

IDENTIFICAÇÃO DE FORMAS POLIMÓRFICAS EM COMPRIMIDOS DE MEBENDAZOL COMERCIALIZADOS NO MACIÇO DE BATURITÉ

Antonio Miguelsinho Martins de Sousa Filho¹

Yara Santiago de Oliveira²

RESUMO

O mebendazol (MBZ) é um antiparasitário de amplo espectro pertencente à classe dos benzimidazóis, utilizado no tratamento de diversas parasitoses humanas e veterinárias. Apesar de apresentar baixa solubilidade e permeabilidade — características geralmente indesejáveis — essas propriedades contribuem positivamente para sua eficácia terapêutica, uma vez que atua diretamente no lúmen do intestino grosso e delgado, frente a alguns agentes parasitários. O MBZ pode existir em três formas polimórficas (A, B e C), que diferem entre si em estabilidade, solubilidade, toxicidade e atividade biológica. A forma A é a mais estável, mas com baixa atividade farmacológica; a forma B é mais solúvel em meio ácido, porém mais tóxica; e a forma C, apesar de menos estável, apresenta a melhor atividade terapêutica. Essas diferenças tornam essencial o controle das formas polimórficas durante a fabricação, armazenamento e comercialização do medicamento, já que mudanças na estrutura cristalina podem comprometer a eficácia e segurança do produto. Este estudo teve como objetivo identificar as formas polimórficas presentes em comprimidos de mebendazol comercializados no Maciço de Baturité, no Ceará, analisando medicamentos genéricos e similares (GEN_MBZ e SIM_MBZ). As amostras foram obtidas em farmácias locais e submetidas a testes de controle de qualidade físico-químico (identificação e doseamento), além de análises por espectroscopia no infravermelho (IV), difração de raios-X de pó (DRX) e perfil de dissolução. A identificação inicial foi realizada por Cromatografia em Camada Delgada (CCD), e os resultados confirmaram a presença do MBZ nas amostras, com fatores de retenção semelhantes ao padrão. No doseamento por espectrofotometria UV, os teores obtidos para GEN_MBZ (91,82%) e SIM_MBZ (93,34%) estavam dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (90–110%). As análises espectroscópicas no infravermelho indicaram a presença do polimorfo A nas duas amostras, com bandas características de grupamentos NH e C=O em 3367 cm^{-1} e 1732 cm^{-1} , respectivamente. Esses resultados foram corroborados por dados da literatura, reforçando a identificação da forma A. A caracterização por DRX também confirmou a presença do polimorfo A, identificando um pico específico em $7,8^\circ$, compatível com estudos anteriores. Contudo, a presença de outros picos pode sugerir uma mistura polimórfica. O perfil de dissolução apresentou uma porcentagem dissolvida de aproximadamente 38% em 120 minutos, compatível com o encontrado em outros estudos para a forma polimórfica B. Contudo, indícios da existência da forma A nos comprimidos a partir de análises de Infravermelho e Difração reforçam a hipótese de uma mistura de polimorfos. A presença de uma mistura, destaca a necessidade de estratégias futuras para garantir maior estabilidade para manter o polimorfo de interesse do medicamento mebendazol disponível comercialmente.

Palavras-chave: Polimorfismo. Mebendazol. Comprimidos.

1 INTRODUÇÃO

O Mebendazol (MBZ), metil 5-benzoil-1H-benzimidazol-2-il-carbamato, possui uma massa molecular de 295,30 g/mol, e pode ser descrito como um pó fino e branco ligeiramente amarelado (Brasil, 2024). Além disso, de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), o fármaco é pertencente à classe II, a qual possui baixa solubilidade e baixa permeabilidade, apresentando dificuldades durante as etapas farmacocinéticas de

¹Discente do curso de Farmácia da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB

²Docente do curso de Farmácia da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB

dissolução e absorção. Entretanto, levando em consideração o mecanismo de ação do MBZ, tais características, consideradas desvantajosas para maioria dos fármacos, contribuem para sua eficácia terapêutica (Garbuio, 2014).

O mebendazol, ainda, pode ser classificado como um medicamento de amplo espectro da classe dos benzimidazóis, utilizado no tratamento de parasitoses em humanos e pacientes veterinários, principalmente contra os agentes *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* e *Trichuris trichiura* (Thakur; Patel, 2020). Assim, devido a sua baixa biodisponibilidade oral (cerca de 10%), torna-se escolha para o tratamento de helmintos intestinais, tendo seu mecanismo de ação justificado pela inibição da polimerização de tubulina pelas células dos parasitas, impossibilitando a formação dos microtúbulos, componentes essenciais para o transporte de nutrientes e outras funções celulares críticas, como a absorção de glicose. Nesse caso, há um impacto direto na produção de glicogênio, que resulta na diminuição da formação de ATP (adenosina trifosfato), necessária para a sobrevivência e reprodução do helminto, culminando na morte e eliminação do parasita (Kogien; Teixeira, 2011).

