

UNESP – UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE ARARAQUARA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DIEGO LUIZ TITA

Caracterização de polimorfos em comprimidos distribuídos pela
Secretaria de Saúde de Araraquara por difração de raios X

Araraquara

2014

DIEGO LUIZ TITA

Caracterização de polimorfos em comprimidos distribuídos pela
Secretaria de Saúde de Araraquara por difração de raios X

Dissertação apresentada no Instituto de
Química, Universidade Estadual Paulista,
como parte dos requisitos para obtenção
do título de Mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. Carlos de Oliveira Paiva Santos
Co-orientadora: Dra. Selma Gutierrez Antonio

Araraquara
2014

FICHA CATALOGRÁFICA

T617c	<p>Tita, Diego Luiz Caracterização de polimorfos em comprimidos distribuídos pela Secretaria de Saúde de Araraquara por difração de raios X / Diego Luiz Tita. – Araraquara : [s.n], 2014 117 f. : il.</p> <p>Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química Orientador: Carlos de Oliveira Paiva Santos Coorientador: Selma Gutierrez Antonio</p> <p>1. Cristalografia. 2. Formas polimórficas. 3. Anti-hipertensivos. 4. Anti-convulsivantes. I. Título.</p>
-------	---

DIEGO LUIZ TITA

Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Araraquara, 19 de fevereiro de 2014.


BANCA EXAMINADORA



Dr.^a SELMA GUTIERREZ ANTONIO (Co-Orientadora)
Instituto de Química / UNESP / Araraquara



Prof. Dr. JEAN LEANDRO DOS SANTOS
Faculdade de Ciências Farmacêuticas / UNESP / Araraquara



Dr. FLAVIO MACHADO DE SOUZA CARVALHO
Instituto de Geociências / USP / São Paulo

DADOS CURRICULARES

Formação Acadêmica/Titulação

- 2012** Mestrado em Química Analítica (Arar.).
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
Título: Caracterização de polimorfos em comprimidos distribuídos pela Secretaria de Saúde de Araraquara por difração de raios X.
Orientador: Carlos de Oliveira Paiva-Santos
Co-orientadora: Selma Gutierrez Antonio
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- 2007 - 2011** Graduação em Licenciatura em Química.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

Formação Complementar

- 2012** Inglês.
Academia Washington, A.W., Brasil
- 2012 - 2012** Curso de curta duração em Papel da equipe multidisciplinar na P&D de Medicamentos.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
- 2012 - 2012** Curso de curta duração em Questionamento sócio - científico e o desenvolvimento da argumentação na aprendizagem das Ciências Naturais.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
- 2011 - 2011** Curso de curta duração em Segurança no Laboratório.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
- 2011 - 2011** Curso de curta duração em Analogias no ensino de Química: Solução ou Problema?
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
- 2011 - 2011** Curso de curta duração em Interpretação dos Princípios Legais da RDC 44/09.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
- 2011 - 2011** Curso de curta duração em Guerra Química: conceitos e operações

- em atividades e operações militares.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
- 2011 - 2011** Curso de curta duração em O ensino de química a alunos com deficiência visual.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
- 2010 - 2010** Curso de curta duração em Forças Armadas.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
- 2009 - 2009** Curso de curta duração em Das crônicas às animações em 3D: benefícios e dificuldades.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
- 2009 - 2009** Curso de curta duração em Análise e tratamento de água: princípios, técnicas, modelos e legislação.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
- 2008 - 2008** Curso de curta duração em Mídias audiovisuais na sala de aula de Química.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
- 2008 - 2008** Curso de curta duração em Química e Investigação em Criminalística.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
- 2008 - 2008** Curso de curta duração em Cinema e contextualização no Ensino de Química.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
- 2007 - 2007** Curso de curta duração em Química Verde.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
- 2007 - 2007** Curso de curta duração em A química como recurso para promover a educação ambiental na escola.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil

Atuação profissional

1. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP

Vínculo institucional

- 2011 - 2012** Vínculo: Bolsista da FACTER, Enquadramento funcional: Apoio técnico - Difração de Raios X, Carga horária: 12, Regime: Dedicção exclusiva.
- 2009 - 2009** Vínculo: Bolsista BAAE II - Ciência na UNESP, Enquadramento funcional: Monitor, Carga horária: 12, Regime: Parcial
Outras informações:
Participação em diversas atividades do CCA (Centro de Ciências de Araraquara) e nos seguintes Projetos: Ciência Viva - programa de visitação ao CCA de alunos de escolas públicas, particulares e comunidade em geral, que são acompanhados e assistidos por monitores. Ciência vai à Escola - laboratório volante visitando as escolas com experimentos e recursos audiovisuais, nas diferentes áreas da ciência.
- 2008 - 2008** Vínculo: Bolsa BAAE II Proex, Enquadramento funcional: Monitor, Carga horária: 12, Regime: Parcial
Outras informações:
Participação em diversas atividades do CCA (Centro de Ciências de Araraquara) e nos seguintes Projetos: Plantão de Dúvidas - programa de tira-dúvidas destinado a estudantes do ensino fundamental, do ensino médio e de cursos pré-vestibulares de Araraquara, nas disciplinas de física e matemática. Ciência Viva - programa de visitação ao CCA de alunos de escolas públicas, particulares e comunidade em geral, que são acompanhados e assistidos por monitores.
- 2007 - 2007** Vínculo: Bolsista BAAE II Proex, Enquadramento funcional: Monitor, Carga horária: 12, Regime: Parcial
Outras informações:
Participação em diversas atividades do CCA (Centro de Ciências de Araraquara) e nos seguintes Projetos: - Plantão de Dúvidas - programa de tira-dúvidas destinado a estudantes do ensino fundamental, do ensino médio e de cursos pré-vestibulares de Araraquara, na disciplina de física. Ciência Viva - programa de visitação ao CCA de alunos de escolas públicas, particulares e comunidade em geral, que são acompanhados e assistidos por monitores.

Atividades

- 2008 - 2009** Membro do Conselho da Unidade Auxiliar "Centro de Ciências de Araraquara – CCA" como suplente do corpo docente.

Produção em C, T & A
Produção bibliográfica

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo).

1. TITA, D. L., ANTONIO, S. G., SALVI, S. T. B., PAIVA-SANTOS, C. O.
A aplicação do método de Rietveld, em dados de difração de raios X por pó, para a identificação polimórfica da espirolactona em comprimidos.
XXI Jornadas Jóvenes Investigadores del Grupo Montevideo - AUGM, 2013, Corrientes - Argentina. ISBN: 978-987-3619-00-7, v II, p. 1228, 2013.
2. TITA, D. L., LORDELLO, V., SALVI, S. T. B., PERRUCI, N. A. F., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Aplicação do método de Rietveld, a partir de dados de difração de raios X por pó, para a identificação de polimorfos de espirolactona em comprimidos.
59ª Jornada Farmacêutica da Unesp / II Congresso Farmacêutico da UNESP, 2012, Araraquara.
Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. ISSN: 1808-4532, v 33, n. 3, Supl. 1, p. 99, 2012.
3. SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., PERRUCI, N. A. F., LORDELLO, V., BEZZON, V. D. N., TITA, D. L., PAIVA-SANTOS, C. O.
Comprimidos comerciais de atenolol: aplicação da difração de raios X por policristais.
59ª Jornada Farmacêutica da Unesp / II Congresso Farmacêutico da UNESP, 2012, Araraquara.
Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. ISSN: 1808-4532, v 33, n. 3, Supl. 1, p. 108, 2012.
4. TITA, D. L., SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Análise, através de difração de raios X por pó e método de Rietveld, de carbamazepinas distribuídas pela Secretaria de Saúde de Araraquara.
58ª Jornada Farmacêutica da Unesp / I Congresso Farmacêutico da UNESP, 2011, Araraquara.
Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. ISSN: 1808-4532, v 32, n. 2, Supl. 1, p. 77, 2011.
5. ANTONIO, S. G., TITA, D. L., PERRUCI, N. A. F., SALVI, S. T. B., PAIVA-SANTOS, C. O.
Difração de raios X no controle de qualidade de medicamentos: polimorfismo do ácido mefenâmico.
58ª Jornada Farmacêutica da Unesp / I Congresso Farmacêutico da UNESP, 2011, Araraquara.
Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. ISSN: 1808-4532, v 32, n. 2, Supl. 1, p. 103, 2011.
6. SALVI, S. T. B., TITA, D. L., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Análise de comprimidos comerciais de carbamazepina.
57ª Jornada Farmacêutica da Unesp, 2010, Araraquara.
Anais. ISSN: 1807-1554, p. 185, 2010.

7. TITA, D. L., SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Análise de medicamentos da RENAME pelo método de Rietveld a partir de dados de difração de raios X por policristais: ácido acetilsalicílico.
57ª Jornada Farmacêutica da Unesp, 2010, Araraquara.
Anais. ISSN: 1807-1554, p. 123, 2010.

Apresentação de trabalho

1. TITA, D. L., ANTONIO, S. G., SALVI, S. T. B., PAIVA-SANTOS, C. O.
A aplicação do método de Rietveld, em dados de difração de raios X por pó, para a identificação polimórfica da espirolactona em comprimidos, 2013.
(Congresso, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Argentina/Espanhol; Local: Universidad Nacional del Nordeste; Cidade: Corrientes; Evento: XXI Jornadas Jóvenes Investigadores del Grupo Montevideo – AUGM.

2. TITA, D. L., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
X-ray powder diffraction with Rietveld method in polymorph identification the spironolactone in the tablets, 2013. (Simpósio, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Inglês; Local: Centro Internacional de Convenção de Araraquara "Dr. Nelson Barbieri"; Cidade: Araraquara; Evento: III International Symposium on Drug Discovery.

3. TITA, D. L., LORDELLO, V., SALVI, S. T. B., PERRUCI, N. A. F., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Aplicação do método de Rietveld, a partir de dados de difração de raios X por pó, para a identificação de polimorfos de espirolactona em comprimidos, 2012. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português; Local: Campus UNESP; Cidade: Araraquara; Evento: 59ª Jornada Farmacêutica da Unesp / II Congresso Farmacêutico da UNESP.

4. TITA, D. L., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Application the Rietveld method to polymorph identification of spironolactone in tablets, 2012. (Conferência ou palestra, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: França/Inglês; Local: Minatec; Cidade: Grenoble; Evento: 13th European Powder Diffraction Conference (EPDIC 13)

5. SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., PERRUCI, N. A. F., LORDELLO, V., BEZZON, V. D. N., TITA, D. L., PAIVA-SANTOS, C. O.
Comprimidos comerciais de atenolol: aplicação da difração de raios X por policristais, 2012. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português; Local: Campus UNESP; Cidade: Araraquara; Evento: 59ª Jornada Farmacêutica da Unesp / II Congresso Farmacêutico da UNESP.

6. TITA, D. L., SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Análise de comprimidos de Carbamazepina através da difração de raios X por pó, 2011. (Reunião, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português; Local: Laboratório Nacional de Luz

Síncrotron; Cidade: Campinas; Evento: 20ª Reunião da Associação Brasileira de Cristalografia.

7. TITA, D. L., SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Estudos, através de difração de raios X por pó, de comprimidos comercializados de carbamazepina, 2011. (Reunião, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português; Cidade: Florianópolis; Evento: 34ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química.

8. TITA, D. L., SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Análise, através de difração de raios X por pó e método de Rietveld, de carbamazepinas distribuídas pela Secretaria de Saúde de Araraquara, 2011. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português; Local: Campus UNESP; Cidade: Araraquara; Evento: 58ª Jornada Farmacêutica da Unesp / I Congresso Farmacêutico da UNESP.

9. TITA, D. L., SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Método de Rietveld, com dados de difração de raios X por pó, na análise de polimorfismo em comprimidos de carbamazepina distribuídos pela Secretaria de Saúde de Araraquara, 2011. (Encontro, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português; Local: UFABC; Cidade: Santo André; Evento: I Encontro dos Usuários de Técnicas de Difração da CEM.

10. SALVI, S. T. B., TITA, D. L., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Análise de comprimidos comerciais de carbamazepina, 2010. (Jornada, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português; Cidade: Araraquara; Evento: 57ª Jornada Farmacêutica da Unesp.

11. TITA, D. L., PAIVA-SANTOS, C. O., ANTONIO, S. G., SALVI, S. T. B.
Análise de comprimidos de carbamazepina por difração de raios X por policristais, 2010. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português; Local: Instituto de Química - Araraquara; Cidade: Araraquara; Evento: XXII Congresso de Iniciação Científica – UNESP.

12. TITA, D. L., SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., CARVALHO, F. M. S., PAIVA-SANTOS, C. O.
Análise de medicamentos da RENAME do método de Rietveld e difração de raios X por policristais: ácido acetilsalicílico, 2010. (Reunião, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português; Cidade: Águas de Lindóia; Evento: 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.

13. TITA, D. L., SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Análise de medicamentos da RENAME pelo método de Rietveld a partir de dados de difração de raios X por policristais: ácido acetilsalicílico, 2010. (Jornada, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português; Cidade: Araraquara; Evento: 57ª Jornada Farmacêutica da UNESP.

Produção técnica
Demais produções técnicas

1. TITA, D. L.

Minicurso de Cristalografia Básica e Método de Rietveld - UFABC, 2013. (Extensão, Curta duração)

Referências adicionais: Brasil/Português. 4 dias.

Monitor

2. TITA, D. L., SALVI, S. T. B., BEZZON, V. D. N.

Minicurso de Cristalografia Básica e Método de Rietveld, 2013. (Extensão, Curta duração)

Referências adicionais: Brasil/Português. 4 dias.

Monitor

3. TITA, D. L., SALVI, S. T. B., SAVASSA, S. M., CATELANI, T. A., PEREIRA, N. M.

Minicurso de Cristalografia Básica e Método de Rietveld, 2010. (Extensão, Curta duração)

Referências adicionais: Brasil/Português. 4 dias.

Monitor

Apresentação de trabalho e palestra

1. TITA, D. L.

Caracterização de polimorfos em comprimidos distribuídos pela Secretaria Municipal de Saúde de Araraquara, 2013. (Palestra)

Referências adicionais: Brasil/Português; Local: Sala de Reuniões da Secretaria Municipal de Saúde de Araraquara; Cidade: Araraquara.

Eventos

Participação em eventos

1. Apresentação de Poster / Painel no(a) **XXI Jornadas Jóvenes Investigadores del Grupo Montevideo - AUGM**, 2013. (Congresso)

A aplicação do método de Rietveld, em dados de difração de raios X por pó, para a identificação polimórfica da espironolactona em comprimidos.

2. Apresentação de Poster / Painel no(a) **III International Symposium on Drug Discovery**, 2013. (Simpósio)

X-ray powder diffraction with Rietveld method in polymorph identification the spironolactone in the tablets.

3. Apresentação de Poster / Painel no(a) **II Congresso Farmacêutico da UNESP**, 2012. (Congresso)

Aplicação do Método de Rietveld, a partir de dados de difração de raios X por pó, para a identificação de polimorfos de espironolactona em comprimidos.

4. Apresentação de Poster / Painel no(a) **13th European Powder Diffraction Conference (EPDIC13)**, 2012. (Congresso)

Application the Rietveld method to polymorph identification of spironolactone in tablets.

5. **Workshop 2012 de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia - IQ-UNESP**, 2012. (Outra)

6. **X Evento de Educação em Química**, 2012. (Outra)

7. Apresentação de Poster / Painel no(a) **I Congresso Farmacêutico da UNESP**, 2011. (Congresso)

Análise, através de difração de raios X por pó e método de Rietveld, de comprimidos de carbamazepina distribuídos pela Secretaria de Saúde de Araraquara - SP.

8. Apresentação de Poster / Painel no(a) **20ª Reunião da Associação Brasileira de Cristalografia**, 2011. (Encontro)

Análise de comprimidos de Carbamazepina através da difração de raios X por pó.

9. Apresentação de Poster / Painel no(a) **34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2011. (Congresso)

Estudos, através de difração de raios X por pó, de comprimidos comercializados de carbamazepina.

10. Apresentação de Poster / Painel no(a) **XXIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp**, 2011. (Congresso)

Método de Rietveld com dados de difração de raios X por pó, para análise de polimorfismo em comprimidos de carbamazepina distribuídos pela Secretaria de Saúde da Cidade de Araraquara.

11. **IX Evento de Educação em Química**, 2011. (Outra)

12. **I Encontro dos Usuários de Técnicas de Difração da CEM**, 2011. (Encontro)

13. **41ª Semana da Química**, 2011. (Outra)

14. Apresentação de Poster / Painel no(a) **XXII Congresso de Iniciação Científica - UNESP**, 2010. (Congresso)

Análise de comprimidos de carbamazepina por difração de raios X por policristais.

15. Apresentação de Poster / Painel no(a) **57ª Jornada Farmacêutica da Unesp**, 2010. (Outra)

Análise de medicamentos da RENAME pelo método de Rietveld a partir de dados de difração de raios X por policristais: ácido acetilsalicílico.

16. Apresentação de Poster / Painel no(a) **33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2010. (Reunião)

Análise de medicamentos da RENAME do método de Rietveld e difração de raios X por policristais: ácido acetilsalicílico.

17. **XXXIX Semana da Química**, 2009. (Outra)

18. Apresentação de experimentos no(a) **XI Feira de Profissões UNESP**, 2008. (Feira)

19. Apresentação de experimentos no(a) **V Exposições de Profissões e Universidades**, 2008. (Feira)
20. **II Seminário de Extensão Universitária**, 2008. (Seminário)
21. **VI Evento de Educação em Química**, 2008. (Outra)
22. **XXXVII Semana da Química**, 2007. (Outra)
23. **V Evento de Educação em Química**, 2007. (Outra)
24. **I Seminário de Extensão Universitária de Química da Unesp**, 2007. (Seminário)

Organização de evento

1. TITA, D. L., FERREIRA, F. F., ANTONIO, S. G.
Minicurso de Cristalografia Básica e Método de Rietveld - UFABC, 2013. (Curso de curta duração, Organização de evento)
2. TITA, D. L., ANTONIO, S. G., PERRUCI, N. A. F.
Minicurso de Cristalografia Básica e Método de Rietveld, 2013. (Curso de curta duração, Organização de evento)
3. TITA, D. L.
Curso de Cristalografia Básica e Método de Rietveld, 2012. (Curso de curta duração, Organização de evento)
4. TITA, D. L., PERRUCI, N. A. F.
Curso de Cristalografia Básica e Método de Rietveld, 2010. (Curso de curta duração, Organização de evento)
5. TITA, D. L., et all.
VIII Evento de Educação em Química, 2010. (Outro, Organização de evento)
6. TITA, D. L., et all.
VII Evento de Educação em Química, 2009. (Outro, Organização de evento)
7. MARUYAMA, J. A., SILVA, C. S., NARDO, R. C. G. F., OLIVEIRA, L. A. A., TITA, D. L.
Com Ciência: você pode compreender melhor o mundo! 2007. (Exposição, Organização de evento)
Referências adicionais: Brasil/Português; Cidade: Araraquara; Local: SESC – Araraquara; Exposição cadastrada na Semana Nacional de Ciência e Tecnologia do Ministério da Ciência e Tecnologia.

Aos meus pais, José Luiz Tita e Ana Maria Alécio Tita,
e ao meu irmão Marcelo Luiz Tita, que sempre me ajudaram a crescer e a não
desanimar.
E a minha namorada Camila Aguiar Rocha pelo companheirismo, atenção e amor.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida.

Ao Prof. Dr. Carlos de Oliveira Paiva Santos pela orientação, paciência, trocas de ideias e pelas contribuições na minha formação profissional.

À Dra. Selma Gutierrez Antonio pela co-orientação e pelas discussões que ajudaram na realização deste trabalho.

À Prefeitura do Município de Araraquara e a Secretaria Municipal de Saúde em nome de Maria do Rosário Q. Carnesecca e Silvana Lee.

Aos meus pais José e Ana, ao meu irmão Marcelo, ao meu sobrinho Gabriel, a minha cunhada Maria Carla e a Camila por todo o convívio.

À Juju, a cachorra mais linda do mundo.

À Neide pelo conhecimento transmitido, em relação a operação do difratômetro de raios X, e pela amizade.

Ao Vinícius e ao Tião pela confecção dos porta amostras.

Aos amigos do dia a dia: Vinícius, Ricardo, Simone, Selma, Matão, Carol, Samara, Carmem e Tião.

Ao Instituto de Química de Araraquara e seus funcionários e ao LIEC que contribuíram na realização deste trabalho.

À Dra. Michele Issa da Faculdade de Farmácia da Universidade de São Paulo, pelas medidas de dissolução intrínseca.

Ao Centro de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível Superior pela bolsa concedida.

E a todos que de alguma forma contribuíram em minha trajetória de vida.

RESUMO

A presença de estruturas polimórficas não esperadas na composição de medicamentos sólidos podem acarretar diferenças nas propriedades químicas e físicas, tais como: reatividade química, solubilidade aparente, taxa de dissolução, dentre outras, podendo afetar, a sua biodisponibilidade. Essas mudanças indesejadas podem comprometer a eficácia, a segurança e a qualidade de um medicamento e, portanto, afetar um tratamento médico. No presente trabalho, com o objetivo de identificar e quantificar as fases presentes em suas composições, foram analisados, por difração de raios X e o emprego do método de Rietveld, os seguintes medicamentos: hidroclorotiazida, furosemida, espironolactona, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital. Observou-se, em todos os medicamentos analisados, com exceção da espironolactona similar de 25 mg (ES25S), que a forma cristalina do princípio ativo identificada era a mesma apresentada na literatura como sendo a ideal para a manufatura dos medicamentos. Já no caso da ES25S, identificou-se como princípio ativo a forma hidratada da espironolactona, que segundo a literatura, apresenta dissolução menor em comparação à forma II, que é a utilizada na manufatura do medicamentos por apresentar maior atividade diurética. Além disso, realizou-se para a amostra de furosemida similar (FUS) a quantificação de princípio ativo cristalino presente na composição de um comprimido, através do método do padrão interno. Assim, observou-se que um comprimido de FUS contém em média 35,92 mg de furosemida cristalina. Foram realizados estudos de dissolução intrínseca para os comprimidos de carbamazepina onde observou-se que o medicamento similar (CB200S1) nos quinze primeiros minutos do experimento apresenta uma dissolução maior (~ 90 %) que o limite máximo proposto pela Farmacopeia Brasileira, que é de 75 %.

Palavras-chave: Formas polimórficas. Difração de raios X por pó. Anti-hipertensivos. Anti-convulsivantes. Método de Rietveld.

ABSTRACT

The presence of polymorphic structures not expected in the composition of solid drugs can generate differences in physical and chemical properties such as chemical reactivity, apparent solubility, dissolution rate, among others, thus affecting its bioavailability. These unwanted changes can compromise the efficacy, safety and quality of the product and therefore compromising medical treatment. In this work, the objective was to identify and quantify the phases presents in their compositions through the Rietveld method in data of X-ray powder diffraction the medicines: hydrochlorothiazide, furosemide, spironolactone, carbamazepine, phenytoin and phenobarbital. It was observed in all analyzed samples, with the exception of similar spironolactone 25 mg (ES25S), the crystalline form of the active ingredient were equal to those presented in the literature as being the ideal for the manufacture of tablets. In the case of ES25S, was identified as the active principle hydrated form of spironolactone, which according to the literature, presents a lower dissolution compared to form II, which is used in the manufacture of medicines due to its greater diuretic activity. In addition, the sample of furosemide (FUS) was quantifying the crystalline active principle present in the composition of a tablet through the inclusion of an internal standard method. It was found that a tablet FUS contains an average of 35.92 mg crystalline furosemide. Intrinsic dissolution studies were performed for carbamazepine tablets where it was observed that similar medicine (CB200S1) in the first fifteen minutes of the experiment has a higher dissolution (~ 90 %) than the maximum limit proposed by the Brazilian Pharmacopoeia is 75 %.

Keywords: Polymorphic forms. X-ray powder diffractions. Antihypertensives. Anticonvulsants. Rietveld Method.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de uma forma cristalina (A), forma amorfa (B) e forma solvatada ou pseudopolimorfica (C)	28
Figura 2. Representação de duas formas polimórficas	29
Figura 3. Esquema de onda eletromagnética	31
Figura 4. Espectro de ondas eletromagnéticas	32
Figura 5. Fenômeno de produção de raios X	33
Figura 6. Esquema de espectro de emissão de raios X	35
Figura 7. Lei de Bragg	36
Figura 8. Estrutura molecular da HCTZ ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$)	42
Figura 9. Padrões de difração de raios X da HCTZ	43
Figura 10. Estrutura molecular da FURO ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$)	44
Figura 11. Padrões de difração da FURO	45
Figura 12. Estrutura molecular da ESPIRO ($C_{24}H_{32}O_4S$)	46
Figura 13. Padrões de difração da ESPIRO	47
Figura 14. Estrutura molecular da CBZ ($C_{15}H_{12}N_2O$)	47
Figura 15. Padrões de difração da CBZ	49
Figura 16. Estrutura molecular da FN ($C_{15}H_{12}N_2O_2$)	49
Figura 17. Padrão de difração da FN	50
Figura 18. Estrutura molecular do FB ($C_{12}H_{12}N_2O_3$)	50
Figura 19. Padrões de difração do FB	52
Figura 20. Imagem do difratômetro de raios X utilizado neste trabalho	59
Figura 21. Imagem dos porta amostras	60

Figura 22. Difractograma experimental do Li_2CO_3 de 35 a 40 $^\circ 2\theta$, com o emprego dos anéis	60
Figura 23. Elevação do perfil devido a utilização do anel (B)	61
Figura 24. Espectro de EDX do anel	61
Figura 25. Pré análise para da identificação de fases do comprimido de HCG	62
Figura 26. Ampliação do difratograma do comprimido de HCG	63
Figura 27. Gráfico de Rietveld: início do refinamento	64
Figura 28. Estratégia de refinamento: Ajustando o background	64
Figura 29. Ampliação da região de 18 a 22 $^\circ$ (2θ)	65
Figura 30. Estratégia de refinamento: Ajustando deslocamento e as dimensões de cela unitária	65
Figura 31. Estratégia de refinamento: Corrigindo o alargamento anisotrópico dos picos	65
Figura 32. Estratégia de refinamento: Ajustando a orientação preferencial para a fase da lactose monoidratada	66
Figura 33. Gráfico de Rietveld de 5 a 35 $^\circ$ (2θ) para a amostra HCG com a AQF	69
Figura 34. Gráfico de Rietveld onde observam-se as fases da lactose monoidratada (linha preta) e da forma I da HCTZ (linha azul)	70
Figura 35. Gráfico de Rietveld de 8 a 35 $^\circ$ (2θ) para a amostra HCR com a AQF	71
Figura 36. Gráfico de Rietveld de 5 a 35 $^\circ$ (2θ) para a amostra FUS com a AQF	73
Figura 37. Gráfico de Rietveld onde é possível observar picos das fases da lactose monoidratada (linha preta), talco (linha verde) e forma I FURO (linha azul)	74
Figura 38. Gráfico de Rietveld de 5 a 35 $^\circ$ (2θ) para a amostra FUR com a AQF	75
Figura 39. Gráfico de Rietveld de 7 a 35 $^\circ$ (2θ) para a amostra ES25S com a AQF	77
Figura 40. Gráfico de Rietveld de 15,5 a 18,5 (2θ) onde se identificou os picos característicos da forma hidratada da ESPIRO	77

Figura 41. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2θ) para a amostra ES25R com a AQF	78
Figura 42. Medida de difração de raios X por pó da celulose microcristalina	79
Figura 43. Ampliação da região em que foi necessária a inclusão de um pico largo para ajuste do background	80
Figura 44. Gráfico de Rietveld de 8 a 35° (2θ) para a amostra ES100S com a AQF	82
Figura 45. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2θ) para a amostra ES100R com a AQF	83
Figura 46. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2θ) para a amostra CB200S1 com a AQF	85
Figura 47. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2θ) para a amostra CB200G1 com a AQF	86
Figura 48. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2θ) para a amostra CB200G2 com a AQF	88
Figura 49. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2θ) para a amostra CB200G3 com a AQF	89
Figura 50. Gráfico de Rietveld de 8 a 35° (2θ) para a amostra CB200G4 com a AQF	90
Figura 51. Gráfico de Rietveld de 8 a 35° (2θ) para a amostra CB200G5 com a AQF	91
Figura 52. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2θ) para a amostra CB200R com a AQF	92
Figura 53. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2θ) para a amostra CB400G com a AQF	94
Figura 54. Gráfico de Rietveld de 8 a 35° (2θ) para a amostra CB400R com a AQF	95
Figura 55. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2θ) para a amostra FNG com a AQF	97

Figura 56. Ampliação de 3 a 16° (2θ) onde observa-se uma medida de estearato de magnésio (linha verde) em comparação com a medida FUG	98
Figura 57. Ampliação da região de 15,10° (2θ) onde é possível observar o ajuste no gráfico de Rietveld devido a inclusão do pico	98
Figura 58. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2θ) para a amostra FBG com a AQF	100
Figura 59. MEV por elétrons secundários de duas amostras de Li ₂ CO ₃	103
Figura 60. Gráfico de distribuição de tamanho de partícula para o Li ₂ CO ₃ antes de passar no moinho de alta energia	104
Figura 61. Gráfico de distribuição de tamanho de partícula para o Li ₂ CO ₃ que passou no moinho de alta energia	104
Figura 62. Esquema de quantificação de amorfo e da massa de FURO na amostra FUS_70AL	107
Figura 63. Curva analítica da CBZ	108
Figura 64. Curvas de dissolução das CBZ's	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comprimentos de ondas característicos dos materiais mais comuns utilizados como anodo	35
Tabela 2. Dados cristalográficos das formas cristalinas da HCTZ	43
Tabela 3. Dados cristalográficos das formas cristalinas da FURO	45
Tabela 4. Dados cristalográficos das formas cristalinas da ESPIRO	47
Tabela 5. Dados cristalográficos das formas cristalinas da CBZ	48
Tabela 6. Dados cristalográficos da forma cristalina da FN	50
Tabela 7. Dados cristalográficos das formas do FB	51
Tabela 8. Informações sobre quantidades e valores de compras, junto à Secretaria Municipal de Saúde de Araraquara, dos medicamentos analisados neste trabalho	52
Tabela 9. Descrição dos medicamentos analisados neste trabalho	55
Tabela 10. Índices de acompanhamento do refinamento para a amostra HCG	70
Tabela 11. Índices de acompanhamento do refinamento para a amostra HCR	71
Tabela 12. Tamanho de cristalito (nm) do princípio ativo da HCTZ – forma I para as amostras HCG e HCR	72
Tabela 13. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra FUS	73
Tabela 14. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra FUS	75
Tabela 15. Tamanho de cristalito (nm) do princípio ativo da FURO – forma I para as amostras FUS e FUR	75
Tabela 16. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra ES25S	77
Tabela 17. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra ES25R	79
Tabela 18. Tamanho de cristalito (nm) do princípios ativos da forma hidratada e da ATPRCL01 – forma II, da ESPIRO, para as amostras ES25S e ES25R	80
Tabela 19. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra ES100S	82

Tabela 20. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra ES100R	83
Tabela 21. Tamanho de cristalito (nm) do princípio ativo da ESPIRO – forma II para as amostras ES100S e ES100R	84
Tabela 22. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB200S1	85
Tabela 23. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB200G1	87
Tabela 24. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB200G2	88
Tabela 25. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB200G3	89
Tabela 26. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB200G4	90
Tabela 27. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB200G5	91
Tabela 28. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB200R	92
Tabela 29. Tamanho de cristalito (nm) do princípio ativo da CBZ – forma III para as amostras CB200S1, CB200G1, CB200G2, CB200G3, CB200G4, CB200G5 e CB200R	93
Tabela 30. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB400G	94
Tabela 31. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB400R	95
Tabela 32. Tamanho de cristalito (nm) do princípio ativo da CBZ – forma III para as amostras CB400G e CB400R	96
Tabela 33. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra FNG	97
Tabela 34. Tamanho de cristalito (nm) do princípio ativo da FN – forma I para a amostra FNG	99
Tabela 35. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra FBG	100
Tabela 36. Tamanho de cristalito (nm) do princípio ativo da FB – forma II para a amostra FBG	100
Tabela 37. Valores referentes as misturas de Al ₂ O ₃ e FUS	106

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AQF – análise quantitativa de fases
CBZ – carbamazepina
CIF – Crystallographic Information Framework
 C_{\max} – concentração máxima
DSC – calorimetria diferencial de varredura
EDX – energia dispersiva de raios X
ESPIRO – espirolactona
FB – fenobarbital
FDA – U.S. Food and Drug Administration
FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz
FN – fenitoína
FURO – furosemida
HCTZ – hidroclorotiazida
LabCACC – Laboratório Computacional de Análises Cristalográficas e Cristalinas
LSS – lauril sulfato de sódio
MEV – FEG – microscopia eletrônica de varredura por emissão de campo
NIST - National Institute of Standards & Technology
PI – padrão interno
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
SMSA – Secretaria Municipal de Saúde de Araraquara
SUS – Sistema Único de Saúde
 T_{\max} – temperatura máxima
UPA – unidade de pronto atendimento
WebCSD – Web Cambridge Structural Database

LISTA DE SÍMBOLO

E	vetor campo elétrico
H	vetor campo magnético
k	vetor de propagação da onda
λ	comprimento de onda
d	distância interplanares
θ	ângulo de Bragg
I_h	intensidade de Bragg para os planos hkl observado
I_{hc}	intensidade de Bragg para os planos hkl calculados
hkl	índices de Miller
\emptyset	correção da rugosidade superficial no ponto i
S	fator de escala
J_h	multiplicidade da reflexão
Lp_h	fator de Lorentz e de polarização
F_h	fator de estrutura
G_{hi}	função de perfil
a_{hi}	função da assimetria na posição i -ésima
P_h	função para a correção da orientação preferencial
y_{bi}	intensidade do background na posição i -ésima
S_y	equação do resíduo
w_i	$1/y_i$ (peso)
y_i	intensidade observada no passo i
y_{ci}	intensidade calculada no passo i
N	número de pontos
P	número de parâmetros utilizados no refinamento
R_{exp}	expected R-factor
R_{wp}	weighted profile R-factor
GOF	goodnes of fit
$d-DW$	estatística d de Durbin-Watson

M	massa da cela unitária em unidade atômica de massa
V	volume da cela unitária
$d\emptyset$	diâmetro interno
W_a	fator de correção para a fração de amorfo
$W_{\text{amorfo na mistura}}$	fração de amorfo para a mistura analisada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	26
1.1	As políticas de medicamentos	26
1.2	Como os medicamentos são classificados segundo a Legislação Brasileira	26
1.3	O polimorfismo	28
1.3.1	O porquê do estudo de polimorfismo.....	29
1.4	A descoberta dos raios X	30
1.5	O que são raios X	31
1.6	Como os raios X são produzidos	32
1.7	Espectro de raios X contínuo e característico	34
1.8	A difração de raios X e Lei de Bragg	36
1.9	O método de Rietveld	37
1.9.1	Os índices R's de acompanhamento do refinamento	38
1.9.2	Análise quantitativa de fases e inclusão de padrão interno	40
1.10	Dissolução intrínseca	41
1.11	Medicamentos analisados	42
1.11.1	hidroclorotiazida (HCTZ)	42
1.11.2	furosemida (FURO).....	44
1.11.3	espironolactona (ESPIRO)	45
1.11.4	carbamazepina (CBZ)	47
1.11.5	fenitoína (FN).....	49
1.11.6	fenobarbital (FB)	50
1.12	Os medicamentos analisados junto ao município de Araraquara	52
2	OBJETIVOS	54
3	MATERIAIS E MÉTODOS	55
3.1	Estratégia de refinamento pelo método de Rietveld	62
3.2	Método da inclusão de padrão interno	66
3.3	Dissolução intrínseca	67
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	69
5	CONCLUSÕES	110
	REFERÊNCIAS	112

1 INTRODUÇÃO

1.1 As políticas de medicamentos

A partir da Constituição Federal de 1988 e, por consequência, a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), a saúde passou a ser um direito do cidadão e um dever do Estado, que deve garantir o pleno acesso universal e equitativo às ações e serviços de saúde ¹.

