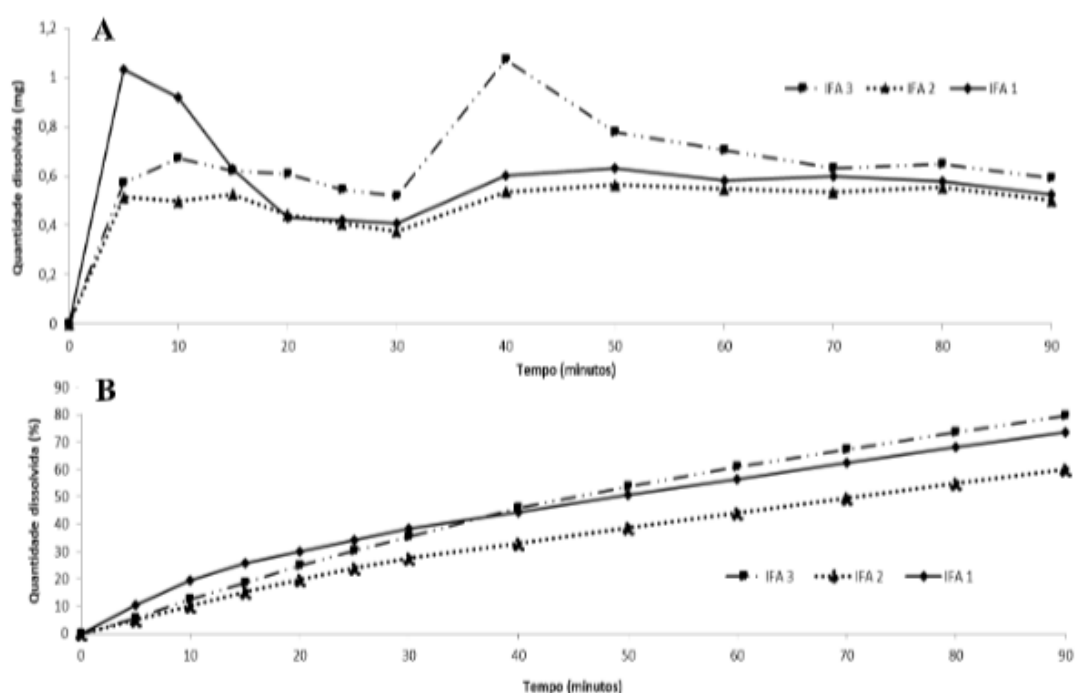


Figura 4 - Dissolução aparente (solubilidade cinética) dos IFA 1, 2 e 3 da olanzapina no meio TFP pH 6,8, sendo (A) o gráfico do perfil da quantidade dissolvida em função do tempo e (B) o perfil da quantidade dissolvida acumulada em função do tempo.

Na figura 4 (A) é possível visualizar a quantidade de fármaco dissolvido no intervalo de tempo analisado. Como pode ser visto, os resultados dessas análises demonstram que a forma polimórfica II (IFA2) apresenta uma dissolução menor do que aquela obtida para a forma polimórfica I (IFA1). Isso pode ser visto pelo primeiro pico máximo de quantidade dissolvida para cada um dos produtos. Esses dados são corroborados pelos obtidos no ensaio de solubilidade pela técnica do *shake-flask*, apresentados anteriormente.

Quando se compara IFA1 e IFA3, cujos tamanhos de partículas são distintos para a mesma forma polimórfica I, verifica-se que ambas possuem percentuais cumulativos finais semelhantes (figura 4 (B)), porém as cinéticas de dissolução desse produtos mostraram-se distintas entre si, sendo o pico máximo de quantidade dissolvida para o IFA3 levando 4 vezes mais tempo do que o IFA1.

Considerando que a olanzapina é uma base fraca pouco solúvel em pHs mais elevados, e sua absorção ocorre no intestino, levou-se em consideração a possibilidade de precipitação do mesmo e um ensaio de *dumping test* foi realizado para analisar as características do reprecipitado.

