

Preparação e Caracterização no Estado Sólido de Polimorfos do Mebendazol

Livia Deris Prado*

Ana Maria Rangel de Figueiredo Teixeira**

Helvécio Vinícius Antunes Rocha***

RESUMO

O polimorfismo é um fenômeno de grande importância no desenvolvimento de um medicamento. Os polimorfos de um fármaco podem apresentar propriedades físico-químicas diferentes. A pesquisa de polimorfos envolve a realização de experimentos e a caracterização por diferentes técnicas. Neste trabalho, o mebendazol foi escolhido para o estudo de polimorfos. Assim, experimentos de cristalização foram realizados. As amostras foram caracterizadas por diferentes técnicas. Três polimorfos foram obtidos. Os resultados evidenciaram características morfológicas e físico-químicas que permitiram diferenciar as formas cristalinas do mebendazol. Por fim, dez medicamentos comerciais foram avaliados por difração de raios X. Verificou-se a presença, em alguns casos, da forma A, ineficaz, do mebendazol. Este trabalho demonstra que variando-se as condições experimentais é possível obter polimorfos diferentes do mebendazol, inclusive a forma A, não desejada nas formulações. Os métodos analíticos utilizados possibilitam a diferenciação dos polimorfos do mebendazol.

Palavras-chave: Mebendazol. Polimorfismo. Caracterização.

1 INTRODUÇÃO

Na indústria farmacêutica, o polimorfismo, dois ou mais arranjos cristalinos do mesmo composto, é considerado um fenômeno de grande importância no desenvolvimento de um medicamento. Os polimorfos de um insumo farmacêutico ativo (IFA) apresentam diferentes interações em suas estruturas, o que pode modificar suas propriedades físico-químicas. Assim, a existência de polimorfismo pode alterar a estabilidade do IFA e ter implicações no desenvolvimento, além de influenciar na biodisponibilidade (BRITTAIN, 1999).

Diversos exemplos são descritos sobre o impacto do polimorfismo na biodisponibilidade (RAW et al., 2004), processabilidade (SUN; GRANT, 2001) e estabilidade (EYJOLFSSON, 2002). Assim, torna-se importante o estudo de polimorfos de IFAs e o controle do processo de cristalização. Dependendo das condições utilizadas durante a etapa de cristalização, diferentes polimorfos podem ser obtidos (PRADO et al., 2014). E, baseado nisso, a pesquisa de polimorfos de IFAs envolve a execução de diversos experimentos, variando-se as condições. Após o preparo, os materiais são

caracterizados. A caracterização pode ser realizada por métodos cristalográficos, espectroscópicos, térmicos e microscópicos (PRADO et al., 2014), por exemplo.

Neste trabalho selecionou-se o mebendazol para apresentar uma pesquisa de polimorfos, desde o preparo até a caracterização. Apesar de ser um fármaco com polimorfos já bem descritos na literatura (HIMMELREICH; RAWSON; WATSON, 1977; EVANS et al., 1999; RODRIGUEZ-CAABEIRO et al., 1987; CHAROENLARP et al., 1993; COSTA et al., 1991), com este trabalho pretende-se contribuir para um maior detalhamento dos polimorfos do mebendazol, discutindo os resultados experimentais e comparando-os com a literatura. Pretende-se também, auxiliar na pesquisa de formas sólidas de outros fármacos e na interpretação de resultados de técnicas de caracterização.

O mebendazol, anti-helmíntico de amplo espectro, derivado dos benzimidazóis (Figura 1), apresenta baixa solubilidade em água e sua absorção gastrointestinal é baixa e irregular (DAWSON; ALLAN; WATSON, 1982). Estudos levaram à identificação e à caracterização de três

* Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química – Niterói, RJ, Brasil. E-mail: liviaderis@gmail.com

** Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química – Niterói, RJ, Brasil.

*** Fundação Oswaldo Cruz, Farmanguinhos, Complexo Tecnológico de Medicamentos, Laboratório de Sistemas Farmacêuticos Avançados – Rio de Janeiro, RJ.

polimorfos, formas A, B e C. A forma A é a menos solúvel e a mais estável termodinamicamente (HIMMELREICH; RAWSON; WATSON, 1977; EVANS et al., 1999). As formas B e C apresentam atividade anti-helmíntica quando administradas por via oral, porém a forma B exibe maior toxicidade. Estes estudos também demonstraram a ineficácia terapêutica da forma A; a forma C é então, preferencialmente usada nas formulações (RODRIGUEZ-CAABEIRO et al., 1987; CHAROENLARP et al., 1993; COSTA et al., 1991). Assim, este trabalho ainda demonstra a presença de diferentes formas cristalinas do mebendazol em comprimidos comerciais, avaliados por difração de raios X de pó.