Em 1999 o Ministério da Saúde criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da Lei nº 9.782, que tem como missão proteger e promover a saúde, garantindo a segurança sanitária dos produtos e serviços submetidos à Vigilância bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras. Sendo assim, neste contexto, a ANVISA tornou-se o órgão responsável pela fiscalização do controle de qualidade na fabricação de medicamentos ².

Um grande avanço sobre as políticas públicas de medicamentos foi a regulamentação da Lei dos Genéricos, em 1999, o que contribuiu para garantir o acesso a medicamentos a um preço menor e também com melhor qualidade ³.

Mesmo com o governo criando políticas para facilitar o acesso da população a medicamentos, observou-se que muitos pacientes interrompem seus tratamentos por falta de recursos financeiros ⁴.

Para tentar solucionar esta questão, em 13 de abril de 2004, foi criado o programa Farmácia Popular do Brasil, visando ampliar o acesso da população a medicamentos ³.

A Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), órgão do Ministério da Saúde, realiza a compra destes medicamentos junto a laboratórios farmacêuticos públicos ou privados e disponibiliza nas Farmácias Populares a baixo custo e de fácil acesso a toda a população ³.

1.2 Classificação dos medicamentos segundo a Legislação Brasileira

Para entender como os medicamentos são classificados, a priori, é necessário entender o que é um medicamento. Assim, medicamento é o produto

farmacêutico, obtido ou elaborado, que contém um ou mais fármacos e outras substâncias, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico 5; 6; 7.

Segundo a Legislação Brasileira, os medicamentos estão divididos em 3 classes: medicamento de referência, genérico e similar.

Medicamento de referência é o medicamento inovador* registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas, cientificamente através de estudos clínicos ⁸, junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro ⁹.

Medicamento genérico é o medicamento equivalente a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patetaria ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, através de testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica, e designado pela Denominação Comum Brasileira ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional ⁹.

Medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca ⁹.

Com a publicação da Resolução RDC n° 17, de 5 de março de 2007 ¹⁰, em somatório com as Resoluções n° 134, de maio de 2003 ¹¹ e n° 133, de maio de 2003 ¹² os medicamentos similares, até 2014, para obtenção do registro, devem apresentar os teste de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica com a finalidade de avaliar se o medicamento similar possui o mesmo comportamento no organismo (bioequivalência - *in vivo*) e também as mesma características de qualidade (equivalência farmacêutica - *in vitro*) do medicamento de referência ⁸.

* Medicamento inovador é um medicamento comercializado no mercado nacional, composto por, pelo menos, um fármaco ativo, sendo que este deve ter sido objeto de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável pelo seu desenvolvimento e introdução no país de origem. Geralmente o medicamento inovador é considerado o medicamento de referência, entretanto, na sua ausência, a ANVISA indicará o medicamento de referência ⁷.

Quando um medicamento, similar ou genérico, apresenta equivalência farmacêutica (*in vitro*) e bioequivalência (*in vivo*) igual ao do respectivo medicamento de referência, ele é considerado intercambiável e, com isso, apresenta equivalência terapêutica ⁵.

1.3 O polimorfismo

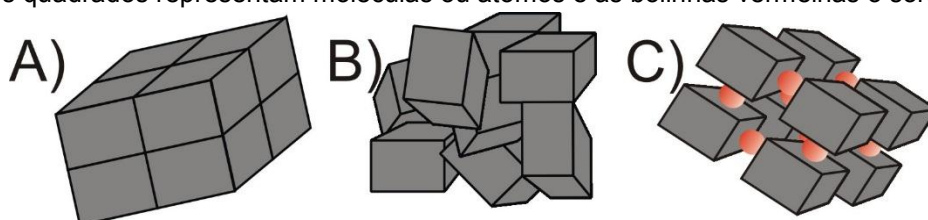
O sólido pode assumir uma disposição em uma ordem aleatória (ou desordenado), mas um padrão ordenado é mais provável porque corresponde a um estado de energia mais baixo ¹³.

Um material sólido que contém uma molécula ou grupos de moléculas onde há repetição e ordem tridimensional, a longo alcance, é chamado de material cristalino, já um material que não apresenta ordem ou que até mesmo apresenta ordem, mas a curto alcance, é conhecido como amorfo ¹³.

Segundo a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ¹⁴, segue abaixo as terminologias empregadas em estruturas cristalinas.

- Forma cristalina apresenta diferentes arranjos e/ou conformações moleculares no retículo cristalino.
- Forma amorfa consiste na desordem dos arranjos moleculares que não possuem um retículo cristalino distinguível.
- Forma solvatada ou pseudopolimorfismo são formas que contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente. No caso de incorporação de água a terminologia mais empregada é hidrato ou forma hidratada.

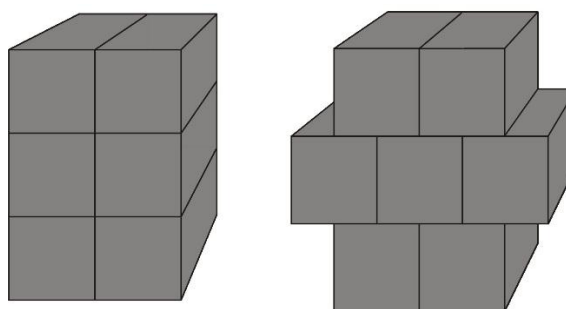
Com base nestas informações, segue na Figura 1 um esquema destas formas.



Fonte: TITA, D. L.

As formas cristalinas e as solvatadas podem apresentar um fenômeno conhecido como polimorfismo. O polimorfismo é um termo que designa um sistema cristalino em que podem existir estruturas caracterizadas por celas unitárias distintas, mas que contém a mesma composição elementar ¹⁵, esse fenômeno é ilustrado na Figura 2.

Figura 2. Representação de duas formas polimórficas. A da esquerda é formada por quadrados empacotados e a da direita também, mas a forma do empacotamento é diferente, sendo assim, são ordenadas de formas diferentes.



Fonte: TITA, D. L.

1.3.1 O porquê do estudo de polimorfismo

O polimorfismo pode acarretar mudanças nas propriedades dos materiais, em consequência das diferenças nas interações intermoleculares. Sendo assim, o estudo do polimorfismo nos fármacos e nos medicamentos é de grande importância haja vista poderem influenciar em propriedades químicas e físicas, incluindo ponto de fusão, reatividade química, solubilidade aparente, taxa de dissolução, densidade, propriedades óticas, mecânicas, termodinâmicas, cinéticas e de superfície ^{14; 15}.

Essas propriedades podem ter um efeito direto sobre a capacidade de processar e/ou fabricar estes produtos, bem como podem alterar a estabilidade do fármaco no produto e, por consequência, comprometer a dissolução e a biodisponibilidade. Sendo assim, o polimorfismo pode afetar a qualidade, a segurança e a eficácia de um medicamento ¹⁴.

Outro fator interessante é a quantificação da fração cristalina que consequentemente informa também a fração de amorfo, que devido a sua presença estar associada a processos de produção como, cristalização, secagem por pulverização, granulação, trituração ou moagem, o material amorfo é responsável

por uma maior reatividade de substâncias, podendo comprometer os resultados de dissolução ¹⁶.

1.4 A descoberta dos raios X

A partir de experimentos de raios catódicos em tubos de vácuos, realizados anteriormente por Philipp Lenard e Heinrich Hertz, Wilhelm Conrad Röntgen começou a se interessar pelo assunto e, assim, em 1894 obteve os primeiros materiais necessários para dar início aos seus experimentos ¹⁷.

Röntgen, em um dos seus ensaios, trabalhava com um tubo de Crookes coberto por uma blindagem de papelão preto e, ao passar corrente por este tubo, notou uma linha preta em um papel de platino-cianeto de bário que estava em sua mesa ¹⁷.

Investigando, ele chegou à conclusão de que o efeito só poderia ser produzido pela passagem de uma luz, mas, no caso deste ensaio, esta luz não poderia provir do tubo, pois este estava envolto pela blindagem opaca a qualquer luz conhecida até então. Mesmo assim, Röntgen assumiu que o efeito viria do tubo, pois, através de outros ensaios, tudo indicava que esta não poderia vir de outro lugar ¹⁷.

Com isso, o efeito, originado pelo tubo, tinha como característica luminescer o papel. Porém a observação mais interessante foi a linha preta que aparecia neste papel, pois, aparentemente era causada pela sombra de um fio metálico que estava entre o tubo e o papel ¹⁷.

Dando continuidade aos ensaios, Röntgen observou que o efeito se repetia até uma distância de dois metros, e que a luz, viajando em linha reta, era absorvida por metais, causando assim uma sombra no papel. Com isso descobriu o que parecia ser um novo tipo de luz invisível, desconhecida até então por todos ^{17; 18}.

Em um primeiro momento, não se conhecendo ao certo a nova radiação descoberta, Röntgen a chamou de raios X ^{17; 18}.

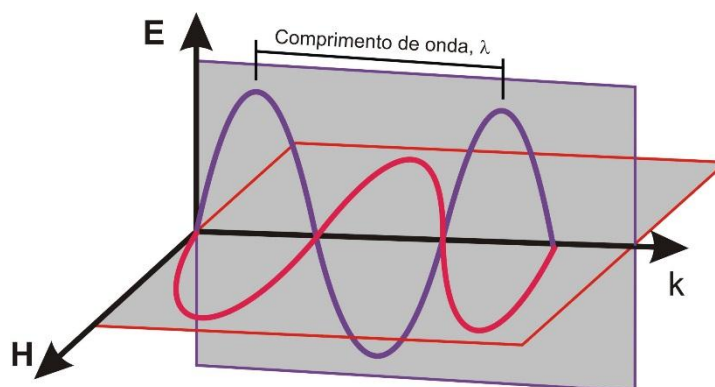
Dando continuidade aos seus ensaios, ele descobriu a ação fotográfica dos raios X e tirou a primeira imagem de um conjunto de pesos de metal, utilizado na calibração de balanças, que se encontravam dentro de uma caixa de madeira e, posteriormente, a primeira imagem dos ossos da mão de uma pessoa ¹⁸.

Em 1901, recebeu o primeiro Prêmio Nobel em física, por esta descoberta. Dos quase 60 trabalhos publicados, somente três artigos, que totalizavam 31 páginas, foram dedicados a raios X ^{17; 18}.

1.5 O que são raios X

Os raios X são um tipo de radiação eletromagnética, ilustrada na Figura 3, que consiste em ondas onde os vetores elétrico (E) e magnético (H) são perpendiculares entre si e, além disso, ambos são perpendiculares à direção de propagação da onda (k) ¹⁹.

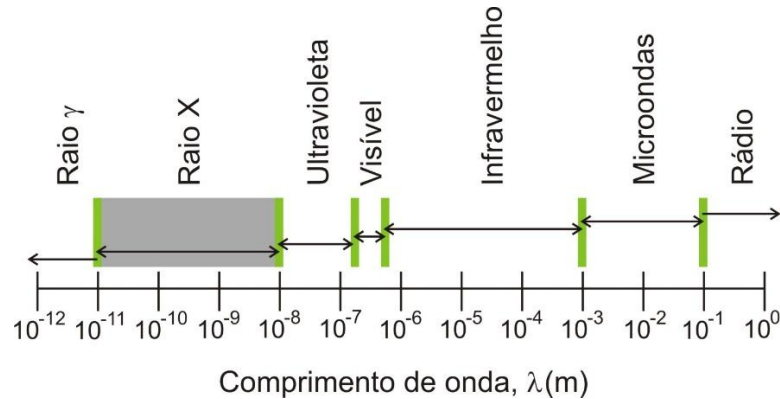
Figura 3. Esquema de onda eletromagnética cujos vetores elétrico (E) e magnético (H) são mutuamente perpendiculares e, além disso, ambos são perpendiculares ao vetor de propagação da onda (k). O comprimento de onda, λ , é a distância entre duas cristas vizinhas ou dois vales.



Fonte: TITA, D. L.

Eles têm comprimento de onda entre 0,1 e 100 Å, os quais se localizam entre o raios γ e o ultravioleta, assim como apresentado na Figura 4. O comprimento de onda mais comumente utilizado em cristalografia varia entre 0,5 e 2,5 Å, uma vez que são da mesma ordem de grandeza que as menores distâncias interatômicas observadas em materiais orgânicos e inorgânicos ¹⁹.

Figura 4. Espectro de ondas eletromagnéticas destacando a região do raio X em cinza.



Fonte: TITA, D. L.

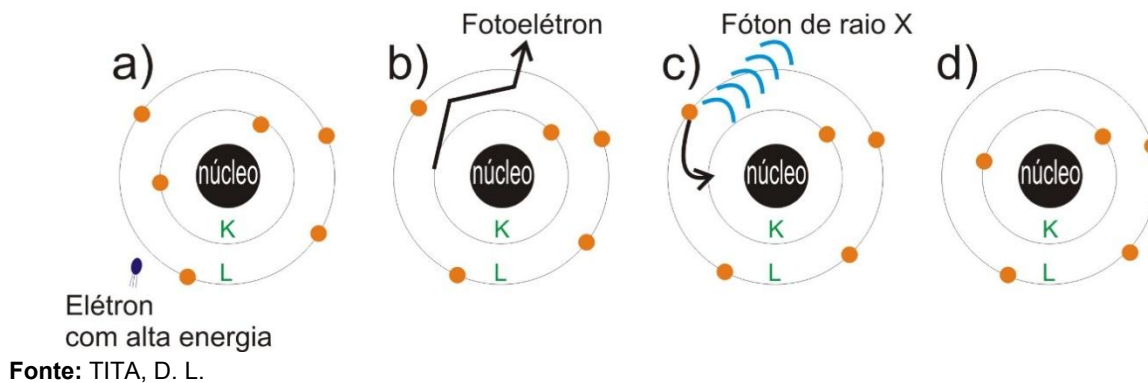
1.6 Como os raios X são produzidos

Os raios X são usualmente gerados a partir de duas diferentes fontes. A primeira através de um dispositivo chamado de tubo de raios X, onde as ondas eletromagnéticas são geradas a partir do impacto de um elétron de alta energia com um alvo metálico (ânodo) ¹⁹.

Na Figura 5, este fenômeno é observado a nível atômico. Quando esse elétron acelerado atinge o alvo (a), um elétron da camada K é liberado na forma de fotoelétron (b), fazendo com que haja uma vacância nessa camada. Para ocupar o espaço deixado por esse elétron, outro elétron de uma camada de maior energia passa à camada K (c), liberando energia na forma de um fóton de raio X (d). A energia desse fóton corresponde à diferença de energia entre as duas camadas, e é característico de cada elemento químico.

Esta é a mais simples e mais comumente fonte de geração de raios X, que pode ser encontrada em laboratórios de vários tamanhos, também conhecida como fonte convencional ¹⁹.

Figura 5. Fenômeno de produção de raios X. Um elétron da camada K do metal é ejetado na forma de fotoelétron (b), gerando uma vacância. Assim outro elétron mais externo passa a ocupar esta vacância K (c), liberando energia na forma de um fóton de raio X (d), cuja energia corresponde à diferença energética das camadas e é característico de cada elemento químico.



As fontes convencionais geralmente têm baixa eficiência e o seu brilho está limitado às propriedades térmicas do alvo. Nestes tipos de fonte, o tubo emissor deve ser continuamente resfriado, haja vista quase toda energia cinética dos elétrons acelerados ser convertida em calor durante o impacto com o alvo metálico ¹⁹.

A segunda é através da fonte síncrotron, que é uma fonte muito mais avançada de geração de raios X, em que elétrons de alta energia são confinados em um anel de armazenamento. Quando eles se movem em uma orbita circular, são acelerados em direção ao centro do anel, emitindo assim, na tangente, radiação eletromagnética. As fontes síncrotron são extremamente brilhantes devido as perdas térmicas serem minimizadas e não haver um alvo que necessite de resfriamento, com isso, o brilho é limitado somente pelo fluxo de elétrons oriundos do feixe de alta energia ¹⁹.

Devido as fontes de síncrotron terem altíssimo custo de construção e manutenção elas são fomentadas por governos e são de carácter multiusuários ¹⁹. Para entender melhor a complexidade desta fonte, a primeira fonte de luz síncrotron brasileira foi projetada em 1983 e começou a operar 14 anos depois, em 1997. Esta fonte, única da América Latina, está em funcionamento até os dias atuais e apresenta 29,7 metros de diâmetro do anel e opera em 1,37 GeV ²⁰.

Uma nova fonte vem sendo projetada e terá o nome de Sirius, que contará com 518 metros de circunferência do anel, com diâmetro médio de 153 metros, e energia de operação de 3,0 GeV ²¹.

No desenvolvimento deste trabalho foi utilizado um difratômetro que opera por fonte convencional e, por isso, mais detalhes serão fornecidos sobre ela.

Como observado anteriormente, o tubo de raio X é uma fonte convencional utilizada em laboratórios de difração de raios X. Nos dias de hoje, os dois tipos de tubos mais comumente utilizados são: o tubo selado e o de anodo rotatório ¹⁹.

O tubo selado consiste em um anodo estacionário e um catodo, sendo que ambos se localizam dentro de um corpo rígido constituído de metal/vidro ou metal/cerâmica sob alto vácuo ¹⁹.

A eficiência deste tipo de tubo é muito baixa, pois aproximadamente 1 % ou menos da energia é convertida em raios X e o restante em calor ¹⁹.

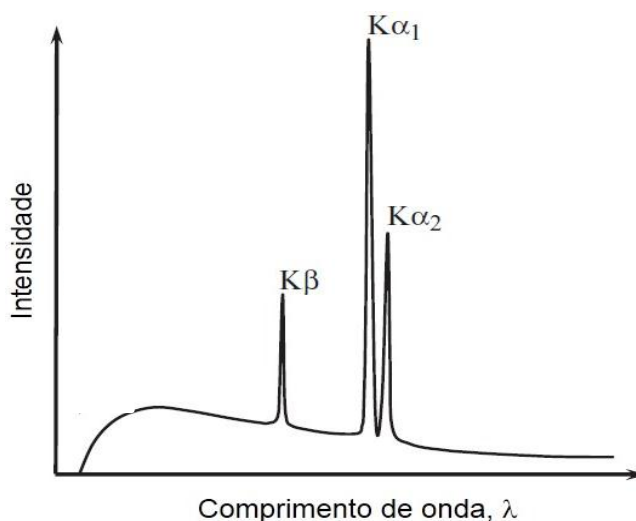
Para gerar os raios X, os elétrons são emitidos pelo catodo, que geralmente consiste de um filamento de tungstênio aquecido eletricamente, e são acelerados para o anodo devido a uma alta diferença de potencial mantida entre eles ¹⁹.

A baixa eficiência dos tubos selados, devido às características térmicas de operação, pode ser melhorada substancialmente quando se utiliza uma fonte rotatória de raios X. Nela, o anodo, é continuamente rotacionado em alta velocidade enquanto é resfriado por um fluxo de água ¹⁹.

Dois fatores contribuem na eficiência, 20 vezes maior do brilho desta fonte, quando comparada com o tubo selado. O primeiro é a massa do anodo e, por consequência, uma maior área total bombardeada pelos elétrons e, o segundo é a rotação do anodo, que melhora a eficiência do resfriamento na zona do impacto, permitindo assim, um aumento na potência do tubo ¹⁹.

1.7 Espectro de raios X contínuo e característico

Na Figura 6 é apresentado o espectro de raio X, que consiste na presença de alguns picos intensos, chamados de linhas espectrais características, sobrepostas a um fundo contínuo, conhecido como radiação branca. A parte contínua do espectro é gerada pelos elétrons que são rapidamente desacelerados, sendo que a extensão do comprimento de onda depende somente da tensão de aceleração e não da natureza do material do anodo ¹⁹.

Figura 6. Esquema de espectro de emissão de raios X.

Fonte: Adaptado de PECHARSKY, V, K.; ZAVALIJ, P. Y., 2005

As três linhas intensas e características resultam de transições de elétrons de níveis de energia superiores para níveis mais baixos devido o surgimento das vacâncias eletrônicas, decorrentes da ejeção de elétrons ¹⁹.

As diferenças entre os níveis energéticos é uma característica de cada elemento químico empregado como anodo, com isso, cada elemento químico emite raios X com constantes características, sendo que estas podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1. Comprimentos de ondas característicos dos materiais mais comuns utilizados como anodo e as bordas de absorção dos materiais empregados como filtro das linhas β .

Material do Anodo	Comprimento de onda, λ				Filtro β	Borda de Absorção K (\AA)
	$K\alpha^a$	$K\alpha_1$	$K\alpha_2$	$K\beta$		
Cr	2,29105	2,28975(3)	2,293652(2)	2,08491(3)	V	2,26921(2)
Fe	1,93739	1,93608(1)	1,94002(1)	1,75664(3)	Mn	1,896459(6)
Co	1,79030	1,78900(1)	1,792889(1)	1,62082(3)	Fe	1,743617(5)
Cu	1,54187	1,5405929(5)	1,5441(2)	1,39225(1)	Ni	1,4881140(4)
					Nb	0,653134(1)
Mo	0,71075	0,7093171(4)	0,71361(1)	0,63230(1)	Zr	0,688959(3)

Fonte: Adaptado de PECHARSKY, V, K.; ZAVALIJ, P. Y., 2005

Nos ensaios de difração de raios X é empregada a radiação $K\alpha$ por ter uma maior intensidade e para minimizar a contribuição de $K\beta$ e da radiação branca são utilizados os filtros das linhas β .

1.8 A difração de raios X e Lei de Bragg

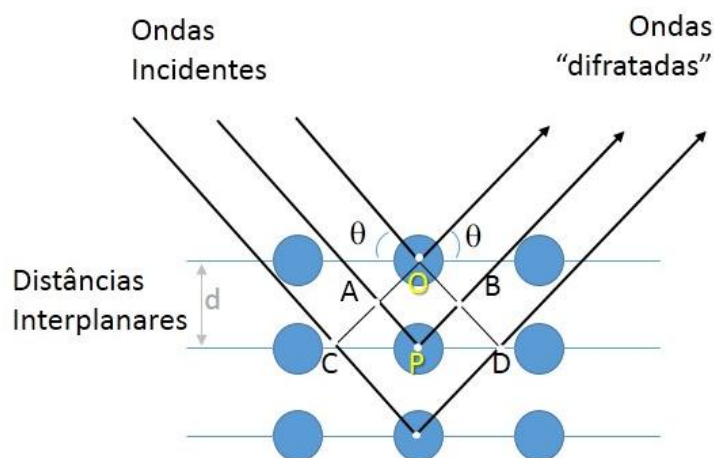
Os materiais cristalinos funcionam como uma rede de difração haja vista os espaçamentos interplanares serem da mesma ordem de grandeza do comprimento de onda dos raios X usados nos estudos cristalográficos ¹⁹.

Sendo assim, W. H. Bragg e W. L. Bragg formularam uma lei (equação 1) que estabelece relações entre o ângulo de difração (ângulo de Bragg, θ), comprimento de onda, λ , e as distâncias interplanares, d , sendo que, a difração de raios X ocorre em uma estrutura cristalina, quando a lei de Bragg é satisfeita: ¹⁹

$$n\lambda = 2 d \text{ sen}\theta \quad (1)$$

A difração por um conjunto de planos igualmente espaçados só é possível em um ângulo específico, θ , sendo que este é estabelecido a partir da lei de Bragg, que resulta conseqüentemente da derivação geométrica da Figura 7, sendo que para que ocorra um pico de difração a diferença de percurso, por exemplo, da onda que passa pelo ponto P em relação a que passa pelo ponto O, devem ser igual a um número inteiro de comprimento de onda.

Figura 7. Lei de Bragg. A diferença de percurso da onda que passa pelo ponto P em relação a que passa pelo ponto O deve ser igual a um número inteiro de comprimento de onda. A difração de raios X ocorre em uma estrutura cristalina, quando a lei de Bragg é satisfeita.



Fonte: TITA, D. L.

1.9 O método de Rietveld

O método de Rietveld é um método de refinamento de estruturas cristalinas, que faz uso da difração de raios X ou nêutrons, por pó, que visa, durante o refinamento, reduzir a diferença entre um padrão de difração observado e um padrão calculado ²².

Os resíduos da diferença entre o padrão de difração observado e o calculado é minimizado através do método de mínimos quadrados, com o objetivo de que o padrão calculado se aproxime o máximo possível do padrão de difração observado ²².

O padrão calculado tem como base o modelo de parâmetros das estruturas cristalinas (parâmetros de rede, posições atômicas, deslocamentos atômicos, ocupação atômica), fatores instrumentais (fendas, fatores de polarização, radiação de fundo, comprimento de onda) e outras características físicas da amostra (tamanho de cristalito, microdeformação) ²².

Os padrões de DRXP de materiais cristalinos podem ser considerados como sendo uma coleção de perfis de reflexões individuais, cada uma tendo uma altura, uma posição de picos e uma área integrada que é proporcional à intensidade de Bragg, I_h , onde h são os índices de Miller, h , k , l . Além disso, I_h é proporcional ao quadrado do valor absoluto do fator de estrutura, $|F_h|^2$ ^{22; 23}.

Várias reflexões de Bragg podem contribuir para a intensidade observada, y_i , em qualquer ponto i do padrão. Para uma única fase, as intensidades calculadas y_{ci} são determinadas a partir dos valores de $|F_h|^2$ calculados através do modelo estrutural, pela soma das contribuições das reflexões possíveis de Bragg mais a contribuição do background: ^{22; 23}

$$y_{ci} = \phi_{rsi} S \sum_h J_h L p_h |F_h|^2 G_{hi} a_{hi} P_h + y_{bi} \quad (2)$$

Onde:

- ϕ_{rsi} = correção da rugosidade superficial no ponto i ,
- S = fator de escala,
- J_h = multiplicidade da reflexão,
- $L p_h$ = fator de Lorentz e de polarização,
- F_h = fator de estrutura,

G_{hi} e a_{hi} = função de perfil e da assimetria na posição i -ésima,
 P_h = função para a correção da orientação preferencial,
 y_{bi} = é a intensidade do background na posição i -ésima.

Considerando mais fases, tem-se ²³:

$$y_{ci} = \phi_{rsi} \sum_{\phi} S_{\phi} \sum_{h\phi} J_{h\phi} Lp_{h\phi} |F_{h\phi}|^2 G_{h\phi i} a_{h\phi i} P_{h\phi} + y_{bi} \quad (3)$$

Considerando que as partículas, que estão presentes nas fases, apresentam uma distribuição aleatória pela amostra, então a rugosidade superficial deve ser tratada como uma característica total da amostra, e não de uma fase específica. Por isso que ela não é incluída na somatória da equação ²³.

Os dados observados são as intensidades y_i , medidas no modo passo a passo com incremento $\Delta 2\theta$ constante, sendo 2θ o ângulo de espalhamento ²².

O emprego do método de mínimos quadrados resulta na equação do resíduo S_y :

$$S_y = \sum_i w_i (y_i - y_{ci})^2 \quad (4)$$

Onde:

$w_i = 1/y_i$ (peso),
 y_i = intensidade observada no passo i ,
 y_{ci} = intensidade calculada no passo i .

1.9.1 Os índices R's de acompanhamento do refinamento

Alguns índices de qualidade são calculados, como os índices R's, que funcionam como um critério para acompanhar a convergência do refinamento tendo em vista que seu numerador é a própria equação do resíduo S_y (eq. 4). Entretanto, o critério mais importante para a avaliação dos resultados obtidos é razoabilidade química do modelo ²⁴. Também é importante a análise gráfica onde problemas serão mais facilmente identificados ²⁴.

