

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

Método para controle da qualidade de medicamentos  
sólidos por difração de raios X

SIMONE TOLEDO BONEMER DE SALVI

Tese de Doutorado  
2015



Instituto de Química

SIMONE TOLEDO BONEMER DE SALVI

Método para controle da qualidade de medicamentos  
sólidos por difração de raios X

Tese apresentada ao Instituto de Química,  
Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos  
para obtenção do título de Doutora em Química

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

Araraquara  
2015

FICHA CATALOGRÁFICA

S184m Salvi, Simone Toledo Bonemer de  
Método para controle da qualidade de medicamentos  
sólidos por difração de raios X / Simone Toledo Bonemer de  
Salvi – Araraquara : [s.n], 2015  
165 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista,  
Instituto de Química

Orientador: Carlos de Oliveira Paiva Santos

Coorientador: Selma Gutierrez Antonio

1. Raios X. 2. Cristalografia. 3. Método de Rietveld.  
4. Polimorfismo (Cristalografia). 5. Fármacos. I. Título.

## Dados Curriculares

### I. Dados pessoais

**Nome:** Simone Toledo Bonemer De Salvi

**Endereço profissional:** Rua Prof. Francisco Degni, n. 50, Quitandinha, Araraquara-SP.

### II. Formação acadêmica

**(2005-2008)** – Graduação em Bacharelado em Química Tecnológica  
Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos.

**(2009-2011)** – Mestrado em Química.

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Araraquara, Brasil.

Título: Polimorfismo em medicamentos similares e genéricos.

Orientador: Carlos de Oliveira Paiva Santos

Bolsista da: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

### III. Atuação profissional

**(2008). Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos – UNIFEB**

Vínculo: estágio voluntário junto ao Cursinho UNIFEB.

**(2008). Viralcool Açúcar e Álcool Ltda - VIRALCOOL**

Vínculo: estágio junto ao laboratório de análises físico-químicas, dedicação exclusiva.

**(2008). Sucocítrico Cutrale Ltda – unidade de Colina – SP – CUTRALE**

Vínculo: estágio junto ao laboratório de análises físico-químicas, dedicação exclusiva.

**(2012) Bolsista didático – Univ. Estadual Paulista – UNESP – Araraquara, Brasil**

Vínculo: bolsista didático. Disciplina: Introdução à Cristalografia.

### IV. Produções técnicas

**(2010)** Atuou como monitora no curso Cristalografia Básica e Método de Rietveld, ministrado por Carlos de O. Paiva Santos, Fábio F. Ferreira, Flávio M. S. Carvalho e Selma G. Antonio.

### V. Publicações

SALVI, S. T. B.; ANTONIO, S. G; PAIVA-SANTOS, C. O. Atenolol characterization in solid formulations available in Brazilian Market. **Powder Diffraction**. v.28, p.S448-S457, 2013.

DE SALVI, SIMONE T. B., TITA, DIEGO LUIZ, PAIVA-SANTOS, CARLOS DE O., ANTONIO, SELMA G. Characterization of hydrochlorothiazide in solid formulations. **Powder Diffraction**. v.30, p.S127 - S130, 2015.

De SALVI, S. T. B. et al. Rietveld Method in the Analysis of Polymorphism in Mebendazole Tablets Acquired in Brazil's Drugstores. **Journal of Brazilian Chemical Society**. v. 26, n. 9, p. 1760-1768, 2015.

## **VI. Participação em eventos**

Participação em eventos (congresso): 8

Participação em eventos (seminário): 2

Participação em eventos (simpósio): 1

Participação em eventos (outra): 13

## **VII. Formação complementar**

**(2003 – 2003)** Curso de curta duração em Curso de AutoCad R.2000 Básico. ESC Computação Gráfica, ESC, Brasil

**(2006 – 2006)** Extensão universitária em Química Medicinal. Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretas, UNIFEB, Brasil

**(2007 – 2007)** Extensão universitária em Tecnologia em Biodiesel. Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretas, UNIFEB, Brasil

**(2008 – 2008)** Curso de curta duração em Formulação de Cosméticos. Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretas, UNIFEB, Brasil

**(2009 – 2009)** Curso de curta duração em Ab-initio structure determination by powder diffraction. Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, Brasil

**(2009 – 2009)** Curso de curta duração em Química farmacêutica: pesquisa e desenvolvimento. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Sao Paulo, Brasil

**(2010 – 2010)** Curso de curta duração em Espectroscopia de fotoelétrons por raios X (XPS ou. Sociedade Brasileira de Química, SBQ, Sao Paulo, Brasil

**(2010 – 2010)** Extensão universitária em International School on Fundamental Crystallography. Universidade de La Republica, UDELAR, Uruguai

**(2010 – 2010)** Curso de curta duração em Forças Armadas. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Sao Paulo, Brasil

**(2013 – 2013)** Crystallization and Single Crystal Applications. Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Florianopolis, Brasil

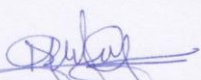
**(2013 – 2013)** Powder X-Ray Diffraction Applications. Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Florianopolis, Brasil

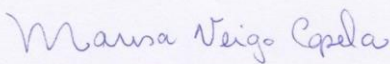
SIMONE TOLEDO BONEMER DE SALVI

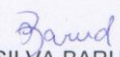
Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Química.

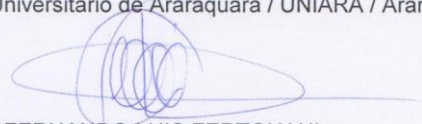
Araraquara, 24 de setembro de 2015.