Figura 1 – Estrutura química do mebendazol.



Fonte — Os autores (2014).

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Preparo dos polimorfos do mebendazol

Os experimentos foram realizados por cristalização a partir de solução; os em ácido acético, ácido acético/água e dimetilacetamida (DMA) foram conduzidos à temperatura ambiente. O experimento em metanol foi realizado a 60 °C. As soluções foram filtradas e mantidas em repouso. Os experimentos em acetato de etila e em clorofórmio foram realizados a 60 °C e o solvente foi removido com um rotaevaporador. No experimento DMSO-água preparou-se uma solução de mebendazol em dimetilsulfóxido (DMSO); sob agitação, adicionou-se a esta solução, água (Tabela 1). Todas as amostras foram secas a pressão reduzida.

TABELA 1

Condições dos experimentos realizados.

Experimentos	Massa de mebendazol	Volume do solvente	Tempo para coleta da amostra
Ácido Acético	51 mg	10 mL	20 dias
Ácido Acético/água (1:1)	51 mg	50 mL	30 dias
Clorofórmio	129 mg	700 mL	Imediata
Acetato de etila	140 mg	900 mL	Imediata
Metanol	162 mg	500 mL	40 dias
DMA	188 mg	20 mL	90 dias
DMSO-água	350 mg	60 mL – 120 mL	Imediata

Fonte — Os autores (2014).

2.2 Caracterização das amostras

2.2.1 Difração de raios X de pó

Os padrões de difração de raios X foram coletados no difratômetro Bruker D8 (Bruker, Alemanha), utilizando radiação Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) e operando com 40 kV e 40 mA de tensão e corrente de tubo. Os padrões foram obtidos com passo de 0,04° e tempo/passo de 3s. A identificação dos polimorfos foi realizada com auxílio do Cambridge Structural Database (CSD) (ALLEN, 2002). Os padrões simulados foram obtidos utilizando o MERCURY (MACRAE et al., 2008).

2.2.2 Análise térmica

As medidas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram realizadas no equipamento Mettler Toledo 821e (Mettler Toledo, Suíça). Utilizou-se cadinhos de alumínio de 40 μL com tampas perfuradas. As curvas foram registradas a uma razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹, sob uma vazão de nitrogênio de 50 mL.min⁻¹. As curvas de termogravimetria (TG) foram registradas em equipamento SHIMADZU DTG-60 (Shimadzu, Japão). As curvas de TG foram obtidas nas mesmas condições.

2.2.3 Espectroscopia no infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro ABB FILA2000 (ABB, Canadá). Pastilhas de brometo de potássio foram preparadas com 2% de amostra. Os espectros foram registrados de 4000 a 600 cm⁻¹ com resolução de 4 cm⁻¹.

2.2.4 Microscopia eletrônica de varredura

As fotomicrografias foram obtidas no microscópio JEOL JSM-5800 (JEOL, Japão). As amostras foram

metalizadas com ouro, à temperatura ambiente e a vácuo para serem avaliadas.

2.3 Identificação da forma cristalina em medicamentos comerciais

Os medicamentos foram obtidos no mercado nacional. Três comprimidos de cada lote foram triturados formando as amostras M1 a M10. As amostras foram submetidas aos ensaios de difração de raios X de pó nas mesmas condições descritas acima.

3 RESULTADOS

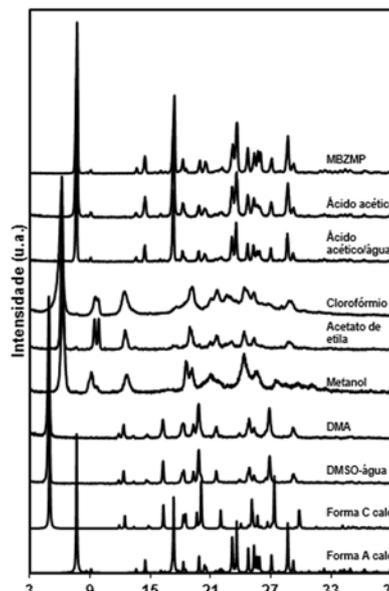
3.1 Preparo e caracterização de polimorfos do mebendazol

Os padrões de difração obtidos experimentalmente foram comparados com os calculados das formas A e C do mebendazol. Os padrões experimentais também foram comparados entre si em termos de posições das reflexões cristalinas (Figura 2).