O R_{Bragg} (eq. 5) avalia a qualidade do modelo refinado da estrutura cristalina, que é uma função das intensidades integradas dos picos, onde I_h e I_{hc} são as intensidades referentes aos planos $h = (hkl)$ observada e calculada, respectivamente ²³.

$$R_{Bragg} = \frac{\sum_h |I_h - I_{hc}|}{\sum_h I_h} \quad (5)$$

O R_{wp} (weighted profile R-factor), apresentado na equação 6, indica se o refinamento está ou não convergindo. Sendo assim, se no final do refinamento ele não estiver mais variando, significa que um mínimo foi atingido ²³.

$$R_{wp} = 100. \left(\frac{\sum_i w_i (y_i - y_{ci})^2}{\sum_i w_i y_i^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (6)$$

O R_{exp} (expected R factor), apresentado na equação 7 é o valor estatisticamente esperado para o R_{wp} , onde N é o número de pontos utilizados no refinamento e P é o número de parâmetros refinados. Este índice seria “o melhor valor” para o R_{wp} ²⁴.

$$R_{exp} = \left[\frac{N-P}{\sum_i w_i (y_i)^2} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (7)$$

A relação entre o R_{wp} e R_{exp} resulta no GOF (goodnes of fit), apresentado na equação 8, sendo assim, valores menores que 1,0 podem significar que o modelo contém mais parâmetros do que se pode justificar pela qualidade dos dados. Para valores iguais a 1,0 significa que o R_{wp} atingiu o valor estatisticamente esperado. No final de um refinamento, espera-se que o GOF esteja próximo de 1 ²³.

$$GOF = S = \chi^2 = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} = \sqrt{\frac{\sum_i w_i (y_i - y_{ci})^2}{N-P}} \quad (8)$$

Também é utilizada a estatística d de Durbin-Watson (d-DW) ²⁵, apresentada na equação 9, que está relacionada à correlação serial dos parâmetros envolvidos nas medidas. Um valor próximo a 2 significa que as correlações não são estatisticamente significativas. Abaixo desse valor indica que desvio padrão foi subestimado e não representa o desvio padrão obtido pela repetição do experimento.

$$d - DW = \frac{\sum_{i=2}^N (\Delta Y_i - \Delta Y_{i-1})}{\sum_{i=1}^N (\Delta Y_i)^2} \quad (9)$$

Onde:

$$\Delta Y_i = y_i - y_{ci}$$

1.9.2 Análise quantitativa de fases e inclusão de padrão interno

Para a análise quantitativa de fases (AQF) ²⁶, apresentada na equação 10, será necessário que todas as fases estejam identificadas e sejam cristalinas, assim, a proporção em massa W da fase p , cuja quantidade está sendo determinada, é dada por:

$$W_p = \frac{S_p(MV)_p}{\sum_i S_i(MV)_i} \quad (10)$$

Onde:

S_i = fator de escala da fase i -ésima,

M = Massa da cela unitária em unidade atômica de massa,

V = Volume da cela unitária.

Quando se necessita determinar a fração de cristalino em um material como, por exemplo, um medicamento, é necessário utilizar o método do padrão interno, que consiste na preparação de uma mistura de um padrão interno, caracterizado e em quantidade conhecida, com o material que se queira determinar a fração de cristalino que indiretamente também será conhecida sua fração de amorfo ²⁶.

O método tem como base a análise quantitativa de fases e consiste de que cada componente cristalino da mistura, tem um conjunto exclusivo de posições de picos de difração com intensidade proporcional a um fator de correção obtido pelo método de Rietveld, sendo que esta intensidade depende da concentração da amostra. Sendo assim, se todas as fases cristalinas forem identificadas obtém-se a fração em peso para cada uma, sendo que o somatório é igual à unidade ²⁶.

Considerando a presença de picos do padrão interno na medida, o resultado da análise quantitativa de fases pode ser corrigido através da equação 11 ²⁷.

$$Fator\ de\ correção\ (W_a) = \frac{Fração\ em\ massa\ real\ do\ padrão\ interno}{Valor\ obtido\ pela\ análise\ quantitativa\ de\ fases} \quad (11)$$

Sendo assim, através da relação entre a fração em massa real corrigida para o padrão interno sobre o valor obtido pela análise quantitativa de fases se obtém um fator de correção (W_a) que é relacionado na equação 12, onde se determina a porcentagem de amorfo na mistura ($W_{amorfo\ na\ mistura}$).

$$W_{amorfo\ da\ mistura} = 1 - \sum_{a=1}^n Fator\ de\ correção\ (W_a) \quad (12)$$

1.10 Dissolução intrínseca

Para entender a dissolução intrínseca se faz necessário inicialmente conhecer o que é biodisponibilidade.

A biodisponibilidade é expressa através de uma curva de concentração *versus* tempo, sendo que tem a finalidade de indicar a velocidade e a extensão da absorção de princípio ativo a partir de fluídos biológicos, sendo assim é considerada uma técnica *in vivo* ⁵.

O cálculo da biodisponibilidade utiliza-se dos seguintes parâmetros: a) área sob a curva ($ASC_{0 \rightarrow t}$), que expressa a quantidade de fármaco absorvida (extensão da absorção); b) a concentração máxima atingida (C_{max}), que está relacionada à velocidade do processo de absorção e ocorre no tempo denominado T_{max} ⁵.

O interessante neste estudo é que há uma relação racional entre a biodisponibilidade e a cinética de dissolução *in vitro*, havendo uma relação *in vivo* - *in vitro*. Sendo assim a avaliação do perfil de dissolução comparativo em relação ao medicamento de referência é crucial para se conhecer o comportamento de um formulação. Logo, quando os perfis de dissolução são semelhantes há uma indicação de que o medicamento testado poderá ser bioequivalente ao medicamento de referência ⁵.

A dissolução intrínseca é um método para demonstrar a pureza química e a equivalência farmacêutica, além de possibilitar a determinação da quantidade de substância dissolvida no meio de dissolução.

O aparelho de dissolução intrínseca divide-se em 3 partes: i) cuba; ii) haste de aço inoxidável para promover a agitação do meio controlado de dissolução, que podem apresentar dois formatos diferentes (cestas ou pás); iii) motor que possibilita o ajuste da velocidade de rotação da haste ⁵.

A temperatura do meio de dissolução é controlada e constante ($37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$), durante a execução do teste, além, também de outras variáveis tais como: pH, velocidade de agitação, força iônica e área superficial ⁵.

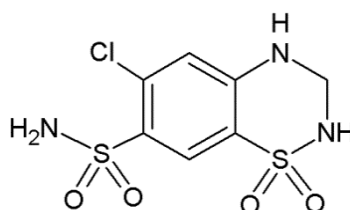
1.11 Medicamentos analisados

Os medicamentos que foram analisados nesta dissertação se dividem em duas classes terapêuticas: anti-hipertensivos (hidroclorotiazida, furosemida e espironolactona) e anti-convulsivantes (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital).

1.11.1 hidroclorotiazida (HCTZ)

Na Figura 8 é apresentada a estrutura molecular da HCTZ (1,1-Dióxido de 6-cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida), que tem massa molecular de $297,74\text{ g mol}^{-1}$ ²⁸.

Figura 8. Estrutura molecular da HCTZ ($\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$).



Fonte: TITA, D. L.

Em relação às características físicas é um pó cristalino branco ou quase branco, inodoro, pouco solúvel em água e etanol, solúvel em acetona e em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos ²⁸.

O medicamento de referência é produzido pela Sanofi-aventis, com o nome de Clorana®. Os genéricos são comercializados pela EMS, Genéricos, Germed, Legrand Genéricos, Prati-donaduzzi, Sanofi-aventis, Neo química, Cimed. Já os

similares são produzidos pela Cifarma (Clorizin®), Vitapan (Diureclor®), Royton (Diuretic®), Ducto (Diuretil®), Cazi (Diurezin®), Teuto (Diurix®), Pfizer (Drenol®), Multilab (Hidrazim®), Biofarma (Hidrobio®), Pharlab (Hidroclorana®), Medquímica (Hidrofluz®), Geolab (Hidrolan®), Cimed (Hidromed®), Bio macro (Hidrosan®), União química (Hidrosan®), Globo (Hidrotiazida®) e Neo química (Neo Hidroclor®)²⁹.

A HCTZ é conhecida por se cristalizar em duas formas não solvatadas, a disponível comercialmente, forma I e a forma II³⁰.

A forma I apresenta maior solubilidade ($0,88 \text{ mg mL}^{-1}$), em comparação com a forma II, que apresenta uma solubilidade de $0,80 \text{ mg mL}^{-1}$. A maior atividade diurética da forma I pode ser atribuída a esta maior solubilidade. Por consequência esta é a forma empregada na composição dos medicamentos³¹.

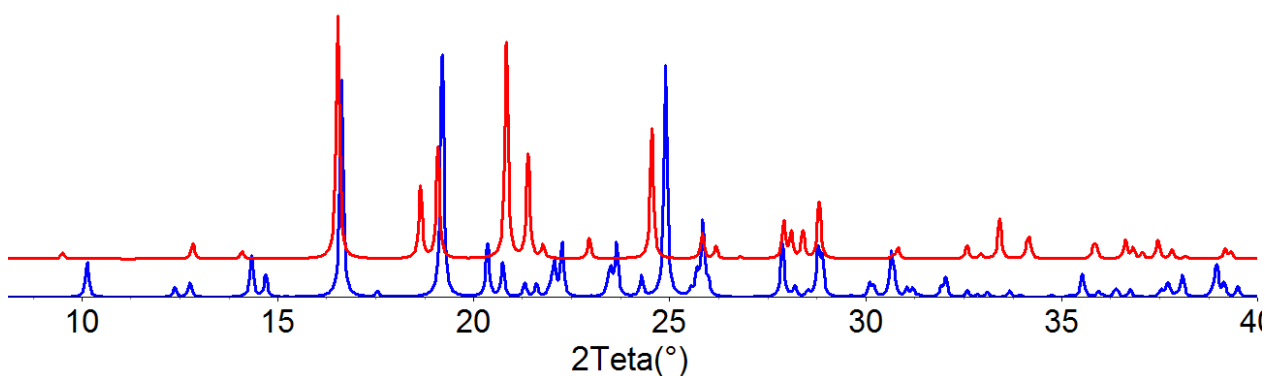
Na Tabela 2 são apresentadas as formas polimórficas, descritas no WebCSD³², da HCTZ e na Figura 9 os padrões de difração gerados a partir dessas formas.

Tabela 2. Dados cristalográficos das formas cristalinas da HCTZ. Nome das formas como é apresentado no WebCSD, forma polimórfica, grupo espacial e dimensões de cela unitária.

Nome	Forma	Grupo Espacial	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)
HCSBTZ ³³	I	$P2_1$	7,419(6)	8,521(3)	10,003(2)	90	111,72	90
HCSBT01 ³⁴	II	$P2_1/c$	9,4884(5)	8,3334(4)	15,1309(7)	90	113,2087(19)	90

Fonte: TITA, D. L. a partir de dados obtidos no WebCSD.

Figura 9. Padrões de difração de raios X da HCTZ. A linha vermelha representa a forma I e a linha azul a forma II.

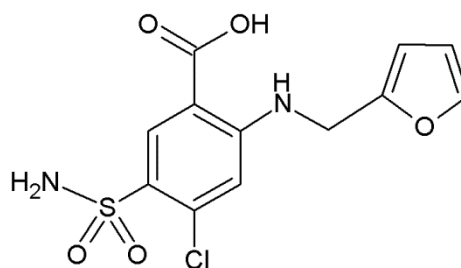


Fonte: TITA, D. L. a partir de dados obtidos no WebCSD.

1.11.2 furosemida (FURO)

Na Figura 10 é apresentada a estrutura molecular da FURO (Ácido 4-cloro-2-[(2-furilmetil)amino]-5-sulfamóil-benzóico), que tem massa molecular de $330,74 \text{ g mol}^{-1}$ ²⁸.

Figura 10. Estrutura molecular da FURO ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$).



Fonte: TITA, D. L.

Em relação às características físicas é um pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro. Praticamente insolúvel em água e clorofórmio, facilmente solúvel em acetona e dimetilformamida, solúvel em etanol, pouco solúvel em éter etílico. Além de se solubilizar facilmente em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos ²⁸.

O medicamento de referência é produzido pela Sanofi-aventis com o nome de Lasix®. Os genéricos são produzidos pela Biosintética, Teuto, Prati-donaduzzi e Sanofi-aventis. Já os similares pela Biofarma (Biosemide®), Ducto (Closenid®), Geolab (Diuremida®), Neckerman (Diurit®), Teuto (Fluxil®), Belfar (Furomida®), Elofar (Furomix®), Globo (Furosecord®), Braterápica (Furosemin®), Delta (Furosix®), Bunker (Furozix®), Neo química (Neosemid®), Pharlab (Furosen®) e Medley (Furosem®) ²⁹.

Na literatura, a FURO apresenta três formas polimórficas I, II e III ³⁵.

A FURSEM foi a primeira comunicação que teve suas constantes de cela unitária indexada na literatura. A indexação foi apresentada à comunidade científica em uma conferência em 1976. Dois anos depois, esta estrutura foi elucidada completamente por Lamotte, J. e colaboradores com o código FURSEM01, que ficou conhecida como forma I ³⁶

Segundo Babu (2010), as formas FURSEM01 e FURSEM02, representam a mesma estrutura cristalina, tratando assim, de um caso de pseudosimetria.

Com base em estudos de estabilidade e transições de fases, a forma II é uma forma metaestável que se converte para a forma I, que é a forma comercial mais estável, quando pulverizada ou em alguns casos de recristalização ³⁵.

A maior estabilidade termodinâmica da forma I é devido à maior eficiência do empacotamento cristalino e da sua maior densidade ³⁵.

Até o momento não existe nenhum estudo farmacológico em relação à forma III (FURSEM16), haja vista esta forma ter pouco informação na literatura, em especial, devido a sua dificuldade de obtenção ³⁵

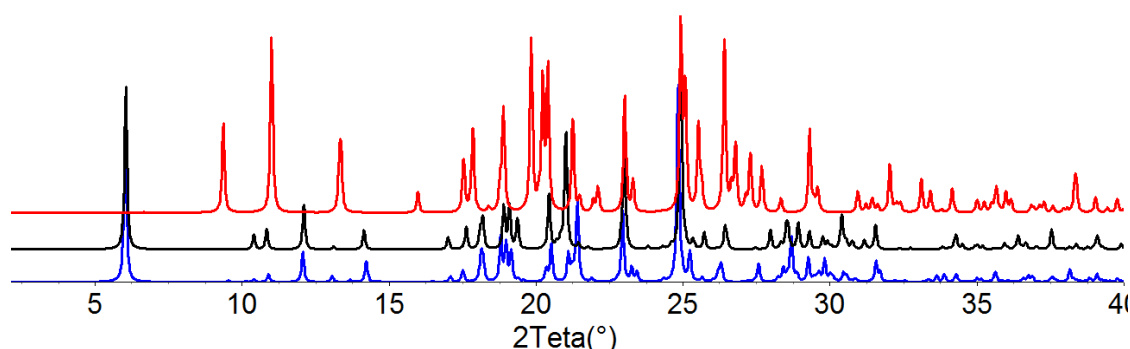
Na Tabela 3 são apresentadas as formas polimórficas, descritas no WebCSD ³², da FURO e na Figura 11 os padrões de difração gerados a partir dessas formas.

Tabela 3. Dados cristalográficos das formas cristalinas da FURO. Nome das formas como é apresentado no WebCSD, forma polimórfica, grupo espacial e dimensões de cela unitária

Nome	Forma	Grupo Espacial	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)
FURSEM01 ³⁷	I	$P\bar{1}$	10,467(12)	15,801(15)	9,584(10)	71,87	115,04	108,48
FURSEM14 ³⁵	II	$P2_1/n$	5,0097(5)	10,1086(11)	26,620(3)	90	95,396(2)	90
FURSEM16 ³⁵	III	$P\bar{1}$	4,8764(7)	10,4999(14)	13,6407(18)	78,065(2)	86,721(2)	82,589(2)

Fonte: TITA, D. L. a partir de dados obtidos no WebCSD

Figura 11. Padrões de difração da FURO. A linha azul é da forma I (FURSEM01), a preta é da forma II (FURSEM02) e a vermelha é da forma III (FURSEM14).

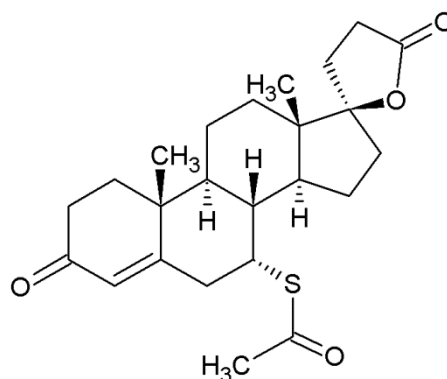


Fonte: TITA, D. L. a partir de dados obtidos no WebCSD.

1.11.3 espirolactona (ESPIRO)

Na Figura 12 é apresentada a estrutura molecular da ESPIRO (γ -lactona do ácido (7 α ,17 α)-7-(acetiltio)-17-hidroxi-3-oxopregn-4-eno-21-carboxílico), que tem massa molecular de 416,57 g mol⁻¹ ²⁸.

Figura 12. Estrutura molecular da ESPIRO (C₂₄H₃₂O₄S).



Fonte: TITA, D. L.

É caracterizado como sendo um pó cristalino, bege claro a castanho-amarelado, estável ao ar, praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em benzeno e clorofórmio, solúvel em acetato de etila e em etanol absoluto e pouco solúvel em metanol ²⁸.

O medicamento de referência é produzido pela Pfizer com o nome de Aldactone®. O genérico pela EMS, Germed Farmacêutica e Eurofarma. Já os similares pela Aspen Pharma Indústria Farmacêutica (Aldosterin®), Cellofarm (Aldosterin®), Eurofarma (Diacqua®), Cazi Química (Espirilona®) e Biolab Sanus (Spiroctan®) ²⁹.

São descritas na literatura uma forma hidratada ³⁸ e duas anidras ³⁹ (forma I e forma II).

A forma II, que apresenta ponto de fusão 210 °C, é a recomendada comercialmente por ser mais termodinamicamente estável que a forma I, haja vista a forma I se converter para a II por volta de 100 – 120 °C ³⁹.

Em relação à forma hidratada, observa-se que sua dissolução é menor em comparação à forma II. Em estudos de análises térmicas observa-se que a desidratação desta forma ocorre por volta de 80 °C e que em 149 °C este material se funde, sendo assim, entende-se que com a desidratação da estrutura há a direta fusão deste material ³⁸.

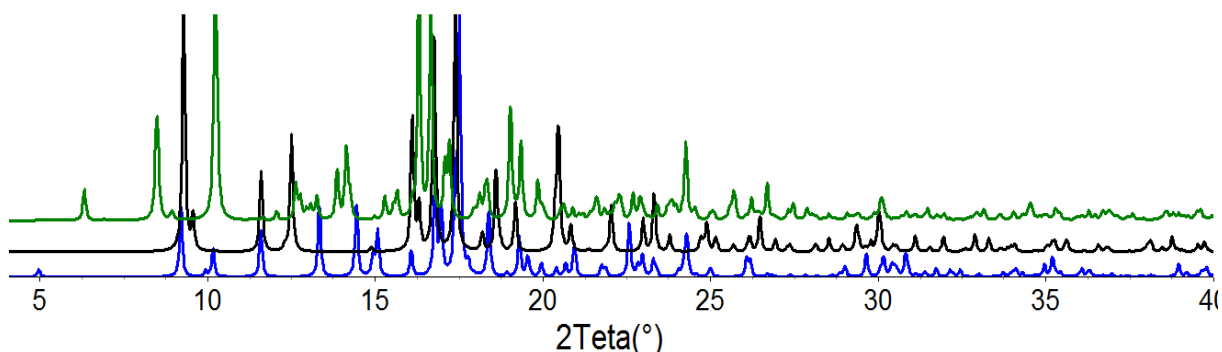
Tabela 4 são apresentadas os dados cristalográficos das formas da ESPIRO, descritas no WebCSD ³², e na Figura 13 os padrões de difração gerados a partir dessas formas.

Tabela 4. Dados cristalográficos das formas cristalinas da ESPIRO. Nome das formas como é apresentado no WebCSD, forma polimórfica, grupo espacial e dimensões de cela unitária.

Nome	Forma	Grupo Espacial	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)
ATPRCL10 ⁴⁰	I	$P2_12_12_1$	9,976(2)	35,573(7)	6,225(3)	90	90	90
ATPRCL01 ⁴¹	II	$P2_12_12_1$	10,584(4)	11,005(2)	18,996(3)	90	90	90
WUWROW ³⁸	Hidrat.	$P2_12_12_1$	14,0133(3)	15,6692(3)	30,9146(6)	90	90	90

Fonte: TITA, D. L. a partir de dados obtidos no WebCSD.

Figura 13. Padrões de difração da ESPIRO. A linha azul é da forma I, a preta da forma II e a verde a hidratada.

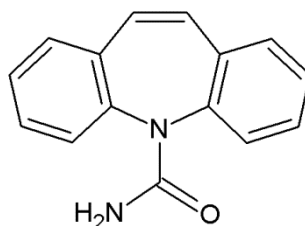


Fonte: TITA, D. L. a partir de dados obtidos no WebCSD.

1.11.4 carbamazepina (CBZ)

Na Figura 14 é apresentada a estrutura molecular da CBZ (5*H*-Dibenzo(*b,f*)azepina-5-carboxamida) que tem massa molecular de 236,27 g mol⁻¹²⁸.

Figura 14. Estrutura molecular da CBZ (C₁₅H₁₂N₂O).



Fonte: TITA, D. L.

É caracterizada como sendo um pó cristalino, branco a branco-amarelado, inodoro, que apresenta polimorfismo. É praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em cloreto de metileno, solúvel em clorofórmio e metanol, ligeiramente solúvel em acetona e em etanol e muito pouco solúvel em éter etílico²⁸.

O medicamento de referência é produzido pela Novartis com o nome de Tegretol®. Os genéricos são produzidos pelas empresas, Biosintética, EMS,

Eurofarma, Genéricos Germed, Medley, Neo Química, Novartis, Sanval, Teuto e União Química. Os medicamentos similares são produzidos pela Cazi (Tegrezin®), Cristália (Tegretard®), Neo Química (Tegrex®), Teuto (Carmazin®) e União Química (Uni Carbamaz - Carbamazepina), todos em diversas apresentações ²⁹.

Em relação às estruturas publicadas no WebCSD ³², a CBZ apresenta 5 estruturas polimórficas cristalinas (forma I, II, III, IV e V) e diversas formas solvatadas.

A forma III é a mais estável termodinamicamente na temperatura ambiente, em comparação com as outras formas, sendo assim é considerada a forma comercial ⁴².

A forma I é estável em temperaturas próximas a 70 °C e há uma transição polimórfica da forma III para a I através do aquecimento da forma III a 170 °C por 2 horas, sendo que esta transição ocorre abaixo do ponto de fusão da CBZ (191 – 192 °C), com isso, observa-se que as duas se relacionam enantiotropicamente ⁴³.

Na Tabela 5 são apresentadas as principais formas polimórficas da CBZ.

Tabela 5. Dados cristalográficos das formas cristalinas da CBZ. Nome das formas como é apresentado no WebCSD, forma polimórfica, grupo espacial e dimensões de cela unitária.

Nome	Forma	Grupo Espacial	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)
CBMZPN01 ⁴⁴	III	$P2_1/c$	7,529(1)	11,148(2)	15,470(2)	90	116,17(1)	90
CBMZPN02 ⁴⁵	III	$P2_1/n$	7,534(1)	11,150(2)	13,917(3)	90	92,94(4)	90
CBMZPN03 ⁴⁶	II	$R\bar{3}$	35,454(3)	35,454(3)	5,253(1)	90	90	120
CBMZPN11 ⁴⁷	I	$P\bar{1}$	5,1705(6)	20,574(2)	22,245(2)	84,124(4)	88,008(4)	85,187(4)
CBMZPN12 ⁴⁸	IV	$C2/c$	26,609(4)	6,9269(10)	13,957(2)	90	109,702(2)	90
CBMZPN13 ⁴⁹	I	$P\bar{1}$	5,1856(1)	20,5758(2)	22,2411(3)	84,1942(8)	87,9756(7)	85,1053(8)
CBMZPN16 ⁵⁰	V	$Pbca$	9,1245(5)	10,4518(5)	24,8224(11)	90	90	90

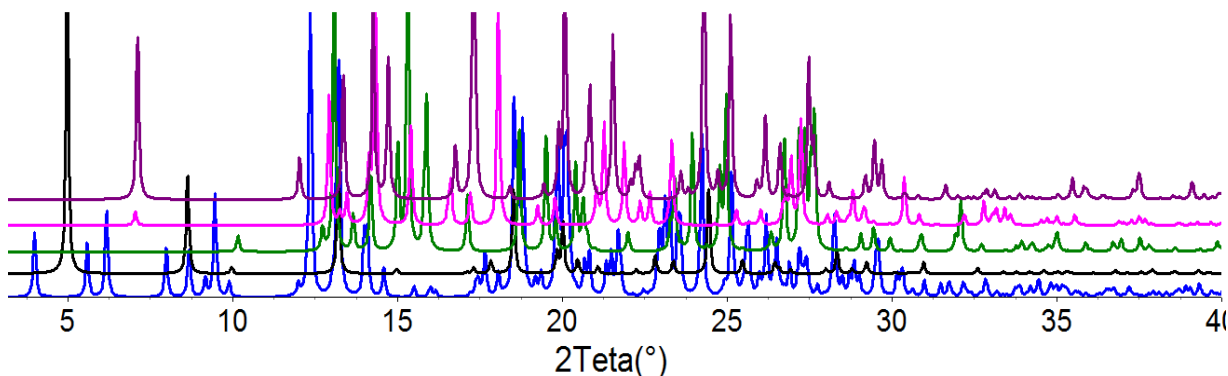
Fonte: TITA, D. L. a partir de dados obtidos no WebCSD.

Duas formas polimórficas da carbamazepina, descritas na tabela acima como sendo forma III monoclinica P (CBMZPN01 e CBMZPN02), apesar de serem apresentadas com grupos espaciais diferentes ($P2_1/c$ e $P2_1/n$), representam o mesmo empacotamento das moléculas, portanto, representam a mesma estrutura cristalina.

Um fato interessante é que a forma I, monoclinica P foi determinada através da técnica de monocristal (CBMZPN11) e posteriormente pela técnica de pó (CBMZPN13), sendo assim, elas apresentam dados cristalográficos semelhantes, haja vista por se tratarem da mesma estrutura.

Na Figura 15 observam-se os padrões de difração gerados a partir das formas apresentadas na tabela acima.

Figura 15. Padrões de difração da CBZ. A linha azul é da forma I, a preta é da II, a verde é da III, a rosa é da IV e a linha roxa é da forma V.

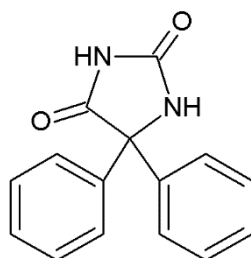


Fonte: TITA, D. L. a partir de dados obtidos no WebCSD.

1.11.5 fenitoína (FN)

Na Figura 16 é apresentada a estrutura molecular da FN (5,5-Difenil-2,4-imidazolidinadiona) que tem massa molecular de $252,27 \text{ g mol}^{-1}$ ²⁸.

Figura 16. Estrutura molecular da FN ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$).



Fonte: TITA, D. L.

É caracterizado como sendo um pó cristalino branco ou quase branco, praticamente insolúvel em água, solúvel em etanol quente, pouco solúvel em etanol frio, clorofórmio e éter etílico ²⁸.

O medicamento de referência é produzido pela Sanofi-aventis com o nome de Hidantal®. O genérico pelas empresas Teuto, Sanofi-aventis e Cazi. Já o similar pelas empresas Cazi (Dantalin®) e União química (Unifenitoin®) ²⁹.

No caso da FN é possível obter, utilizando diferentes solventes e condições de cristalização, cristais com diferentes tipos de hábitos, mas que por difração de

raios X e por análises calorimetria diferencial de varredura (DSC) observa-se que não há nenhuma mudança polimórfica ⁵¹.

Na Tabela 6 são apresentados alguns dados cristalográficos da FN forma I.

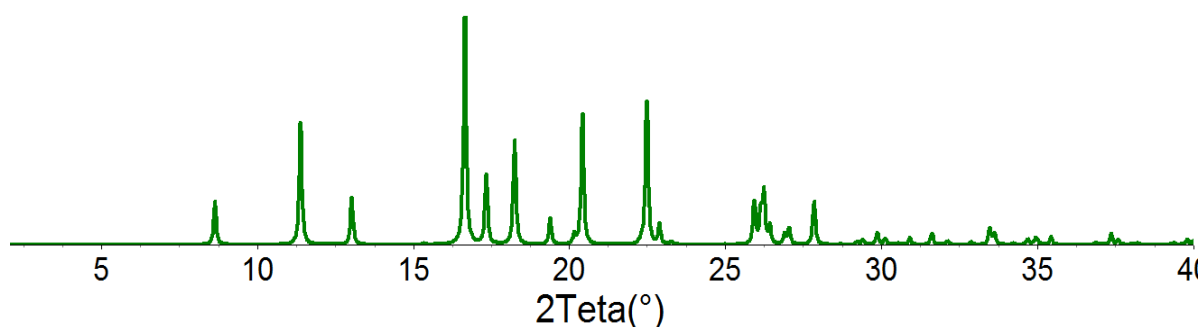
Tabela 6. Dados cristalográficos da forma cristalina da FN. Nome das formas como é apresentado no WebCSD, forma polimórfica, grupo espacial e dimensões de cela unitária.

Nome	Forma	Grupo Espacial	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)
PHYDAN ⁵²	I	<i>Pn2₁a</i>	6,230(1)	13,581(1)	15,532(2)	90	90	90

Fonte: TITA, D. L. a partir de dados obtidos no WebCSD.

Na Figura 17 observa-se o padrão de difração gerado a partir da forma I da FN.

Figura 17. Padrão de difração da FN forma I.

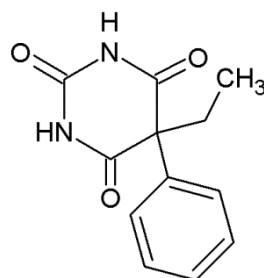


Fonte: TITA, D. L. a partir de dados obtidos no WebCSD.

1.11.6 fenobarbital (FB)

Na Figura 18 é apresentada a estrutura molecular do FB (5-etil-5-fenil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidinatriona) que tem massa molecular de 232,24 g mol⁻¹ ²⁸.

Figura 18. Estrutura molecular do FB (C₁₂H₁₂N₂O₃).



Fonte: TITA, D. L.

O medicamento de referência é produzido pela Sanofi-aventis com o nome de Gardenal®. Os genéricos pelas empresas Neo-química, Teuto, União química e Sanofi-aventis. Já os similares pela Abbott (Edhanol®), Sanval (Barbitron®), Neo-química (Garbital®), Teuto (Carbital®), Sanval (Barbitron®) e Cristália (Fenocris®) 29.

É caracterizado como sendo um pó cristalino branco ou incolor e inodoro, sendo pouco solúvel em água, facilmente solúvel em etanol, ligeiramente solúvel em éter etílico, solúvel em carbonatos e hidróxidos diluídos 28.

Apesar de ser uma molécula orgânica pequena, o FB apresenta diversas formas polimórficas descritas na literatura. Segundo Platteau, C. e colaboradores é apresentado um número de 13 diferentes formas para esta mesma molécula, sendo 12 anidras, dentre estas várias são observadas somente em mistura de cristais contendo outros ácidos barbitúricos, e 1 monoidratada 53. O grande número de conformações se dá devido à grande capacidade que molécula tem de fazer ligações de hidrogênio intermoleculares 53.

A partir de um estudo das formas apresentadas no WebCSD 32, chega-se a um número de 3 formas cristalinas anidras puras e uma forma monoidratada. Na Tabela 7 são alguns dados cristalográficos destas fases. Dentre essas formas, a comercialmente empregada na composição de comprimidos é a II 54.