O fármaco MBZ pode apresentar-se em três diferentes formas polimórficas. O Polimorfismo é a habilidade de um sólido de apresentar-se em mais de uma forma cristalina, mantendo a mesma composição química, mas apresentando arranjos e/ou conformações distintas devido ao estabelecimento de diferentes interações intermoleculares (Bernstein, 2020). Nesse caso, o MBZ pode se arranjar em três formas diferentes, os polimorfos A, B e C, sendo a forma A a que apresenta maior estabilidade termodinâmica, porém com atividade farmacológica irrisória. Quanto à forma B, apresenta uma maior toxicidade frente às demais, devido sua maior solubilidade em meio ácido, e por fim, o polimorfo C, apresenta menor estabilidade quando comparado com a forma A, entretanto, é aquele que apresenta atividades biológicas mais favoráveis (Froehlich; Gasparotto, 2005; Prado; Teixeira; Rocha, 2014).

Neste contexto, é importante a investigação das formas polimórficas presentes em medicamentos, tendo em vista que diferentes arranjos cristalinos de um Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), podem promover características físicas e químicas diferentes entre os diferentes polimorfos de um mesmo fármaco, tais como a solubilidade, estabilidade, ponto de fusão (HOLANDA, 2019), e velocidade de dissolução (que pode acarretar em desvios na biodisponibilidade) (apud De Araújo, 2012).

No que concerne ao MBZ é importante ainda ressaltar que suas estruturas polimórficas podem transicionar entre seus diferentes arranjos cristalinos, ou seja, podem se interconverter entre as formas polimórficas existentes durante o período de armazenamento do medicamento

acabado. Outrossim, as condições nas quais alguns processos da produção de medicamentos ocorrem, como a moagem, exposição a solventes, secagem, compressão e granulação, podem favorecer a interconversão entre as fases cristalinas (Zhang, 2004). Assim, a garantia do cuidado nas etapas de produção e armazenamento, torna-se imprescindível para assegurar que o polimorfo ideal permaneça inalterado durante todo o prazo de validade do medicamento, levando em consideração a inefetividade e/ou toxicidade apresentada por alguma das possíveis formas cristalinas do fármaco (De Araújo, 2012). Desse modo, na fase de comercialização é de suma importância que as farmácias comerciais proporcionem as condições compatíveis de armazenamento para o medicamento mebendazol.

Em vista disso, a execução deste trabalho torna-se relevante levando em consideração que dentre as formas polimórficas do fármaco em questão somente uma delas apresenta atividade farmacológica com mínimos efeitos tóxicos (Froehlich; Gasparotto, 2005). Além disso, a identificação de outros polimorfos de mebendazol, que não o farmacologicamente ativo, pode ainda indicar falhas nos processos de fabricação, transporte e/ou armazenamento do mesmo, uma vez que tratam-se de etapas diretamente relacionadas a estabilidade dos medicamentos, tendo em vista as variáveis ambientais que apresentam influência direta no produto final e, conseqüentemente, na segurança e eficácia ofertada aos pacientes (Silveira, 2019). Outrossim, a ausência de trabalhos relacionados à identificação polimórfica de fármacos na região do maciço de baturité, especialmente relacionada a medicamentos direcionados para o tratamento de doenças negligenciadas, também mostra-se como justificativa para a execução deste trabalho. Assim, o presente trabalho tem por objetivo realizar a identificação das diferentes formas polimórficas do medicamento mebendazol na forma farmacêutica comprimidos, comercializado no maciço de Baturité.

2 METODOLOGIA

Obtenção das amostras

As amostras foram obtidas em Farmácias Comerciais no Maciço de Baturité, sendo elas referentes a diferentes lotes de Mebendazol comprimidos 100mg. Assim, foi adquirido um lote do medicamento genérico e um lote de medicamento similar, ambos de fabricantes diferentes e encontrados em farmácias comerciais no Maciço de Baturité. Neste estudo o lote de genérico será denominado GEN_MBZ, e o lote de similar será denominado SIM_MBZ.

Ensaio de Controle de Qualidade

Os ensaios físico-químicos para os lotes de mebendazol foram realizados nos laboratórios de Controle Físico-Químico da UNILAB e UFC. As análises realizadas foram identificação e doseamento de acordo com a Farmacopeia Brasileira 7ª edição (Anvisa, 2024).

Identificação

Para identificação do MBZ nas amostras adquiridas, utilizou-se a metodologia de Cromatografia em Camada Delgada (CCD), técnica que por meio da afinidade por fases orgânicas ou hidrofílicas, realiza a diferenciação qualitativa entre substâncias. Diante disso, como fase estacionária foi utilizada a sílica-gel G 60 (ALUGRAM) e como fase móvel uma mistura de clorofórmio(CAS: 67-66-3), álcool metílico (CAS: 67-56-1) e ácido fórmico a 96%(CAS: 64-18-6) (p/p) (90:5:5). Para preparação das amostras, 2 comprimidos foram pulverizados para que se procedesse com a pesagem do equivalente a 0,2 g de fármaco. Em seguida, adicionou-se 20 mL de uma mistura de clorofórmio e ácido fórmico a 96% (p/p) (19:1), e a mistura foi deixada em banho-maria durante dois minutos, para a solubilização do pó. Posteriormente, as amostras foram filtradas.