Para melhor comparação com a literatura e para uma apresentação mais didática, o ângulo 2θ foi convertido em distâncias interplanares. Isto foi feito para os padrões de difração experimentais das formas A, B e C do mebendazol, cristalizadas em ácido

acético/água, acetato de etila e DMA, respectivamente (Tabela 2).

Figura 2 — Padrões de difração de raios X de pó das amostras comparados com os padrões calculados das formas A e C do mebendazol.



Fonte — Os autores (2014).

TABELA 2

Distâncias interplanares (Å) e intensidades relativas (%) das formas A, B e C do mebendazol obtidas experimentalmente e comparadas com a literatura.

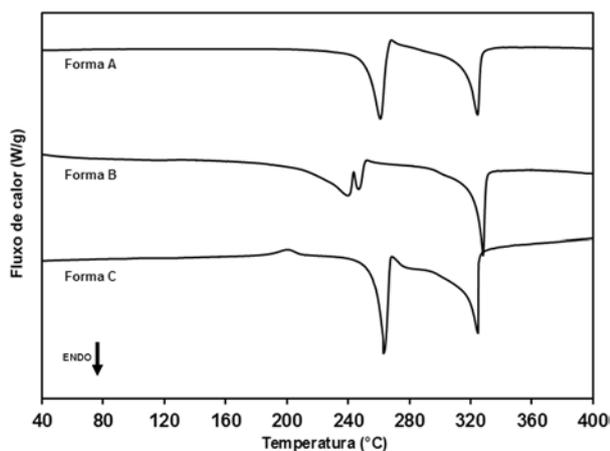
Forma A		Literatura		Forma B		Literatura		Forma C		Literatura	
Experimental	Literatura										
d	I/I ₀										
11,52	100	11,52	100	14,26	100	4,65	100	17,94	100	4,48	100
5,13	55	5,13	70	9,33	19	9,34	85	4,48	25	3,34	73
3,77	36	3,78	47	8,95	19	3,64	68	3,32	22	17,91	72
3,11	27	3,84	38	4,66	13	4,13	61	3,59	15	3,60	56
3,84	26	3,61	34	7,07	12	14,62	60	5,45	14	5,45	51
3,60	21	6,13	25	3,65	12	3,54	51	4,85	12	3,09	36
6,11	19	3,53	23	4,11	9	7,09	49	4,60	11	4,59	32
3,52	16	4,87	19	3,51	8	4,22	47	7,15	11	4,89	30
3,30	13	4,49	13	4,23	6	3,94	46	4,12	9	4,16	28
4,85	12	4,35	11	3,85	6	3,09	43	3,06	9	7,19	28

* Dados da literatura (DE VILLERS, 2005)

Fonte — Os autores (2014).

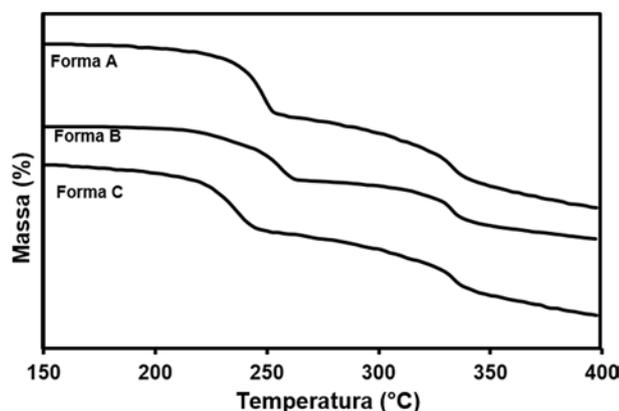
As amostras obtidas a partir de ácido acético, metanol e DMA foram escolhidas como representativas das formas A, B e C, respectivamente. As curvas de DSC e TG estão ilustradas nas Figuras 3 e 4. A curva de TG da forma A mostrou duas perdas de massa relacionadas aos dois eventos endotérmicos apresentados no DSC (238 °C e 306 °C). A curva de DSC da forma B apresentou três eventos endotérmicos (208 °C, 243 °C e 310 °C). A curva de TG mostrou duas perdas de massa. A primeira, durante os dois eventos endotérmicos em 208 °C e a segunda, durante o último evento. A curva de DSC da forma C apresentou três eventos (189 °C, 242 °C e 303 °C), sendo o primeiro exotérmico, envolvendo pequena quantidade de energia. A curva de TG mostrou perdas de massa durante os dois eventos endotérmicos.