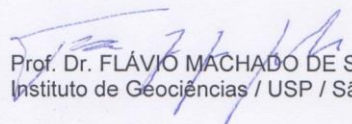
BANCA EXAMINADORA

  
Dr<sup>a</sup>. SELMA GUTIERREZ ANTONIO (Co-orientadora)  
Instituto de Química / UNESP / Araraquara – SP

  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. MARISA VEIGA CAPELA  
Instituto de Química / UNESP / Araraquara - SP

  
Dr. HERNANE DA SILVA BARUD  
Centro Universitário de Araraquara / UNIARA / Araraquara – SP

  
Prof. Dr. FERNANDO LUIS FERTONANI  
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas / UNESP / São José do Rio Preto - SP

  
Prof. Dr. FLÁVIO MACHADO DE SOUZA CARVALHO  
Instituto de Geociências / USP / São Paulo – SP

*Dedico*

*A todos que tornaram este trabalho possível;*

*Aos meus pais Paulo Henrique e Carmen Silvia;*

*À minha irmã e seu marido Neto, ao meu irmão Fábio e minha cunhada Silma; ao meu  
irmão Eduardo; minha priminha Bárbara;*

*Às minhas avós Celeste, Alice, Joana e avô Iraci;*

*Aos meus sogros José e Nilva, minha cunhada Manu e minha sobrinha Bruninha;*

*Ao meu marido Anderson e a nossa filhinha, Maria Alice, que está a caminho.*

## *Agradeco*

*Ao meu orientador Carlos e co-orientadora Selma, pela oportunidade, pelos conhecimentos transmitidos, pelo apoio e amizade, e pela paciência nestes quase oito anos em que estou no laboratório;*

*À Neide (UNESP) por todo o auxílio no preparo e na obtenção dos dados de difração de raios X, e pela amizade;*

*À Michele (USP) e Ana Carolina (UNESP), pelo auxílio na obtenção dos perfis de dissolução dos comprimidos;*

*Ao Flávio (USP) e Fábio (UFABC) pelo auxílio na obtenção dos dados de difração de raios X;*

*À minha irmã e amiga Denise (UNESP) por todo apoio e auxílio na obtenção dos dados de análise térmica;*

*Aos amigos do laboratório, que ainda não foram citados, Diego, Ederson, Vinícius, Carmen, Tião, Ricardo, Manoel;*

*Ao meu marido Anderson e aos nossos familiares;*

*Aos funcionários do Instituto de Química;*

*À CAPES pela bolsa concedida.*



*“Que a sua vida seja longa e sadia. ”*  
*(Frase do biscoitinho da sorte do Jin-jin)*

## RESUMO

A técnica de difração de raios X por policristais (DRXP) é excelente para obter informações sobre o estado sólido cristalino em insumos farmacêuticos ativos (princípios ativos) e inativos (excipientes). Tendo em vista que estes insumos podem apresentar o fenômeno do polimorfismo, esta técnica é eficiente para a diferenciação entre as diferentes formas polimórficas. Além do problema de polimorfismo, também podem ocorrer mudanças na cristalinidade, dimensões e forma dos cristalitos (características físicas), as quais devem ser mantidas com as mesmas características das que foram usadas durante o desenvolvimento e registro do medicamento, pois esses fatores podem alterar a biodisponibilidade do fármaco. Para a análise adequada destes insumos sólidos, alguns métodos fazendo uso dos dados de DRXP são recomendados: o método de Rietveld (MR), método de Le Bail (MLB), método de Pawley (MP) e o método de PONKCS (*Partial Or No Known Crystal Structure*) que é baseado no MR. O MR pode ser adequadamente aplicado na caracterização e quantificação das formas cristalinas presentes em materiais policristalinos, embora ele seja limitado aos casos onde a estrutura cristalina seja conhecida. Porém, para muitos insumos a literatura ainda dispõe de pouca informação cristalográfica e para os casos em que a estrutura cristalina não seja conhecida ou seja parcialmente conhecida, o método PONKCS pode ser aplicado, conforme mostrado no caso do excipiente lactose monoidratada presente no anti-hipertensivo hidroclorotiazida, tendo sido encontrado de 70,0% lactose e 29,9% de hidroclorotiazida e do estearato de magnésio, presente em 1,4% em massa no comprimido de atenolol. Os métodos de Le Bail e de Pawley são utilizados para a decomposição do padrão e para identificação dos picos em fases com estruturas parcialmente conhecidas, porém não podem ser utilizados para a quantificação destas. O MLB ou MP foram usados na decomposição do padrão dos casos em que PONKCS foi aplicado, e em testes com o atenolol. O presente trabalho se propôs a identificar e caracterizar excipientes e fármacos (anti-hipertensivos), pelos métodos de Rietveld, Le Bail, Pawley e de PONKCS, dependendo do caso, em comprimidos de anti-hipertensivos de atenolol, cloridrato de clonidina, maleato de enalapril, captopril, metildopa e espironolactona. Diferentes lotes de mesmos fabricantes foram analisados, como uma forma de averiguar a qualidade em relação aos insumos farmacêuticos sólidos, verificando polimorfismo dos insumos e tamanho médio de cristalito, quando possível. Observou-se que alguns lotes de um mesmo fabricante apresentaram discrepâncias, indicando alteração nas características físicas ou do API ou de algum excipiente. O anti-hipertensivo que mais apresentou variações entre lotes de um mesmo fabricante foi o de espironolactona.

**Palavras-chave:** Difração de raios X. Método de Rietveld. Cristalografia. Polimorfismo. Fármacos.

## ABSTRACT

The x-ray powder diffraction (XPPD) is an excellent technique to obtain information about the crystal solid state on active pharmaceutical ingredients (active ingredient) and inactive (excipients). Knowing that these ingredients can exhibit the phenomenon of polymorphism, this technique is efficient to differentiate among polymorphic forms. Beyond the problem of polymorphism, also, can occur changes in the crystallinity, dimensions and crystallites forms (physical characteristics), that must be maintained as the same characteristics that were used during the development and registration of medicament, because this factors can affect the farmaco bioavailability. To adequate analysis of these solids ingredients, some methods using DRXP data are recommended: Rietveld method (RM), Le Bail method (MLB), Pawley Method (PM) and the PONKCS method (Partial Or No Known Crystal Structure) which is based on RM. The RM can be adequately applied on characterization and quantification of crystal forms in polycrystalline materials, although the crystalline structure is necessary in this method. However, for many of these ingredients, there are few crystallographic information about, and for the cases that the crystal structure are unknown or partially known, the PONKCS method can be applied. As showed in the case of the excipient  $\alpha$ -lactose monohydrate, present in the antihypertensive hydrochlorothiazide, and quantified 70.03wt% of lactose and 29.97wt% of hydrochlorothiazide, and in the case of the magnesium stearate, quantified in 1.4wt% on atenolol tablet. The PONKCS and Le Bail methods are used for profile fitting, and for identification of peaks in partially known crystal phases, but not used for quantification. The LBM and PM were used for profile fitting in the cases that the PONKCS method were applied, and in atenolol tests. The present work aimed identify and characterize excipients and pharmacos (antihypertensive), by RM, LBM, PM and PONKCS method, depending of the case, in antihypertensive medicaments of atenolol, clonidine hydrochloride, enalapril maleate, captopril, methyldopa and spironolactone. Different batches of the same fabricants were analyzed, in order to verify the control of pharmaceutical industry producer. There were verified solid pharmaceutical ingredients in relation on polymorphism, crystallites medium size, when possible. There were observed some discrepancies in some batches of the same manufacturer, indicating changes in the physical characteristic of API or any excipient. The antihypertensive that more present variations among batches of the same fabricant was the spironolactone.