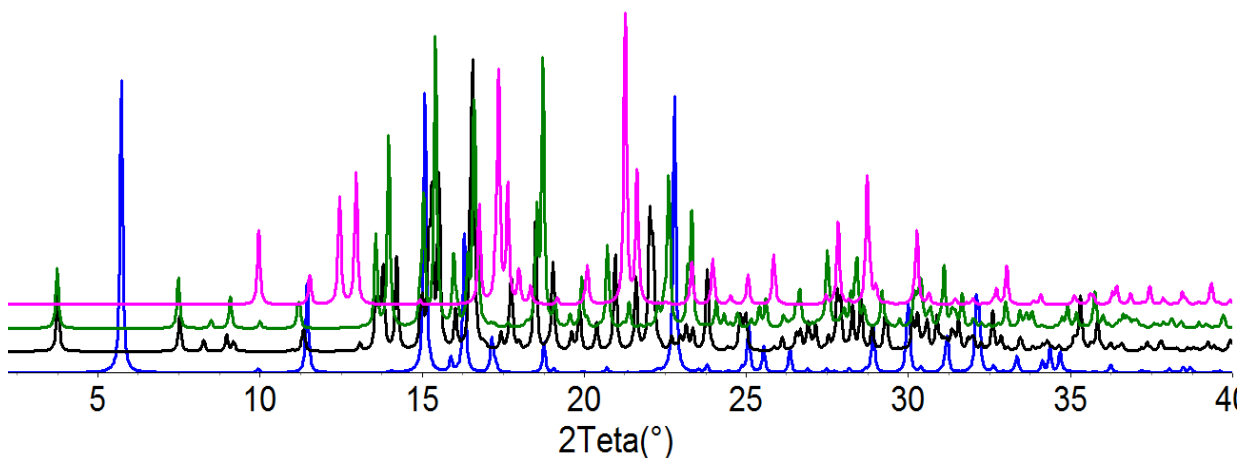
A partir da forma comercial, através do aquecimento a 165 °C durante 24 horas a baixa pressão, é possível obter a forma I, que é um tanto quanto instável que se converte novamente para a forma II 53.

Tabela 7. Dados cristalográficos das formas do FB. Nome das formas como é apresentado no WebCSD, forma polimórfica, grupo espacial e dimensões de cela unitária.

Nome	Forma	Grupo Espacial	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)
PHBARM ⁵⁵	Monoid.	<i>P</i> b c a	7,157	30,879	10,87	90	90	90
PHBARB06 ⁵³	II	<i>P</i> $\bar{1}$	10,7313(3)	23,5112(7)	6,78309(18)	90,9687(9)	94,4757(9)	88,1533(12)
PHBARB07 ⁵⁶	I	<i>P</i> $\bar{1}$	10,6996(10)	47,259(5)	6,8032(6)	90	94,201(7)	90
PHBARB09 ⁵⁶	III	<i>P</i> 2 ₁ /c	9,5455(18)	11,852(2)	10,809(2)	90	111,601(14)	90

Fonte: TITA, D. L. a partir de dados obtidos no WebCSD.

Figura 19. Padrões de difração do FB. A linha azul é da forma monoidratada, a preta é da forma II, a verde é da forma I, e a rosa é da forma III da FB.



Fonte: TITA, D. L. a partir de dados obtidos no WebCSD.

1.12 Os medicamentos analisados junto ao município de Araraquara

Realizou-se um levantamento junto à Secretaria Municipal de Saúde de Araraquara para obter informações referentes à compra e distribuição, no ano de 2012, dos medicamentos que compõem as discussões deste trabalho. Este levantamento pode ser observado na Tabela 8.

Tabela 8. Informações sobre quantidades e valores de compras, junto à Secretaria Municipal de Saúde de Araraquara, dos medicamentos analisados neste trabalho.

Medicamento	Quantidade comprada em comprimidos (unidade)	Valor médio por unidade	Valor gasto por medicamento (R\$)
HCTZ 25 mg	1.958.500	0,0096	18.879,45
FURO 40 mg	342.500	0,0229	7.842,70
ESPIRO 25 mg	194.120	0,0817	15.857,84
ESPIRO 100 mg	48.030	0,1497	7.188,90
CBZ 200 mg	475.500	0,0496	23.567,40
FN 100 mg	162.300	0,0538	8.726,58
FB 100 mg	181.700	0,0431	7.826,35

Fonte: TITA, D. L. com informações fornecidas pela Secretaria Municipal de Saúde de Araraquara referentes ao ano de 2012.

O município gastou, por meio de pregões no ano de 2012, R\$ 3.335.777,38 na compra de medicamentos em geral para o abastecimento de postos de saúde, hospitais e unidades de pronto atendimento (UPAs) que são assistidos pelo

município. Deste total investido na saúde municipal, os medicamentos que foram analisados neste trabalho representam 2,69 %.

Esta fração dos medicamentos analisados pode parecer pequena, mas as políticas nacionais de medicamentos vem ajudando a desafogar as contas do município, pois o governo federal fornece, de forma gratuita à população, por exemplo, anti-hipertensivos via programas como o Farmácia Popular e, com isso, o município passa a adquirir menos unidades destes medicamentos e, por consequência, passa a gastar menos.

A partir dos medicamentos disponibilizados pela Secretaria de Saúde de Araraquara julgou-se interessante compará-los com os seus respectivos medicamentos de referência. Assim, os que foram possíveis de adquirir em farmácias, sem receituário médico, foram analisados, como no caso dos anti-hipertensivos. Já no caso dos anti-convulsivantes a necessidade de uma receita médica inviabilizou a sua aquisição.

Houve um contato com a ANVISA que esclareceu que havia um meio para adquirir estes medicamentos e, que este seria através da Autorização Especial Simplificada para Estabelecimentos de Ensino e Pesquisa. Além disso, a agência disponibilizou a RDC nº 99, de 30 de dezembro de 2008 ⁵⁷, pois lá teria todos os procedimentos necessários para, no caso, a instituição adquirir os anti-convulsivantes junto à drogarias.

Infelizmente devido a toda burocracia envolvida, não foi possível adquirir a documentação necessária para medicamentos controlados, a tempo de incluir neste trabalho.

Sendo assim, apesar de todos os esforços, não foi possível analisar os medicamentos de referência da fenitoína e do fenobarbital e comparar com os distribuídos pela Secretaria Municipal de Saúde de Araraquara.

2 OBJETIVOS

Utilizando a técnica de difração de raios X por pó e o emprego do método de Rietveld, identificar e quantificar as fases cristalinas presentes em alguns medicamentos sólidos que são distribuídos pela Secretaria Municipal de Saúde de Araraquara.

Quando possível comparar os resultados obtidos com os respectivos medicamentos de referência.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A Tabela 9 apresenta os medicamentos, na forma de comprimido, que foram analisados, divididos em duas classes: anti-hipertensivos e anti-convulsivantes, além do nome das amostras, a classe a que pertencem, a origem e os excipientes que constam em suas bulas.

Tabela 9. Descrição dos medicamentos analisados neste trabalho, apresentando o código para o reconhecimento das amostras, o princípio ativo, a classe que pertence, massa de apresentação, a origem e os excipientes que constam em suas bulas.

Amostra	PA	Classe	Massa (mg)	Origem	Excipientes
ANTI-HIPERTENSIVOS					
HCG	HCTZ	Genérico	25	SMSA	Lactose, polivinilpirrolidona 30, crospovidona e estearato de magnésio.
HCR	HCTZ	Referência	25	Drogaria	Lactose monoidratada, amido, estearato de magnésio.
FUS	FURO	Similar	40	SMSA	Amido de milho, goma arábica, estearato de magnésio, lactose, talco e água deionizada.
FUR	FURO	Referência	40	Drogaria	Amido, lactose monoidratada, talco e estearato de magnésio.
ES25S	ESPIRO	Similar	25	SMSA	Sulfato de cálcio diidratado, amido de milho, povidona K30, água deionizada e estearato de magnésio vegetal.
ES25R	ESPIRO	Referência	25	Drogaria	Dióxido de silício coloidal, aroma hortelã-pimenta, amido de milho, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio.
ES100S	ESPIRO	Similar	100	SMSA	Sulfato diidratado de cálcio, amido de milho, laurilsulfato de sódio, povidona, estearato de magnésio, álcool isopropílico, talco, amidoglicolato de sódio, cloreto de metileno, corante amarelo óxido de ferro, hipromelose, propilenoglicol e dióxido de titânio.

ES100R	ESPIRO	Referência	100	Drogaria	Sulfato de cálcio dihidratado, amido de milho, povidona, estearato de magnésio.
---------------	--------	------------	-----	----------	---

ANTI-CONVULSIVANTES

CB200S1	CBZ	Similar	200	SMSA	Lactose, amido pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício e estearato de magnésio.
CB200G1	CBZ	Genérico	200	Doação	Lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, etilcelulose, glicerol, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio.
CB200G2	CBZ	Genérico	200	Doação	Celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, povidona.
CB200G3	CBZ	Genérico	200	Doação	Celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, povidona.
CB200G4	CBZ	Genérico	200	SMSA	Água de osmose reversa, povidona, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, dióxido de silício, celulose microcristalina e crospovidona.
CB200G5	CBZ	Genérico	200	Doação	Amido, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de silício estearato de magnésio, povidona.
CB200R	CBZ	Referência	200	Doação	Celulose microcristalina, carboximetilcelulose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio.
CB400G	CBZ	Genérico	400	Doação	Amido, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de silício estearato de magnésio, povidona.
CB400R	CBZ	Referência	400	Doação	Celulose microcristalina, carboximetilcelulose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio.

FNG	FN	Genérico	100	SMSA	Álcool etílico, amido, estearato de magnésio, talco, povidona e manitol. (EMBALAGEM HOSPITALAR).
FBG	FB	Genérico	100	SMSA	Lactose, amido, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio e água de osmose reversa.

Fonte: TITA, D. L.

Grande parte dos medicamentos que compõem as discussões desta dissertação proveram de uma parceria com a Secretaria Municipal de Saúde de Araraquara (SMSA), que realiza a compra através de licitações, e os disponibilizam para os postos de saúde e as Unidades de Pronto Atendimento (UPAs) de Araraquara. Já os medicamentos que não necessitaram de receita médica, como os anti-hipertensivos de referência, foram adquiridos em drogarias da cidade de Araraquara. Além disso, no caso dos anti-convulsivantes, houveram algumas doações de indústrias farmacêuticas.

Na lista abaixo, seguem os materiais que foram utilizados no desenvolvimento do trabalho:

- Base de dados CSD ⁵⁸ e WebCSD ³² para obtenção das informações cristalográficas (*Crystallographic Information Framework*) – CIF dos polimorfos;
 - Almofariz e pistilo de ágata;
 - Espátula de metal;
 - Lâminas de vidro;
 - Balança analítica da Shimadzu, modelo AY220;
 - Carbonato de Lítio (Li₂CO₃) P.A. da Synth, lote 114206, vencimento: 23/07/2013, grau de pureza 90 %;
 - Moinho de alta energia;
 - Peneiras com malha de 200 Mesh – Bertel Indústria Metalúrgica Ltda;
 - Bolinhas de zircônia (Y-TPZ) de 4 mm;
 - Agitador eletromagnético de peneiras Bertel Indústria Metalúrgica Ltda;

- Difratorômetro Rigaku modelo RINT2000 com anodo rotatório de cobre, filtro de níquel e detector linear D/teX Ultra 2 da Rigaku;
- Padrão NIST 676a - Al₂O₃ – Alumina[†];
- Software TOPAS Academic v5⁵⁹;
- Difração de Laser para análise de granulometria da Malvern modelo Mastersizer 2000 com acessório Hydro 2000MU[‡];
- Microscópio Eletrônico de Varredura da JEOL modelo JSM 7500 – F (FEG)[§];
- Dissolutor Logan modelo D-8000 – USA com disco rotativo Varian^{**};
- Espectrofotômetro Beckman Coulter DU -640^{††}.

Para a obtenção dos dados de difração de raios X por pó, os comprimidos tiveram que ser transformados a pó, sendo assim, retirou-se o revestimento que os recobriam e, posteriormente, foram pulverizados com o auxílio do almofariz e pistilo e, por fim, tamisados em peneiras de 200 mesh, para se obter uma melhor homogeneização da amostra.

Já com os comprimidos na forma de pó, eles foram medidos no difratômetro apresentado na Figura 20 em duas etapas, em uma primeira medida com uma velocidade rápida para otimizar as condições experimentais como larguras das fendas (2 e 3 na Figura 20), a altura da faca (que reduz o espalhamento do ar) (4), a velocidade de varredura e região de medida. E na segunda etapa foram feitas as varreduras com as condições experimentais definidas na primeira etapa.

[†] National Institute of Standards & Technology (NIST) – Standard Reference Material 676a – Corundum – Alumina Powder for Quantitative Analysis by X-ray Diffraction – Crystalline Alumina: 99.02 % ± 1.11 %.

[‡] Equipamento Instalado no Laboratório de Sedimentologia – GSA – Geociências – USP – São Paulo.

[§] Equipamento Instalado no Laboratório de Microscopia Avançada (LMA) – Instituto de Química – UNESP – Araraquara.

^{**} Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP – DEINFAR – Laboratório de Desenvolvimento e Inovação Farmacotécnica – Departamento de Farmácia.

^{††} Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP – DEINFAR – Laboratório de Desenvolvimento e Inovação Farmacotécnica – Departamento de Farmácia

Figura 20. Imagem do difratômetro de raios X utilizado neste trabalho. (1) Torre onde está o anodo rotatório de cobre, (2) compartimento da fenda Soller de 2,5°, (3) máscara de 2 mm, (4) fenda de divergência 0,25°, (5) faca em 3 mm de altura em relação a superfície da amostra, (6) fenda de recepção 8 mm, (7) Soller 2,5°, (8) filtro de níquel, (9) detector linear D/teX Ultra 2 da Rigaku e (10) bandeja giratória automática para 10 porta amostras.

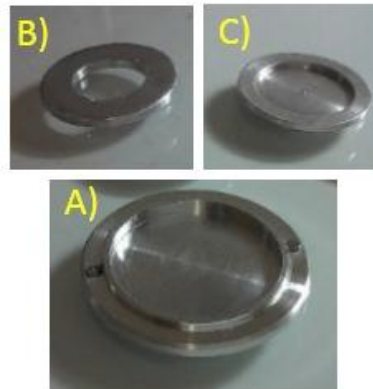


Fonte: TITA, D. L.

Nesta configuração de bandeja giratória, os porta amostras que acompanham o equipamento necessitam de um volume muito grande de material para preenche-los, sendo assim, alguns anéis em alumínio foram desenvolvidos para serem acoplados no porta amostra original e, com isso, tornou-se possível realizar uma medida com uma quantidade menor de amostra.

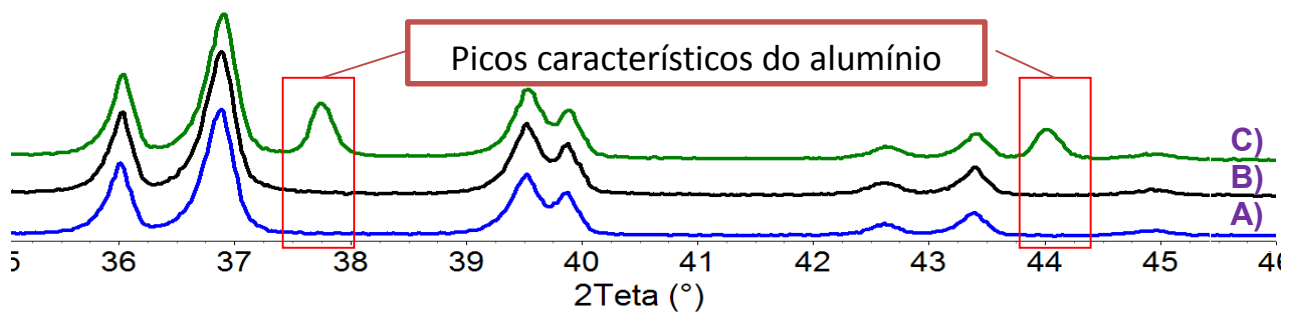
Na Figura 21 observam-se dois modelos dos anéis de alumínio sendo: A) o porta amostra original do equipamento com 24 mm de diâmetro interno ($d\emptyset$), B) anel de 12 mm $d\emptyset$ e C) 17 mm $d\emptyset$ com fundo. Já na Figura 22 há uma comparação no uso destes anéis em uma medida de Li_2CO_3 .

Figura 21. Imagem dos porta amostras. Os porta amostras. Porta amostra original do equipamento (A). Anel para limitar a quantidade de amostra para a realização de uma medida, de 12 mm \varnothing (B) e anel de 17 mm \varnothing com fundo (C).



Fonte: TITA, D. L.

Figura 22. Difratoograma experimental do Li_2CO_3 de 35 a 40 $^\circ 2\theta$, com o emprego dos anéis. Em (A) utilizou o porta amostra original do equipamento, (B) anel de 12 mm \varnothing e (C) anel de 17 mm \varnothing com fundo. As regiões realçadas pelos quadrados vermelhos são referentes a picos característicos da fase do alumínio.

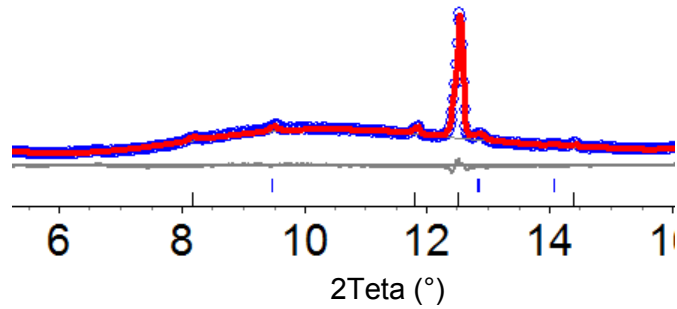


Fonte: TITA, D. L.

O anel (B), por não apresentar os picos característicos da fase do alumínio, foi utilizado no presente trabalho.

Nas medidas com o auxílio desse anel observou-se um fenômeno de elevação de perfil por volta de 10 $^\circ 2\theta$, assim como apresentado na Figura 23.

Figura 23. Elevação do perfil devido a utilização do anel (B).

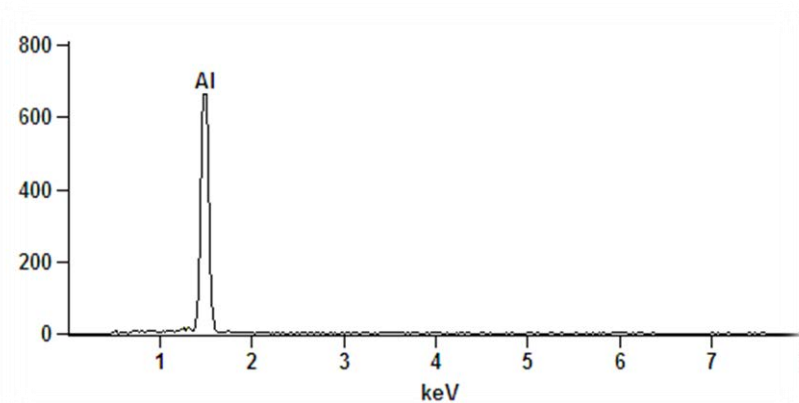


Fonte: TITA, D. L.

Assim, realizou-se uma investigação se o material utilizado na confecção do anel poderia estar contaminado com algum outro metal e estaria causando a elevação do perfil.

Na Figura 24 observa-se a análise de energia dispersiva de raios X (EDX) para o anel.

Figura 24. Espectro de EDX do anel. Observa-se somente a presença de alumínio.



Fonte: TITA, D. L.

Com isso, como o material empregado na composição do anel não apresenta contaminação por outros metais, conclui-se que a elevação ocorre devido à algum desvio na instrumentação por decorrência do uso do anel. No entanto este fenômeno não atrapalha as análises, pois através do ajuste do background foi possível corrigi-lo.

No caso dos comprimidos, após as medidas de difração de raios X por pó, aplicou-se o método de Rietveld através do programa Topas Academic v5 ⁵⁹,

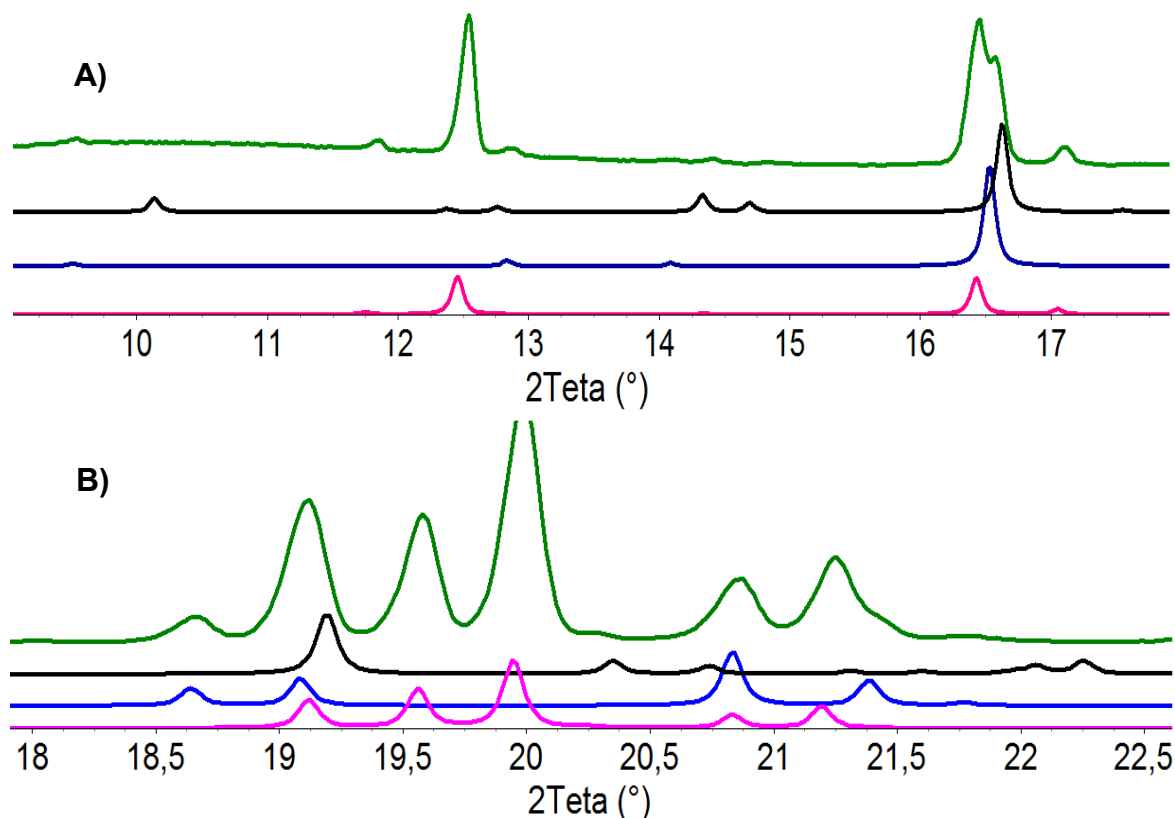
visando obter informações de identificação e quantificação de fases presentes nas formulações.

3.1 Estratégia de refinamento pelo método de Rietveld

Segue abaixo, a estratégia de refinamento das estruturas cristalinas que foi utilizada em todo o trabalho, exemplificada utilizando a hidroclorotiazida – HCG.

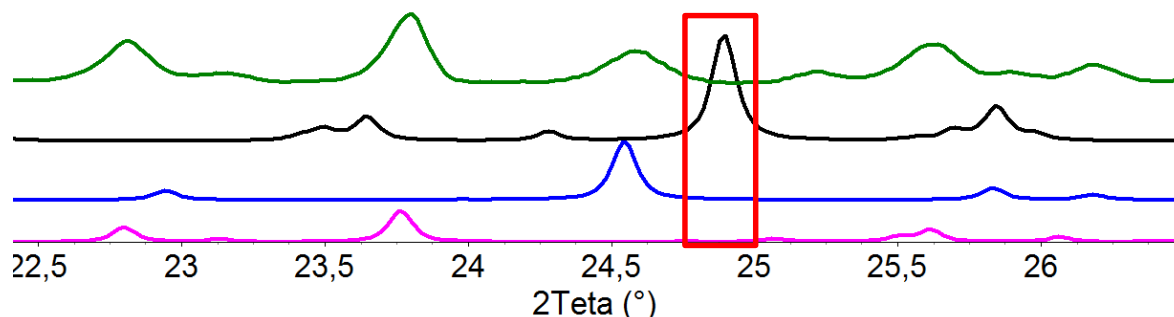
A partir do difratograma da HCG (linha verde), apresentados nas Figuras 23 e 24, iniciou-se uma pré análise para identificação das fases presentes no comprimido. Primeiramente observa-se o difratograma da HCG (linha verde) e os padrões de difração, gerados através dos CIFs, HCSBTZ01 Forma II (linha preta), HCSBTZ Forma I (linha azul) e lactose monoidratada – LACTOS10 - α -Lactose monoidratada (linha rosa).

Figura 25. Pré análise para da identificação de fases do comprimido de HCG. Difratograma da HCG (linha verde) e os padrões de difração, gerados através dos CIFs, da HCTZ - HCSBTZ01 Forma II (linha preta), HCTZ - HCSBTZ Forma I (linha azul) e lactose monoidratada – LACTOS10 - α -Lactose monoidratada (linha rosa). Ampliações de 9 a 18°, em A e, em B, de 18 a 22,5° (2 θ).



Fonte: TITA, D. L.

Figura 26. Ampliação de 22,5 a 26 ° (2 θ) onde observa-se que o pico característico e intenso da HCSBTZ01 Forma II, realçado no quadrado vermelho, não está presente no difratograma do comprimido de HCG.



Fonte: TITA, D. L.

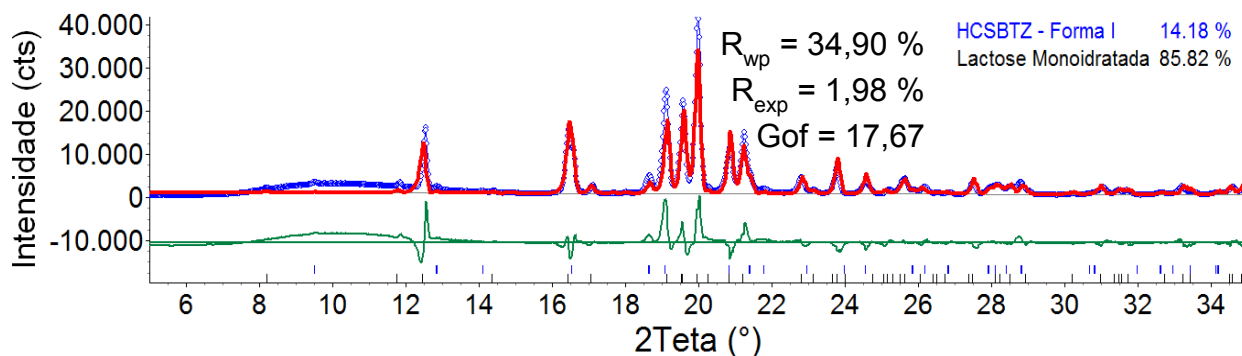
Como os picos do difratograma do comprimido de HCG é um somatório de todos os picos referentes aos materiais cristalinos que fazem partes do medicamento, em uma pré análise da região de 18 a 22,5° (2 θ), observa-se que todos os picos foram identificados, mas, com um olhar mais crítico, poderia surgir a pergunta: *será que a HCSBTZ01 Forma II (linha preta) está mesmo presente no medicamento?* Na Figura 26 a região marcada pelo quadrado vermelho realça um pico intenso e característico da HCSBTZ01 Forma II, que não aparece na medida da HCG. Sendo assim, concluiu-se que a forma II não está presente neste medicamento

Após esta pré análise inicia-se, de fato, o refinamento pelo método de Rietveld, através do Software TOPAS Academic v5 ⁵⁹.

Na fase inicial do refinamento inclui-se o modelo da estrutura cristalina através dos CIFs, referentes as fases que foram identificadas na pré análise, e as características da instrumentação como, por exemplo, conjunto de fendas, raio do difratograma, dentre outras para os parâmetros fundamentais.

Logo de início refinou-se o fator de escala, o background com a equação de Chebyshev ⁶⁰ com 2 parâmetros apresentado na Figura 27, os índices de refinamento estão apresentados no canto superior direito.

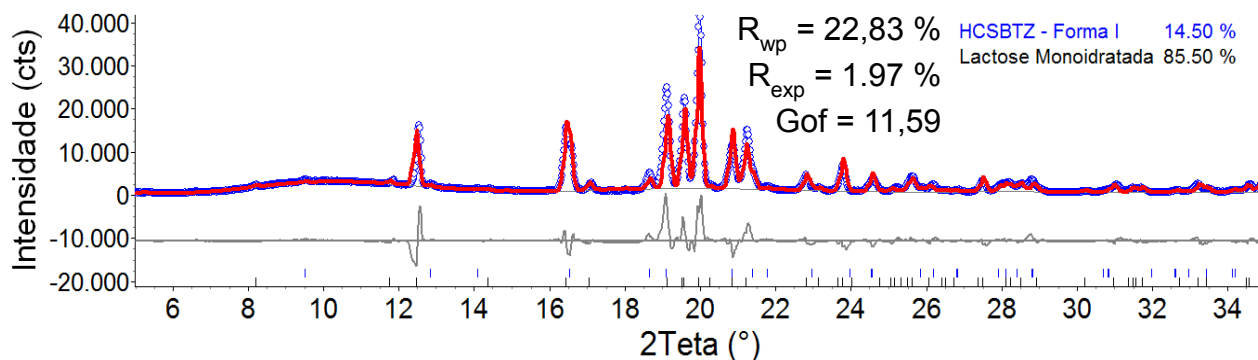
Figura 27. Gráfico de Rietveld: início do refinamento. Nesta etapa foram incluídas as fases presente no comprimido de HCG e refinado o fator de escala e o background. As bolinhas azuis é referente ao difratograma observado da HCG, a linha vermelha é do perfil calculado, a linha cinza, discreta, abaixo, mas bem próxima ao difratograma é do background, a linha verde, baixo do gráfico, é referente a curva de diferença entre os padrões de difração observado e calculado, as barras verticais azuis e pretos que são referentes aos picos de Bragg para cada fase.



Fonte: TITA, D. L.

Na Figura 28 observa-se o ajuste de background com o refinamento de 12 termos do polinômio de Chebyshev.

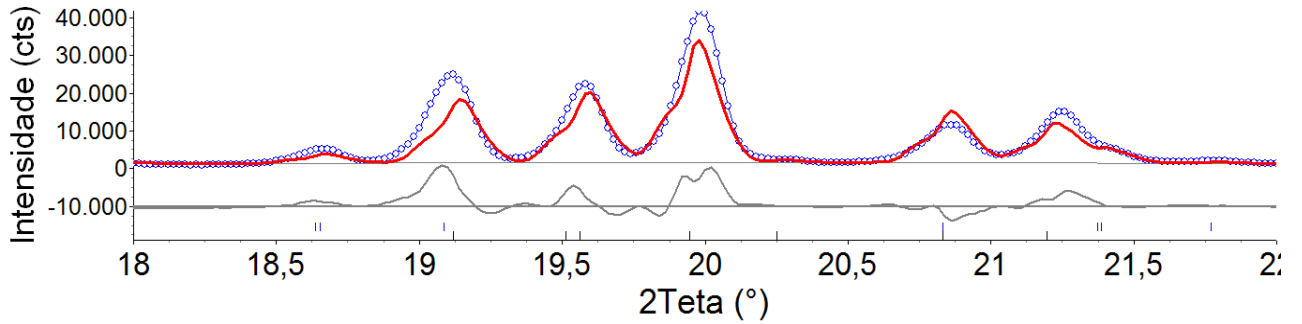
Figura 28. Estratégia de refinamento: Ajustando o background.



Fonte: TITA, D. L.

A Figura 27 apresenta a ampliação com o ajuste do background na região de 18 a 22 °(2θ), onde pode observar que os picos estão levemente deslocados.

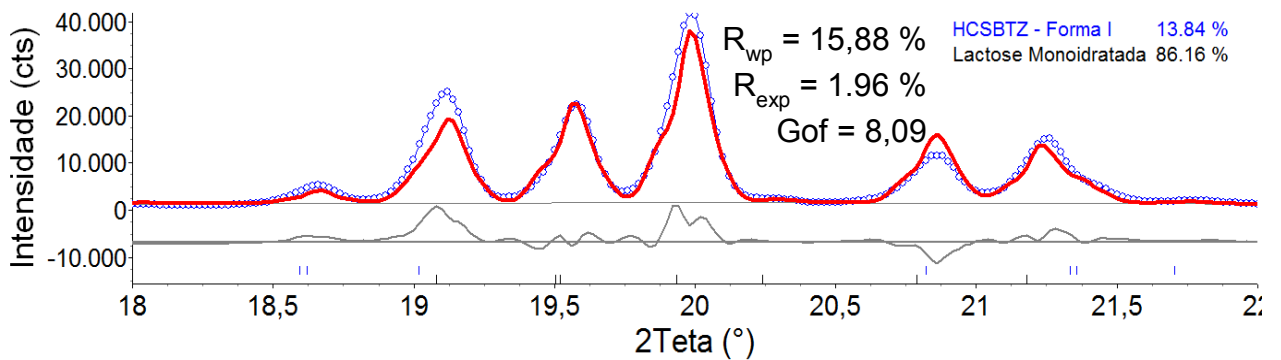
Figura 29. Ampliação da região de 18 a 22° (2 θ).