Figura 3 – Curvas de DSC dos polimorfos do mebendazol obtidas a 10 °C.min⁻¹.



Fonte — Os autores (2014).

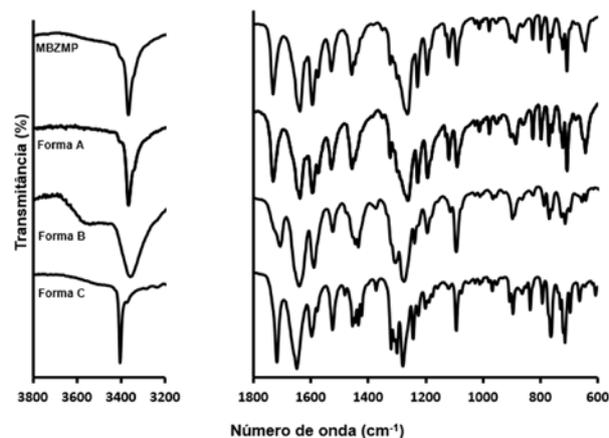
Figura 4 – Curvas de TG dos polimorfos do mebendazol obtidas a 10 °C.min⁻¹.



Fonte — Os autores (2014).

Nos espectros de infravermelho (Figura 5) observou-se diferenças na região de impressão digital, mas as mais características ocorrem nas regiões de vibração dos grupos N-H e C=O. Além disso, a deformação de C-H na região entre 1422-1457 cm⁻¹ ocorre em quatro bandas na forma C e em três nas formas A e B.

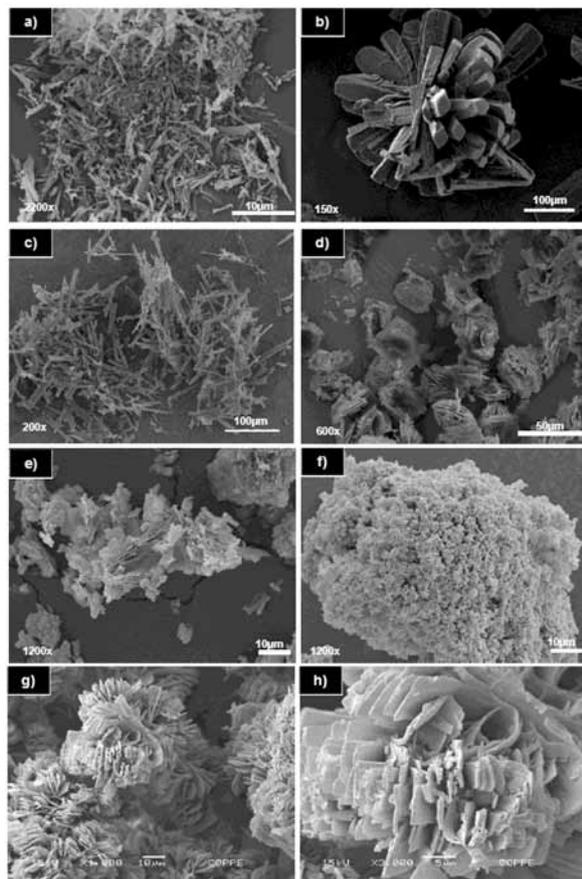
Figura 5 – Espectros de infravermelho dos polimorfos e da matéria-prima do mebendazol.



Fonte — Os autores (2014).

As fotomicrografias estão apresentadas na Figura 6. A matéria-prima original continha cristais de tamanho pequeno com morfologia acicular. As amostras obtidas a partir de ácido acético e ácido acético/água (forma A) também apresentaram morfologia acicular. As amostras da forma B apresentaram morfologia irregular com cristais aglomerados. A amostra da forma C cristalizada em DMA apresentou-se na forma de placas.

Figura 6 – Fotomicrografias do mebendazol (a) matéria-prima, a partir de (b) ácido acético, (c) ácido acético/água, (d) acetato de etila, (e) clorofórmio, (f) metanol, (g) e (h) DMA.