**Keywords:** X-ray powder diffraction. Rietveld Method. Crystallography. Polymorphism. Pharmaceuticals.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Dióxido de silício, SiO <sub>2</sub> , em um exemplo de sólido cristalino (a) e sólido amorfo (b).....	21
Figura 2 – (a) Molécula lactose mostrada em estrutura molecular planar e nos arranjos cristalinos: (b) $\alpha$ -lactose, (c) $\alpha$ -lactose monoidratada e (d) $\beta$ -lactose.....	22
Figura 3 - Representação esquemática da interconversão entre as formas do estearato de magnésio.....	24
Figura 4 - Estrutura molecular plana do D-manitol.....	27
Figura 5 – Estrutura molecular do (a) estearato de magnésio, (b) palmitato e (c) oleato. ....	30
Figura 6 - Comparação de simulações de estearato de magnésio de diversos autores...	31
Figura 7 – Estrutura molecular da espirolactona, (a) plana e (b) tridimensional. ....	35
Figura 8. Estrutura molecular da hidroclorotiazida, (a) plana e (b) tridimensional. ....	36
Figura 9. Empacotamento das moléculas de hidroclorotiazida nas estruturas cristalinas polimórficas. Forma (a) I e (b) II.....	37
Figura 10 - Estrutura molecular do atenolol. Plana (a) e tridimensional (b).....	38
Figura 11 - Formula estrutural da clonidina. Plana (a) e tridimensional (b). ....	38
Figura 12 - Fórmula estrutural do maleato de enalapril. (a) plana e (b) tridimensional. ....	39
Figura 13 - Fórmula estrutural da metildopa. (a) plana e (b) tridimensional. ....	40
Figura 14 – Derivação da lei de Bragg. ....	43
Figura 15 – (a) Simulação de um difratograma da $\alpha$ -lactose-monoidratada (b) com os planos cristalográficos (hkl) que estão contribuindo para as intensidades observadas. .	44
Figura 16 - Padrão de difração dos excipientes amorfos. (a) amido, (b) celulose microcristalina, (c) dióxido de silício coloidal e (d) povidona (30). ....	59
Figura 17 - Padrão de difração do excipiente amidoglicolato de sódio.....	60
Figura 18 - Difratogramas experimentais das amostras de estearato de magnésio am-02, am-04, am-05, am-09, am-10, am-11, am-12, am-15 e am-vegetal. ....	62
Figura 19 - (a). Ampliações das regiões de $2\theta=2$ até $10,5^\circ$ (b) e $2\theta=17,5$ até $25,5^\circ$ . ....	63
Figura 20 - Composição do padrão da am-05 de estearato de magnésio com os picos da forma triidratada descritos por Sharpe.....	65
Figura 21 - Padrão de difração dos excipientes de PEG. (a) Lote recebido com o nome macrogol (6000). (b) Lote recebido com o nome Polietilenoglicol (6000).....	65
Figura 22 - Composição do padrão da amostra de polietilenoglicol. ....	66
Figura 23 - Gráfico de Rietveld do excipiente fosfato de cálcio dibásico diidratado. ...	67
Figura 24 - Gráfico de Rietveld da nova medida do excipiente fosfato de cálcio dibásico diidratado.....	68
Figura 25 - Curvas TG e DTG da amostra de fosfato de cálcio dibásico anidro.....	69
Figura 26 - DSC da amostra de fosfato de cálcio dibásico anidro. ....	69
Figura 27 - Gráfico de Rietveld do excipiente $\alpha$ -lactose monoidratada.....	70
Figura 28 - Gráfico de Rietveld do excipiente laurilssulfato de sódio. ....	71
Figura 29 - Gráfico de Rietveld do excipiente $\beta$ -D-manitol.....	71
Figura 30 - Gráfico de Rietveld do excipiente sacarose.....	72
Figura 31 - Gráfico de Rietveld do excipiente talco.....	73
Figura 32 - Gráficos de Rietveld, de Le Bail e de Pawley para a matéria-prima de atenolol. ....	75
Figura 33 - Gráfico de Rietveld da mistura de matéria-prima de atenolol + corundum, para determinação de material amorfo. ....	77
Figura 34 - Gráfico de Rietveld obtido para as amostras (a) T1 e (b) T2+ corundum. Nos dois lotes o excipiente cristalino carbonato de magnésio hidratado foi identificado e o	