Além disso, quanto a referência, a solução padrão foi preparada a partir de um padrão seguindo a mesma metodologia das amostras. Em seguida, cerca de 10 µL de cada uma das soluções foi aplicada à de placa sílica-gel G, e submetida a eluição na fase móvel previamente preparada. Por fim, analisou-se a placa sob com auxílio de uma câmara UV (CienLab) a 254 nm, em que é possível comparar os padrões de migração das soluções amostra e padrão (Brasil, 2024).

Doseamento

O doseamento dos comprimidos de MBZ foi realizado por meio da técnica de espectrofotometria no UltraVioleta. Nesse caso, foi pesado o equivalente a 50 mg de fármaco MBZ e adicionado a um balão volumétrico de 100 mL, juntamente com 10mL ácido fórmico, sendo submetido a agitação mecânica por 15 minutos. Em seguida, o volume do balão foi completado com álcool isopropílico, e a mistura foi devidamente homogeneizada e filtrada, para obtenção de uma solução homogênea.

Posteriormente, realizou-se uma diluição de 1/100 partindo de 1 mL da solução preparada, 5 mL de ácido clorídrico 0,1 M e álcool isopropílico q.s.p. Com isso, foi possível alcançar a concentração de leitura de 0,005mg/mL, sendo esta adequada para a leitura no comprimento de onda de 290 nm. Por fim, a fim de minimizar os erros embutidos no

procedimento, a leitura do reagente trabalho também foi feita, sendo esta uma mistura de ácido clorídrico 0,1 M e álcool isopropílico (5:95) (Brasil, 2024).

Caracterização do Estado Sólido

Espectroscopia de Infravermelho

As análises espectroscópicas foram realizadas em um espectrômetro de transformada de Fourier VERTEX 70 da Bruker Optics, com detector DTGS, através de um acessório de Refletância Total Atenuada (ATR), sob um cristal de ZnSe. Os espectros foram obtidos em uma faixa de 4000 a 600 cm^{-1} , com uma resolução de 2 cm^{-1} . O *software* utilizado para a plotagem e análise dos gráficos foi o *Origin* 2018.

Difração de raios-X de pó

A difração de raios-X de pó é a mais comumente utilizada na identificação de fases ou compostos cristalinos, o que se justifica pelo fato de que cada substância cristalina possui uma característica padrão de pó que pode ser utilizada para identificá-la, como uma impressão digital (fingerprint) (Tremayne, 2004). Nesse sentido, os difratogramas de raios-X de pó das matérias-primas dos polimorfos A, B e C de MBZ foram obtidos utilizando um instrumento convencional D8 Advanced da Bruker AXS, equipado com um goniômetro theta/theta, acoplado na geometria de transmissão com porta-amostra fixo e fonte de radiação de Cobre (0,15419 nm).

A difração de raios-X de pó (PXRD) das amostras de comprimido e do padrão utilizado no doseamento, dissolução e identificação, foi realizada a partir das amostras pulverizadas e à temperatura ambiente, usando um difratômetro Bruker-AXS D8 VENTURE equipado com $\text{Cu K}\alpha$ monocromático ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) e um detector CMOS Photon II Kappa posicionado a 200 mm da amostra. O ângulo 2θ foi variado entre 5° e 50° , e os anéis de Debye foram posteriormente integrados.

Perfil de dissolução

O teste de perfil de dissolução foi realizado no laboratório de farmacotécnica da UFC, utilizando-se um dissolutor (Erweka). Para a realização do teste foram utilizadas 6 cubas, cada uma delas contendo um comprimido, nas seguintes condições: meio de dissolução (HCl 0,1 M, 900 mL), temperatura ($37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$), aparato/rotação (pás, 75 rpm) e tempo (120 minutos). Assim, retirou-se uma alíquota de 5 mL de cada cuba em 8 tempos diferentes, sem haver reposição de meio, sendo estes a 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos. Em seguida, as

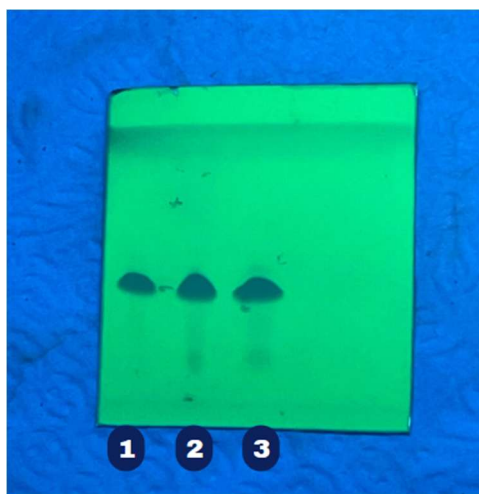
amostras coletadas foram devidamente centrifugadas a uma velocidade de 10 rpm durante 5 minutos, a fim de separar o material insolúvel do sobrenadante, o qual será utilizado para a posterior diluição. Nesse sentido, as soluções foram preparadas a uma concentração de 0,01 mg/mL e analisadas em um espectrofotômetro UV (Thermoscientific), no comprimento de onda de 248 nm, utilizando o meio de dissolução para o ajuste do zero. Por fim, foi calculada a quantidade de mebendazol dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de mebendazol padrão, preparada no mesmo solvente e na mesma concentração de trabalho (Brasil, 2024).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Identificação

O teste de identificação foi realizado com os lotes adquiridos comercialmente, bem como com o padrão utilizado (Figura 1). O teste de identificação é um dos primeiros a ser realizado ao analisar-se um medicamento e/ou matéria-prima, uma vez que se faz necessária a presença da substância ativa no produto para avançar com os próximos testes de controle de qualidade (Wu et al., 2022). Sendo assim, a finalidade deste teste é verificar a presença do princípio ativo mebendazol em ambas as amostras, bem como no padrão utilizado, tornando possível o avanço para as análises posteriores.