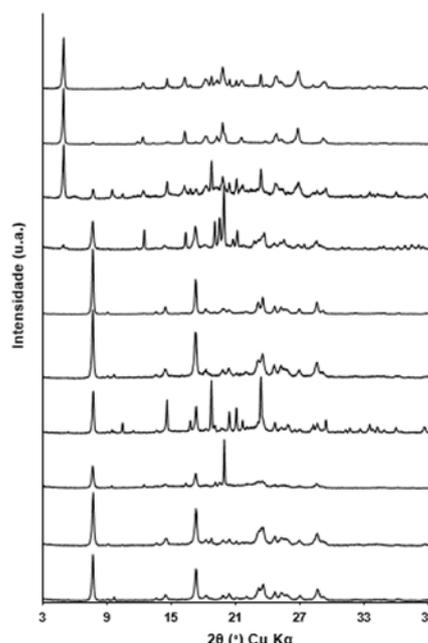


Fonte — Os autores (2014).

3.2 Identificação da forma cristalina em medicamentos comerciais

A Figura 7 apresenta os padrões de difração dos comprimidos comerciais. Os picos das formas A e C, mais intensos, em $7,7^\circ$ e $4,9^\circ$ em 2θ (Figura 2), permitiram a identificação dos polimorfos nos comprimidos.

Figura 7 – Padrões de difração de raios X de pó dos medicamentos comerciais, de cima para baixo M1 a M10.



Fonte — Os autores (2014).

4 DISCUSSÃO

4.1 Preparo e caracterização de polimorfos do mebendazol

Diversas técnicas são utilizadas para a identificação dos polimorfos do mebendazol (HIMMELREICH; RAWSON; WATSON, 1977). As estruturas cristalinas dos polimorfos A e C foram determinadas por difração de raios X (MARTINS et al., 2009; FERREIRA et al., 2010); a estrutura da forma B permanece desconhecida.

Todas as amostras e a matéria-prima (MBZMP) apresentaram picos definidos, confirmando sua natureza cristalina (Figura 2). De acordo com a posição, concluiu-se que foram obtidos três padrões diferentes. Os padrões da matéria-prima e das amostras obtidas em ácido acético e em ácido acético/água foram consistentes com o simulado da forma A. Os padrões de difração das amostras DMA e DMSO-água foram consistentes com o simulado da forma C. Os padrões das amostras cristalizadas em clorofórmio, acetato de etila e metanol apresentaram semelhanças com o da forma B do mebendazol (DE VILLIERS et al., 2005; KACHRIMANIS; ROTOGIANNI; MALAMATARIS, 2010).

A Tabela 2 mostra que as diferenças encontradas para a forma C, comparada com a literatura (DE

VILLIERS et al., 2005), estão relacionadas às intensidades. A diferença na literatura provavelmente ocorreu devido ao efeito de orientação preferencial. O padrão experimental da forma B apresentou algumas discrepâncias em relação ao demonstrado na literatura (DE VILLIERS et al., 2005) (Tabela 2). Como a estrutura cristalina da forma B do mebendazol permanece desconhecida não foi possível a comparação com padrão calculado.

Alguns procedimentos são descritos para obtenção dos polimorfos do mebendazol. Para a forma A, encontram-se experimentos realizados com ácido acético e ácido acético/metanol (1:1); para forma B utiliza-se clorofórmio, acetato de etila e acetonitrila; e para forma C utiliza-se metanol (DE VILLIERS et al., 2005; KUMAR et al., 2008; BRUSAU et al., 2008). Neste trabalho o experimento realizado em metanol resultou na forma B. A forma C foi obtida somente nas cristalizações em DMA e em DMSO-água.

A discussão sobre os eventos térmicos encontra-se inconsistente na literatura. Um estudo mostrou que as três formas do mebendazol apresentaram dois eventos endotérmicos, em 235 °C e 320 °C. O primeiro era considerado como a fusão e o segundo, decomposição térmica. Quando as formas B e C eram aquecidas acima de 210 °C, mas abaixo de 235 °C e então resfriadas, as amostras obtidas eram consistentes com a forma A (HIMMELREICH; RAWSON; WATSON, 1977).

Outro estudo reportou que a forma A apresentava dois eventos térmicos, sendo o primeiro exotérmico em 250 °C e o segundo, endotérmico em 330 °C. Foi demonstrado que a fusão do polimorfo A e a degradação desta forma ocorre acima de 240 °C. A forma B apresentou três eventos endotérmicos, em 220, 263 e 330 °C. A forma C apresentou quatro, o primeiro, exotérmico em 195 °C, associado à transição para o polimorfo A, e os outros três, endotérmicos, em 225, 253 e 330 °C (DE VILLIERS et al., 2005).