pico ajustado individualmente em $2\theta \sim 5,4^\circ$ foi atribuído ao excipiente estearato de magnésio.....	81
Figura 35 - Gráfico de Rietveld das amostras (a) TA1, na qual foram identificados os excipientes carbonato de magnésio hidratado, talco, lactose monoidratada e laurilssulfato de sódio. (b) Gráfico de Rietveld da amostra TA2+corundum, onde foram identificados os excipientes carbonato de magnésio hidratado, talco e $\alpha$ -lactose monoidratada. O pico em $2\theta=5,37^\circ$ foi atribuído ao estearato de magnésio e ajustado individualmente no primeiro lote. ....	83
Figura 36 - Gráficos de Rietveld das amostras (a) TD1, (b) TD2+corundum e (c) TD3+corundum. O excipiente cristalino carbonato de magnésio hidratado foi identificado nas amostras.....	85
Figura 37 - Gráficos de Rietveld obtidos para as amostras (a) TE1 e (b) TE2+corundum. O excipiente carbonato de magnésio hidratado está presente e o pico ajustado individualmente em $2\theta \sim 5,4^\circ$ foi atribuído ao excipiente estearato de magnésio. ....	87
Figura 38 - Gráfico de Rietveld da amostra (a) TF1 e (b) Gráfico de Rietveld da amostra TF2+Corundum. ....	88
Figura 39 - Gráfico de Rietveld da amostra (a) TG1 e (b) TG2+Corundum. ....	89
Figura 40 - Gráfico de Rietveld das amostras (a) C1 e (b) C2+corundum.....	92
Figura 41 - Gráficos de Rietveld dos comprimidos de maleato de enalapril. (a) de 5 mg (M1) e (b) de 20 mg (M2). ....	94
Figura 42 - Gráfico de Rietveld dos comprimidos de metildopa, amostras (a) Me1 e (b) Me2.....	96
Figura 43 - Gráficos de Rietveld das amostras (a) H1 e (b) H2+corundum.....	99
Figura 44 - Gráficos de Rietveld das amostras (a) HA1 de hidroclorotiazida e (b) HA2+corundum.....	100
Figura 45 - Gráficos de Rietveld das amostras (a) HK1, (b) HK2+corundum e (c) HK3+corundum.....	102
Figura 46 - Gráficos de Rietveld das amostras (a) HF1+corundum e (b) HF2+corundum. ....	103
Figura 47 - Gráficos de Rietveld das amostras HC1 de hidroclorotiazida e (b) HC2+corundum. ....	105
Figura 48 - Gráfico de Rietveld da amostra (a) E1, (b) E2 e (c) E3 + corundum. ....	108
Figura 49 - Gráficos de Rietveld das amostras (a) EA1 e (b) EA2+corundum.....	109
Figura 50 - Gráficos de Rietveld das amostras (a) EB1e (b) EB2+corundum. ....	111
Figura 51 - Gráficos de Rietveld das amostras (a) EB3, (b) EB4 e (c) EB5+corundum. ....	112
Figura 52 - Gráfico de Rietveld da mistura lactose + Corundum, do qual se obteve a quantificação entre todas as fases presentes na mistura. Na ampliação está destacada a fase de $\beta$ -lactose que está presente na matéria-prima de $\alpha$ -lactose monoidratada e a região cujo ajuste não ficou adequado.....	115
Figura 53 - Gráfico de PONKCS - obtenção constante ZM.....	116
Figura 54 - Gráfico do refinamento usando a constante de calibração ZM.....	116
Figura 55 - Gráfico de PONKCS para a amostra Estearato Mg + Corundum, de onde se obteve a constante ZMV para a fase do estearato de magnésio. As linhas verticais azuis indicam as posições dos picos de Bragg do excipiente estearato de Mg. As pequenas linhas verticais na parte de baixo da figura representam as posições dos picos de Bragg da corundum. ....	118
Figura 56 - Gráfico do refinamento da mistura Comprimido atenolol + corundum. A seta vermelha mostra o único pico observado do estearato de magnésio em $2\theta=5,34^\circ$ . O que	

falta para 100% na soma da porcentagem de fases na figura, representa a quantidade de material cristalino referente ao estearato de Mg.....	119
Figura 57 - Curvas de dissolução para as amostras de espironolactona.....	120
Figura 58 – Curvas de dissolução para amostras H1, HA1 e HC1 de hidroclorotiazida. .....	121
Figura 59 – Curvas de dissolução para amostras de atenolol.....	122
Figura 60 - Amostra am-02 de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.....	124
Figura 61 - Amostra am-04 de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.....	125
Figura 62 - Amostra am-05 de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.....	126
Figura 63 - Amostra am-09 de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.....	126
Figura 64 - Amostra am-10 de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.....	127
Figura 65 - Amostra am-11 de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.....	127
Figura 66 - Amostra am-12 de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.....	128
Figura 67 – Amostra am-vegetal de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG..	128

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Diferentes propriedades que podem ser encontradas para os diferentes polimorfos.....	23
Tabela 2 - Excipientes, funções e definições.....	26
Tabela 3 - Formas polimórficas do manitol que tem registro nas fichas PDF e no banco de dados CSD, grupo espacial (G.E.) e referência.....	28
Tabela 4 - Excipientes sólidos mais utilizados em formulações de medicamentos.....	29
Tabela 5 - Relação de alguns medicamentos com ação anti-hipertensiva com a classe terapêutica à qual pertence e as formas cristalinas relacionadas a cada princípio ativo.	32
Tabela 6 - Parâmetros de cela unitária das formas I, II e hidratada da espironolactona. As três estruturas têm mesmo grupo espacial $P2_12_12_1$ .....	34
Tabela 7 – Grupo espacial (G.E.), parâmetros de cela unitária e código CSD das Formas anidras I e II, e dos oito pseudo-polimorfos da hidroclorotiazida.....	36
Tabela 8 – Grupo espacial (G.E.) e parâmetros de cela unitária das Formas (R,S) e (S)-atenolol.....	38
Tabela 9 – Grupo espacial (G.E.), parâmetros de cela unitária, densidade e código CSD para as Formas I e II do maleato de enalapril.....	39
Tabela 10 - Classes do Sistema de Classificação Biofarmacêutica para alguns fármacos anti-hipertensivos.....	41
Tabela 11 - Medicamento anti-hipertensivos analisados, fabricante, apresentação e código da amostra.....	51
Tabela 12 - Excipientes dos comprimidos de espironolactona, hidroclorotiazida e cloridrato de clonidina.....	52
Tabela 13 - Excipientes dos comprimidos de atenolol, maleato de enalapril e metildopa.....	53
Tabela 14 - Configurações utilizadas na obtenção dos dados.....	55
Tabela 15 - Excipientes analisados.....	58
Tabela 16 - Dados de posições $2\theta$ X intensidades relativas para as nove amostras de estearato de magnésio cujos difratogramas estão apresentados na Figura 17.....	64
Tabela 17 - Índices obtidos para os refinamentos dos excipientes.....	67
Tabela 18 - Tamanho de cristalito (nm) dos excipientes (exceto a sacarose que apresentou distribuição bi ou polimodal) nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0k0) e (00l).....	73
Tabela 19 - Índices dos refinamentos da matéria-prima de atenolol.....	76
Tabela 20 - proporções em massa da mistura entre matéria-prima de atenolol e Corundum.....	76
Tabela 21 - Informações cristalográficas dos excipientes utilizados nos refinamentos.....	77
Tabela 22 - As informações cristalográficas dos princípios ativos que foram utilizados nos refinamentos.....	78
Tabela 23 - Massas e proporções das misturas entre comprimidos de atenolol e padrão corundum.....	78
Tabela 24 - Índices obtidos para os refinamentos dos comprimidos de atenolol.....	79
Tabela 25 - Médias dos valores obtidos para os refinamentos das amostras dos comprimidos de atenolol + corundum.....	79
Tabela 26 - Tamanho de cristalito (nm) do atenolol nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0K0) e (00l).....	90
Tabela 27 - Índices obtidos para os refinamentos dos comprimidos de maleato de enalapril (M1 e M2).....	95