Figura 1 - Placa de CCD para o MBZ 1) Medicamento genérico 2) Padrão e 3) Medicamento similar



Fonte: Autoral, 2025.

Como constante na Figura 1, após a eluição da fase móvel os seguintes fatores de retenção foram observados: Padrão (0,36) , Medicamento Genérico (0,37), Medicamento

similar (0,36). Assim, observando-se o padrão de eluição para as três amostras, e considerando-se os fatores de retenção, pode-se inferir que os comprimidos adquiridos comercialmente foram identificados com sucesso, tendo em vista a semelhança com o padrão (Brasil, 2024). Ademais, segundo a Farmacopeia Brasileira 7º edição (2024) o mebendazol também pode ser identificado por outras metodologias como por métodos vibracionais, como espectroscopia no IR. Nesse sentido, pode-se destacar o estudo de Guetchueng e Nnanga (2014), em que a identificação do mebendazol foi realizada seguindo a mesma metodologia deste trabalho, em que foi obtido um resultado semelhante, com um fator de retenção de 0,33 para todas as amostras.

Doseamento

Após a preparação e execução das leituras das soluções padrão e amostras foram obtidos os resultados constantes na tabela 1:

Tabela 1 – Doseamento dos comprimidos de MBZ genérico e similar

	Teor (%)	Especificação
GEN_MBZ	91,82	90 - 110%
SIM_MBZ	93,34	

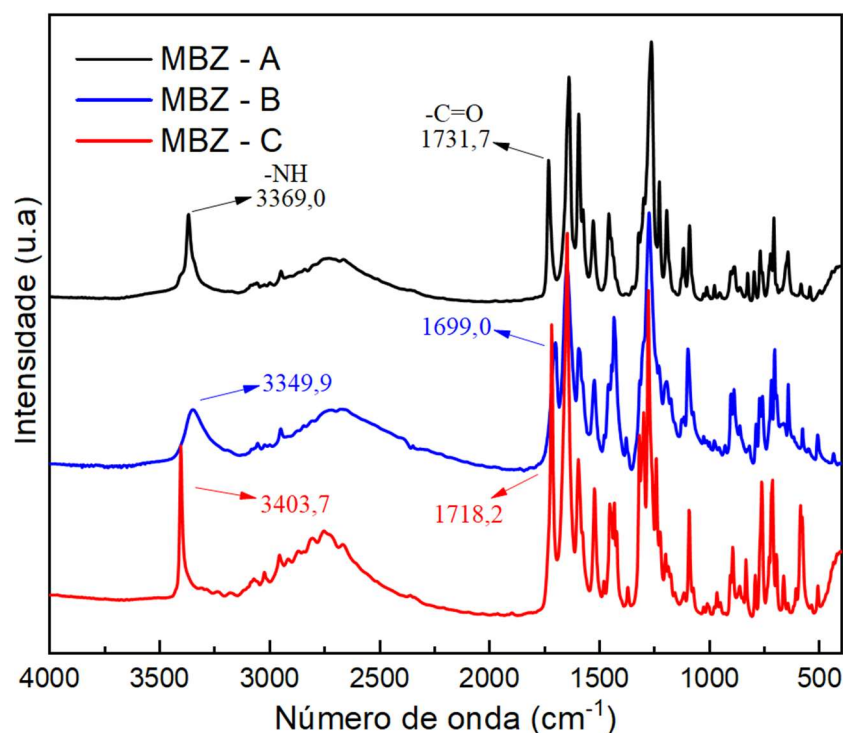
Fonte: Autoral, 2025.

De acordo com os valores obtidos, pode-se concluir que os comprimidos do lote genérico e do lote similar estão de acordo com o critério de aceitação constante na Farmacopeia Brasileira 7º ed. (2024). Dessa forma, as amostras de GEN_MBZ e SIM_MBZ estão aprovadas. Outrossim, Guetchueng e Nnanga (2014) realizaram o doseamento de 5 lotes diferentes de comprimidos de mebendazol 100 mg, utilizando um método potenciométrico. Nesse sentido, os valores encontrados pelos autores apresentaram uma variação de $64,08 \pm 1,77\%$ e $109,44 \pm 0,71\%$, com apenas duas amostras dentro das especificações previstas pela Farmacopeia Brasileira 7º edição.

Análise vibracional no Infravermelho

No que concerne à análise vibracional, foram analisadas matérias-primas de polimorfos A, B e C. Na Figura 2 podem ser observados os espectros correspondentes aos diferentes polimorfos, que apresentam perfil semelhante aos encontrados na literatura, como nos trabalhos de Froehlich e Gasparotto (2005) e Calvo *et al.* (2016). Diante disso, inicialmente pôde-se observar nos espectros, pequenas alterações presentes em bandas específicas relacionadas aos grupamentos amina (-NH) e carbonila (-C=O).