Diferentes curvas de DSC também foram observadas para os polimorfos, em um estudo mais recente. Este demonstrou que o primeiro evento endotérmico da forma C corresponde à fusão e é seguido de cristalização na forma A que então funde e degrada (KUMAR et al., 2008).

Todos os polimorfos obtidos neste trabalho apresentaram um evento endotérmico em aproximadamente 303 °C. Este está associado à decomposição térmica. A forma A apresentou o primeiro evento endotérmico em 238 °C, relacionado à fusão e à decomposição. A forma C apresentou um evento exotérmico em 189 °C. Os dois eventos endotérmicos da forma C ocorreram em temperaturas próximas às observadas para os eventos da forma A.

Assim, pudemos sugerir que o evento exotérmico da forma C estava relacionado com a transição para forma A. Este fato foi comprovado após o aquecimento da amostra até 220 °C, que então resfriada, foi avaliada por difração de raios X. A forma B apresentou os dois primeiros eventos endotérmicos em temperaturas próximas (Figura 3).

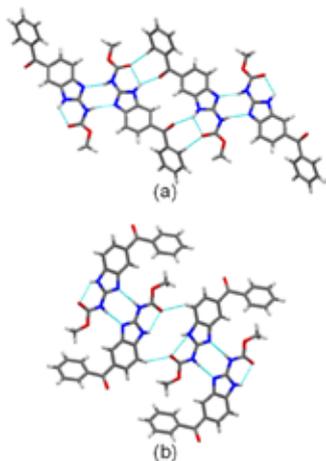
A espectroscopia de infravermelho permite a distinção entre as formas cristalinas do mebendazol através das bandas dos grupos N-H e C=O (KUMAR et al., 2008; KACHRIMANIS; ROTOGIANNI; MALAMATARIS, 2010; AYALA; SIESLAR; CUFFINI, 2008). As diferenças nos padrões das ligações envolvendo estes grupos levam a deslocamentos nas bandas de absorção (Figura 5).

Os espectros dos polimorfos são consistentes com o da matéria-prima. Assim, a identidade química das amostras foi confirmada. Para a interpretação dos espectros, utilizou-se como referência dados teóricos na literatura (KACHRIMANIS; ROTOGIANNI; MALAMATARIS, 2010). A menor frequência de vibração dos grupos N-H e C=O em comparação com o espectro teórico (em 3467 e 1736 cm⁻¹, respectivamente) sugere que estes estão envolvidos em ligações de hidrogênio.

A vibração de estiramento do grupo N-H do carbamato ocorre em maior frequência na forma C (3404 cm⁻¹), seguida da forma A (3369 cm⁻¹) e B (3359 cm⁻¹), assim como apontado na literatura (KACHRIMANIS; ROTOGIANNI; MALAMATARIS, 2010). Isto sugere que na forma C este grupo está envolvido em interações mais fracas. A banda associada com a deformação angular do grupo N-H do carbamato apresenta maior frequência para a forma A (1528 cm⁻¹) do que para C (1523 cm⁻¹). No caso da deformação angular, quanto maior a frequência observada mais forte é a ligação de hidrogênio.

A vibração de estiramento do grupo C=O do carbamato segue a ordem A (1731 cm⁻¹) > C (1717 cm⁻¹) > B (1707 cm⁻¹), o que sugere que na forma C este grupo está envolvido em ligações mais fortes do que na forma A. Uma análise do padrão das ligações (Figura 8) das formas A (FERREIRA et al., 2010) e C (MARTINS et al., 2009) auxiliou na interpretação dos resultados obtidos por infravermelho.

Figura 8 – Ligações de hidrogênio nas formas (a) A e (b) C do mebendazol.



Fonte — Os autores (2014).

A forma A apresenta duas moléculas conectadas de lados opostos do anel imidazol por ligações de hidrogênio envolvendo os átomos N3 e O3. Outra ligação intermolecular ocorre entre os átomos N1 do carbamato e N2 do benzimidazol. Uma interação intermolecular não clássica C8—H7...O2 também está presente na forma A. Observa-se uma ligação intramolecular na qual o átomo de nitrogênio N3 do benzimidazol é doador de hidrogênio e o átomo O2 é receptor (Figura 8).

Na forma C observa-se uma ligação de hidrogênio entre os átomos N1 e N2, também presente na forma A. Esta ligação, na forma C, conecta duas moléculas de lados opostos formando um dímero. Um dímero é ligado ao outro por interações não clássicas C8—H7...O2. Por fim, na forma C ainda ocorre uma interação intermolecular não clássica C1—H1...O3. Uma ligação intramolecular ocorre entre os átomos N3 e O2, como doador e receptor de hidrogênio, respectivamente.