Tabela 28 - Índices dos refinamentos obtidos para os comprimidos de metildopa (amostras Me1 e Me2).....	96
Tabela 29 - Tamanho de cristalito (nm) da metildopa nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0K0) e (00l).....	96
Tabela 30 - Massas e proporções das misturas entre os comprimidos de hidroclorotiazida e corundum. ....	97
Tabela 31 - Índices dos refinamentos para os comprimidos de hidroclorotiazida. ....	97
Tabela 32 - Índices dos refinamentos para os comprimidos de hidroclorotiazida misturados com corundum. ....	98
Tabela 33 - Tamanho de cristalito (nm) da hidroclorotiazida nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0K0) e (00l).....	105
Tabela 34 - Massas e proporções das misturas entre os comprimidos de espironolactona e o padrão corundum. ....	106
Tabela 35 - Índices dos refinamentos para os comprimidos de espironolactona. ....	106
Tabela 36 - Índices dos refinamentos dos comprimidos de espironolactona em mistura com corundum. ....	106
Tabela 37 - Tamanho de cristalito (nm) dos princípios ativos nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0K0) e (00l).....	113
Tabela 38 - Massas das proporções medidas para as misturas. ....	114
Tabela 39. Massas das proporções medidas para as misturas. ....	117
Tabela 40. Porcentagem em massa do princípio ativo atenolol e excipientes cristalinos e amorfo.....	119
Tabela 41 - Relação das Formas polimórficas encontradas nos comprimidos E1, EA1, EB1 e EB3 de espironolactona e tamanhos de cristalito. ....	121
Tabela 42 - Relação dos tamanhos de cristalito encontrado para os comprimidos H1, HA1 e HC1 de hidroclorotiazida.....	122
Tabela 43 - Relação dos tamanhos de cristalito encontrado para os comprimidos de atenolol. ....	123
Tabela 44 – Perdas de água das amostras am-02, am-04, am-05, am-09, am-10, am-11, am-12 e am-vegetal de estearato de magnésio. ....	129



## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

$2\theta_0$	deslocamento da amostra
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
$\alpha$	alfa
$\beta$	beta
$a_{h\phi i}$	parâmetro relacionado à assimetria do pico
CE	eletroforese capilar
CIFs	<i>Crystallographic Information Framework</i>
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
$\chi^2$	<i>goodness of fit</i>
$\Delta$	delta
$d$	distância interplanar
DKP	dicetopiperazina
DRXP	Difração de raios X por policristais
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
DTG	Termogravimetria derivada
EPC	estrutura parcialmente desconhecida
$\gamma$	gama
$F_{h\phi}$	parâmetro relacionado ao fator de estrutura
GE	Grupo Espacial
$G_{h\phi}$	parâmetro relacionado ao perfil do pico
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
ICSD	<i>inorganic crystal structure database</i>
$J_{h\phi}$	parâmetro relacionado à multiplicidade das reflexões $h$
$\kappa$	kapa
$\lambda$	lambda (comprimento de onda)
$Lp_{h\phi}$	parâmetro relacionado ao fator de Lorentz e polarização
$M$	massa da cela unitária
$m$	massa da amostra
MLB	Método de Le Bail
MP	Método de Pawley
MR	Método de Rietveld
$N$	número de fases sendo refinadas
PA	princípio ativo
$P_{h\phi}$	parâmetro relacionado à orientação preferencial
PONCKS	<i>Partial or no known Crystal structure</i>
$R_{exp}$	valor estatisticamente esperado para o refinamento
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
$R_{wp}$	R ponderado
$S$	fator de escala
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
$t$	função da temperatura (em análise térmica)
TG	Termogravimetria
$\theta$	ângulo de Bragg, ângulo de incidência
$V$	Volume da cela unitária
$W$	parâmetro relacionado à rugosidade superficial da amostra
$W$	é a porcentagem em massa

$w_i$	fator de ponderação
$y_{bi}$	parâmetro relacionado a contribuição do background
$y_{ic}$	intensidade calculada no ponto $i$
$y_{io}$	intensidade observada no ponto $i$
$Z$	número de fórmulas unitárias por cela unitária
$ZMV$	constante de calibração