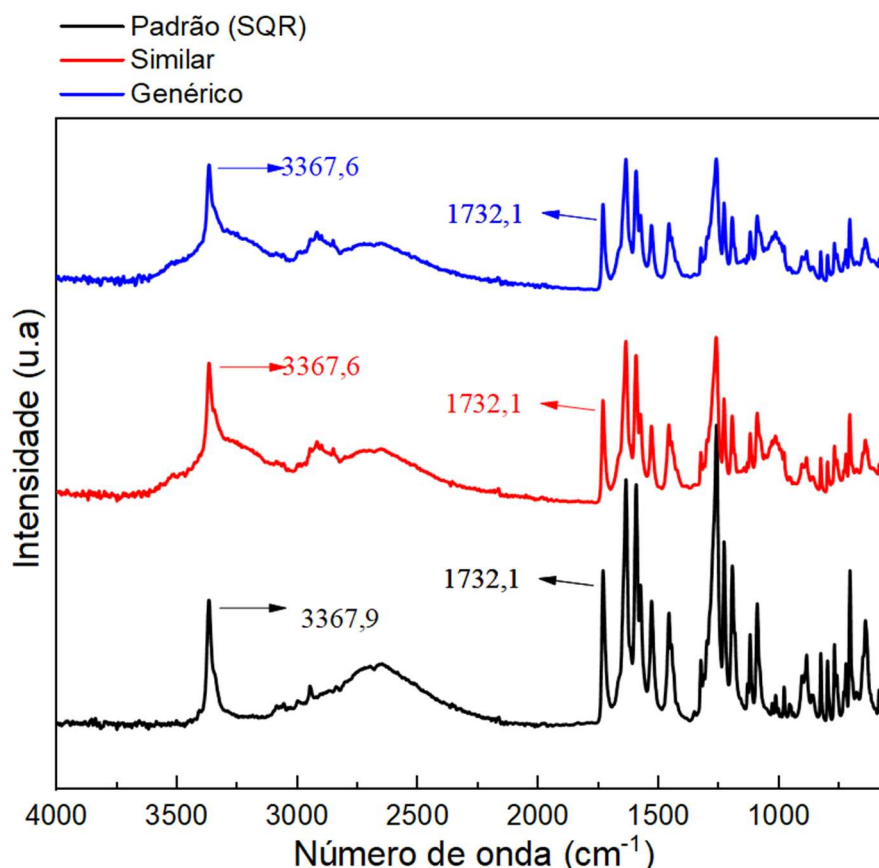
Figura 2- Espectro das formas polimórficas A, B e C do mebendazol



Fonte: Autoral, 2025.

Desse modo, ao analisar os espectros obtidos para os comprimidos de mebendazol (GEN e SIM) e o Padrão utilizado nos outros testes, encontram-se evidências capazes de inferir a presença do polimorfo A em todas as amostras, tendo em vista a presença do grupamento NH em 3367 cm⁻¹ e o grupamento C=O em 1732 cm⁻¹, uma vez que o espectro do padrão apresenta os mesmos grupos funcionais em regiões próximas, sendo de 3369 cm⁻¹ e 1731 cm⁻¹, respectivamente, como mostra a Figura 3.

Figura 3- Espectros referentes aos comprimidos e SQR de MBZ



Fonte: Autoral, 2025.

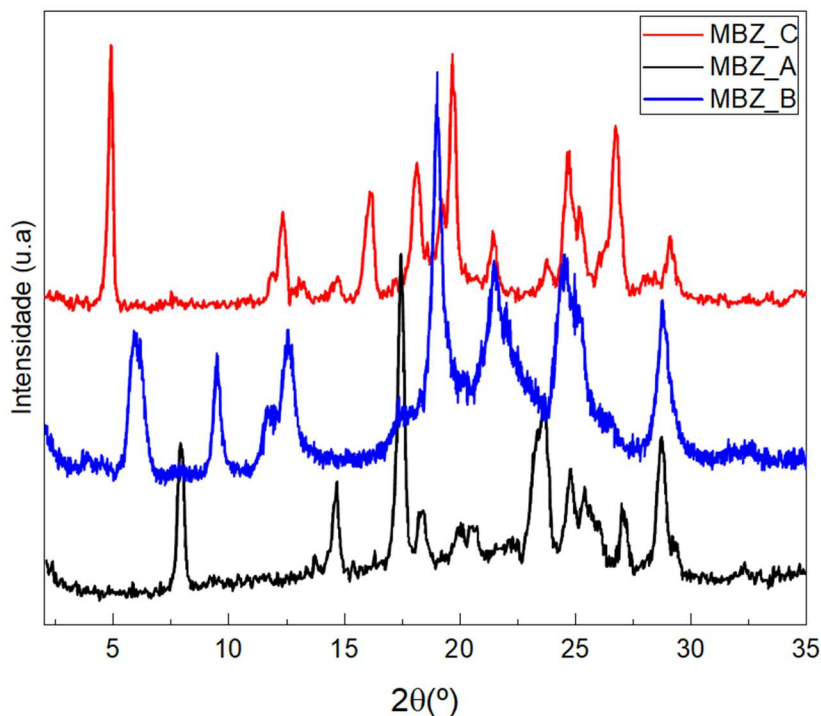
Além disso, dados do estudo realizado com MBZ por Froehlich e Gasparotto (2005), evidenciaram as mesmas bandas nas regiões de 3370,0 cm⁻¹ e 1732,8 cm⁻¹; 3339,0 cm⁻¹ e 1699,5 cm⁻¹; 3404,8 cm⁻¹ e 1716,9 cm⁻¹, respectivamente, para os polímeros A, B e C de MBZ. Da mesma forma, Calvo *et al.* (2016) em seu estudo apresentou bandas para a mesma forma polimórfica em comprimentos de onda semelhantes, sendo 3368 cm⁻¹ e 1730 cm⁻¹ para os mesmos grupos funcionais, e para os polímeros A e B obteve 3339,0 cm⁻¹ e 1697,0 cm⁻¹; 3400 cm⁻¹ e 1715,0 cm⁻¹, respectivamente, corroborando com a hipótese da presença do polímero A em ambas as amostras.