O grupo C=O do carbamato está envolvido em interações intermoleculares não clássicas C8—H7...O2 mais direcionais na forma A, porém, o deslocamento para maior frequência observada no espectro de infravermelho da forma A pode estar relacionado com a competição das interações inter e intramoleculares nas quais este grupo participa, como já sugerido na literatura (AYALA; SIESLAR; CUFFINI, 2008). O grupo C=O do benzoil está envolvido em ligações do tipo N3—H8...O3 na forma A e em interações não clássicas C1—H1...O3 na forma C. O deslocamento para menor frequência observada para forma A está relacionado com a participação deste grupo em ligações mais fortes. A

ligação do tipo N1—H4...N2, presente nas formas A e C, apresenta uma distância doador-receptor semelhante e é mais direcional na forma C. Assim, a ligação intermolecular clássica N3—H8...O3, ausente na forma C, pode ser responsável pela maior estabilidade da forma A.

As fotomicrografias apresentadas na Figura 6 evidenciam diferenças nas morfologias das amostras obtidas. As amostras e a matéria-prima, que apresentava a forma A, exibiram morfologia acicular. Encontra-se na literatura a morfologia de agulha para cristais da forma A (KUMAR et al., 2008). Todas as amostras da forma B do mebendazol apresentaram morfologia irregular com cristais aglomerados. Esta morfologia também é encontrada na literatura para a forma B do mebendazol (KUMAR et al., 2008). A amostra obtida a partir de DMA, forma C, apresentou-se na forma de placas aglomeradas. A morfologia desta amostra é diferente da descrita na literatura (agulhas) (KUMAR et al., 2008) para a forma C. Este resultado reforça o fato de que hábito cristalino e polimorfismo podem não estar relacionados.

4.2 Identificação da forma cristalina em medicamentos comerciais

Na Figura 7, observa-se picos de excipientes nos padrões de difração dos medicamentos M4, M7 e M10. Dentre os excipientes presentes, encontram-se sólidos amorfos e cristalinos. As intensidades dos picos de difração variaram entre os medicamentos. Este fato pode ser atribuído à diluição do IFA pelos excipientes da formulação. O mebendazol correspondia a diferentes porcentagens nas formulações, variando entre 30-80%.

Seis medicamentos (M5-M10) apresentaram somente o polimorfo A. Os padrões de difração destes medicamentos revelaram picos da forma A; nenhum pico característico da forma C foi observado. Um medicamento apresentou predominantemente a forma A e uma pequena quantidade da forma C (M4). Três apresentaram a forma C. Dentre estes, dois apresentaram traços da forma A (M2 e M3) e um (M1) continha somente o polimorfo C. Vale a pena ressaltar que estudos demonstraram a ineficácia terapêutica da forma A do mebendazol e que a forma C é preferencialmente usada nas formulações (RODRIGUEZ-CAABEIRO et al., 1987; CHAROENLARP et al., 1993).

5 CONCLUSÃO

As amostras do mebendazol foram caracterizadas por diversas técnicas. Os resultados evidenciaram características morfológicas e físico-químicas que permitiram diferenciar os polimorfos. A partir dos dados da literatura ficou evidente a inconsistência em relação ao comportamento térmico. Os métodos analíticos utilizados demonstraram ser importantes para caracterização do mebendazol, podendo assistir

a indústria farmacêutica, fornecendo informações relevantes sobre as propriedades dos polimorfos. Medicamentos de mebendazol disponíveis no mercado apresentaram diferentes polimorfos. Isto é de grande importância, pois as amostras avaliadas não continham apenas a forma farmacêuticamente favorável.

REFERÊNCIAS

Preparation and Solid State Characterization of Mebendazole Polymorphs.

ABSTRACT

Polymorphism is a phenomenon of great importance in drug development. Polymorphs may exhibit different physicochemical properties. Polymorph screening involves the realization of experiments and the characterization using different techniques. In this work, mebendazole was chosen for the study of polymorphs. Thus, crystallization experiments were performed. The samples were characterized using different techniques. Three polymorphs were obtained. The results showed morphological and physicochemical characteristics that vary between the crystalline forms of mebendazole. Finally, ten commercial products were evaluated by X-ray diffraction. It was found, in some cases, the presence of form A, ineffective, of mebendazole. This work demonstrates that by varying the experimental conditions it is possible to obtain different polymorphs of mebendazole, including form A, unwelcome in formulations. The analytical methods used enable the differentiation of mebendazole polymorphs.