## SUMÁRIO

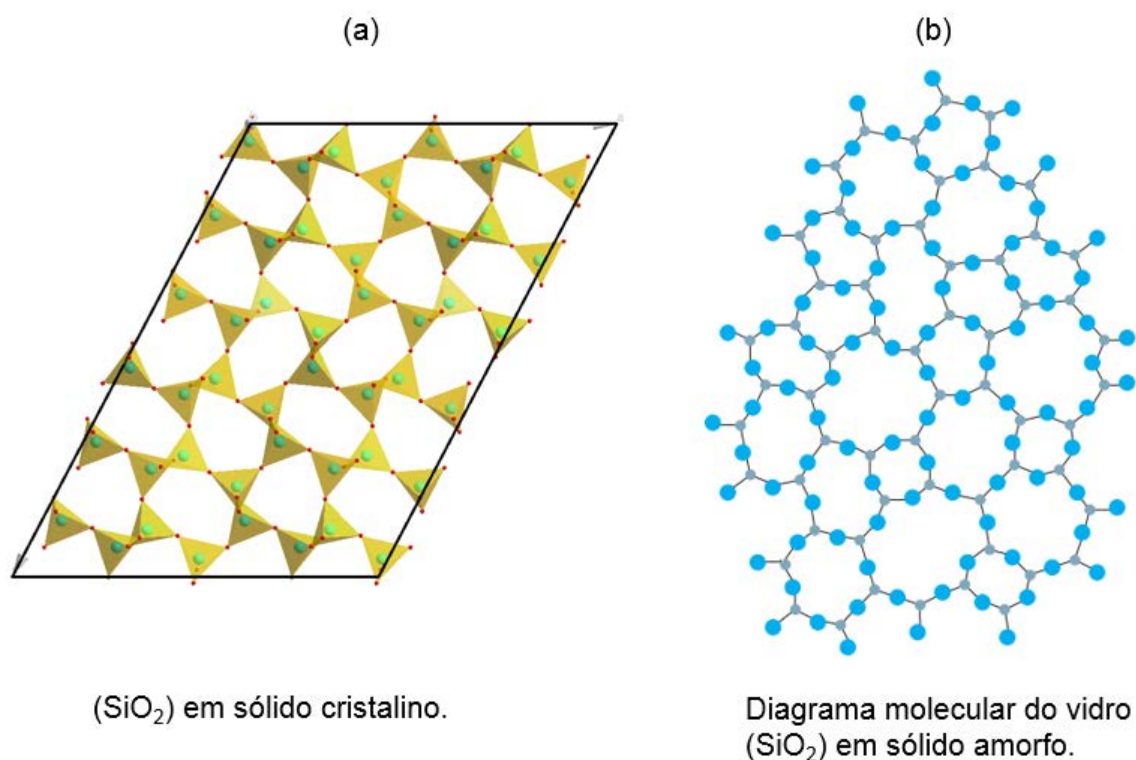
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	21
1.1 Polimorfismo .....	21
1.2 Excipientes.....	25
1.3 Medicamentos anti-hipertensivos .....	31
1.3.1 Princípios ativos .....	33
1.3.1.1 Espironolactona.....	34
1.3.1.2 Hidroclorotiazida.....	35
1.3.1.3 Atenolol.....	37
1.3.1.4 Cloridrato de clonidina.....	38
1.3.1.5 Maleato de enalapril.....	39
1.3.1.6 Metildopa .....	40
1.4 Técnicas empregadas na caracterização.....	41
1.4.1 Ensaio de dissolução .....	41
1.4.2 Análise térmica.....	42
1.4.3 Difração de raios X por policristais (DRXP).....	43
1.4.3.1 Métodos de refinamentos .....	44
<b>2. METODOLOGIA</b> .....	49
2.1 Materiais .....	50
2.1.1 Matérias-primas .....	50
2.1.2 Comprimidos .....	50
2.2 Preparação das amostras para a obtenção dos dados por DRXP .....	53
2.3 Obtenção dos dados por DRXP .....	54
2.4 Identificação das formas polimórficas nas amostras de matéria-prima e nos comprimidos.....	55
2.5 Ensaio de dissolução (para comprimidos de espironolactona, hidroclorotiazida e atenolol).....	56
2.6 Análise térmica.....	57
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	57
3.1 Matérias-primas.....	57
3.1.1 Excipientes.....	57
3.1.1.1 Excipientes amorfos .....	58
3.1.1.2 Excipientes cristalinos sem estrutura conhecida.....	59
3.1.1.3 Excipientes cristalinos com estrutura cristalina determinada.....	66
3.1.2 Atenolol .....	73
3.2 Comprimidos comerciais de medicamentos anti-hipertensivos.....	77
3.2.1 Comprimido de atenolol .....	78
3.2.1.1 Amostra T1 e T2+corundum.....	79

3.2.1.2	Amostra TA1 e TA2+corundum .....	81
3.2.1.3	Amostras TD1, TD2+corundum e TD3+corundum .....	83
3.2.1.4	Amostras TE1 e TE2+corundum.....	85
3.2.1.5	Amostras TF1 e TF2+corundum .....	87
3.2.1.6	Amostra TG1 e TG2+corundum .....	88
3.2.2	Cloridrato de clonidina .....	90
3.2.3	Maleato de enalapril .....	92
3.2.5	Comprimidos de metildopa .....	95
3.2.5	Comprimido de hidroclorotiazida.....	97
3.2.5.1	Amostra H1 e H2+corundum .....	98
3.2.5.2	Amostra HA1 e HA2+corundum .....	99
3.2.5.3	Amostra HK1, HK2+corundum e HK3+corundum .....	100
3.2.5.4	Amostra HF1 e HF2+corundum.....	102
3.2.5.5	Amostra HC1 e HC2+corundum.....	103
3.2.6	Comprimidos de espironolactona .....	106
3.2.6.1	Amostra E1, E2 e E3+corundum.....	107
3.2.9.3	Amostra EA1 e EA2+corundum .....	108
3.2.9.3	Amostra EB1 e EB2+corundum.....	110
3.2.9.4	Amostras EB3, EB4 e EB5+corundum .....	111
3.3	Aplicação do método de PONCKS.....	113
3.3.1	PONKCS e $\alpha$ -lactose monoidratada em comprimido de hidroclorotiazida 113	
3.3.2	PONKCS e estearato de magnésio em comprimido de atenolol .....	116
3.4	Técnicas Combinadas .....	119
3.4.1	Dissolução + DRXP, caso da espironolactona .....	119
3.4.2	Dissolução + DRXP, caso da hidroclorotiazida .....	121
3.4.3	Dissolução + DRXP, caso do atenolol .....	122
3.4.4	DRXP + TG + DSC, caso do estearato de magnésio .....	123
<b>4.</b>	<b>MÉTODO ANALÍTICO</b> .....	<b>129</b>
4.1	Geral.....	129
4.2	Específico.....	129
4.2.1	Matérias-primas .....	129
4.2.2	Comprimidos .....	130
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>133</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>136</b>

## 1. INTRODUÇÃO.

Os sólidos podem apresentar estruturas organizadas e periódicas, que são denominados cristais, por exemplo o  $\text{SiO}_2$  (1109-ICSD) Figura 1 (a) que apresenta a estrutura descrita por Baur, W. H. <sup>1</sup> e grupo espacial Cc e dimensões da cela unitária  $a=18,4940(80)\text{Å}$ ,  $b=4,991(2)\text{Å}$ ,  $c=23,758(8)\text{Å}$ ,  $\beta=105,79(2)^\circ$  e  $V=2110,2\text{Å}^3$ . Por outro lado, quando um sólido não apresenta organização estrutural a longo alcance são denominados amorfos, como o  $\text{SiO}_2$  no diagrama molecular do vidro, apresentado na Figura 1 (b).