O ensaio de *dumping test* foi realizado em duas etapas, onde na primeira etapa, realizado em estudo prévio por PIERACIO e colaboradores, foi preparado duas soluções saturadas de concentração igual 10 mg/mL das formas polimórficas I e II da OLZ, a partir da pesagem de 500 mg dos IFAs e posterior dissolução em HCl 0,1M (pH 1,2) a uma temperatura de 37°C. Paralelamente ao preparo das soluções amostras, foram adicionados 250 mL de FaSSIF pH 6,5 em uma cuba do dissolutor, e para o ensaio foi utilizado o aparato USP-II (pás), sob uma agitação de 100 rpm e temperatura controlada de 37°C. Sob essas condições, o perfil de precipitação das amostras foi monitorado por dez adições consecutivas de alíquotas de 100 µL da solução amostra e intervalos de coleta de 10 minutos para possibilitar a completa homogeneização e, posteriormente, mais seis adições de 1 mL, totalizando uma adição de 70 mg de ativo ao meio de dissolução.

A figura 5 apresenta o gráfico de perfil de precipitação do fármaco em FaSSIF pH 6,5 após a adição do fármaco previamente dissolvido em HCl 0,1M. Nela é possível visualizar o perfil de precipitação para as duas formas polimórficas do composto e pode-se verificar que não há diferenças significativas, sendo as maiores concentrações encontradas de 82,02 µg/mL (quantidade acumulada de 20,5 mg após 110 minutos) para a forma I e de 78,55 µg/mL (19,6 mg acumulados após o mesmo tempo) para a forma II, após adição total de 70 mg de olanzapina.

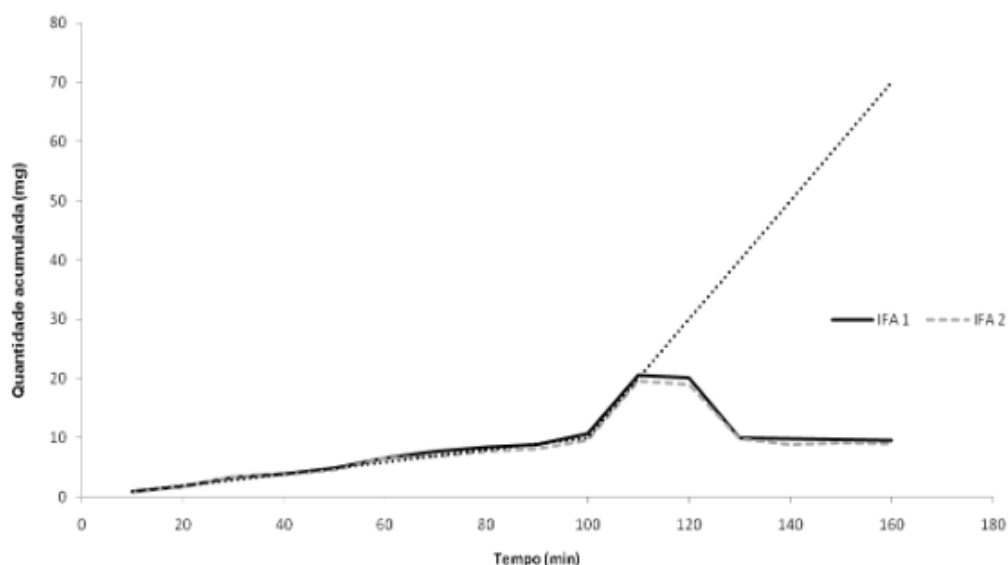


Figura 5 - Perfil de dissolução das amostras IFA 1 e IFA 2 pelo *dumping test*. A linha pontilhada representa o valor teórico adicionado.

Os perfis demonstraram que, após a formação do platô na concentração máxima dissolvida e onde ocorre o ponto de saturação, observa-se diminuição nas quantidades acumuladas, indicando o início do processo de precipitação. Após a formação do precipitado as quantidades recuperadas se mantiveram constantes na faixa de 13,82% (9,7 mg) para o IFA1 e 12,86% (9,0 mg) para o IFA2 até o final do experimento.