Keywords: Mebendazole. Polymorphism. Characterization.

ALLEN, F. H. The Cambridge Structural Database: a quarter of million crystal structures and rising. **Acta Crystallographica Section B-Structural Science**, Copenhagen, v. 58, n. 1, p. 380-388, jun. 2002.

AYALA, A. P.; SIESLAR, H. W.; CUFFINI, S. L. Polymorphism incidence in commercial tablets of mebendazole: a vibrational spectroscopy investigation. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 39, n. 9, p. 1150-1157, sep. 2008.

BRITAIN, H. G. Polymorphism in pharmaceutical solids. v. 95. New York: Marcel Dekker, Inc., 1999.

BRUSAU, E. V. et al. Synthesis and characterization of a new mebendazole salt; mebendazole hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Washington, v. 97, n. 1, p. 542-552, jan. 2008.

CHAROENLARP, P. et al. Efficacy of single-dose mebendazole, polymorphic forms A and C, in the treatment of hookworm and *Trichuris* infections. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, Bangkok, v. 24, n. 4, p. 712-716, dec. 1993.

COSTA, J. et al. Polymorphic forms of mebendazole: Analytical aspects and toxicity. **Circular Farmacêutica**, Barcelona, v. 49, n. 4, p. 415-424, 1991.

DAWSON, M.; ALLAN, R. J.; WATSON, T. R. The pharmacokinetics and bioavailability of mebendazole in man:

a pilot study using [3H]-mebendazole. **Journal of Clinical Pharmacology**, London, v. 14, n. 3, p. 453-455, sep. 1982.

DE VILLIERS, M. M. et al. Variable temperature X-ray powder diffraction analysis of the crystal transformation of the pharmaceutically preferred polymorph C of mebendazole. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Oxford, v. 38, n. 3, p. 435-441, jul. 2005.

EVANS, A. C. et al. Anthelmintic efficacy of mebendazole depends on the molecular polymorph. **South African Medical Journal**, Cape Town, v. 89, n. 11, p. 1118, nov. 1999.

EYJOLFSSON, R. Enalapril maleate polymorphs: instability of form II in a tablet formulation, **Pharmazie**, Berlin, v. 57, n. 5, p. 347, may. 2002.

FERREIRA, F. F. et al. Crystal structure determination of mebendazole form A using high-resolution synchrotron X-ray powder diffraction data. **Journal of Pharmaceutical Science**, Washington, v. 99, n. 4, p. 1734-1743, apr. 2010.

HIMMELREICH, M.; RAWSON, B.J.; WATSON, T. R. Polymorphic forms of mebendazole. **Australian Journal of Pharmaceutical Sciences**, Melbourne, v. 6, n. 4, p. 123-125, 1977.

KACHRIMANIS, K.; ROTOGIANNI, M.; MALAMATARIS, S. Simultaneous quantitative analysis of mebendazole polymorphs A-C in powder mixtures by DRIFTS spectroscopy and ANN

modeling. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Oxford, v. 51, n. 3, p. 512-520, feb. 2010.

KUMAR, S. et al. Characterization of solid state forms of mebendazole. **Pharmazie**, Berlin, v. 63, n. 2, p. 136-143, feb. 2008.

MACRAE, C. F et al. New features for the visualization and investigation of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, Copenhagen, v. 41, p. 466-470, apr. 2008.

MARTINS, F. T. et al. Intermolecular contacts influencing the conformational and geometric features of the pharmaceutically preferred mebendazole polymorph C. **Journal of Pharmaceutical Science**, Washington, v. 98, n. 7, p. 2336-2344, jul. 2009.

PRADO, L. D. et al. An insight into carvedilol solid forms: effect of supramolecular interactions on the dissolution profiles. **CrystEngComm**, London, v. 16, p. 3168-3179, jan. 2014.

RAW, A. S. et al. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). **Advanced Drug Delivery Reviews**, Amsterdam, v. 56, n.3, p. 397-414, feb. 2004.

RODRIGUEZ-CAABEIRO, F. et al. Experimental chemotherapy and toxicity in mice of three mebendazole polymorphic forms. **Chemotherapy**, Basel, v. 33, n. 4, p. 266-271, 1987.

SUN, C.; GRANT, D. J. W. Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs, Pharmaceutical. **Research**, New York, v. 19, n. 3, p. 274-280, nov. 2001.

Enviado em //

Aprovado em //