**Figura 1** – Dióxido de silício,  $\text{SiO}_2$ , em um exemplo de sólido cristalino (a) e sólido amorfo (b).



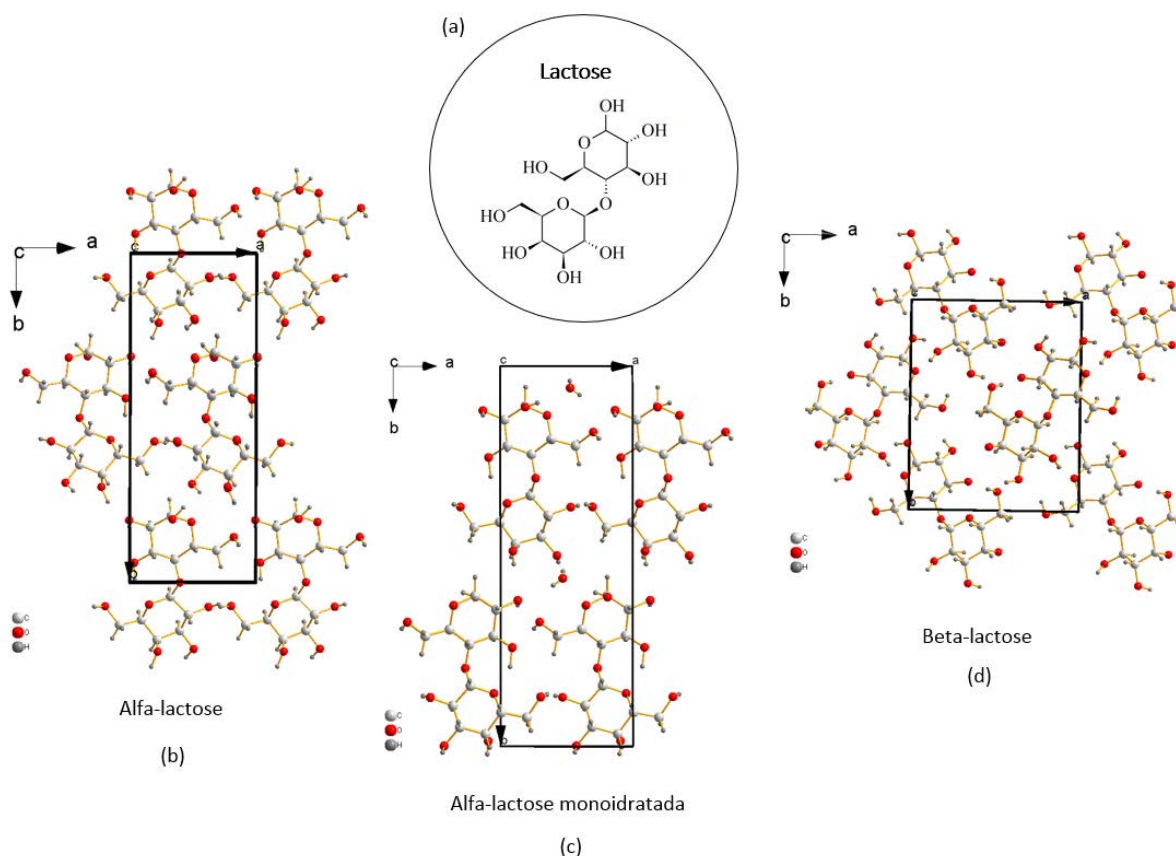
**Fonte:** A Figura 1(a) foi gerada (1109-ICSD) utilizando o *software* Diamond V 3.2; e a Figura 1(b) Alves, O. L. <sup>2</sup>

### 1.1 Polimorfismo

Os sólidos cristalinos podem apresentar polimorfismo, que pode ser definido como a capacidade de uma mesma composição química se cristalizar em mais de um arranjo espacial <sup>3</sup>. Como por exemplo a lactose ( $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ ), Figura 2 (a), que pode se cristalizar em dois arranjos anidros distintos:  $\alpha$ -lactose <sup>4</sup> e  $\beta$ -lactose <sup>5</sup>, Figura 2 (b) e (d) respectivamente. Quando moléculas de solvente estão incorporadas no arranjo cristalino, é um caso de pseudopolimorfismo. Se o

solvente for água, então é dado o nome de hidrato e quando for outro solvente (acetona, álcool, etc.) então é dado o nome de solvato. Na Figura 2 (c) é mostrado o arranjo da  $\alpha$ -lactose monoidratada, um caso de pseudopolimorfismo da lactose.

**Figura 2** – (a) Molécula lactose mostrada em estrutura molecular planar e nos arranjos cristalinos: (b)  $\alpha$ -lactose, (c)  $\alpha$ -lactose monoidratada e (d)  $\beta$ -lactose.



**Fonte:** Autor, as estruturas foram geradas utilizando o *software* Diamond V 3.2, utilizando os CIFs CSD<sup>1 6</sup>: EYOCUQ01 ( $\alpha$ -lactose), BLACTO ( $\beta$ -lactose) e LACTOS01 ( $\beta$ -lactose monoidratada).

As três estruturas cristalinas dos polimorfos e pseudopolimorfos para a lactose apresentam o mesmo grupo espacial,  $P2_1$ , mas apesar disso, diferentes empacotamentos e diferentes parâmetros  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  de cela unitária. Estes diferentes polimorfos podem apresentar diferentes propriedades físico-químicas.

No Tabela 1 estão listadas propriedades que podem ser afetadas nas diferentes formas polimórficas.

<sup>1</sup> Cambridge Structural Database (CSD) distribuída pela Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC): Fundada em 1965, o CSD é repositório do mundo para pequenas moléculas orgânicas estruturas cristalinas e metal-orgânicos. Contendo os resultados de mais de metade um milhão de raios-x e nêutrons difração analisa esta base de dados única de estruturas 3D precisos tornou-se um recurso essencial para os cientistas de todo o mundo.