De modo a investigar as características físico-químicas do reprecipitado, análises de caracterização foram realizadas, como microscopia eletrônica de varredura (MEV), DRX, FTIR-ATR, TGA, entre outros. Nessas análises foram constatadas diferenças entre os IFAs e seus reprecipitados. Porém, foi constatado que a forma polimórfica obtida após recristalização é a mesma, independente de qual tenha sido a forma polimórfica de origem.

Dessa forma, foi-se necessário a realização de um estudo de solubilidade do precipitado, de modo a investigar se as variações físico-químicas encontradas afetam a solubilidade do mesmo.

Para o ensaio de solubilidade do reprecipitado, realizou-se um novo ensaio de *dumping test*. Preparou-se uma solução saturada do fármaco na concentração de 10 mg/mL, e desta, transferiu-se 25 mL da solução para um

béquer de 100 mL que continha 50 mL de meio FaSSIF pH 6,5. O pH da solução final foi ajustado para 6,5. Após a formação do precipitado (IFA1-R e IFA2-R) as amostras foram centrifugadas a 5000 rpm por 3 minutos, o sobrenadante foi rejeitado e o precipitado coletados em placas de Petri e seco por 24 horas em dessecador contendo sílica, sem o uso de temperatura.

Após, o estudo de solubilidade foi conduzido de maneira semelhante ao estudo de solubilidade das formas polimórficas, e os resultados estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Solubilidade em equilíbrio dos IFA 1, IFA 2 e IFA 2-R, realizada nos meios TFP pH 6,8 e FaSSIF pH 6,5, pela técnica do *shake-flask*.

Teste	Meio	Concentração (µg/mL)	Desvio Padrão	CV (%)	Razão Dose/Solubilidade	Volume de condição <i>sink</i> (mL)
IFA 1 (Forma I, 10 µm)	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 2 (Forma II, 10 µm)	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
IFA2-R	TFP pH 6,8	13,28	0,39	2,97	752,74	2258,23
	FaSSIF pH 6,5	8,76	0,52	5,94	1141,20	3423,60

Como não foi demonstrada diferença na solubilidade dos IFAs em meio HCl 0,1 M, este não foi utilizado no ensaio de solubilidade do IFA2-R.

No meio TFP pH 6,8 os IFAs apresentaram solubilidades diferentes. O IFA 2-R apresentou um aumento de praticamente 2 vezes no valor da razão

dose/solubilidade quando comparado com o IFA1, e superior de 6 vezes quando comparado com o IFA2.

Já no FaSSIF pH 6,5 a diferença observada não foi significativa. A solubilidade do IFA2 é claramente inferior as demais, porém a solubilidade do IFA2-R é praticamente semelhante ao IFA1.

6 CONCLUSÃO

O estudo de polimorfismo é de extrema importância para o desenvolvimento de novos medicamentos dentro da indústria farmacêutica, visto que esse pode ter impacto em diversos parâmetros físico-químicos diretamente ligados ao produto, como dureza, uniformidade de dose, aspecto e pureza, solubilidade e taxa de dissolução, que podem acarretar em problemas na comercialização e uso destes produtos, afetando em problemas de biodisponibilidade e adesão ao tratamento. Com isso, um aprofundamento em estudos durante o desenvolvimento, e um rigoroso controle de qualidade se faz necessário dentro do setor produtivo.

No caso da olanzapina, por ser um medicamento de primeira escolha no tratamento da esquizofrenia e seus distúrbios e um fármaco que se apresenta em diversas formas polimórficas, é necessário uma avaliação criteriosa do IFA e do seu produto acabado. Devido à baixa solubilidade do fármaco dentro da faixa de pH fisiológico, a dissolução representa um processo limitante para a absorção e, portanto, o desafio das indústrias está no desenvolvimento de métodos biopreditivos para a execução dos estudos de dissolução, com o propósito de prever os resultados nos estudos *in-vivo*.