Fonte: TITA, D. L.

Para o ajuste das posições dos picos refinou-se o deslocamento da amostra e as dimensões da cela unitária (Figura 30).

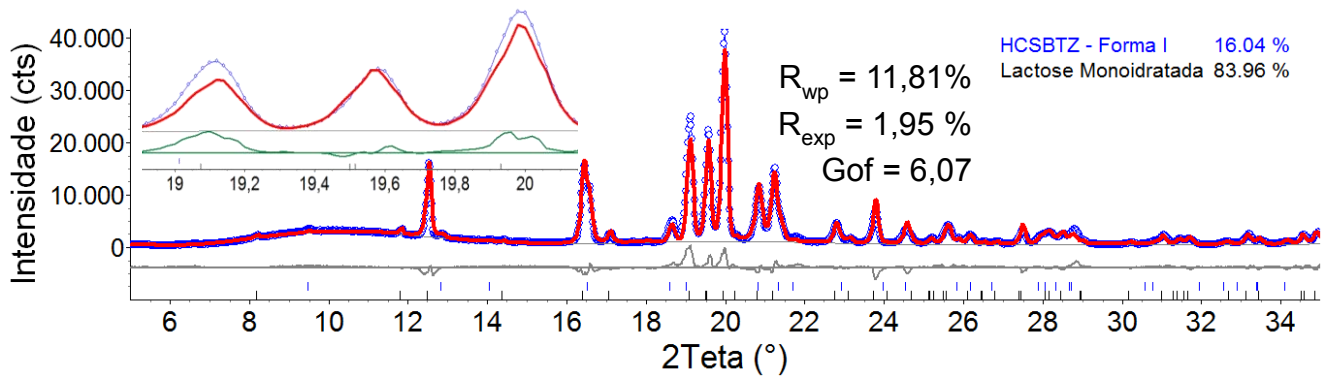
Figura 30. Estratégia de refinamento: Ajustando deslocamento e as dimensões de cela unitária.



Fonte: TITA, D. L.

Observando a Figura 28 verificamos que devemos corrigir o alargamento do e forma do pico, o que nos leva ao próximo passo e corrigir o alargamento anisotrópico dos picos (Figura 31).

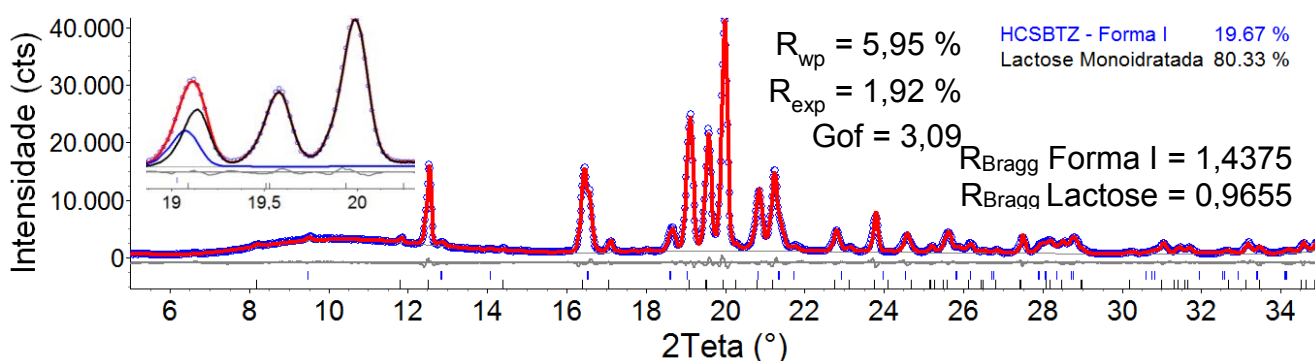
Figura 31. Estratégia de refinamento: Corrigindo o alargamento anisotrópico dos picos.



Fonte: TITA, D. L.

A partir deste último ajuste, observa-se que as intensidades calculadas, entorno de 20° (2θ), ficaram menores que as intensidades observadas. Nesta região está um triplete característico da lactose monoidratada. Sendo assim, para se obter um melhor ajuste refinou-se a orientação preferencial para esta fase e, assim, chegou-se ao fim do refinamento (Figura 32).

Figura 32. Estratégia de refinamento: Ajustando a orientação preferencial para a fase da lactose monoidratada. Na ampliação, no canto superior esquerdo, observa-se o bom ajuste dos picos referentes a lactose monoidratada.



Fonte: TITA, D. L.

No caso das análises referentes as dimensões médias dos cristalitos, utilizou-se uma aproximação do modelo de Double-Voigt ⁶¹ implementado no programa TOPAS Academic v5, com anisotropia corrigida para planos independentes (h00), (0k0) e (00l) a macro utilizada foi descrita por Antonio (2010) ⁶².

3.2 Método da inclusão de padrão interno

Em relação ao método de inclusão de padrão interno, a princípio, utilizou-se como padrão interno o Li_2CO_3 , com grau de pureza de 99,0 %, material utilizado nos trabalhos do grupo.

A preparação consistiu na diminuição das dimensões e homogeneização do tamanho das partículas em moinho de alta energia por 10 minutos, com a inclusão de bolinhas de zircônia (Y-TPZ) de 4 mm. A seguir, o pó foi tamisado a 200 mesh.

Para o pó já preparado, foi necessária a caracterização prévia de amorfo em sua composição, sendo assim, foram feitas três proporções em massa da mistura $\text{Li}_2\text{CO}_3 + \text{Al}_2\text{O}_3$ (padrão certificado NIST 676a), sendo elas 15 % $\text{Li}_2\text{CO}_3 + 85 \%$

Al_2O_3 , 50 % Li_2CO_3 + 50 % Al_2O_3 e 85 % Li_2CO_3 + 15 % Al_2O_3 e, a seguir, através do método de Rietveld iniciou-se a quantificação da fração de amorfo do Li_2CO_3 .

Ao se iniciar as análises observou-se que os ajustes dos perfis de difração das três misturas de Li_2CO_3 + Al_2O_3 , para a caracterização de parte amorfa na composição do Li_2CO_3 , não eram satisfatórias e, com isso, os resultados divergiam muito, uma em relação a outra. Além do mais, tentou-se manter fixo alguns parâmetros para os três refinamentos como, por exemplo, constantes de cela unitária, e o que se percebeu é que o nosso Li_2CO_3 , nestas condições, não funcionava como padrão. Diante do problema, resolveu-se investigar o motivo do material não mais se comportar como um padrão. Para isso, foram feitas algumas análises de tamanho, distribuição e morfologia das partículas de Li_2CO_3 , sendo assim, este assunto será abordado mais adiante em *resultados e discussões*.

Optou-se, então, por utilizar o próprio padrão NIST 676a Al_2O_3 .

Para a análise dos comprimidos preparou-se duas proporções em massa das misturas 30 % de FUS + 70 % de Al_2O_3 e 70 % de FUS + 30 % de Al_2O_3 . Isto foi feito, somente para a FUS pela limitação da quantidade de Al_2O_3 no laboratório.

Depois de pesados, padrão interno + comprimido, foram transferidos para um almofariz e pistilo de ágata e foram misturados. Outro problema que surgiu é que as misturas não estavam sendo satisfatórias e, com isso, ao se fazer o refinamento chegou-se a um valor pela AQF menor do que a porcentagem em massa que tínhamos colocado na mistura. Sendo assim, um método interessante e simples de misturar os dois pós, para melhorar este problema, foi coloca-los dentro de um tubo plástico com tampa, com mais 4 bolinhas de zircônia e agitar o sistema, manualmente, por uns 20 minutos. Com isso as proporções via AQF tornam-se mais efetiva.

3.3 Dissolução intrínseca

A priori a curva analítica de absorvância *versus* concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$), da CBZ, foi traçada de 2 $\mu\text{g mL}^{-1}$ a 22 $\mu\text{g mL}^{-1}$, com o incremento de 2 $\mu\text{g mL}^{-1}$, com o comprimento de onda, λ , de 288 nm, em cubeta de 1 cm, sendo que o meio para a análise foi de água + 1 % de lauril sulfato de sódio (LSS).

As análises de dissolução intrínsecas, para os comprimidos, foram realizados com volume fixo do meio de dissolução em 900 mL com LSS 1 % em água, através do aparato pá, com velocidade de rotação de 75 rpm e temperatura de 37 °C. O tempo de medida foi de 60 minutos de experimento. A quantidade de fármaco liberada foi obtida pela leitura em espectrofotômetro UV-Vis, em cubeta de 1 cm, no $\lambda = 288$ nm.

Os gráficos foram plotados em quantidade dissolvida (%) *versus* tempo (minutos).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

hidroclorotiazida

Na Figura 33 é apresentado o gráfico de Rietveld da amostra HCG, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes, com exceção da lactose monoidratada, foram considerados amorfos.

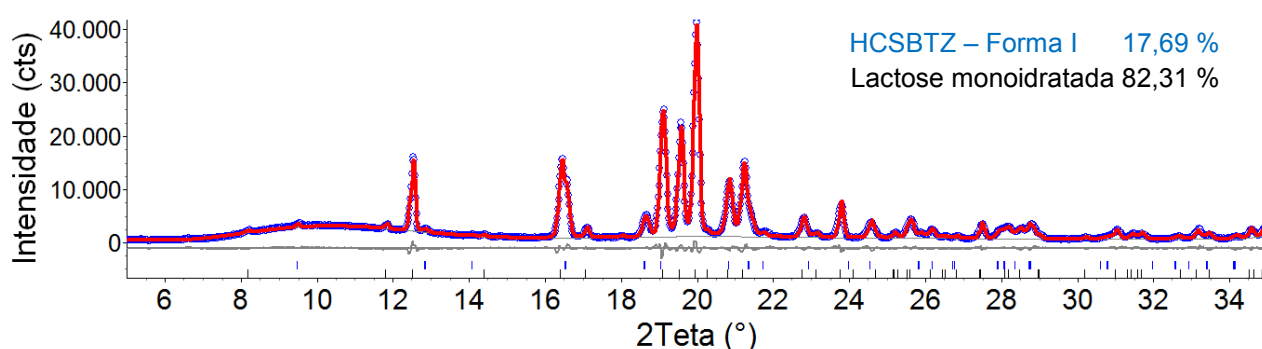
Foi identificada, como princípio ativo a forma I da HCTZ, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a forma I da HCTZ está presente na composição do medicamento em 17,69 (11) %, além da lactose monoidratada (LACTOS10 - α -Lactose monoidratada) em 82,31 (11) %, ambas em porcentagem de massa.

Em relação as dimensões de cela unitária da HCTZ – forma I obteve-se: $a = 7,41671$ (99), $b = 8,52374$ (84), $c = 10,0363$ (10) e $\beta = 111,775$ (13).

Na Tabela 10 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 33. Gráfico de Rietveld de 5 a 35° (2 θ) para a amostra HCG com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados e que a HCSBTZ – forma I e a lactose monoidratada estão presentes na composição do medicamento.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 10. Índices de acompanhamento do refinamento para a amostra HCG.

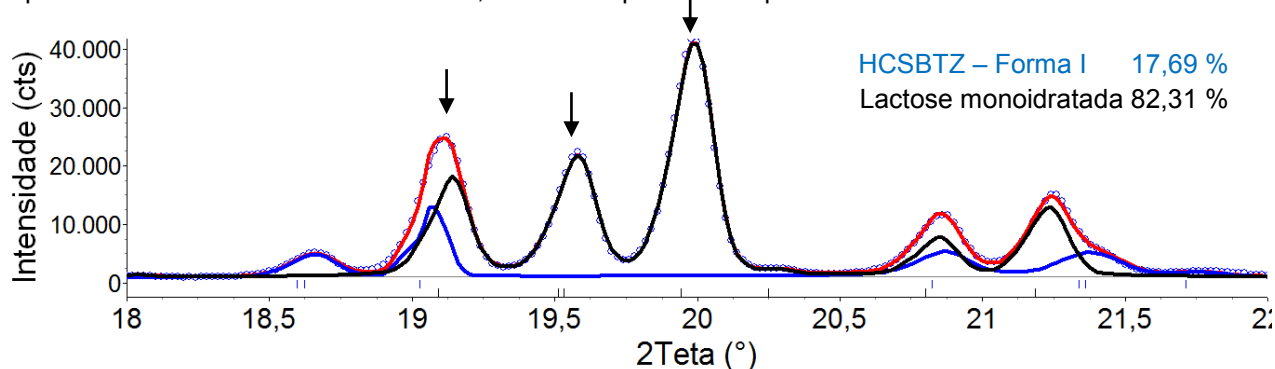
Índices	Valores
R_{wp}	6,11 %
R_{exp}	1,97 %
Gof	3,11
R_{Bragg} Forma I	1,31 %
R_{Bragg} Lactose	0,79 %
d-WD	0,36

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Na ampliação da Figura 34 (de 18 a 22° (2 θ)), observa-se o quão interessante é o método de Rietveld para a identificação sem ambiguidade de fases, mesmo quando há sobreposição de picos, como neste caso a lactose monoidratada (linha preta) e forma I da HCTZ (azul).

Observa-se que o somatório das duas fases em questão tem como resultado o difratograma calculado (linha vermelha), que no caso desta região da ampliação, tem bom ajuste em relação ao difratograma observado (bolinhas azuis).

Figura 34. Gráfico de Rietveld onde observam-se as fases da lactose monoidratada (linha preta) e da forma I da HCTZ (linha azul) em regiões de sobreposição de picos. Região esta característica de um triplete da fase da lactose monoidratada, destacado pelas setas pretas.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Para o medicamento de referência, é apresentado o gráfico de Rietveld da amostra HCR na Figura 35, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes, com exceção da lactose monoidratada, foram considerados amorfos.

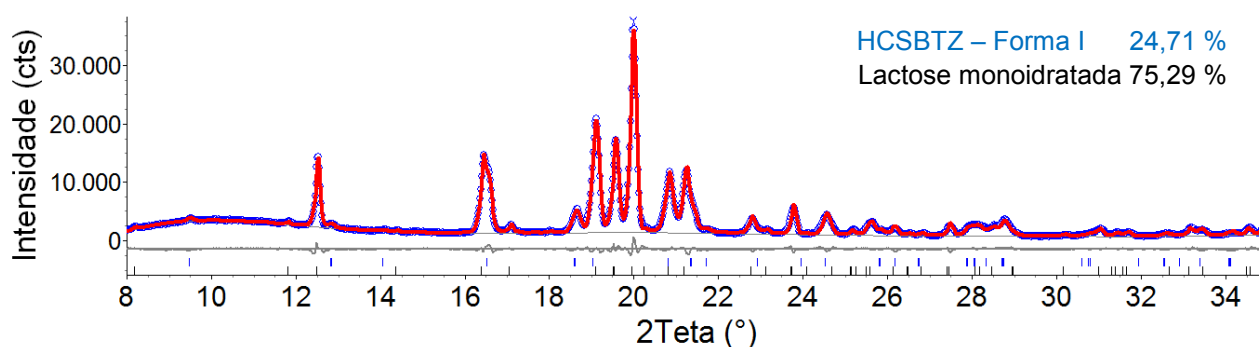
Foi identificada, como princípio ativo, a forma I da HCTZ, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a forma I da HCTZ está presente na composição do medicamento em 24,71 (13) %, além da lactose monoidratada (LACTOS10 - α -Lactose monoidratada) em 75,29 (13) %, ambas em porcentagem de massa.

Em relação as dimensões de cela unitária da HCTZ – forma I obteve-se: $a = 7,4208$ (10), $b = 8,52834$ (86), $c = 10,0302$ (11) e $\beta = 111,654$ (13).

Na Tabela 11 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 35. Gráfico de Rietveld de 8 a 35° (2 θ) para a amostra HCR com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados e que a HCSBTZ – forma I e a lactose monoidratada estão presentes na composição do medicamento.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 11. Índices de acompanhamento do refinamento para a amostra HCR.

Índices	Valores
R_{wp}	5,37 %
R_{exp}	1,88 %
Gof	2,86
R_{Bragg} Forma I	1,67 %
R_{Bragg} Lactose	1,61 %
d-WD	0,36

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

A Tabela 12 apresenta as dimensões médias dos cristalitos da forma I da HCTZ encontrados nos dois medicamentos analisados (HCG e HCR), nas direções

perpendiculares aos planos (h00), (0k0) e (00l), aproximação do modelo de Double-Voigt⁶¹ implementado no programa TOPAS Academic v5.

Tabela 12. Tamanho de cristalito (nm) do princípio ativo da HCTZ – forma I para as amostras HCG e HCR.

	HCG	HCR
h00	42,61	45,90
0k0	65,76	33,73
00l	71,15	58,61

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

No caso das análises de difração de raios X por pó para os comprimidos de HCTZ, ambas as amostras (HCG e HCR) apresentaram como princípio ativo a HCSBTZ – forma I da HCTZ, sendo que esta é a forma, segundo a literatura, ideal para a composição de medicamentos e, além disso, o excipiente cristalino lactose monoidratada (LACTOS10 - α -Lactose monoidratada). Pela análise de tamanho de cristalito, observa-se ambas as amostras apresentam cristalitos semelhantes, da mesma ordem de grandeza.

furosemida

Na Figura 36 é apresentado o gráfico de Rietveld da amostra FUS, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes, com exceção da lactose monoidratada e do talco, forma considerados amorfos.

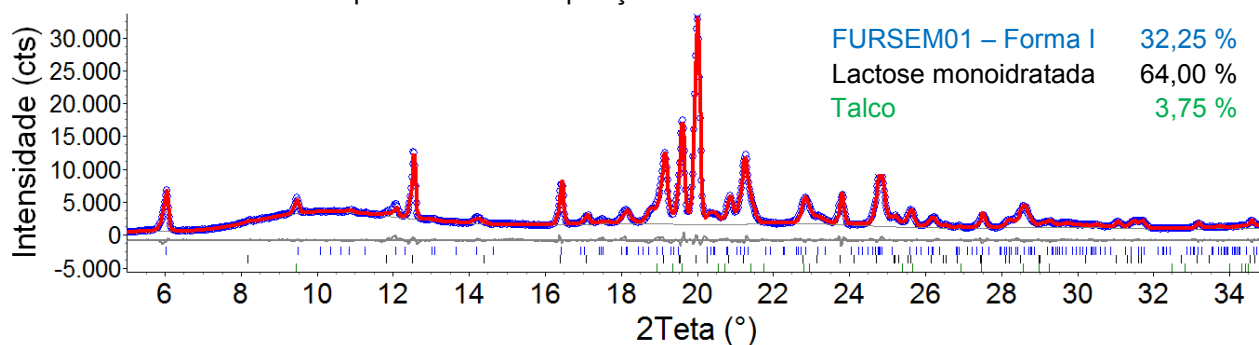
Foi identificada, como princípio ativo, a forma I da FURO, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a forma I da FURO está presente na composição do medicamento em 32,25 (16) %, além dos excipientes cristalinos: lactose monoidratada (LACTOS10 - α -Lactose monoidratada) em 64,00 (18) % e talco (100682-ICSD) em 3,75 (12) %, todos em porcentagem de massa.

Em relação as dimensões de cela unitária da FURO – forma I obteve-se: $a = 10,5049$ (15), $b = 15,8151$ (31), $c = 9,6256$ (13), $\alpha = 71,853$ (14), $\beta = 114,977$ (12) e $\gamma = 108,532$ (11).

Na Tabela 13 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 36. Gráfico de Rietveld de 5 a 35° (2 θ) para a amostra FUS com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados e que a FURSEM01 – forma I, a lactose monoidratada e o talco estão presentes na composição do medicamento.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

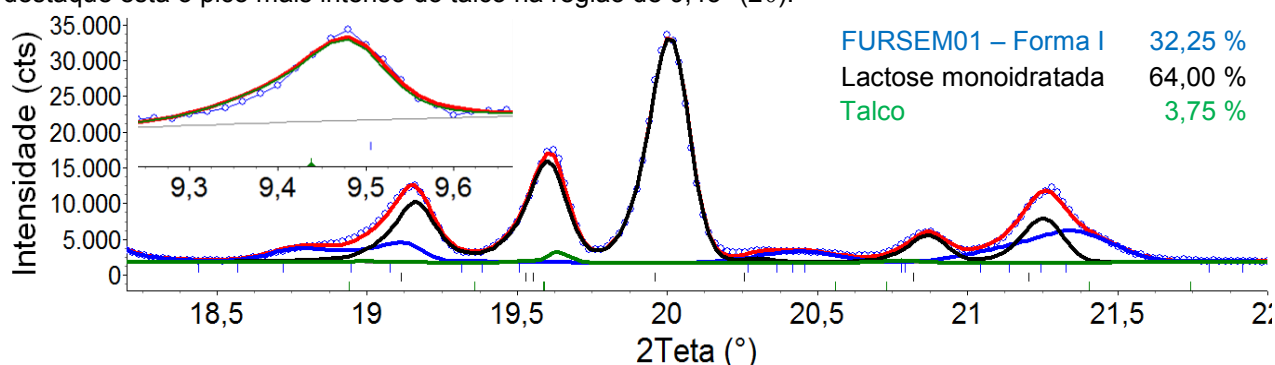
Tabela 13. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra FUS.

Índices	Valores
R _{wp}	4,90 %
R _{exp}	1,89 %
Gof	2,59
R _{Bragg} Forma I	1,91 %
R _{Bragg} Lactose	0,40 %
R _{Bragg} Talco	1,17 %
d - WD	0,45

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Na ampliação na Figura 37 (de 18,5 a 22° (2 θ)), observa-se a intensa sobreposição de picos e o triplete característico da lactose monoidratada (linha preta) na composição do comprimido. No canto superior esquerdo da figura há outra ampliação de 9,3 a 9,6° (2 θ) onde observa-se o pico característico da fase do talco (linha verde).

Figura 37. Gráfico de Rietveld onde é possível observar picos das fases da lactose monoidratada (linha preta), talco (linha verde) e forma I FURO (linha azul) em regiões de sobreposição de picos. No destaque está o pico mais intenso do talco na região de $9,43^\circ$ (2θ).



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Para o medicamento de referência, é apresentado o gráfico de Rietveld na Figura 38, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes, com exceção da lactose monoidratada e do talco, foram considerados amorfos.

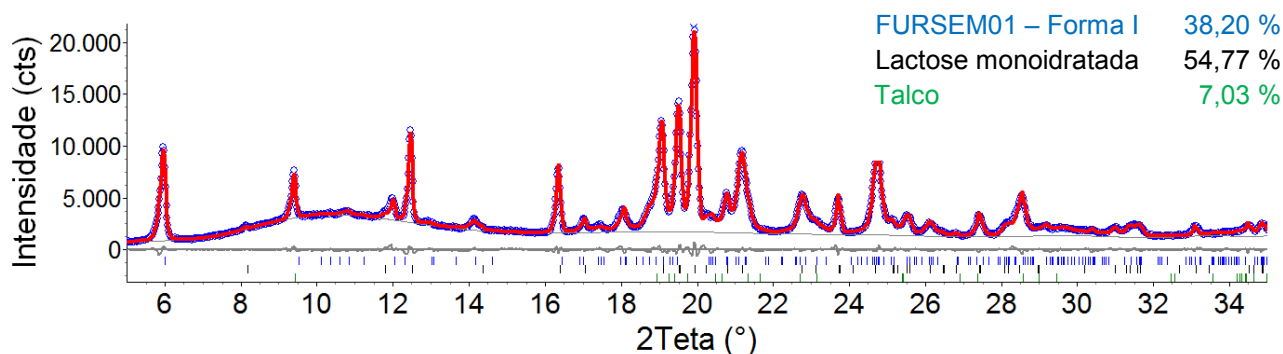
Foi identificada, como princípio ativo, forma I da FURO, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a forma I da FURO está presente na composição do medicamento em 38,20 (14) %, além dos excipientes cristalinos: lactose monoidratada (LACTOS10 - α -Lactose monoidratada) em 54,77 (14) % e talco (100682-ICSD) em 7,027 (98) %, todos em porcentagem de massa.

Em relação as dimensões de cela unitária da FURO – forma I obteve-se: $a = 10,5065$ (15), $b = 15,8333$ (23), $c = 9,6425$ (14), $\alpha = 71,828$ (13), $\beta = 115,155$ (14) e $\gamma = 108,492$ (11).

Na Tabela 14 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento

Figura 38. Gráfico de Rietveld de 5 a 35° (2 θ) para a amostra FUR com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados e que a FURSEM01 – forma I, a lactose monoidratada e o talco estão presentes na composição do medicamento.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 14. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra FUS.

Índices	Valores
R _{wp}	3,57 %
R _{exp}	1,85%
Gof	1,93
R _{Bragg} Forma I	0,76 %
R _{Bragg} Lactose	0,46 %
R _{Bragg} Talco	1,13 %
d-WD	0,59

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

A Tabela 15 apresenta as dimensões médias dos cristalitos da forma I da FURO encontrados nos dois medicamentos analisados (FUS e FUR), nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0k0) e (00l), aproximação do modelo de Double-Voigt⁶¹ implementado no programa TOPAS Academic v5.

Tabela 15. Tamanho de cristalito (nm) do princípio ativo da FURO – forma I para as amostras FUS e FUR.

	FUS	FUR
h00	75,82	65,46
0k0	272,16	184,72
00l	24,36	11,14

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

No caso das análises de difração de raios X por pó para os comprimidos de FURO, ambas as amostras (FUS e FUR) apresentaram como princípio ativo a FURSEM01 – forma I, sendo que esta é a forma, segundo a literatura, ideal para a composição de medicamentos e, além disso, também apresentaram os excipientes cristalinos: lactose monoidratada (LACTOS10 - α -Lactose monoidratada) e talco (100682-ICSD). Pela análise de tamanho de cristalito, observa-se ambas as amostras apresentam cristalitos semelhantes, da mesma ordem de grandeza com uma maior extensão na direção 0k0.

espironolactona 25 mg

Na Figura 39 é apresentado o gráfico de Rietveld da amostra ES25S, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes, com exceção do sulfato de cálcio, foram considerados amorfos.

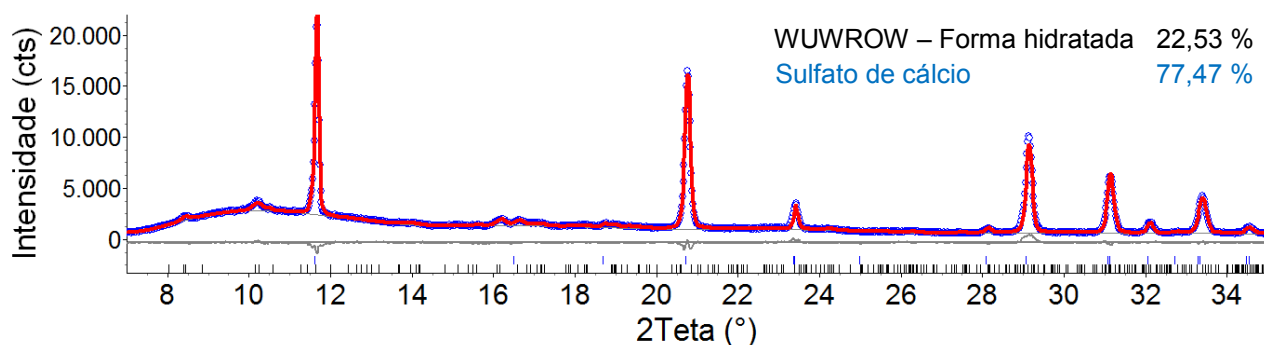
Foi identificada, como princípio ativo, a forma hidratada da ESPIRO, que não é o polimorfo que deveria estar presente em comprimidos, pois, segundo a literatura, a forma polimórfica adequada para a produção de medicamentos é a forma II.

Pela análise quantitativa de fases, a forma hidratada da ESPIRO está presente na composição do medicamento em 22,53 (45) % e o sulfato de cálcio (2057-ICSD), como excipiente cristalino, em 77,47 (45) %, ambos em porcentagem de massa.

Em relação as dimensões de cela unitária da ESPIRO – forma hidratada obteve-se: $a = 14,2261$ (84), $b = 15,688$ (12) e $c = 30,969$ (18).

Na Tabela 16 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 39. Gráfico de Rietveld de 7 a 35° (2 θ) para a amostra ES25S com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados e que a forma hidratada da ESPIRO e o sulfato de cálcio estão presentes na composição do medicamento.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

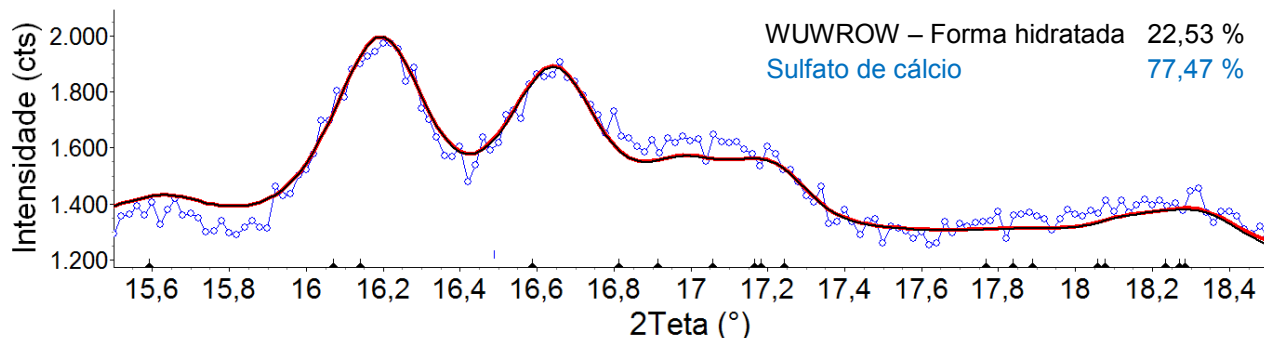
Tabela 16. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra ES25S.

Índices	Valores
R _{wp}	4,64 %
R _{exp}	2,45 %
Gof	1,89
R _{Bragg} Hidratada	1,48 %
R _{Bragg} Sulfato	4,24 %
d-WD	0,50

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Na ampliação, na Figura 40 (de 15,6 a 18,4° (2 θ)), observa-se a região onde aparecem os picos característicos da forma hidratada da ESPIRO (linha preta).

Figura 40. Gráfico de Rietveld de 15,5 a 18,5 (2 θ) onde se identificou os picos característicos da forma hidratada da ESPIRO, destacados pela linha preta.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Para o medicamento de referência, é apresentando o gráfico de Rietveld para a amostra ES25R na Figura 41, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes, com exceção da lactose monoidratada, foram considerados amorfos. No mais, para alcançar um melhor ajuste no perfil, foi necessária a inclusão de um largo pico para corrigir a contribuição da fase amorfa, que está presente no material analisado, por volta do ângulo $22,58^\circ$ (2θ).

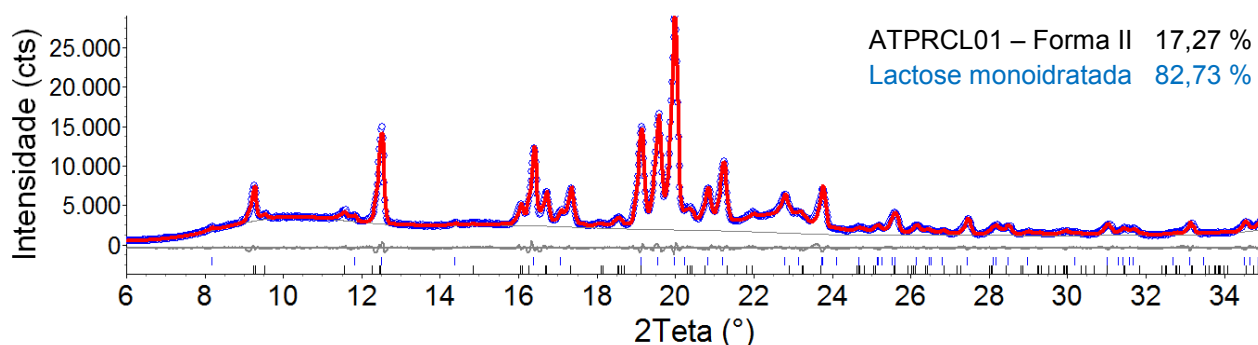
Foi identificada, como princípio ativo, a forma II da ESPIRO, que segundo a literatura é a forma indicada deste polimorfo para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a forma II da ESPIRO está presente na composição do medicamento em 17,27 (13) %, além do excipiente cristalino lactose monoidratada (LACTOS10 - α -Lactose monoidrata) em 82,73 (13) %, ambos em porcentagem de massa.

