

## Cristalização e Caracterização Polimórfica do Fármaco Cimetidina

## Crystallization and Polymorphic Characterization of the Drug Cimetidine

**Gabriel da Costa Santos(IC)**  
[gabrieldacostasantosmi@hotmail.com](mailto:gabrieldacostasantosmi@hotmail.com)  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Medianeira, Paraná, Brasil.

**Michelle Budke Costa**  
[michelleb@utfpr.edu.br](mailto:michelleb@utfpr.edu.br)  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Medianeira, Paraná, Brasil.

### RESUMO

O polimorfismo é a tendência de uma substância em se cristalizar em diferentes formas, essas podem apresentar diferentes propriedades tais como ponto de fusão, difração de raio-X, espectro molecular, estabilidade, solubilidade, etc. Neste contexto, este trabalho foi desenvolvido com objetivo de obter formas polimórficas do fármaco cimetidina utilizando-se diferentes solventes em diferentes condições de temperatura por meio da prática de recristalização, caracterizando-se estruturalmente as amostras obtidas a partir de análise de espectroscopia no infravermelho (IV), cujos resultados e caracterizações, juntamente com outras análises podem fornecer subsídios para o controle de qualidade das indústrias e laboratórios, apresentando os polimorfos existentes no fármaco em estudo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Polimorfismo. Cimetidina. Recristalização. Espectrometria na região do infravermelho.

### ABSTRACT

Polymorphism is the tendency of a substance to crystallize in different forms, which may have different properties such as melting point, X-ray diffraction, molecular spectrum, stability, solubility, etc. In this context, this work was developed with the objective of obtaining polymorphic forms of the drug cimetidine using different solvents at different temperature conditions through the practice of recrystallization, characterizing the samples obtained from infrared spectroscopy (IV), whose results and characterizations, along with other analyzes can provide subsidies for the quality control of the industries and laboratories, presenting the polymorphs in the study drug.

**KEYWORDS:** Polymorphism. Cimetidine. Recrystallization. Spectrometry in the infrared region.

**Recebido:** 27 Ago 2018

**Aprovado:** 04 Out. 2018.

#### Direito autoral:

Este trabalho está licenciado sob os termos da Licença Creative Commons-Atribuição 4.0 Internacional.



## INTRODUÇÃO

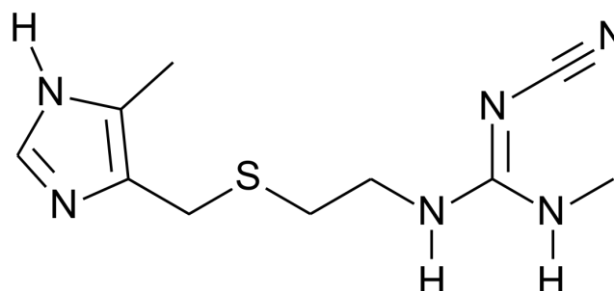
O polimorfismo é caracterizado como a tendência de uma substância em se cristalizar em diferentes formas. A presença de formas cristalinas diferentes para um mesmo medicamento pode alterar algumas das propriedades físico-químicas da substância, dentre as quais a sua solubilidade, o que pode afetar diretamente o seu perfil de dissolução. Neste contexto, o polimorfismo tem se tornado um problema para a indústria farmacêutica, pois esta mudança acarreta muitas vezes na perda da eficiência terapêutica (GIRON, 1995).

Nos últimos anos, a necessidade por informações sobre o polimorfismo e sua influência sobre o comportamento dos fármacos tem incentivado pesquisas nesta área. Até o momento, não se conhece a incidência do polimorfismo em muitos fármacos comercializados pelos diversos fornecedores de matérias prima para a indústria farmacêutica no Brasil. Com isso, o estudo e a comprovação desta ocorrência poderão auxiliar na qualidade de medicamentos similares e genéricos.

A recristalização é um processo extensivamente utilizado pela indústria farmacêutica. Esta etapa define o grau de pureza e as propriedades físicas das substâncias, tal como tamanho, forma e estrutura cristalina. Técnicas como espectroscopia no infravermelho (IV), microscopia óptica, calorimetria exploratória diferencial (DSC) e difração por raios-X (DRX) fornecem subsídios para o controle de qualidade das indústrias e laboratórios, identificando as diferentes formas polimórficas de um fármaco, por meio da técnica descrita.

A cimetidina, com a sua estrutura química representada na figura 1, é um fármaco amplamente utilizado para inibição da secreção gástrica para tratamento de úlceras gástricas ou duodenais. Neste sentido, o trabalho foi desenvolvido no intuito de obter formas polimórficas da cimetidina através da recristalização, em diferentes solventes e temperaturas e caracterizá-las empregando a espectroscopia de absorção no infravermelho.