Dessa forma, a realização do *dumping test* demonstrou que o fármaco sofre precipitação intestinal após completa solubilização em pH ácido que simula o ambiente gástrico.

O estudo de solubilidade das formas polimórficas mostrou que o fármaco é solúvel no meio em que se encontra na sua forma ionizável (HCl 0,1M), confirmando que o IFA é pH dependente. Foi possível observar também que, além do meio em que é solúvel, não houve diferença significativa na solubilidade entre as formas I e II no meio TAS pH 4,5, onde o $pH=pK_a$. Em contrapartida, em ambientes com $pH > pK_a$, grandes volumes de meio seria necessário para a solubilização do IFA.

Quando compara-se diferentes tamanhos de partículas, conclui-se que, neste caso, este não é um fator impactante para a solubilidade.

Com relação à forma recristalizada do IFA, em investigações das características físico-químicas, observou-se que este, independente da forma polimórfica de origem, o precipitado é o mesmo e corresponde a uma nova forma polimórfica, diferente morfológicamente e estruturalmente das formas I e II empregadas no estudo.

Por fim, no estudo de solubilidade da forma recristalizada observa-se que no meio TFP pH 6,8 houve diferenças nos resultados em comparação aos resultados de solubilidades das outras duas formas polimórficas. O IFA 2-R apresentou um aumento de praticamente 2 vezes no valor da razão dose/solubilidade quando comparado com o IFA1, e superior de 6 vezes quando comparado com o IFA2. Já no FaSSiF pH 6,5 a diferença observada não foi significativa. Dessa forma é possível concluir que, em meios que simulam a parte distal do intestino delgado e início do intestino grosso, onde a maior parte do fármaco é absorvido, o precipitado mostrou-se mais solúvel que as suas formas polimórficas de origem.

Dessa forma, as formas polimórficas I e II poderiam ser utilizadas na fabricação de medicamentos intercambiáveis, uma vez que é a cinética de dissolução do IFA 2-R (reprecipitado) que controlará a velocidade de solubilidade e absorção do fármaco no lúmen intestinal.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esquizofrenia. **Portaria Nº 364, de 9 de Abril de 2013**. Brasil, DF, 09 abr. 2013.

OPAS. **Transtornos Mentais**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/transtornos-mentais#:~:text=A%20esquizofrenia%20%C3%A9%20um%20transtorno,do%20%E2%80%99Ce%20%E2%80%9D%20e%20comportamento..> Acesso em: 24 jul. 2022.

RANG, H.P. *et al.* **Rang & Dale**: farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 778 p.

CARTERI, Randall Bruce; OSES, Jean Pierre; CARDOSO, Taiane de Azevedo; MOREIRA, Fernanda Pedrotti; JANSEN, Karen; SILVA, Ricardo Azevedo da. A closer look at the epidemiology of schizophrenia and common mental disorders in Brazil. **Dementia & Neuropsychologia**, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 283-289, set. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030009>.

SAMPAIO, Luis Rafael Leite. **Efeitos Comportamentais e Neuroquímicos da Clorpromazina e Clozapina no Modelo de Esquizofrenia Induzido pela Cetamina em Camundongos**. 2011. 85 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

A BRESSAN, Rodrigo; PILOWSKY, Lyn s. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 177-183, set. 2003. EDITORA SCIENTIFIC. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462003000300011>.

KATZUNG, Bertram G.; MASTERS, Susan B.; TREVOR, Anthony J.. **Farmacologia**: básica e clínica. 12. ed. Porto Alegre: Amgh, 2014. 1170 p.

RODRIGUES, Everton. **Antipsicóticos**. 2013. Disponível em: http://petdocs.ufc.br/index_artigo_id_246_desc_Psiquiatria_pagina__subtopico__51_busca_. Acesso em: 24 jul. 2022.