Em relação as dimensões de cela unitária da ESPIRO – forma II obteve-se: $a = 10,6160$ (11), $b = 11,0395$ (15) e $c = 19,0465$ (49).

Na Tabela 17 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 41. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2θ) para a amostra ES25R com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados e que a ATPRCL01 – forma II da ESPIRO e a lactose monoidratada estão presentes na composição do medicamento.



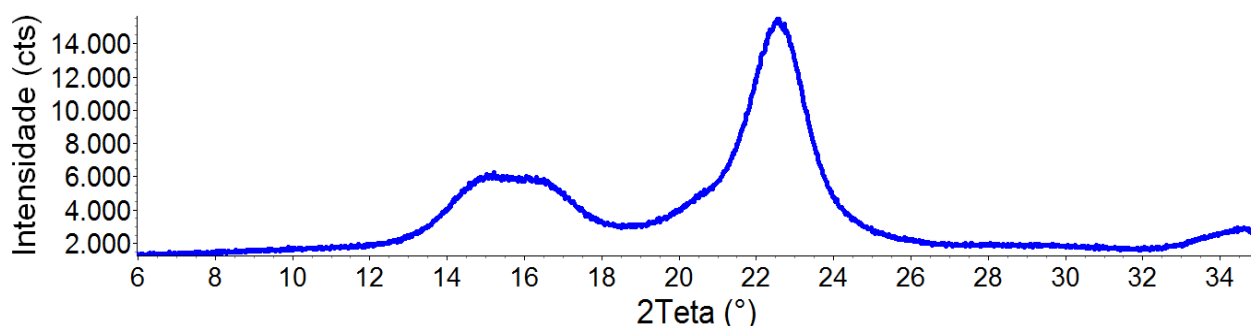
Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 17. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra ES25R.

Índices	Valores
R_{wp}	3,72 %
R_{exp}	1,75 %
Gof	2,12
R_{Bragg} Forma II	0,92 %
R_{Bragg} Lactose	0,31 %
d-WD	0,54

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

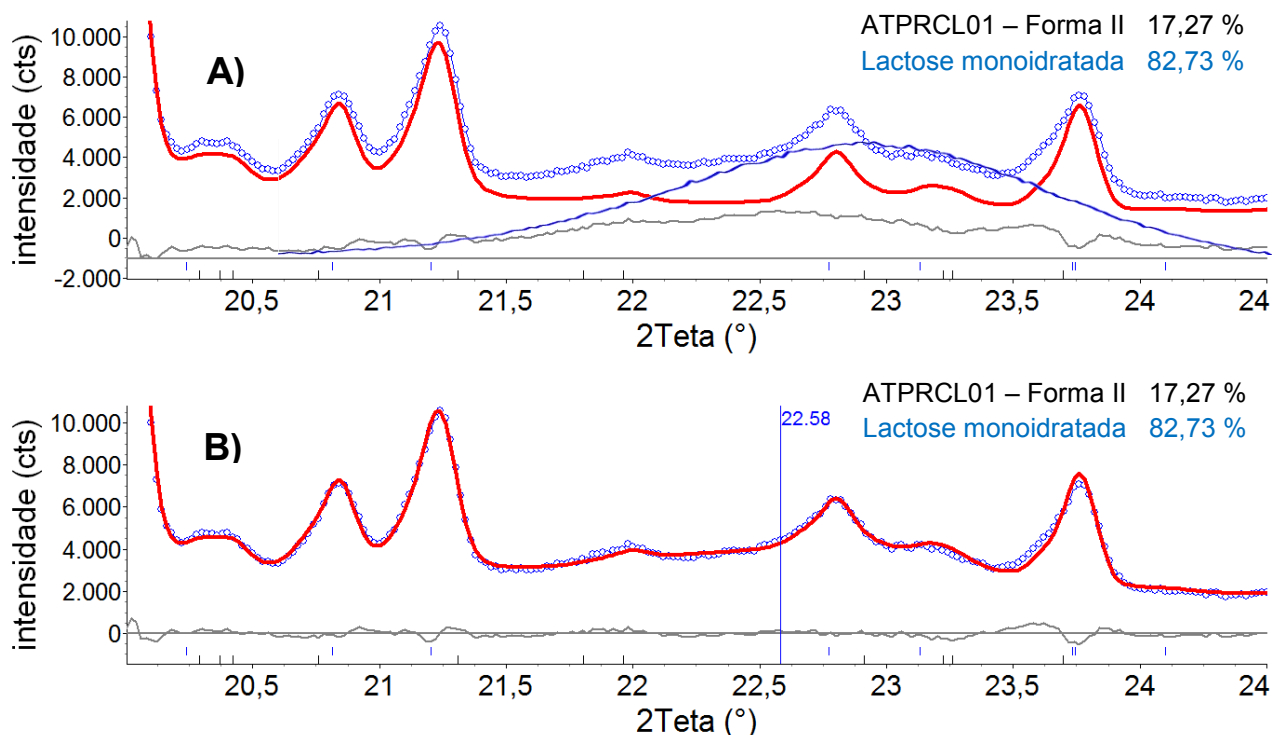
A inclusão deste largo pico para ajuste do background foi necessária devido à presença de material amorfo na composição do medicamento, sendo que neste caso, pode ser atribuído ao excipiente celulose microcristalina. Na Figura 42 observa-se o padrão de difração de raios X por pó da celulose microcristalina.

Figura 42. Medida de difração de raios X por pó da celulose microcristalina. Observa-se que há duas bandas, uma por volta de 16° e outra por volta de 23° , ambas a 2θ .

Fonte: TITA, D. L.

Na Figura 43 observa-se na ampliação da região de $20,5$ a 24° (2θ) o local que foi necessário incluir o pico largo, no refinamento. Sendo que em A é o gráfico de Rietveld antes da inclusão do pico e em B após a inclusão. A linha azul contínua é a sobreposição de uma medida de celulose microcristalina mostrando que a elevação do background nesta região se dá devido à presença de material amorfo, que neste caso tem uma grande contribuição da celulose microcristalina. Outro ponto interessante de se observar é como a análise quantitativa de fases só leva em consideração partes cristalinas, com a inclusão do pico largo, que simula uma banda de amorfo, os valores da análise quantitativa de fases continuam inalterados.

Figura 43. Ampliação da região em que foi necessária a inclusão de um pico largo para ajuste do background. Em (A) é apresentado o gráfico de Rietveld antes da inclusão do pico e em (B) é após a inclusão do pico, o qual gerou um melhor ajuste de perfil. Observa-se também que não houve mudança nos valores da análise quantitativa de fases.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

A Tabela 18 apresenta as dimensões médias dos cristalitos da forma hidratada, para a amostra ES25S, e da forma II, para a ES25R, encontradas nos dois medicamentos analisados nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0k0) e (00l), aproximação do modelo de Double-Voigt ⁶¹ implementado no programa TOPAS Academic v5.

Tabela 18. Tamanho de cristalito (nm) do princípios ativos da forma hidratada e da ATPRCL01 – forma II, da ESPIRO, para as amostras ES25S e ES25R.

	ES25S	ES25R
h00	23,67	75,48
0k0	25,57	92,69
00l	49,60	720,04

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

No caso das análises de difração de raios X por pó para os comprimidos de ESPIRO de 25 mg, pelas análises das amostras ES25S e ES25R, observa-se que há uma diferença tanto em princípio ativo quanto em excipiente cristalino, quando se compra as duas amostras. No caso, a amostra ES25S apresenta a forma hidratada da ESPIRO, como princípio ativo, e o sulfato de cálcio, como excipiente cristalino. Já na amostra ES25R a forma II foi encontrada como princípio ativo e a lactose monohidratada como excipiente cristalino.

Em relação ao tamanho de cristalito, observa-se que devido as diferenças do princípio ativo (forma II para a amostra ES25R e hidratada para a ES25S) há, também, uma diferença na ordem de grandeza do tamanho médio do cristalito na direção 00l, o que já era previsto pois são polimorfos diferentes.

espironolactonas de 100 mg

Na Figura 44 é apresentado o gráfico de Rietveld da amostra ES100S, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes, com exceção do sulfato de cálcio e do talco, foram considerados amorfos.

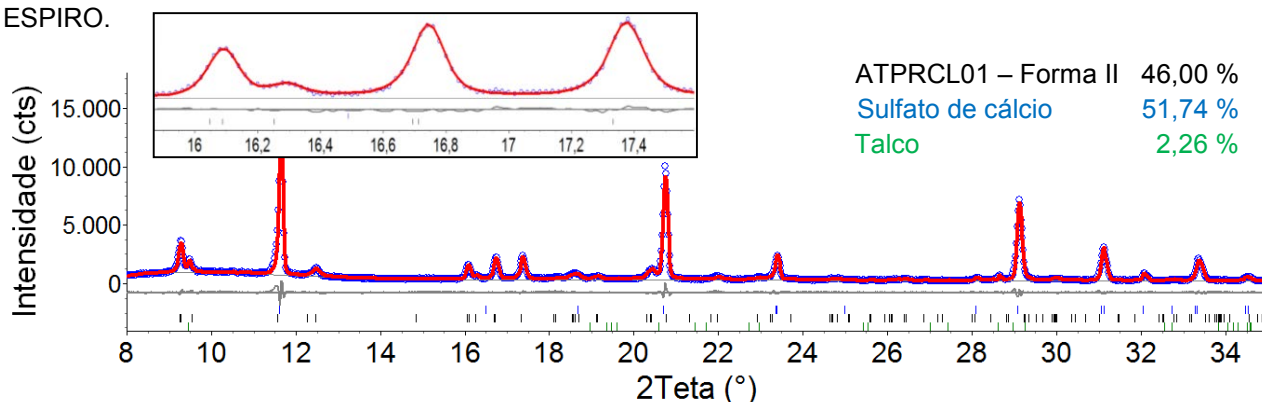
Foi identificada, como princípio ativo, forma II da ESPIRO, que segundo a literatura é a forma indicada deste polimorfo para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a ATPRCL01 – forma II, está presente na composição do medicamento em 46,00 (23) %, além dos excipientes cristalinos sulfato de cálcio (2057-ICSD) em 51,74 (23) % e talco (100682-ICSD) em 2,261 (90) %, todos em porcentagem de massa.

Em relação as dimensões de cela unitária da ESPIRO – forma II obteve-se: $a = 10,61274$ (91), $b = 11,0367$ (11) e $c = 19,0525$ (36).

Na Tabela 19 são apresentados os índices de acompanhamento de refinamento.

Figura 44. Gráfico de Rietveld de 8 a 35° (2θ) para a amostra ES100S com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados e que a ATPRCL01 – forma II da ESPIRO, o sulfato de cálcio e o talco estão presentes na composição do medicamentos. No destaque, observa-se uma ampliação da região de 16 a 17,4° (2θ) onde aparecem os picos característicos da forma II da ESPIRO.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 19. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra ES100S.

Índices	Valores
R _{wp}	7,07 %
R _{exp}	3,74 %
Gof	1,88
R _{Bragg} Forma II	2,42 %
R _{Bragg} Sulfato de Cálcio	0,57 %
R _{Bragg} Talco	3,85 %
d-WD	0,69

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Para o medicamento de referência, é apresentando o gráfico de Rietveld para a amostra ES100R na Figura 45, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes, com exceção do sulfato de cálcio, foram considerados amorfos.

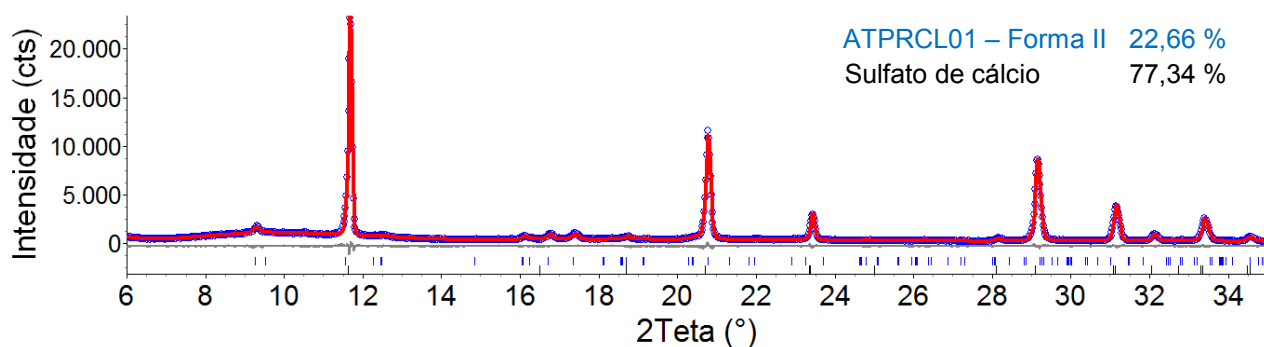
Foi identificada, como princípio ativo, forma II da ESPIRO, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a forma II da ESPIRO está presente na composição do medicamento em 22,66 (29) %, além do excipiente cristalino sulfato de cálcio (2057-ICSD) em 77,34 (29) %, ambos em porcentagem de massa.

Em relação as dimensões de cela unitária da ESPIRO – forma II obteve-se: $a = 10,6090$ (23), $b = 11,0351$ (30) e $c = 19,075$ (10).

Na Tabela 20 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 45. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2θ) para a amostra ES100R com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados e que a ATPRCL01 – forma II da ESPIRO e o sulfato de cálcio estão presentes na composição do medicamentos.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 20. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra ES100R.

Índices	Valores
R _{wp}	6,04 %
R _{exp}	3,64 %
Gof	1,66
R _{Bragg} Forma II	2,92 %
R _{Bragg} Sulfato de Cálcio	0,77 %
d-WD	0,71

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

A Tabela 21 apresenta as dimensões médias dos cristalitos da forma II da ESPIRO encontrados nos dois medicamentos analisados (ES100S e ES100R), nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0k0) e (00l), aproximação do modelo de Double-Voigt⁶¹ implementado no programa TOPAS Academic v5.

Tabela 21. Tamanho de cristalito (nm) do princípio ativo da ESPIRO – forma II para as amostras ES100S e ES100R.

	ES100S	ES100R
h00	98,04	53,74
0k0	134,56	61,02
00l	548,87	0,25

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

No caso das análises de difração de raios X por pó para os comprimidos de ESPIRO de 100 mg, ambas as amostras (ES100S – ES100R) apresentaram como princípio ativo a ATPRCL01– forma II, sendo que esta é a forma, segundo a literatura, ideal para a composição de medicamentos e, além disso, ambas apresentaram os excipientes cristalinos: sulfato de cálcio (2057-ICSD). No caso da ES100S foi identificado o excipiente cristalino talco em sua composição, o que já não acontece com a amostra ES100R. Pela análise de tamanho de cristalito, observa-se que devido a intensidade do princípio ativo ser muito baixa em relação as outras fases cristalinas os resultados não apresentam sentido físico.

carbamazepina

Na Figura 46 é apresentado o gráfico de Rietveld da amostra CB200S1, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes, com exceção da lactose monoidratada, foram considerados amorfos. No mais, para alcançar um melhor ajuste no perfil, foi necessária a inclusão de um largo pico para corrigir a contribuição da fase amorfa, que está presente no material analisado, por volta do ângulo $22,41^\circ$ (2θ).

A inclusão deste largo pico para ajuste do background foi necessária devido à presença de material amorfo na composição do medicamento, sendo que neste caso, pode ser atribuído ao excipiente celulose microcristalina, se assemelhando ao caso da ES25R abordado anteriormente.

Foi identificada, como princípio ativo, forma III da CBZ, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

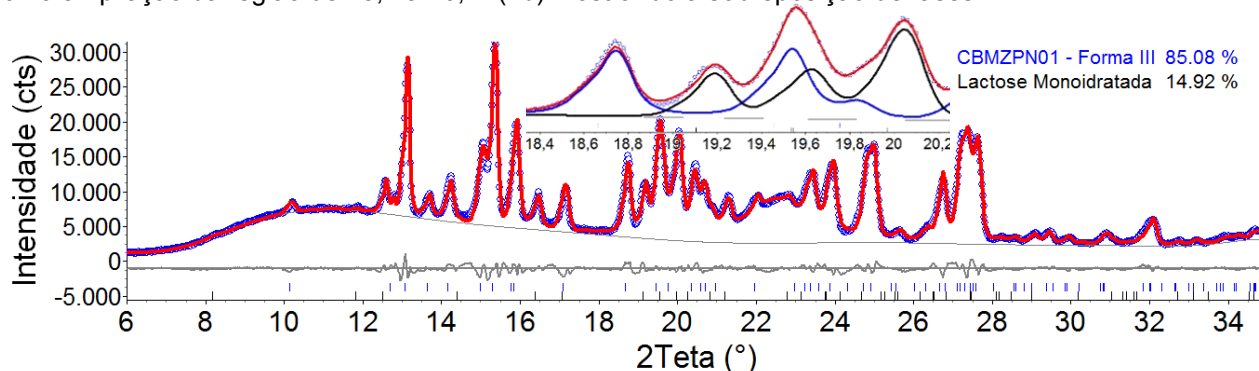
Pela análise quantitativa de fases, a CBMZPN01 – forma III, está presente na composição do medicamento em 85,08 (13) %, além do excipiente cristalino

lactose monoidratada (LACTOS10 - α -Lactose monoidrata) em 14,92 (13) %, ambos em porcentagem de massa.

Em relação as dimensões de cela unitária da CBZ – forma III obteve-se: $a = 7,5469$ (10), $b = 11,18054$ (87), $c = 15,5239$ (17) e $\beta = 116,1777$ (67).

Na Tabela 22 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 46. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2 θ) para a amostra CB200S1 com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados e que a CBMZPN01 – forma III da CBZ e a lactose monoidratada estão presentes na composição do medicamentos. Além disso, observa-se também uma ampliação da região de 18,4 a 10,2° (2 θ) mostrando a sobreposição de fases.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 22. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB200S1.

Índices	Valores
R_{wp}	4,45 %
R_{exp}	1,20 %
Gof	3,72
R_{Bragg} Forma III	1,53 %
R_{Bragg} Lactose	0,88 %
d-WD	0,26

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Na Figura 47 é apresentado o gráfico de Rietveld da amostra CB200G1, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes, com exceção da lactose monoidratada, foram considerados amorfos.

Comparando com a medida anterior (CB200S1), que continha em sua composição a celulose microcristalina e já adiantando as próximas medidas de CBZ,

que também contém este excipiente, observa-se que a amostra CB200G1, mais precisamente na região de 22° (2θ), tem um perfil diferente em comparação com todas as outras, isto se dá simplesmente por não apresentar a celulose microcristalina em sua composição, sendo assim, neste caso não foi necessário incluir o largo pico para ajuste do background.

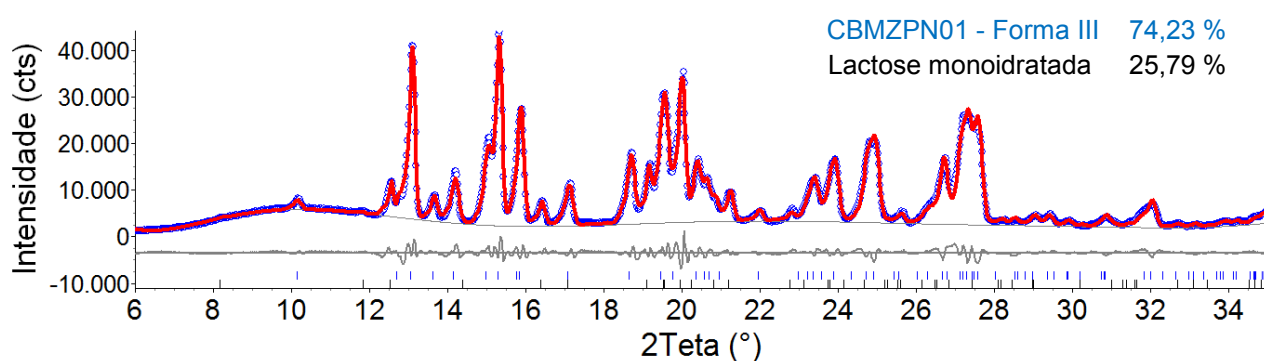
Foi identificada, como princípio ativo, a forma III da CBZ, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a CBMZPN01 – forma III, está presente na composição do medicamento em 74,23 (16) %, além do excipiente cristalino lactose monoidratada (LACTOS10 - α -Lactose monoidratada) em 25,77 (16) %, ambos em porcentagem de massa.

Em relação as dimensões de cela unitária da CBZ – forma III obteve-se: $a = 7,5482$ (11), $b = 11,18007$ (98), $c = 15,5252$ (19) e $\beta = 116,1639$ (75).

Na Tabela 23 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 47. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2θ) para a amostra CB200G1 com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados e que a CBMZPN01 – forma III da CBZ e a lactose monoidratada estão presentes na composição do medicamentos. Além disso, observa-se que esta amostra não apresenta a celulose microcristalina, haja vista a diferença de perfil, em comparação com as outras medidas de CBZ, na região próxima de 22° (2θ).



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 23. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB200G1.

Índices	Valores
R_{wp}	6,36 %
R_{exp}	1,18 %
Gof	5,40
R_{Bragg} Forma III	1,52 %
R_{Bragg} Lactose	1,50 %
d-WD	0,25

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Na Figura 48 é apresentado o gráfico de Rietveld da amostra CB200G2, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes foram considerados amorfos. No mais, para alcançar um melhor ajuste no perfil, foi necessária a inclusão de um largo pico para corrigir a contribuição da fase amorfa, por volta do ângulo $22,49^\circ$ (2θ), devido à presença de celulose microcristalina.

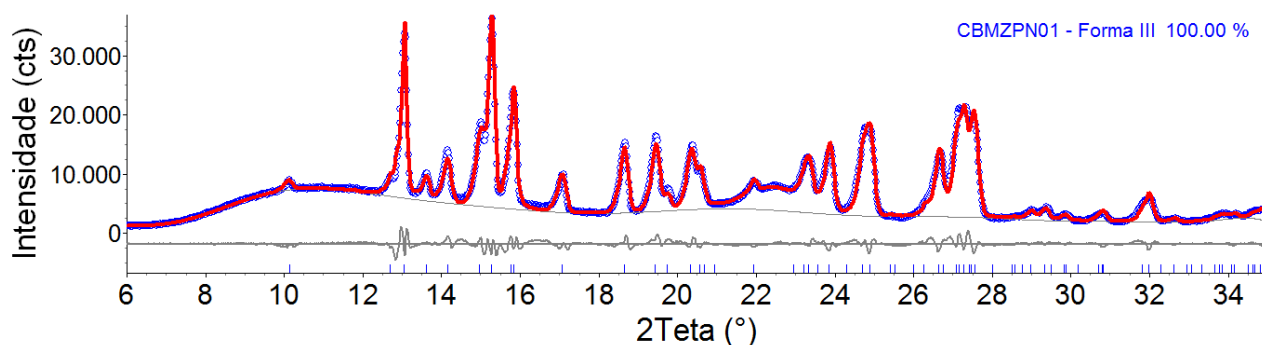
Foi identificada, como princípio ativo, a forma III da CBZ, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a CBMZPN01 – forma III, está presente na composição do medicamento em 100 %, em porcentagem de massa. Neste caso, não foi identificado nenhum excipiente cristalino.

Em relação as dimensões de cela unitária da CBZ – forma III obteve-se: $a = 7,5558$ (11), $b = 11,1909$ (10), $c = 15,5443$ (18) e $\beta = 116,1576$ (75).

Na Tabela 24 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 48. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2 θ) para a amostra CB200G2 com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados como sendo da CBMZPN01 – forma III da CBZ. Pela análise observa-se que não há excipiente cristalino na composição do comprimido.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 24. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB200G2.

Índices	Valores
R _{wp}	5,71 %
R _{exp}	1,22 %
Gof	4,66
R _{Bragg} Forma III	1,85 %
d-WD	0,21

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Na Figura 49 é apresentado o gráfico de Rietveld da amostra CB200G3, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes foram considerados amorfos. No mais, para alcançar um melhor ajuste no perfil, foi necessária a inclusão de um largo pico para corrigir a contribuição da fase amorfa, por volta do ângulo 22,49° (2 θ), devido à presença de celulose microcristalina.

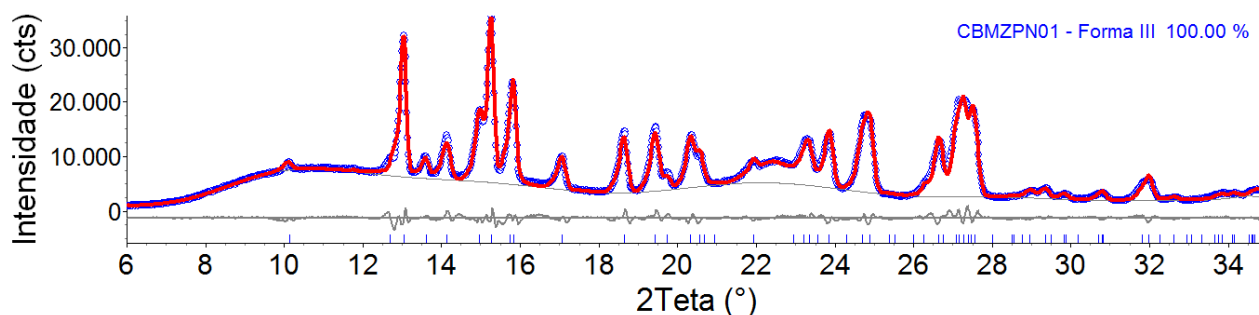
Foi identificada, como princípio ativo, a forma III da CBZ, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a CBMZPN01 – forma III, está presente na composição do medicamento em 100 %, em porcentagem em massa. Neste caso, não foi identificado nenhum excipiente cristalino.

Em relação as dimensões de cela unitária da CBZ – forma III obteve-se: $a = 7,5577$ (11), $b = 11,18796$ (95), $c = 15,5421$ (17) e $\beta = 116,1841$ (71).

Na Tabela 25 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 49. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2 θ) para a amostra CB200G3 com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados como sendo da CBMZPN01 – forma III da CBZ. Pela análise observa-se que não há excipiente cristalino na composição do comprimido.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 25. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB200G3.

Índices	Valores
R _{wp}	4,88 %
R _{exp}	1,21 %
Gof	4,02
R _{Bragg} Forma III	1,61 %
d-WD	0,22

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Na Figura 50 é apresentado o gráfico de Rietveld da amostra CB200G4, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes foram considerados amorfos. No mais, para alcançar um melhor ajuste no perfil, foi necessária a inclusão de um largo pico para corrigir a contribuição da fase amorfa, por volta do ângulo 21,50° (2 θ), devido à presença de celulose microcristalina.

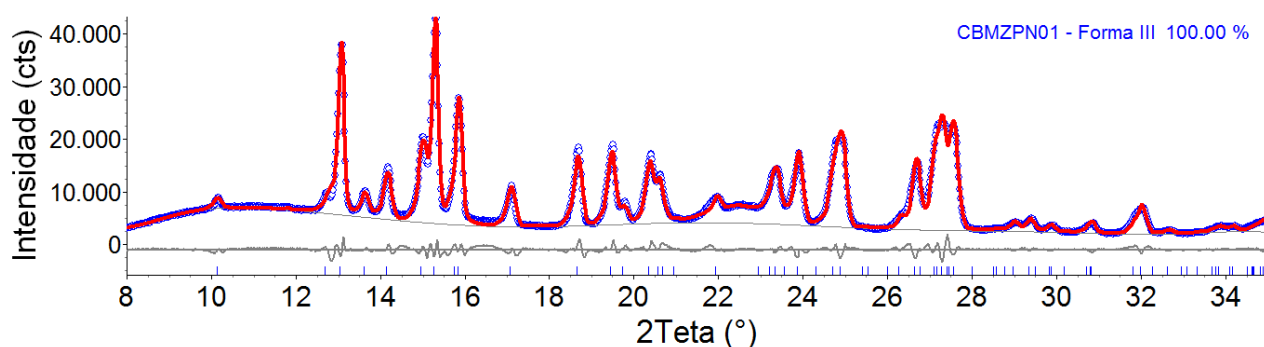
Foi identificada, como princípio ativo, a forma III da CBZ, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a CBMZPN01 – forma III, está presente na composição do medicamento em 100 %, em porcentagem de massa. Neste caso, não foi identificado nenhum excipiente cristalino.

Em relação as dimensões de cela unitária da CBZ – forma III obteve-se: $a = 7,5556$ (10), $b = 11,18548$ (90), $c = 15,5373$ (16) e $\beta = 116,1827$ (66).

Na Tabela 26 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 50. Gráfico de Rietveld de 8 a 35° (2 θ) para a amostra CB200G4 com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados como sendo da CBMZPN01 – forma III da CBZ. Pela análise observa-se que não há excipiente cristalino na composição do comprimido.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 26. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB200G4.

Índices	Valores
R_{wp}	5,71 %
R_{exp}	1,20 %
Gof	4,75
R_{Bragg} Forma III	1,50 %
d-WD	0,20

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Na Figura 51 é apresentado o gráfico de Rietveld da amostra CB200G5, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes foram considerados amorfos. No mais, para alcançar um melhor ajuste no perfil, foi necessária a inclusão de um largo pico para corrigir a contribuição da fase amorfa, por volta do ângulo 22,48° (2 θ), devido à presença de celulose microcristalina.

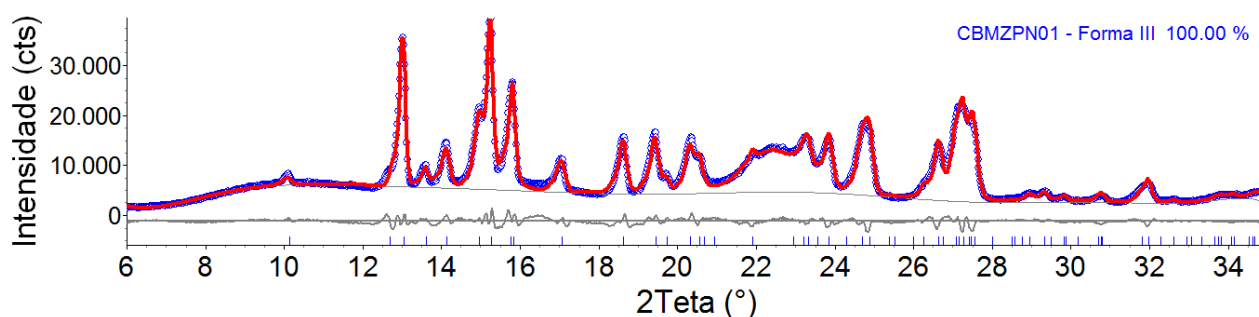
Foi identificada, como princípio ativo, a forma III da CBZ, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a CBMZPN01 – forma III, está presente na composição do medicamento em 100 %, em porcentagem de massa. Neste caso, não foi identificado nenhum excipiente cristalino.

Em relação as dimensões de cela unitária da CBZ – forma III obteve-se: $a = 7,5592$ (13), $b = 11,1894$ (11), $c = 15,5386$ (21) e $\beta = 116,1600$ (90).

Na Tabela 27 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 51. Gráfico de Rietveld de 8 a 35° (2 θ) para a amostra CB200G5 com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados como sendo da CBMZPN01 – forma III da CBZ. Pela análise observa-se que não há excipiente cristalino na composição do comprimido.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 27. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB200G5.

Índices	Valores
R_{wp}	5,39 %
R_{exp}	1,15 %
Gof	4,67
R_{Bragg} Forma III	1,56 %
d-WD	0,17

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Para o medicamento de referência, é apresentando o gráfico de Rietveld para a amostra CB200R na Figura 52, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes foram considerados amorfos. No mais, para alcançar um melhor ajuste no perfil, foi necessária a inclusão de um largo pico para corrigir a contribuição da fase amorfa, por volta do ângulo 22,48° (2 θ), devido à presença de celulose microcristalina.