Caracterização por Difração de raios-x (DRX)

Referente a caracterização por DRX, os difratogramas obtidos a partir da análise das matérias-primas apresentaram padrões de difração diferentes entre as amostras, com a presença de picos em posições diferentes nas três análises, como pode ser observado na Figura 4. Além disso, comparando os difratogramas com os resultados obtidos por Honorato *et al.* (2012) e

Garbuio *et al.* (2014) foi possível realizar a identificação dos polimorfos A, B e C nas matérias-primas analisadas, o que permite ter padrões de comparação confiáveis para posterior análise de comprimidos de MBZ.

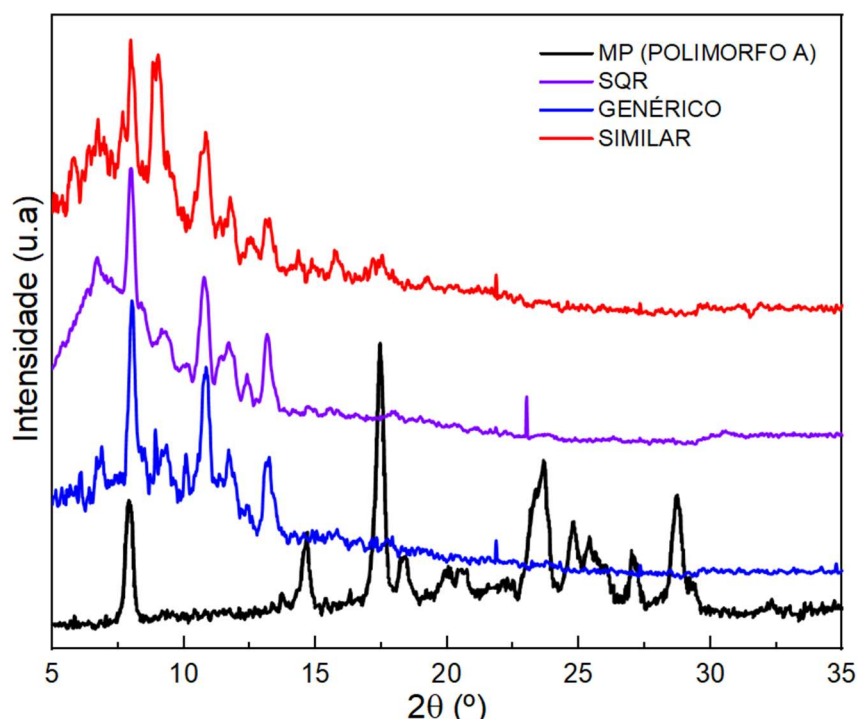
Figura 4- Difratomogramas das Matérias-primas de MBZ



Fonte: Autoral, 2025.

Quanto às amostras analisadas, deve-se destacar inicialmente a diferença de resolução observada nos difratogramas o que se deve ao fato de os comprimidos e Padrão terem sido avaliados no Difratorômetro de raios X de monocristal, utilizando-se o pó, enquanto que as matérias-primas foram analisadas no Difratorômetro de Raios-x de pó. Pode-se perceber um pico característico do polimorfo A em 7,8°, presente em todas as amostras analisadas, como visto na Figura 5. Observando-se a literatura foi possível verificar que Honorato *et al.* (2012) e Garbuio *et al.* (2014) apresentaram difratogramas referentes ao polimorfo A do MBZ com um pico característico em uma posição semelhante, reforçando a presença da forma polimórfica supracitada em ambas as amostras. Contudo, devido a presença de outros picos não associados ao polimorfo A é possível tratar-se de uma mistura polimórfica.

Figura 5- Difrátogramas referentes ao Polimorfo A (MP), comprimidos e SQR de MBZ



Fonte: Autoral, 2025.

Assim, para confirmação dos polimorfos presentes nas amostras, as análises deverão ser repetidas, de modo que todas sejam analisadas em equipamento único e obtenha-se difratogramas com melhores resoluções.