NIROGI, R.V.S.; KANDIKERE, V.N.; SHUKLA, M.; MUDIGONDA, K.; MAURYA, S.; BOOSI, R.; YERRAMILLI, A. Development and validation of a sensitive liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry assay for the quantification of olanzapine in human plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. V (41), 935 - 942, 2006.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 57 – Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA). *Diário Oficial da União*, Brasília, 17 novembro de 2009.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 60 – Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 10 outubro de 2014.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 73 – Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 7 abril de 2016.

LIMBERGER, Ana Luiza Marin Bortoluzzi. **Estudo do polimorfismo em diferentes fármacos de interesse para a indústria farmacêutica: cimetidina, mebendazol e paracetamol**. 2011. 103 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.

RABINOWITZ, J.; LEVINE, S. Z.; GARIBALDI, G.; BUGARSKI-KIROLA, D.; BERARDO, C. G.; KAPUR, S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr Res* 2012; 137:147–150.

BUCHANAN, R W; GOLD, J M. Negative symptoms: diagnosis, treatment and prognosis. **International Clinical Psychopharmacology**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 3-11, maio 1996. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00004850-199605002-00002>.

Sikich L. Efficacy of atypical antipsychotics in early-onset schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl 4:21-5. PMID: 18533765.

REUTZEL-EDENS, S.M.; BUSH, J. K.; MAGEE, P. A.; STEPHENSON, G. A.; BYRN, S. R. Anhydrates and hydrates of olanzapine: crystallization, solidstate characterization, and structural relationships. *Cryst Growth Des*.3(6):897–907, 2003.

PERRES-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*, 104.1: 255-260, 2011.

GRAY, J. Amorphous form of olanzapine. US patent No. 2007/0259857 A1. Nov. 8, 2007.

AYALA, A.P.; SIESLER, H.W.; BOESE, R.; HOFFMANN, G.G.; POLLA, G.I.; VEGA, D.R. Solid state characterization of olanzapine polymorphs using vibrational spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*. v(326), 69 - 79, 2006.

POLLA, G.I.; VEGA, D.R.; LANZA, H.; TOMBARI, D.G.; BAGGIO, R.; AYALA, A.P.; FILHO, J.M.; FERNÁNDEZ, D.; LEYVA, G.; DARTAYET, G. Thermal behaviour and stability in Olanzapine. *International Journal of Pharmaceutics*. v(301), 33 - 40, 2005.

THAKURIA, R.; NANGIA, A. Polymorphic form IV of olanzapine. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 67.11: o461-o463, 2011.

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. **Revisão Virtual Química**, 7(6), 2080-2112, 2015.

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

Department of Health and Human; Food and Drug Administration: FDA 20-592, ZYPREXA (OLANZAPINA). Approval Package, volume 1, 1995.

CALLAGHAN, J. T., BERGSTROM, R. F., PTAK, L. R., BEASLEY, C. M. Olanzapine. *Clinical pharmacokinetics*, 37(3), 177-193 (1999).

MARKOWITZ, J. S., DEVANE, C. L., MALCOLM, R. J., GEFROH, H. A., WANG, J. S., ZHU, H. J., & DONOVAN, J. L. Pharmacokinetics of Olanzapine After Single-Dose Oral Administration of Standard Tablet Versus Normal and Sublingual Administration of an Orally Disintegrating Tablet in Normal Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 46(2), 164-171, 2006.

SILVA, Regina Cláudia Barbosa da. Esquizofrenia: uma revisão. **Psicologia Usp**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 263-285, 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-65642006000400014>.

TESTA, C. G. Desenvolvimento de medicamento similar de olanzapina comprimidos revestidos. Tese de Doutorado - Farmanguinhos, 2014.

Krishnaiah, Ch, et al. "Development of a stability-indicating UPLC method for determining olanzapine and its associated degradation products present in active pharmaceutical ingredients and pharmaceutical dosage forms." *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 54.4 (2011): 667-673

KOSTEWICZ, Edmund s *et al.* Predicting the precipitation of poorly soluble weak bases upon entry in the small intestine. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 43-51, jan. 2004. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1211/0022357022511>.

HIPPIUS, H.. The history of clozapine. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 99, n. 1, p. 3-5, nov. 1989. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00442551>.