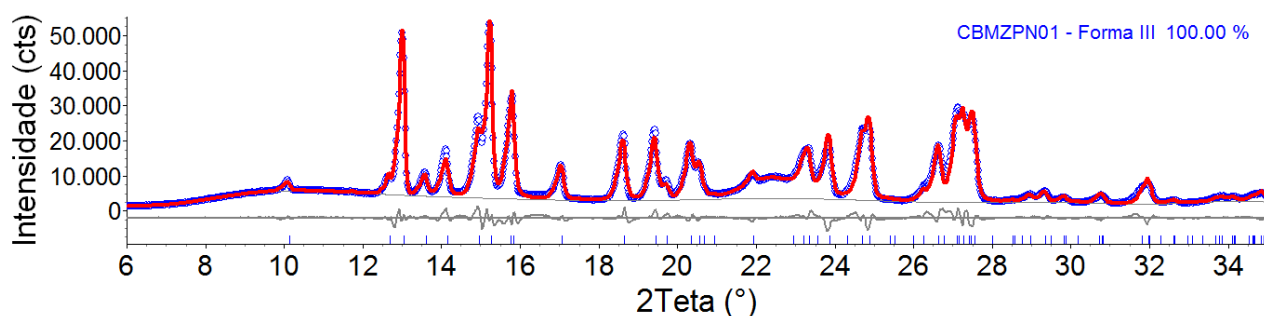
Foi identificada, como princípio ativo, a forma III da CBZ, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a CBMZPN01 – forma III, está presente na composição do medicamento em 100 %, em porcentagem de massa. Neste caso, não foi identificado nenhum excipiente cristalino.

Em relação as dimensões de cela unitária da CBZ – forma III obteve-se: $a = 7,5549$ (11), $b = 11,18588$ (99), $c = 15,5345$ (18) e $\beta = 116,1675$ (73).

Na Tabela 28 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 52. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2 θ) para a amostra CB200R com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados como sendo da CBMZPN01 – forma III da CBZ. Pela análise observa-se que não há excipiente cristalino na composição do comprimido.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 28. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB200R.

Índices	Valores
R_{wp}	7,22 %
R_{exp}	1,14 %
Gof	6,28
R_{Bragg} Forma III	2,86 %
d-WD	0,16

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

A Tabela 29 apresenta as dimensões médias dos cristalitos da forma III da CBZ encontrados nos sete medicamentos analisados (CB200S1, CB200G1, CB200G2, CB200G3, CB200G4, CB200G5 e CB200R), nas direções

perpendiculares aos planos (h00), (0k0) e (00l), aproximação do modelo de Double-Voigt⁶¹ implementado no programa TOPAS Academic v5.

Tabela 29. Tamanho de cristalito (nm) do princípio ativo da CBZ – forma III para as amostras CB200S1, CB200G1, CB200G2, CB200G3, CB200G4, CB200G5 e CB200R.

	CB200S1	CB200G1	CB200G2	CB200G3	CB200G4	CB200G5	CB200R
h00	97,36	60,65	76,81	66,58	77,50	58,70	73,30
0k0	67,42	54,14	75,48	74,19	77,19	63,79	83,43
00l	248,81	142,99	170,73	133,44	105,01	129,87	120,46

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Em relação as medidas de difração de raios X por pó dos comprimidos de 200 mg da CBZ, todas as amostras (CB200S1, CB200G1, CB200G2, CB200G3, CB200G4, CB200G5 e CB200R) apresentaram como princípio ativo a CBMZPN01 – forma III, sendo que esta é a forma polimórfica, segundo a literatura, ideal para a composição de medicamentos e, em relação aos excipientes, todas as amostras apresentaram como excipiente a celulose microcristalina, com exceção da amostra CB200G1. Já a lactose monoidratada foi encontrada como excipiente cristalino nas amostras CB200S1. Pela análise de tamanho de cristalito, observa-se que ambas as amostras apresentam cristalitos semelhantes, da mesma ordem de grandeza.

carbamazepina de 400 mg

Na Figura 53 é apresentado o gráfico de Rietveld da amostra CB400G, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes foram considerados amorfos. No mais, para alcançar um melhor ajuste no perfil, foi necessária a inclusão de um largo pico para corrigir a contribuição da fase amorfa, por volta do ângulo 22,50° (2θ), devido à presença de celulose microcristalina.

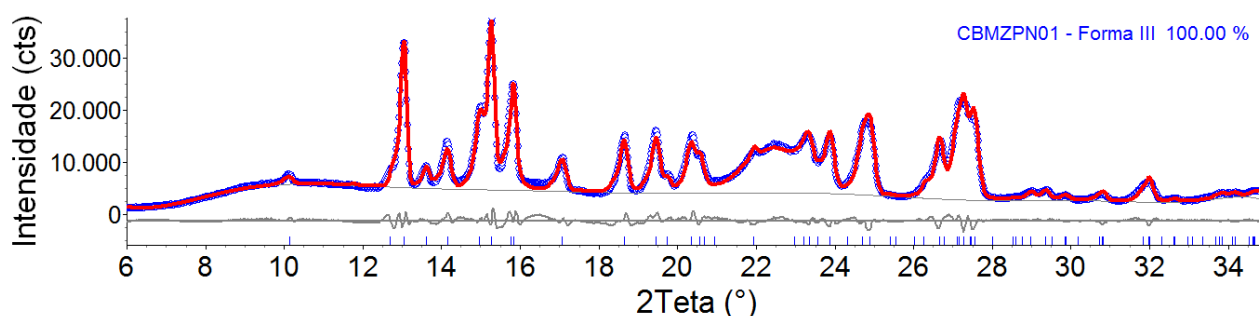
Foi identificada, como princípio ativo, a forma III da CBZ, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a CBMZPN01 – forma III, está presente na composição do medicamento em 100 %, em porcentagem de massa. Neste caso, não foi identificado nenhum excipiente cristalino.

Em relação as dimensões de cela unitária da CBZ – forma III obteve-se: $a = 7,5537$ (14), $b = 11,1854$ (12), $c = 15,5304$ (22) e $\beta = 116,1488$ (95).

Na Tabela 30 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 53. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2 θ) para a amostra CB400G com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados como sendo da CBMZPN01 – forma III da CBZ. Pela análise observa-se que não há excipiente cristalino na composição do comprimido.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 30. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB400G.

Índices	Valores
R_{wp}	5,71 %
R_{exp}	1,17 %
Gof	4,90
R_{Bragg} Forma III	1,92 %
d-WD	0,15

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Para o medicamento de referência, é apresentado o gráfico de Rietveld para a amostra CB400R na Figura 54, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes foram considerados amorfos. No mais, para alcançar um melhor ajuste no perfil, foi necessária a inclusão de um largo pico para corrigir a contribuição da fase amorfa, por volta do ângulo 22,61° (2 θ), devido à presença de celulose microcristalina.

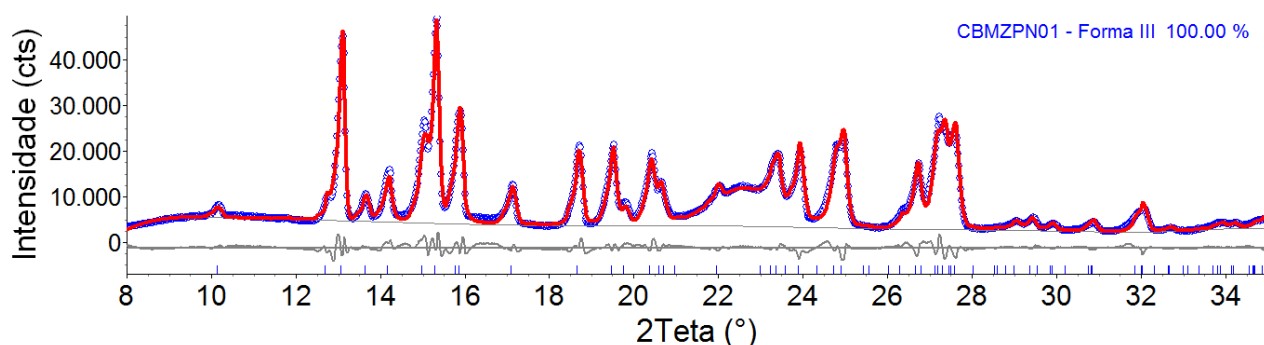
Foi identificada, como princípio ativo, a forma III da CBZ, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a CBMZPN01 – forma III, está presente na composição do medicamento em 100 %, em porcentagem de massa. Neste caso, não foi identificado nenhum excipiente cristalino.

Em relação as dimensões de cela unitária da CBZ – forma III obteve-se: $a = 7,5470$ (12), $b = 11,1759$ (10), $c = 15,5213$ (19) e $\beta = 116,1662$ (75).

Na Tabela 31 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 54. Gráfico de Rietveld de 8 a 35° (2 θ) para a amostra CB400R com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados como sendo da CBMZPN01 – forma III da CBZ. Pela análise observa-se que não há excipiente cristalino na composição do comprimido.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 31. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra CB400R.

Índices	Valores
R_{wp}	6,88 %
R_{exp}	1,12 %
Gof	6,15
R_{Bragg} Forma III	2,33 %
d-WD	0,17

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

A Tabela 32 apresenta as dimensões médias dos cristalitos da forma III da CBZ encontrados nos dois medicamentos analisados (CB400G e CB400R) nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0k0) e (00l), aproximação do modelo de Double-Voigt ⁶¹ implementado no programa TOPAS Academic v5 calculados pela macro descrita por Antonio (2010) ⁶².

Tabela 32. Tamanho de cristalito (nm) do princípio ativo da CBZ – forma III para as amostras CB400G e CB400R.

	CB400G	CB400R
h00	53,73	72,03
0k0	56,04	91,51
00l	15,14	117,42

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Em relação as medidas de difração de raios X por pó dos comprimidos de 200 mg da CBZ, ambas as amostras (CB400G e CB400R) apresentaram como princípio ativo a CBMZPN01 – forma III, sendo que esta é a forma polimórfica, segundo a literatura, ideal para a composição de medicamentos e, em relação aos excipientes, todas as amostras apresentaram como excipiente a celulose microcristalina. Pela análise de tamanho de cristalito, observa-se que os resultados obtidos não apresentam ordens de grandeza semelhantes.

fenitoína

Na Figura 55 é apresentado o gráfico de Rietveld da amostra FNG, onde se observa que todos os picos foram identificados. No mais, para alcançar um melhor ajuste de perfil foi necessária a inclusão de um pico em 15.10° (2θ), devido à presença do excipiente cristalino estearato de magnésio.

Na literatura, o estearato de magnésio não apresenta estrutura cristalina determinada. Devido este motivo, não foi possível incluir a sua fase no refinamento pelo método de Rietveld.

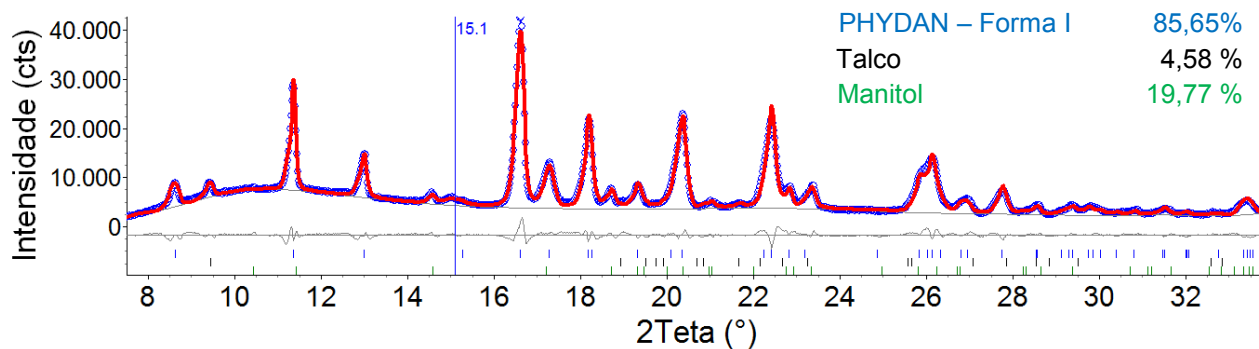
Foi identificada, como princípio ativo, a forma I da FN, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, PHYDAN – forma I, está presente na composição do medicamento em 85,65 (30) %, além dos excipientes cristalinos talco (100682-ICSD) em 4,58 (21) % e manitol (DMANTL07 - β D-Mannitol) em 9,77 (24) %, todos em porcentagem de massa.

Em relação as dimensões de cela unitária da FN – forma I obteve-se: $a = 6,25087$ (62), $b = 13,6309$ (12) e $c = 15,5853$ (19).

Na Tabela 33 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 55. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2 θ) para a amostra FNG com a AQF. Neste gráfico observa-se que foram identificados os picos da PHYDAN – forma I, talco e manitol na composição do comprimido. Foi necessário a inclusão de um pico referente ao estearato de magnésio em 15,10° (2 θ).



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

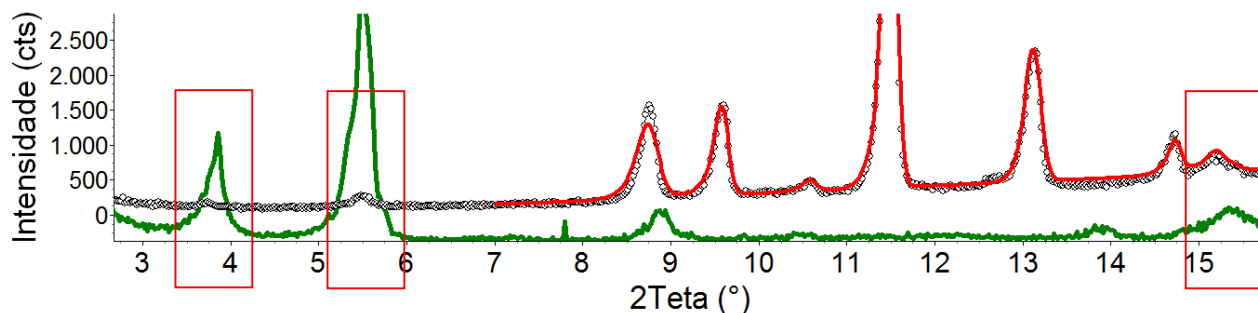
Tabela 33. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra FNG.

Índices	Valores
R _{wp}	5,08 %
R _{exp}	1,25 %
Gof	4,05
R _{Bragg} Forma I	1,44 %
R _{Bragg} Talco	3,13%
R _{Bragg} Manitol	2,10 %
d-WD	0,20

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Na Figura 56 é apresentada uma medida de um estearato de magnésio (linha verde) em comparação com a medida da FUG. Nos quadrados vermelhos é possível observar os picos referentes ao estearato de magnésio.

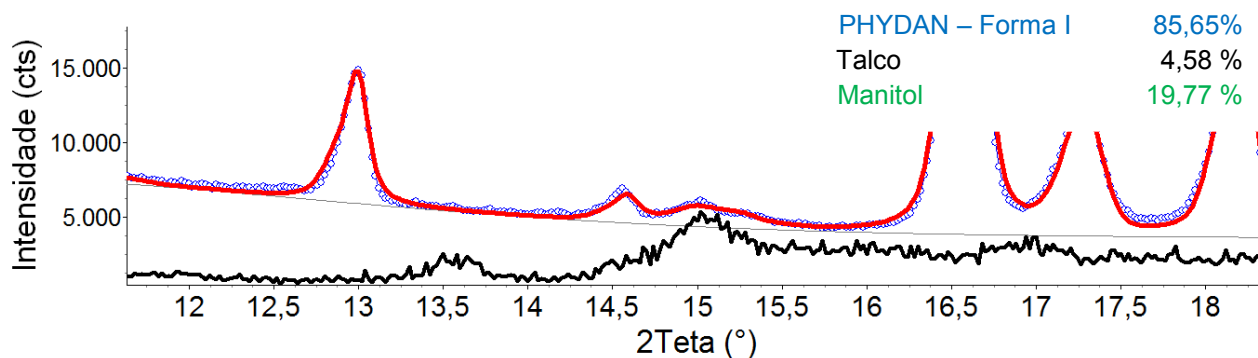
Figura 56. Ampliação de 3 a 16° (2 θ) onde observa-se uma medida de estearato de magnésio (linha verde) em comparação com a medida FUG. Nos quadrados vermelhos observa-se os picos característicos do estearato de magnésio, os quais coincidem com os picos observados. Nesta figura o pico em 15,1° (2 θ) já foi incluído no refinamento, por isso há um bom ajuste desta região.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Na Figura 57 é apresentada uma ampliação da região de 15,10° (2 θ) e abaixo a mesma região para uma medida de estearato de magnésio (linha preta) sobreposta ao gráfico de Rietveld.

Figura 57. Ampliação da região de 15,10° (2 θ) onde é possível observar o ajuste no gráfico de Rietveld devido a inclusão do pico e, além disso, a medida do estearato (linha preta) mostrando como o seu perfil ajusta na medida da FUG.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

A Tabela 34 apresenta as dimensões médias dos cristalitos da forma I da FN encontrado no medicamento analisado (FNG), nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0k0) e (00l), aproximação do modelo de Double-Voigt⁶¹ implementado no programa TOPAS Academic v5 calculados pela macro descrita por Antonio (2010)⁶².

Tabela 34. Tamanho de cristalito (nm) do princípio ativo da FN – forma I para a amostra FNG.

FNG	
h00	42,57
0k0	72,67
00l	107,85

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Em relação a medida de difração de raios X por pó do comprimido de FN, a amostra FNG apresentou como princípio ativo PHYDAN – forma I da FN, sendo que esta é a forma, segundo a literatura, ideal para a composição de medicamentos e, em relação aos excipientes cristalinos, a amostra apresentou em sua composição o talco (100682-ICSD) e manitol (DMANTL07 - β D-Mannitol). Pela análise de tamanho de cristalito, observa-se que o princípio ativo apresenta com tamanho maior na direção 00l.

Neste caso não foi possível comparar com o respectivo medicamento de referência.

fenobarbital

Na Figura 58 é apresentado o gráfico de Rietveld do FBG, onde se observa que todos os picos foram atribuídos às fases consideradas no refinamento. Assim, os outros excipientes, com exceção da lactose monoidratada e do talco, foram considerados amorfos.

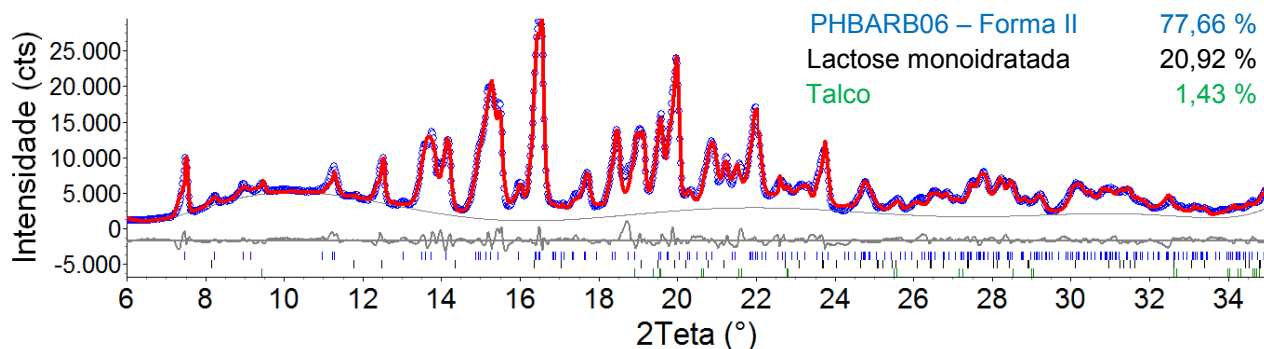
Foi identificado, como princípio ativo, a forma II do FB, que segundo a literatura é a forma polimórfica indicada para a produção de medicamentos.

Pela análise quantitativa de fases, a o PHBARB06 – forma II, está presente na composição do medicamento em 77,66 (23) %, além dos excipientes cristalinos talco (100682-ICSD) em 1,43 (16) % e lactose monoidratada (LACTOS10 - α -Lactose monoidrata) em 20,92 (20) %, tem em porcentagem de massa.

Em relação as dimensões de cela unitária da FB – forma II obteve-se: $a = 10,7734$ (17), $b = 23,6573$ (38), $c = 6,8159$ (94), $\alpha = 90,9207$ (94), $\beta = 94,4821$ (90) e $\gamma = 88,326$ (10).

Na Tabela 35 são apresentados os índices de acompanhamento do refinamento.

Figura 58. Gráfico de Rietveld de 6 a 35° (2θ) para a amostra FBG com a AQF. Neste gráfico observa-se que todos os picos foram identificados e que a PHYDAN – forma I, o talco e manitol estão presentes na composição do comprimido.



Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Tabela 35. Índices de acompanhamento do refinamento da amostra FBG.

Índices	Valores
R _{wp}	7,39 %
R _{exp}	1,29 %
Gof	5,70
R _{Bragg} Forma II	1,71 %
R _{Bragg} Talco	2,80 %
R _{Bragg} Lactose	1,43 %
d-WD	0,17

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

A Tabela 36 apresenta as dimensões médias dos cristalitos da forma II do FB encontrado no medicamento analisado (FBG), nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0k0) e (00l), aproximação do modelo de Double-Voigt⁶¹ implementado no programa TOPAS Academic v5 calculados pela macro descrita por Antonio (2010)⁶².

Tabela 36. Tamanho de cristalito (nm) do princípio ativo da FB – forma II para a amostra FBG.

FBG	
h00	76,42
0k0	154,23
00l	24,37

Fonte: TITA, D. L. com o auxílio do programa TOPAS Academic v. 5.

Em relação a medida de difração de raios X por pó do comprimido de FB, a amostra FBG apresentou como princípio ativo PHBARB06 – forma II do FB, sendo que esta é a forma, segundo a literatura, ideal para a composição de medicamentos e, em relação aos excipientes cristalinos, a amostra apresentou em sua composição o talco (100682-ICSD) e lactose monoidratada (LACTOS10 - α -Lactose monoidrata). Pela análise de tamanho de cristalito, observa-se que o princípio ativo apresenta um tamanho maior na direção 0k0.

Método da inclusão de padrão interno

A priori resolveu-se utilizar como padrão o Li_2CO_3 . Sendo assim, pesou-se as proporções $\text{Li}_2\text{CO}_3 + \text{Al}_2\text{O}_3$ e iniciou-se o estudo prévio, através do método de Rietveld, de quantificação da fração de amorfo presente no próprio Li_2CO_3 através da inclusão do padrão conhecido de Al_2O_3 (NIST 676^a).

Devido o coeficiente de absorção do Li_2CO_3 ($17,4 \text{ cm}^{-1}$) e do Al_2O_3 ($126,4 \text{ cm}^{-1}$) serem tão diferentes, foi realizada uma avaliação para verificar a necessidade da correção de Brindley ⁶³. A caracterização do Li_2CO_3 por microscopia eletrônica de varredura, visando obter informações referentes a tamanho de partículas, faz parte do trabalho de doutorado de Rafael Silva Nunes, integrante do nosso laboratório, que no caso observou-se que as correções de Brindley seriam desnecessárias. Detalhes sobre essas análises serão fornecidos na tese de doutorando ^{##}.

Segue abaixo uma discussão dos resultados de caracterização do Li_2CO_3 via difração de raios X.

O Li_2CO_3 não funcionou como um padrão interno, apesar de se usar várias estratégias de refinamento nenhum resultou em um ajuste adequado do perfil do Li_2CO_3 e nem numa quantificação de fases confiável. Assim, decidiu-se utilizar o próprio Al_2O_3 para quantificar a fração de amorfo nos comprimidos. A decisão para a troca de padrão se deu após algumas análises, buscando o porquê o Li_2CO_3 não funcionava mais como padrão. Sendo assim, segue abaixo esses estudos.

Pesagem: A priori pensou-se que a forma de pesagem poderia estar causando algum tipo de problema, pois, primeiramente era pesado a porção de Li_2CO_3 , em um papel manteiga e depois, em outro papel manteiga, de forma separada, era pesado o Al_2O_3 . Depois eles eram misturados em um almofariz de

^{##} Defesa prevista para 2014.

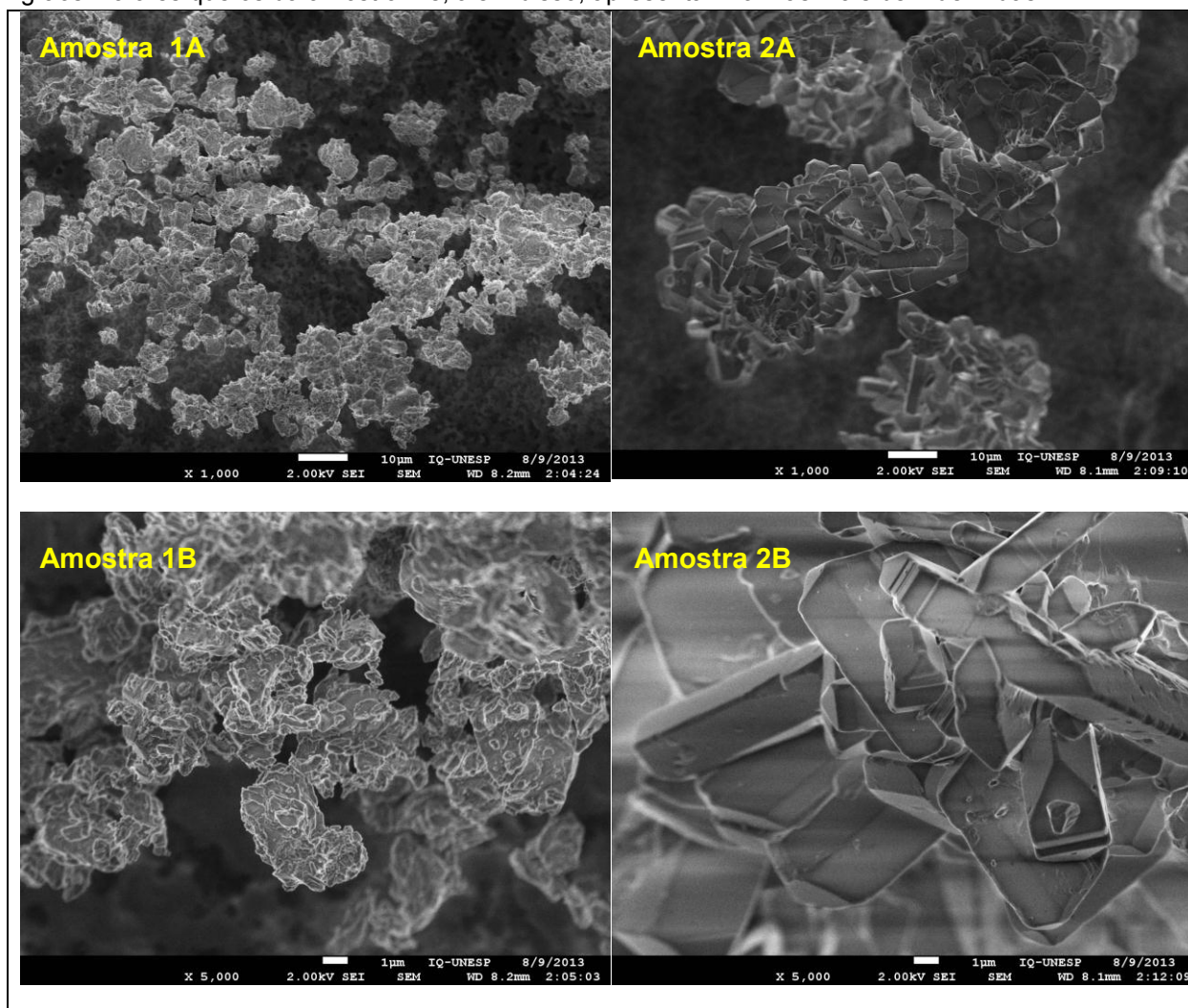
ágata com o auxílio do pistilo e de uma espátula de metal, com isso, aparentemente haviam perdas dos materiais nas paredes do almofariz devido o Al_2O_3 ser um material que adere muito facilmente nas paredes dos recipientes. Assim, foi necessário um novo método de pesagem que consistiu em pesar os dois materiais juntos, em um vidro de relógio, e depois misturá-los ali mesmo, mas, mesmo assim, os resultados não foram satisfatórios. Mesmo melhorando a forma de pesagem e mistura do $\text{Li}_2\text{CO}_3 + \text{Al}_2\text{O}_3$ ainda não se obtinha um bom padrão de Li_2CO_3 para quantificação em medicamentos.

Moagem: Outro ponto que poderia estar influenciando nos resultados não satisfatórios seria o procedimento de preparação do Li_2CO_3 , mais precisamente na moagem. Sendo assim, seguem abaixo, na Figura 59, as imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV - FEG) de duas amostras de Li_2CO_3 (amostra 1 e amostra 2) sendo que a primeira foi colocada no moinho de alta energia por 10 minutos e tamisada em peneira de 200 mesh, já a segunda, sem passar no moinho de alta energia, foi diretamente tamisada a 200 mesh.

No caso da preparação das amostras, que já se encontravam na forma de pó, para análise de MEV – FEG utilizou um procedimento simples, onde o pó foi depositado sobre uma fita de carbono com o auxílio de uma espátula.

No resultado das análises de elétrons secundários, apresentado na Figura 59, observa-se que nas duas ampliações (A e B), da amostra 1, há grãos de várias formas indefinidas em grandes aglomerados, ou seja, o material, devido as condições que foram empregadas na preparação, que no caso foi devido à diminuição do tamanho de partículas através do moinho de alta energia, não apresenta arestas regulares, tão pouco tamanho uniforme, apresentando assim, uma distribuição bimodal. Já nas duas ampliações (A e B), da amostra 2, os grãos já são mais bem definidos e maiores do que os da amostra 1, e apresentam as arestas mais regulares, o que gera estruturas na forma de paralelepípedos alongados em uma direção, além também de estruturas na forma de placas.

Figura 59. MEV por elétrons secundários de duas amostras de Li_2CO_3 : amostra 1 que foi colocada no moinho de alta energia por 10 minutos e tamisada a 200 mesh e amostra 2 que foi diretamente tamisada a 200 mesh. Na amostra 1, nas duas ampliações diferentes (A e B) observa-se que existem vários aglomerados de grãos de tamanhos diferentes e não apresentam arestas regulares. Na amostra 2, nas duas ampliações diferentes (A e B) observa-se que os aglomerados apresentam grãos maiores que os da amostra 1 e, além disso, apresentam formas mais bem definidas.



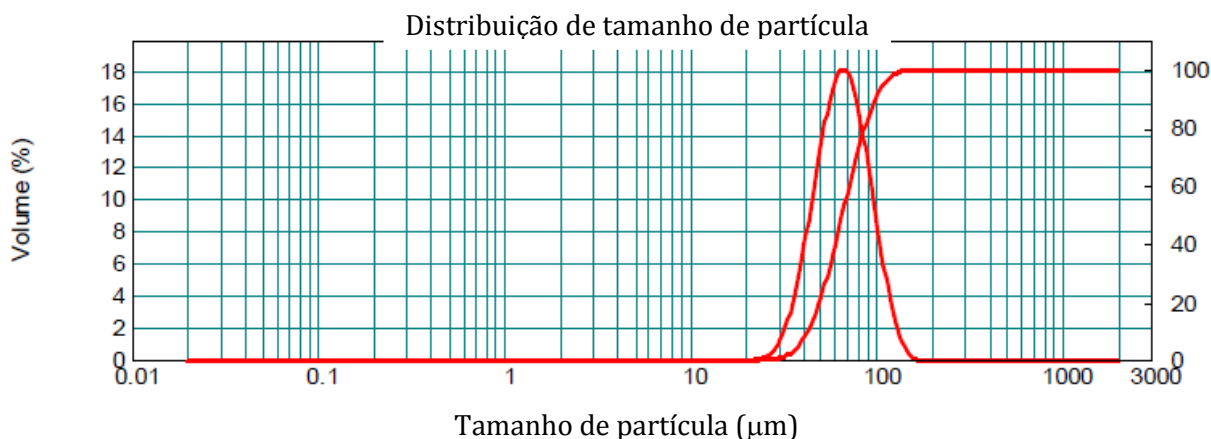
Fonte TITA, D. L.