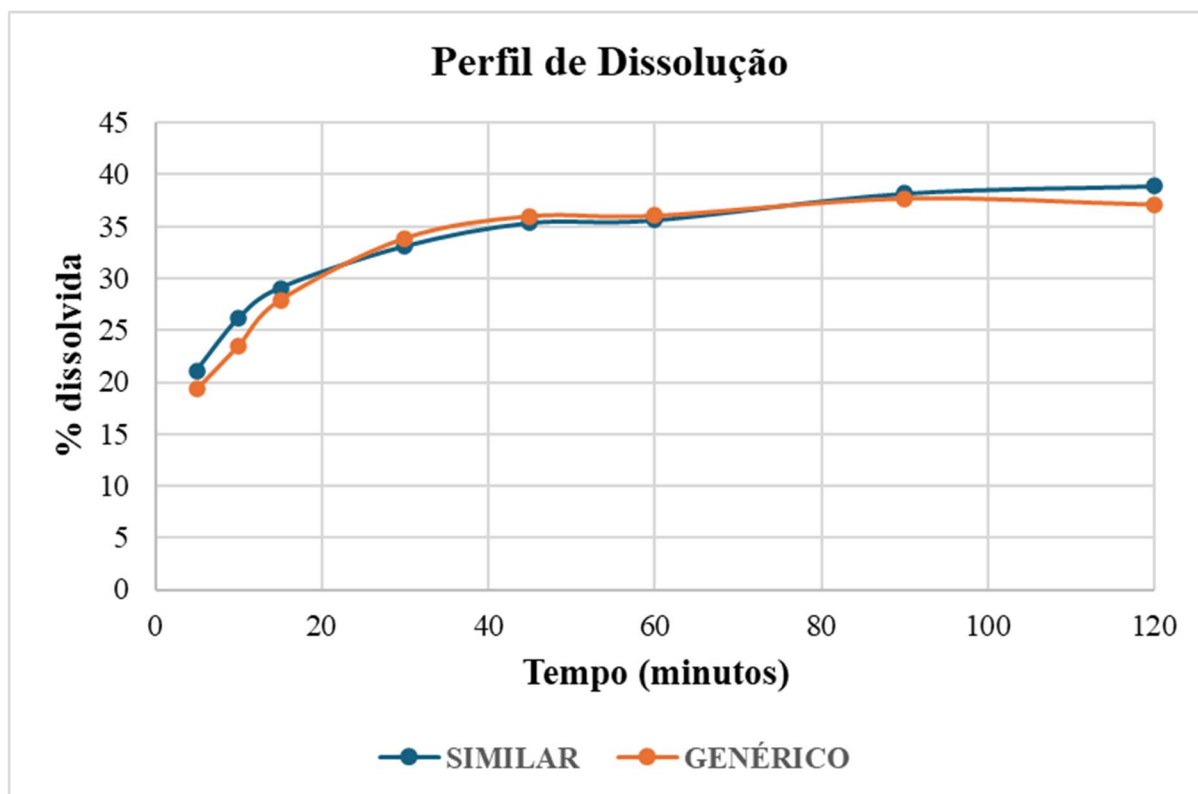
Perfil de dissolução

O perfil de dissolução é um teste utilizado por alguns autores (Froehlich e Gasparotto, 2005) para diferenciação dos polimorfos. Neste estudo, foram utilizadas as especificações para dissolução da Farmacopeia Brasileira (2024), mas sem a utilização do laurilsulfato de sódio (LSS), uma vez que o LSS aumenta a solubilidade do fármaco, e com substituição da etapa de centrifugação ao invés da filtração. Dessa forma, após a realização do perfil de dissolução dos comprimidos, observou-se inicialmente uma baixa quantidade de fármaco dissolvido durante todo o processo, atingindo seu máximo aos 120 minutos com cerca de aproximadamente 38% dissolvido em ambas as amostras (Figura 6).

Nesse caso, o resultado obtido não apresenta consonância com os resultados encontrados em literatura para a forma A, uma vez que Froehlich e Gasparotto (2005) encontraram em seu estudo concentrações de fármaco dissolvido em 120 minutos

respectivamente: para matérias-primas contendo o polimorfo A (20% de fármaco dissolvido), polimorfo B (30 a 40% de fármaco dissolvido) e polimorfo C (50 a 60% de fármaco dissolvido).

Figura 6- Perfil de dissolução dos comprimidos de MBZ



Fonte: Autoral, 2025.

Dessa forma, ao analisar a figura 6, segundo parâmetros contidos na literatura, o polimorfo presente nos comprimidos seria o B. Contudo, considerando-se os difratogramas obtidos das amostras, podemos inferir uma mistura polimórfica, uma vez que há indícios da presença do polimorfo A.

4 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, ambos os lotes de mebendazol foram aprovados nos teste de identificação e doseamento, apresentando resultados consonantes com os critérios previstos pela Farmacopeia Brasileira. Entretanto, é possível constatar que estes testes não são discriminativos entre polimorfos, sendo insuficientes para atender o objetivo deste trabalho. Além disso, para a análise vibracional, foi possível identificar bandas referentes a grupos funcionais específicos do fármaco, sendo evidenciadas variações relacionadas com a forma

polimórfica A. Quanto à caracterização por DRX, a presença de um pico característico nas amostras também aponta para presença do polimorfo A em ambos os comprimidos. Contudo, tendo em vista o aparecimento de outros picos, pode-se inferir a presença de outro polimorfo, resultando em uma mistura.