Figura 1 – Fórmula estrutural da Cimetidina



Fonte:

[https://es.wikipedia.org/wiki/Antagonista\\_H2#/media/File:Cimetidine\\_structure.svg](https://es.wikipedia.org/wiki/Antagonista_H2#/media/File:Cimetidine_structure.svg)



## METODOLOGIA

O projeto foi desenvolvido utilizando a metodologia de recristalização do composto cimetidina empregado como fármaco e registrado junto a Anvisa como um agente empregado no tratamento de náuseas. As análises foram divididas em duas etapas, na primeira buscou-se realizar um estudo prévio cujo objetivo era analisar através da recristalização e espectrometria no infravermelho as estruturas cristalinas do fármaco nos solventes utilizados, observando as distintas formas e resultados em cada um dos testes. Em um segundo momento, será realizada a continuação do projeto, com testes de DSC, Raio X e microscopia óptica, a fim de obter melhores resultados na identificação dos poliformos, nota-se a necessidade de buscar solventes novos com o intuito de confiabilidade dos resultados. Entretanto, o resumo abordará os resultados obtidos na etapa um, conforme o item a seguir.

Método de recristalização: Em dois béqueres de 50mL foi pesado 0,5g de cimetidina em cada. Certa quantidade de solvente foi adicionada em cada béquer para obter uma solução supersaturada com corpo de fundo, que ao sofrer leve aquecimento levou a solubilização da solução. Uma das soluções foi deixada resfriar a temperatura e outra foi colocada no refrigerador. Após a cristalização dos cristais de cimetidina, estes foram filtrados e armazenados para posterior análise.

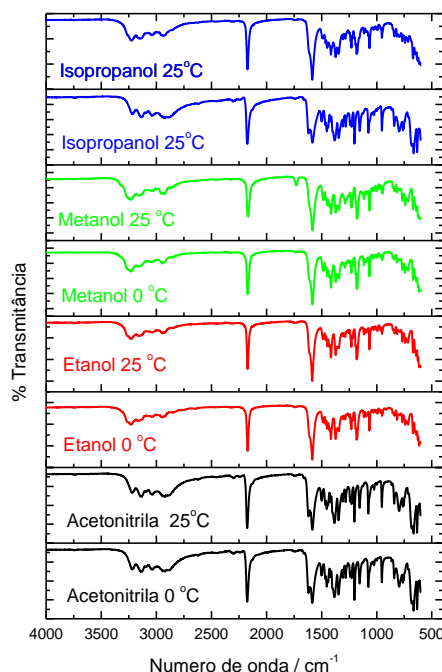
Os solventes empregados foram: álcool etílico, álcool metílico, álcool isopropílico e acetonitrila. Todos estes solventes foram utilizados empregando solubilização a quente e posterior resfriamento a temperatura ambiente (25°C) e a temperaturas baixas (0°C) para a obtenção dos cristais.

Após isso realizou-se a caracterização estrutural dos cristais obtidos através da cristalização em diferentes solventes a partir de análises de espectroscopia no infravermelho.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

A figura 2 apresenta os espectros de infravermelho obtidos para as amostras. Nota-se diferenças nos espectros obtidos para as amostras recristalizadas em acetonitrila (ambas temperaturas) e em isopropanol a 0 °C com relação as outras amostras. Essas diferenças correspondem a deslocamentos das bandas na região de  $600\text{ cm}^{-1}$  correspondente a interações intermoleculares do grupo nitrila, e a  $1400\text{ cm}^{-1}$  correspondente a ligação N-C, banda deslocada devido a presença de  $\text{C}\equiv\text{N}$ ; o que pode indicar a existência de mais de uma forma polimórfica.

Figura 2 – Espectros de infravermelho da cimetidina em diferentes condições de recristalização



Fonte: Autoria própria (2018).

## CONCLUSÃO

Por meio das análises dos espectros de infravermelho foi possível identificar algumas diferenças nas amostras que podem atestar a presença de mais de uma forma polimórfica. Essas diferenças correspondem a deslocamentos das bandas obtidos na interpretação gráfica, que constituem as interações do grupo nitrila e na ligação N-C, podendo concluir que há possibilidade de mais de uma forma polimórfica. Algumas análises adicionais de calorimetria diferencial (DSC), difração de raios-X (DRX) e microscopia óptica são necessárias para a confirmação da existência de polimorfos. As mesmas serão feitas em etapa posterior do trabalho.

## REFERÊNCIAS

Giron D, Goldbronn C, Mutz M, Pfeffer S, Piechon P, Schwab P., *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2002;68:453-465.

Porter III WW, Elie SC, Matzger AJ. *Cryst. Growth Des.* 2008;8:14-16.

Toscani S., *Thermochimica Acta*. 1998;321:73-79.

Imagem da fórmula estrutural da Cimetidina. Disponível em: [https://www.google.com/search?q=formula+estrutural+cimetidina&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj5hOce24HdAhWFhJAKHUW3BjoQ\\_AUICigB&biw=1366&bih=662#imgdii=Q0mGieujB2UoBM:&imgsrc=oNslxlf0m8tIIM:](https://www.google.com/search?q=formula+estrutural+cimetidina&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj5hOce24HdAhWFhJAKHUW3BjoQ_AUICigB&biw=1366&bih=662#imgdii=Q0mGieujB2UoBM:&imgsrc=oNslxlf0m8tIIM:) Acesso em: 26/08/2018.