Assim, a partir das microscopias, na amostra 2 os grãos são considerados cristais infinitos perante a difração de raios X, ou seja, neste caso só existiria alargamento instrumental. Já no caso da amostra 1 os cristais não são claramente definidos e não apresentam homogeneidade. Essa distribuição bimodal de tamanho e forma de cristais causam problemas no ajuste dos perfis dos picos, inviabilizando como padrão para análises de difração de raios X o Li_2CO_3 .

Outro estudo interessante que foi realizado com o Li_2CO_3 foi o de análise de tamanho de partícula por granulometria. Sendo assim, segue na Figura 60 o gráfico

de distribuição de tamanho de partícula para o Li_2CO_3 tamisadas a 200 mesh, antes de passar no moinho de alta energia.

Figura 60. Gráfico de distribuição de tamanho de partícula para o Li_2CO_3 antes de passar no moinho de alta energia.

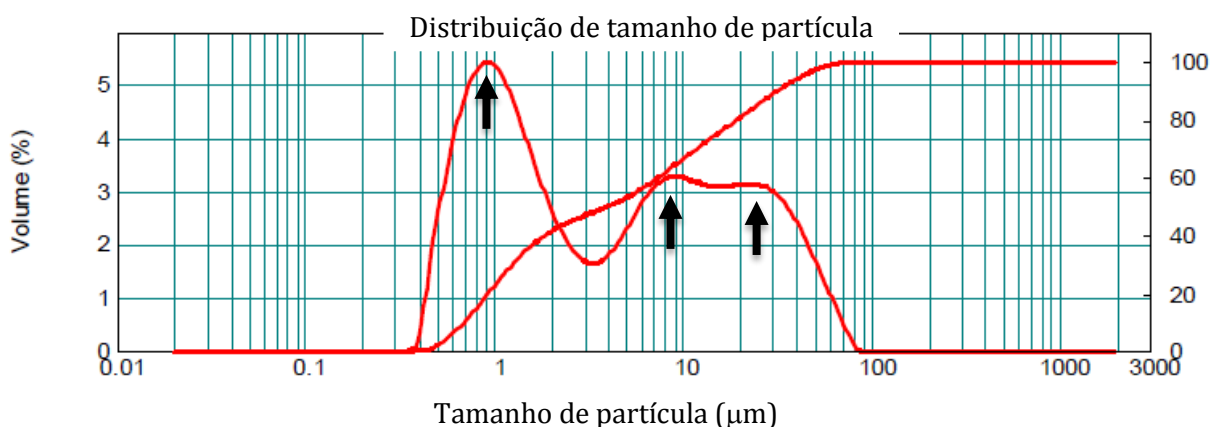


Fonte: TITA, D. L.

No gráfico anterior observa-se que as partículas apresentavam um tamanho entre 23 e 147 nm, sendo que o diâmetro médio era de 65,80 nm e a assimetria de 0,69 nm.

Na Figura 61 observa-se o gráfico de distribuição de partícula para o Li_2CO_3 que passou no moinho de alta energia e foi tamisado a 200 mesh.

Figura 61. Gráfico de distribuição de tamanho de partícula para o Li_2CO_3 que passou no moinho de alta energia com a adição de bolinhas de zircônia por 10 minutos.



Fonte: TITA, D. L.

Já no gráfico anterior observa-se que as partículas apresentavam um tamanho entre 0,36 a 82 nm, sendo que o diâmetro médio foi de 10,27 nm e a assimetria de 1,87 nm. Além disso, por apresentar três picos definidos, localizados

pelas setas pretas, observa-se que as partículas estavam mais bem distribuídas em três tamanhos médios.

Com isso, conclui-se que o grande problema foi passar o material pelo moinho de alta energia, a fim de facilitar a passagem pela peneira de 200 mesh para um melhor controle do tamanho de partícula e, tudo isso, para garantir que quando mistura com o medicamento, que também passou na peneira de 200 mesh, a homogeneização seria melhor.

Contudo, o Li_2CO_3 , somente tamisado em 200 mesh, funciona com padrão interno e já foi utilizado com sucesso em trabalhos anteriores no Laboratório, mas o grande problema neste momento foi tê-lo passado no moinho de alta energia.

Assim teríamos que encontrar outro material que funcionasse como um padrão para aplica-lo na quantificação de amorfo nos comprimidos e, assim, resolveu-se utilizar o próprio padrão NIST Al_2O_3 cuja fração de amorfo já é conhecida e igual a 0,98 % em massa.

Com isso, preparou-se duas proporções em massa das misturas 30 % de comprimido + 70 % de Al_2O_3 e 70 % de comprimido + 30 % de Al_2O_3 , para a amostra FUS.

Para a preparação das misturas foram pesadas as proporções de princípio ativo e comprimido no mesmo papel manteiga, pois em decorrência de ensaios anteriores observou-se que o Al_2O_3 também é um pó grudento e que se aglomera facilmente em forma de esferas e, assim, quanto menos transferências se fizer, menor a perda, conseqüentemente menor o erro na quantificação.

Depois de pesados (princípio ativo + comprimido) foram transferidos para um tubo plástico com tampa de 2 mL com mais quatro bolinhas de zircônia. Neste caso, ao agitar manualmente por uns 20 minutos o tubo plástico com tampa, as bolinhas ajudavam a obter mistura mais efetivas através da homogeneização dos pós.

As misturas foram montadas somente na quantidade suficiente para preencher um porta amostra (por volta de 0,2500 g), devido a quantidade de padrão à disposição e assim, devido possíveis erros de pesagem, seria interessante aumentar esse valor total da mistura, pois assim, diminuiria o erro.

Segue abaixo um primeiro estudo sobre inclusão de padrão interno em medicamentos comercializados visando obter informações da fração de amorfo e,

por consequência, calcular a massa de princípio ativo presente na composição de um comprimido.

furosemida – quantificação de princípio ativo cristalino em um comprimido

A amostra FUS tem como apresentação comercial 40 mg de princípio ativo em sua composição.

Para se obter a fração de amorfo e fazer uma análise de quanto se tem de princípio ativo em um comprimido, foi necessário conhecer a massa deste comprimido que é de 0,1375 g.

Na Tabela 37 são apresentados os valores da mistura FUS com Al₂O₃.

Na FUS_30AI encontrou-se 25,11 % de amorfo no comprimido, o que corresponde a 36,36 mg de princípio ativo, já na FUS_70AI o valor encontrado de amorfo no comprimido foi de 18,61 % o que corresponde a 35,48 mg.

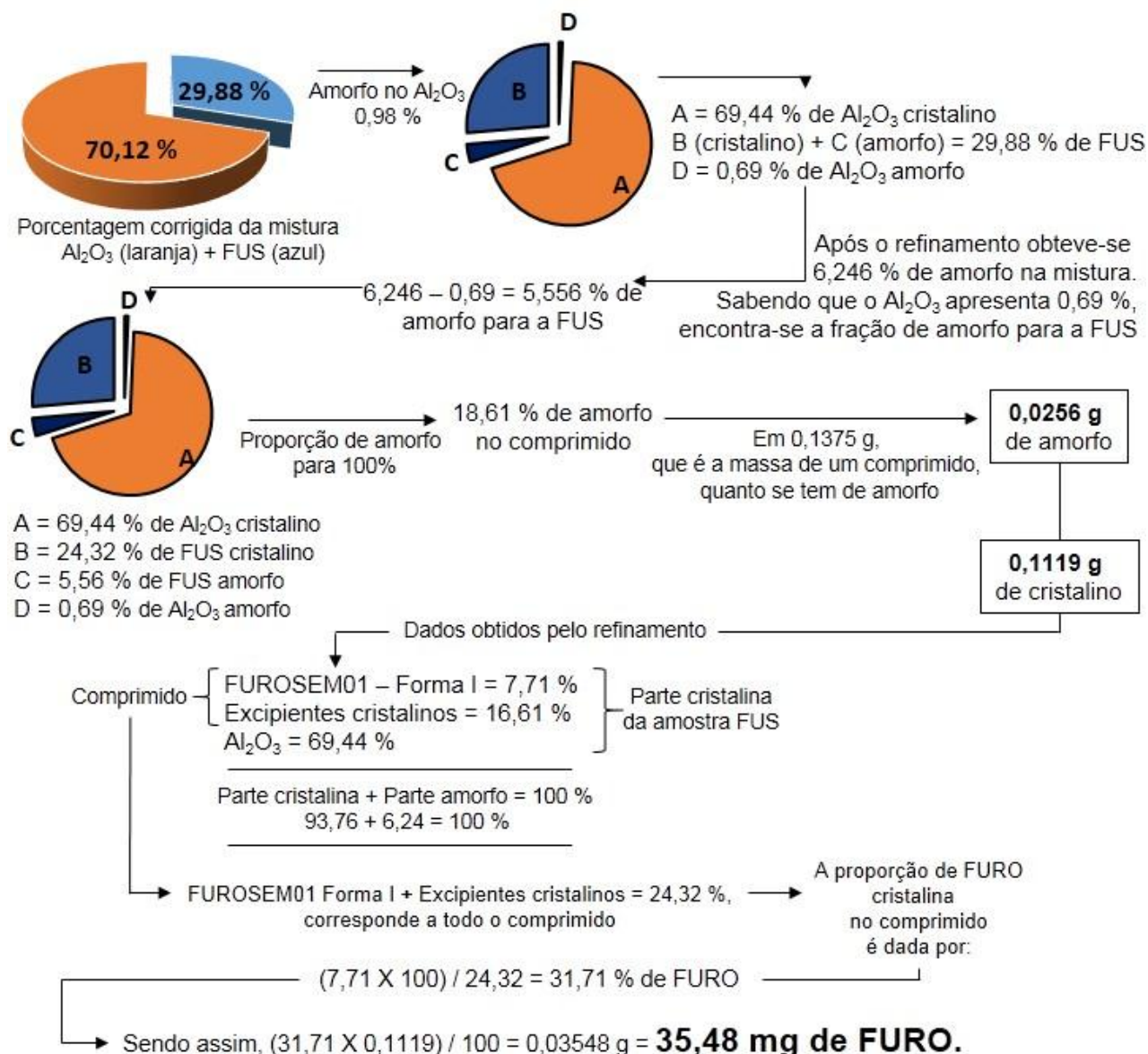
Este estudo pode ser melhor entendido na Figura 62, através de um exemplo dos cálculos para a FUS_70AI.

Tabela 37. Valores referentes as misturas de Al₂O₃ e FUS.

Amostra	Massa de Al ₂ O ₃ (g)	Massa de FUS (g)	Porcentagem de Al ₂ O ₃ corrigida (%)	Porcentagem de FUS corrigida (%)	Porcentagem de amorfo na mistura (%)	Porcentagem de amorfo no comprimido (%)	Massa cristalina de PA na composição de um comprimido (mg)
FUS_30AI	0,0762	0,1761	30,20	69,80	17,82	25,11	36,36
FUS_70AI	0,3204	0,1365	70,12	29,88	6,24	18,61	35,48

Fonte: TITA, D. L.

Figura 62. Esquema de quantificação de amorfo e da massa de FURO que está contida em cada comprimido com base na amostra FUS_70AL.



Fonte: TITA, D. L.

Na média das duas análises, a quantidade de FURO cristalina encontrada na amostra FUS foi de 35,92 mg. Comparando este valor com as 40 mg descrita na embalagem, o obtido é próximo, mas indicando que há uma quantidade de material amorfo.

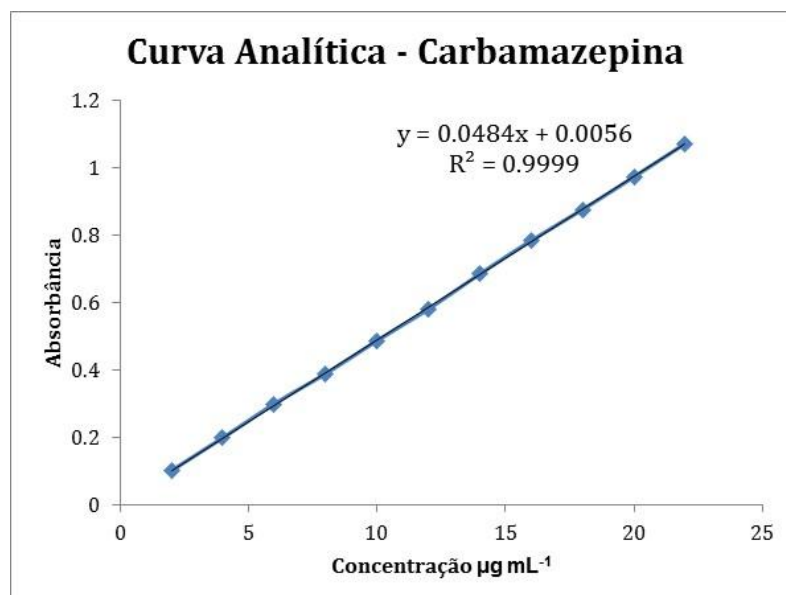
Segundo a Farmacopeia Brasileira²⁸, um comprimido de FURO deve conter no mínimo 90,0 % e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada pelo fabricante. No caso em questão através da técnica de quantificação de princípio ativo cristalino observa-se que a quantidade de material *cristalino* é de 89,8 %, sendo assim, muito próximo ao esperado pela farmacopeia.

No caso em questão será necessário aprimorar alguns detalhes para se obter um resultado mais fidedigno, mas, mesmo assim, já apresenta resultados interessantes, em especial por se tratar de seu emprego em medicamentos, que no caso é uma matriz complexa, que apresenta vários componentes cristalinos e amorfos em sua composição.

Dissolução intrínseca

Na Figura 63 é apresentada a curva analítica da CBZ, além da função da reta e o índice R.

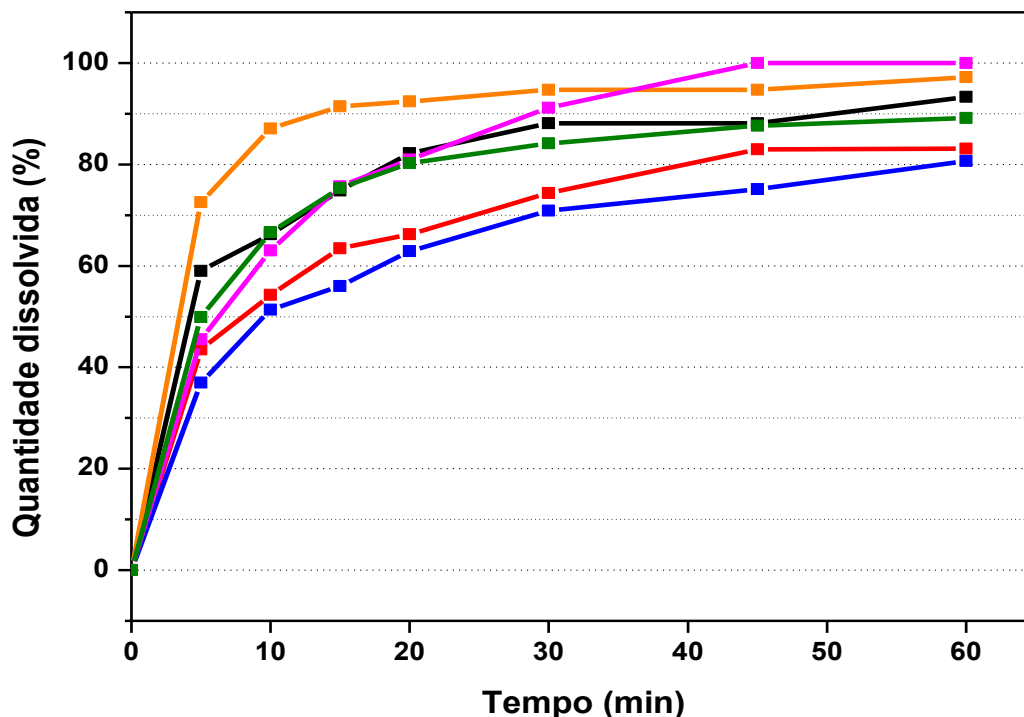
Figura 63. Curva analítica da CBZ.



Fonte: TITA, D. L.

Na Figura 64 observa-se o resultado das dissoluções intrínseca das seguintes amostras: CB200S1 (linha laranja), CB200G1 (linha verde), CB200G2 (linha preta), CB200G3 (linha vermelha), CB200G4 (linha rosa) e CB200R (linha azul)

Figura 64. Curvas de dissolução das CBZ's. CB200R (azul), CB200G3 (vermelho), CB200G1 (verde), CB200G2 (preto), CB200S1 (laranja) e CB200G4 (rosa).



Fonte: TITA, D. L.

O que observa-se é que o medicamento de referência (CB200R – linha azul) apresenta, no tempo de 60 minutos, 80 % de sua quantidade dissolvida. Em contraposição, o medicamento similar (CB200S1 – linha laranja), por volta de 10 minutos decorrentes do início do experimento, já tinha ultrapassado os 80 %. Sendo assim, sua velocidade de dissolução, comparada com o medicamento de referência foi 6 vezes maior.

Segundo a Farmacopeia Brasileira ²⁸, no caso de dissolução de comprimidos de CBZ há um nível de tolerância mínima de 45 % e máxima de 75 % de quantidade dissolvida nos quinze primeiros minutos de experimento, sendo assim, a amostra CB200S1 não poderia ser comercializada.

No caso do medicamento genérico (CB200G4 – linha rosa), observa-se que em 45 minutos de experimento já havia 100 % de material dissolvido. Sendo assim, no final do teste, em 60 minutos, este medicamento tinha dissolvido 20 % a mais que o de referência.

5 CONCLUSÕES

Utilizando o método de Rietveld, através de dados de difração de raios X por pó, foi possível identificar e quantificar as fases cristalinas presentes nos comprimidos de hidroclorotiazida, furosemida, espironolactona, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital

No caso da hidroclorotiazida, furosemida, espironolactona e da carbamazepina foi possível comparar os resultados com os respectivos medicamentos de referência.

A hidroclorotiazida apresentou nas duas amostras analisadas, sendo uma genérica e uma de referência, o polimorfo forma I que é o esperado na literatura e todos os excipientes encontrados estavam de acordo com a bula.

A furosemida apresentou nas duas amostras analisadas, sendo uma similar e uma de referência, o polimorfo forma I que é o esperado na literatura e todos os excipientes encontrados estavam de acordo com a bula.

Na amostra de espironolactona similar de 25 mg (amostra ES25S), foi encontrada a forma hidratada da espironolactona como princípio ativo, diferentemente das outras amostras (uma similar e duas de referência), que apresentaram a forma II, que segundo a literatura, é a forma indicada para a composição deste medicamento.

A carbamazepina apresentou nas nove amostras analisadas, sendo uma similar, seis genéricas e duas de referência, o polimorfo forma III que é o esperado na literatura e todos os excipientes encontrados estavam de acordo com a bula.

Na amostra de fenitoína genérica analisada foi encontrado o polimorfo forma I que é o esperado na literatura e todos os excipientes encontrados estavam de acordo com a bula.

Na amostra de fenobarbital genérico analisado foi encontrado o polimorfo forma II que é o esperado na literatura e todos os excipientes encontrados estava de acordo com a bula.

Para a análise de quantificação da fração cristalina, com o padrão interno, o estudo do padrão Li_2CO_3 , a partir das microscopias e dos ensaios de granulometria, concluiu-se que, devido ao processo de moagem em moinho de alta energia, não era adequado para a análise no caso estudado.

Já com no uso do Al_2O_3 , como padrão interno, foi possível determinar a massa de princípio ativo cristalino presente na composição de um comprimido de furosemida. Sendo assim, no caso da amostra furosemida similar, observa-se que, em média, um comprimido apresenta 35,92 mg de furosemida cristalina e, que segundo a Farmacopeia Brasileira ²⁸, o nível de tolerância do princípio ativo em um comprimido é de 90,0 a 110,0 %, o resultado obtido para a sua fração cristalina (89,9 %) é próximo ao esperado pela farmacopeia.

Quando se compara a curva de dissolução da carbamazepina de referência (CB200R) com os outros medicamentos, observa-se que em alguns casos a diferença é grande como, por exemplo, em relação ao medicamento similar (CB200S1) em que a velocidade de dissolução é 6 vezes maior que o de referência e, o que é mais grave, segundo a Farmacopeia Brasileira ²⁸, este medicamento não deveria ser comercializado, pois em quinze minutos de experimento a sua dissolução foi maior que 90 %. No caso da amostra genérica (CB200G4) nos 60 minutos de experimento, a quantidade de material dissolvido foi 20 % maior em relação ao de referência.

REFERÊNCIAS

- 1 BRASIL. **Constituição (1988)**. Título VIII da ordem social. Capítulo II da seguridade social. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm>. Acesso em: 20 jan. 2014.
- 2 OLIVEIRA, E. A.; LABRA, M. E.; BERMUDEZ, J. A. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. **Caderno de Saúde Pública**, v. 22, n. 11, p. 2379-2389, 2006.
- 3 PORTELA, A. S. et al. Políticas públicas de medicamentos: trajetória e desafios. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 1, p. 9-14, 2010.
- 4 DIAS, C. R. C.; ROMANO-LIEBER, N. S. Processo da implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 22, n. 8, p. 1661-1669, 2006.
- 5 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia brasileira**. 5. ed. Brasília, DF, 2010. v. 1. 523 p.
- 6 BRASIL. Lei 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, dez. 2010. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm>. Acesso em: 20 jan. 2014.
- 7 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 135, de 29 de maio de 2003. Aprova regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, maio 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/2003/135_03rdc.htm>. Acesso em: 20 jan. 2014.
- 8 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medicamentos similares**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/A assunto+de+Interesse/Medicamentos+similares>>. Acesso em: 24 out. 2013.
- 9 BRASIL. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, fev. 1999. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9787.htm> Acesso em: 20 jan. 2014.
- 10 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC - nº 17, de março de 2007. Regulamento técnico para medicamento similar. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, mar. 2007. Disponível em: <<http://www.crfma.org.br/site/arquivos/legislacao/resolucoesinstrucoesnormativasdaanvisa/RDC%2017%202007.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2014.

- 11 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução - RDC nº 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, jun. 2003. Disponível em: <http://www.febrifar.com.br/upload/up_imagem/134.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2014.
- 12 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução - RDC nº 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, jun. 2003. Disponível em: <<http://lawes.com.br/legislacao2/133.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2014.
13. GIACOVAZZO, C. Symmetry in crystals. In: GIACOVAZZO, C. et. al. **Fundamentals of crystallography**. New York: Oxford University Press, 1992. Cap. 1, p. 1-60.
- 14 FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for industry: ANDAs: pharmaceutical solid polymorphism. chemistry, manufacturing, and controls information**. Rockville, 2007. 13 p. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072866.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2014.
15. BRITAIN, H. G. Theory and principles of polymorphic systems. In: BRITAIN, H. G. et. al. **Polymorphism in pharmaceutical solids**. 2nd ed. New York: Informa Healthcare, 1999. v.192, cap. 1, p. 1-24.
- 16 GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v. 248, p. 1-59, 1995.
- 17 MARTINS, R. D. A. A descoberta dos raios X: o primeiro comunicado de Röntgen. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 20, n. 4, p. 373-391, 1988.
- 18 EWALD, P. P. The beginnings. In: _____. **Fifty years of X-ray diffraction**. Utrecht: International Union of Crystallography, 1962. Cap. 2, p. 6-75.
- 19 PECHARSKY, V. K.; ZAVALIJ, P. Y. Properties, sources, and detection of radiation. In: _____. **Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials**. 2nd ed. New York: Springer, 2005. Cap. 6, p. 107-131.
- 20 BRAZILIAN SYNCHROTRON LIGHT LABORATORY. **Accelerator parameters**. Disponível em: <<http://lnls.cnpem.br/accelerators/accelerator-parameters/>>. Acesso em: 13 nov. 2013.
- 21 BRAZILIAN SYNCHROTRON LIGHT LABORATORY. **Sirius: the new 3GeV source**. Disponível em: <<http://lnls.cnpem.br/sirius/>>. Acesso em: 13 nov. 2013.
- 22 YOUNG, R. A. **The Rietveld method**. New York: Oxford University Press, 1995. 312 p.

- 23 PAIVA-SANTOS, C. O. **Aplicações do método de Rietveld e potencialidades do método de Scarlett-Madsen**. 2009. Disponível em: <<http://labcacc3.iq.unesp.br/?p=487>>. Acesso em: 07 jan. 2014.
- 24 TOBY, B. H. R factors in Rietveld analysis: how good is good enough? **Powder Diffraction**, v. 21, n. 1, p. 67-70, 2006.
- 25 DURBIN, R. J.; WATSON, G. J. Testing for serial correlation in least squares regression. **Biometrika**, v. 37, p.409-428, 1950.
- 26 HILL, R. J.; HOWARD, C. J. Quantitative phase-analysis from neutron powder diffraction data using the rietveld method. **Journal of Applied Crystallography**, v. 20, p. 467-474, 1987.
- 27 MADSEN, I. C.; SCARLETT, N. V. Y.; KERN, A. Description and survey of methodologies for the determination of amorphous content via X-ray powder diffraction. **Zeitschrift für Kristallographie Crystalline Materials**, v. 226, p. 944-955, 2011.
- 28 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia brasileira**. 5. ed. Brasília, DF, 2010. v. 2. 808 p.
- 29 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consulta de medicamentos**. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp>. Acesso em: 20 ago. 2012.
- 30 JOHNSTON, A. et al. Crystallization and crystal energy landscape of hydrochlorothiazide. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 4, p. 705-712, 2007.
- 31 KIM, B.; KIM, J. Pharmaceutical studies on the polymorphism of hydrochlorothiazide. **Archives of Pharmacal Research**, v. 7, n. 1, p. 47-52, 1984.
- 32 THOMAS, I. R. et al. WebCSD: the online portal to the cambridge structural database. **Journal of Applied Crystallography**, v. 43, n. 2, p. 362-366, 2010.
- 33 DUPONT, L.; DIDEBERG, O. Structure cristalline de l'hydrochlorothiazide, C₇H₈CIN₃O₄S₂. **Acta Crystallographica Section B**, v. 28, n. 8, p. 2340-2347, 1972.
- 34 FLORENCE, A. et al. Powder study of hydrochlorothiazide form II. **Acta Crystallographica Section E**, v. 61, n. 9, p. 2798-2800, 2005.
- 35 BABU, N. J. et al. Conformational and synthon polymorphism in furosemide (Lasix). **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 4, p. 1979-1989, 2010.
- 36 KARAMI, S. et al. Further errors in polymorph identification: furosemide and finasteride. **Acta Crystallographica Section B**, v. 62, n. 4, p. 689-691, 2006.

- 37 LAMOTTE, J. et al. Structure cristalline et moléculaire de l'acide furfurylamino-2 chloro-4 sulfamoyl-5 benzoïque, la furosemide (C₁₂H₁₁CIN₂O₅S). **Acta Crystallographica Section B**, v. 34, n. 5, p. 1657-1661, 1978.
- 38 TAKATA, N. et al. A Spironolactone - saccharin 1:1 cocrystal hemihydrate. **Crystal Growth & Design**, v. 10, p. 2116-2122, 2010.
- 39 ESPEAU, P. et al. Thermal behavior of orthorhombic polymorphs I and II of spironolactone. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 90, n. 2, p. 341-342, 2007.
- 40 DIDEBERG, O.; DUPONT, L. La structure cristalline et moléculaire de la spironolactone (7 α -Acétylthio-3-oxo-17 α -4-pregnè-21,17 β Carbolactone). **Acta Crystallographica Section B**, v. 28, p. 3014-3022, 1972.
- 41 AGAFONOV, V.; LEGENDRE, B.; RODIER, N. A new crystalline modification of spironolactone. **Acta Crystallographica Section C**, v. 45, p. 1661-1663, 1989.
- 42 GHITA, O. R. et al. A study into first and second order thermal transitions of materials using spectral-DSC. **Journal of Materials Science**, v. 43, n. 14, p. 4988-4995, 2008.
- 43 PARK, K.; EVANS, J. M. B.; MYERSON, A. S. Determination of solubility of polymorphs using differential scanning calorimetry. **Crystal Growth & Design**, v. 3, n. 6, p. 991-995, 2003.
- 44 REBOUL, J. P. et al. 5H-Dibenz[b,f]azepinecarboxamide-5 (carbamazepine). **Acta Crystallographica Section B**, v. 37, n. 10, p. 1844-1848, 1981.
- 45 LISGARTEN, J. N.; PALMER, R. A.; SALDANHA, J. W. Crystal and molecular-structure of 5-carbamyl-5h-dibenzo[B, F] azepine. **Journal of Crystallographic and Spectroscopic Research**, v. 19, n. 4, p. 641-649, 1989.
- 46 MARIETTE, M. J. L. et al. Physicochemical properties and x-ray structural studies of the trigonal polymorph of carbamazepine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 76, n. 9, p. 744-752, 1987.
- 47 GRZESIAK, A. L. et al. Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, n. 11, p. 2260-2271, 2003.
- 48 LANG, M.; KAMPF, J. W.; MATZGER, A. J. Form IV of carbamazepine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, n. 4, p. 1186-1190, 2002.
- 49 FERNANDES, P. et al. Solving molecular crystal structures from X-ray powder diffraction data: the challenges posed by gamma-carbamazepine and chlorothiazide <I>N</I>, <I>N</I>, -dimethylformamide (1/2) solvate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 5, p. 1192-1202, 2007.

- 50 ARLIN, J. B. et al. A strategy for producing predicted polymorphs: catemeric carbamazepine form V. **Chemical Communications**, v. 47, n. 25, p. 7074-7076, 2011.
- 51 NOKHODCHI, A.; BOLOURTCHIAN, N.; DINARVAND, R. Crystal modification of phenytoin using different solvents and crystallization conditions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 250, n. 1, p. 85-97, 2003.
- 52 CAMERMAN, A.; CAMERMAN, N. The stereochemical basis of anticonvulsant drug action: the crystal and molecular structure of diphenylhydantoin, a noncentrosymmetric structure solved by centric symbolic addition. **Acta Crystallographica Section B**, v. 27, n. 11, p. 2205-2211, 1971.
- 53 PLATTEAU, C. et al. Structure determination of forms I and II of phenobarbital from X-ray powder diffraction. **Acta Crystallographica Section B**, v. 61, n. 1, p. 80-88, 2005.
- 54 MESLEY, R. J. et al. The polymorphism of phenobarbitone. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 20, n. 5, p. 329-340, 1968.
- 55 WILLIAMS, P. Polymorphism of phenobarbitone: the crystal structure of 5-ethyl-5-phenylbarbituric acid monohydrate. **Acta Crystallographica Section B**, v. 29, n. 8, p. 1572-1579, 1973.
- 56 ZENCIRCI, N. et al. Structural features, phase relationships and transformation behavior of the polymorphs I–VI of phenobarbital. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 1, p. 302-313, 2010.
- 57 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução: RDC nº 99, de 30 de dezembro de 2008: Dispõe sobre controle de importações e exportações de substâncias e medicamentos sob regime especial, **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, dez. 2008. Disponível em: <http://www.abdir.com.br/legislacao/legislacao_abdir_5_1_09_6.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2014.
- 58 ALLEN, F. The cambridge structural database: a quarter of a million crystal structures and rising. **Acta Crystallographica Section B**, v. 58, n. 3, p. 380-388, 2002.
- 59 COELHO, A. **Topas academic**: software. Version 5. Brisbane, 2007. 1 CD-ROM.
- 60 CHEBYSHEV, P. L. Théorie des mécanismes connus sous le nom de parallélogrammes. **Mémoires des Savants Étrangers Présentés à l'Académie de Saint-Pétersbourg**, v. 7, p. 539-586, 1854.
- 61 BALZAR, D. X-ray-diffraction line broadening - modeling and applications to high-Tc superconductors. **Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology**, v. 98, n. 3, p. 321-353, 1993.

62 ANTONIO, S. G. **Aplicação de difração de raios X por policristais e do método de Rietveld de refinamento de estruturas cristalinas no estudo de polimorfos cristalinos de fármacos**. 2010. 156 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2010.

63 BRINDLEY, G. W. XLV. The effect of grain or particle size on x-ray reflections from mixed powders and alloys, considered in relation to the quantitative determination of crystalline substances by x-ray methods. **Philosophical Magazine**, v. 36, n. 256, p. 347-369, 1945.