Por fim, o perfil de dissolução dos medicamentos genérico e similar demonstraram uma baixa solubilidade de ambos os lotes, condizentes com a literatura para diferenciação relativa ao polimorfo B. Contudo, tendo em vista achados em outras análises relacionados ao polimorfo A, podemos inferir uma mistura entre dois polimorfos. Dessa forma, é possível verificar que os lotes adquiridos no maciço de baturité apresentam uma mistura de formas polimórficas, o que poderia ser relacionado a não-conformidades durante os processos de produção, transporte e/ou armazenamento dos comprimidos.

REFERÊNCIAS

- ARAUJO, Gabriel Lima Barros de et al. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, 2012. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/305>. Acesso em: 23 de jun, 2024.
- BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 6.ed. Vol 2. Monografias Insumos Farmacêuticos e Especialidades, 2024. Disponível em: <https://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/handle/anvisa/11974>. Acesso em 28 de dez, 2024.
- BERNSTEIN, Joel. **Polymorphism in Molecular Crystals 2e**. International Union of Crystal, 2020. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=JOvkDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=JvNM9Uamj&sig=4FCokNKutRGLlv7mBYriFPYuDn0&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. Acesso em: 19 de abr, 2024.
- CALVO, Natalia L.; KAUFMAN, Teodoro S.; MAGGIO, Rubén M. Mebendazole crystal forms in tablet formulations. An ATR-FTIR/chemometrics approach to polymorph assignment. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 122, p. 157-165, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874854/>. Acesso em: 19 de abr, 2024.
- FROEHLICH, Pedro Eduardo; GASPAROTTO, Fernanda Simioni. Mebendazol: identificação das formas polimórficas em diferentes matérias primas e medicamentos (referência e genéricos) disponíveis no mercado nacional. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 26, n. 3, 2005. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/588/586>. Acesso em: 20 de fev, 2024.
- GARBUIO, Aline Quelian Penna et al. Evaluation and study of mebendazole polymorphs present in raw materials and tablets available in the Brazilian pharmaceutical market. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 4, n. 11, p. 001-007, 2014. Disponível em: https://japsonline.com/abstract.php?article_id=1361&sts=2. Acesso em: 23 de jun, 2024.

GUETCHUENG Stephanie Tamdem; NNANGA Emmanuel Nga. Quality Control Evaluation Of Brands Of Mebendazole 100 Mg Tablets On The Illegitimate Pharmacy Outlets.

International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, v. 6, n. 8, p. 355-357, 2014. Disponível em:

https://journals.innovareacademics.in/index.php/ijpps/article/download/1426/pdf_66/8260.

Acesso em: 23 de jun, 2024.

HOLANDA, B, B, C et al. Polymorphism of gemfibrozil: Investigation by thermal and spectroscopic methods. **Thermochimica acta**, v. 675, p. 113-118, 2019. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040603119301017>. Acesso em: 28 de dez, 2024.

HONORATO, S. B. et al. Polymorphism Evaluation in Generic Tablets containing Mebendazole by Dissolution Tests. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 00, n. 00, p.1-8, 2011.

Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbchs/a/9w7ztkRhJzHYMcxrRjF3dc/?lang=en>.

Acesso em: 28 de dez, 2024.

KOGIEN, M.; TEIXEIRA, C, A. Mebendazol en el tratamiento de helmintiasis intestinales– revisión de literatura y consideraciones de Enfermería. **Enfermería Global**, v. 10, n. 4, 2011.

Disponível em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412011000400019. Acesso em: 22 de dez, 2024.

WU J. Y. D; LOMBARDO M; ESERIAN, J. K. Ensaios de identificação de paracetamol: uma jornada através de diferentes técnicas analíticas. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, [S. l.], v. 4, n. 3, 2022. DOI: 10.29327/226760.4.3-4. Disponível em:

<https://revistacientifica.crfmg.emnuvens.com.br/crfmg/article/view/177>. Acesso em: 22 de jan, 2025.

PRADO, Livia; TEIXEIRA, Ana Maria Rangel de Figueiredo; ROCHA, Helvécio Vinícius Antunes. Preparação e caracterização no estado sólido de polimorfos do mebendazol. **HU Rev**, p. 89-97, 2014. Disponível em:

<https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2415>. Acesso em: 19 de abr, 2025.

SILVEIRA, Alexsander Augusto da et al. Polimorfismo de fármacos no controle de qualidade de medicamentos: uma revisão bibliográfica. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 29, p. e791-e791, 2019. Disponível em:

<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/791>. Acesso em: 19 de abr, 2024

THAKUR, R, K; PATEL, S, P. **Mebendazole**. [S.l.: s.n], 2020.

TREMAYNE, Maryjane. The impact of powder diffraction on the structural characterization of organic crystalline materials. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 362, n. 1825, p. 2691-2707, 2004. Disponível em:

<https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsta.2004.1457>. Aceso em: 17 de dez, 2024.

ZHANG, Geoff G, Z et al. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. **Advanced drug delivery reviews**, v. 56, n. 3, p. 371-390, 2004. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X03002229?via%3Dihub>.
Acesso em: 20 de fev, 2024.