**Tabela 1** - Diferentes propriedades que podem ser encontradas para os diferentes polimorfos.

<b><u>Empacotamento</u></b> Volume e densidade molar Índice de refração Condutividade elétrica e térmica Higroscopicidade	<b><u>Propriedades termodinâmicas</u></b> Temperatura de sublimação e fusão Energia interna Entalpia Capacidade calorífica Entropia Energia livre Potencial químico Atividade termodinâmica Pressão de vapor Solubilidade
<b><u>Propriedades cinéticas</u></b> Razão de dissolução Variação nas reações de estado sólido Estabilidade	<b><u>Propriedades espectroscópicas</u></b> Transições eletrônicas (ultra-violeta) Transições vibracionais (Infravermelho e Raman) Transições rotacionais (Infravermelho e micro-ondas) Transições nucleares (spin) (ressonância magnética nuclear)
<b><u>Propriedades de superfície</u></b> Energia livre de superfície Tensões interfaciais Forma	
<b><u>Propriedades mecânicas</u></b> Dureza Força tensão	

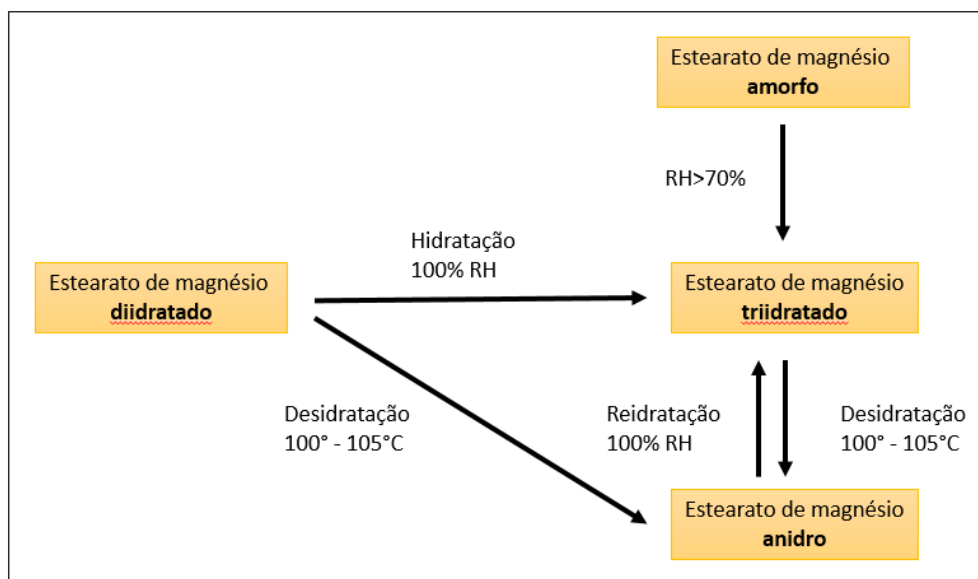
Fonte: Lee, A. Y.; Erdemir, D. e Myerson, A. S. (2011) <sup>7</sup>

O polimorfismo pode estar relacionado as etapas envolvidas na produção dos medicamentos sólidos podem levar a alterações da estrutura cristalina da matéria-prima (excipientes ou princípio ativo) utilizada. Estas etapas são as operações unitárias de fabricação tais como moagem, granulação, secagem, compressão e exposição a solventes podem ocorrer mudanças na forma cristalina, por isso deve haver controle das etapas envolvidas na produção.

8

No caso dos excipientes, variações nas características, como por exemplo hidratação, podem alterar a sua funcionalidade e ter consequências no produto final <sup>9</sup>. O estearato de magnésio, por exemplo é um excipiente sensível a umidade e temperatura, podendo sofrer alteração polimórfica (Figura 3). Sabe-se que sua funcionalidade como lubrificante é dependente do seu polimorfo, sendo as suas formas mais hidratadas as que apresentam melhores propriedades lubrificantes. <sup>7, 9, 10</sup>

**Figura 3** - Representação esquemática da interconversão entre as formas do estearato de magnésio



Fonte: Adaptado de Swaminathan, V. and Kildsig, D. 2001. <sup>11</sup>

Algumas vezes as mudanças são intencionais e feitas pelo fabricante do excipiente, com a intenção de melhorar as características dos produtos e agregar valor. Entre algumas modificações intencionais podem ser citadas a gelatinização de amidos melhorando compressibilidade e dissolução; amorfização de lactose para torna-la mais compressível e resistente à tração; co-processamento entre diferentes excipientes (exemplo celulose + lactose formando um produto comercializado como *Cellactose*® que exhibe melhor resistência ao esmagamento) facilitando fluxo, compactação, preservação, desintegração e dissolução. <sup>9</sup>

Segundo Araújo, G. L. B. et al (2012), todos os fármacos podem apresentar polimorfismo, mas fatores cinéticos e termodinâmicos nem sempre permitem que todos os possíveis polimorfos sejam observados. Para os fármacos, as propriedades que podem ser afetadas em decorrência do polimorfismo são velocidade de dissolução (desvios de biodisponibilidade), densidade, morfologia do cristal, compactação e escoamento do pó, estabilidade física e química. <sup>8</sup> Para os princípios ativos a solubilidade é muito importante, pois ela implica na biodisponibilidade do medicamento <sup>12</sup>. Muitas das formas polimórficas conhecidas para os princípios ativos possuem diferentes solubilidades, e para alguns casos conhecidos isso acarretou sérias consequências: o *recall* do anticonvulsivante carbamazepina utilizado em formulação sólida pois falhou em testes de dissolução por possível transição polimórfica <sup>7</sup>; o antibiótico cloranfenicol utilizado em colírios cuja alteração do polimorfo causou cegueira <sup>3</sup>; falhas em testes de dissolução do anti-helmíntico mebendazol utilizado em formulação sólida devido a misturas polimórficas ou ausência da forma polimórfica de



solubilidade adequada <sup>7,13</sup> e o *recall* do antirretroviral ritonavir, comercializado em formulação gelatinosa pela Novartis, pelo aparecimento de uma forma polimórfica mais estável e praticamente inativa devido à baixa solubilidade <sup>7,14,15</sup>.

De acordo com Pudipeddi e Serajuddin apud Araújo (2011) <sup>8</sup>, fatores como dose, permeabilidade, metabolização e formulação também podem afetar biodisponibilidade.

Para o estudo de insumos farmacêuticos e medicamentos sólidos podem ser citadas técnicas tais como: microscópica onde é possível verificar a morfologia do material, análise térmica (como DSC e TG) <sup>16,17</sup>, nas quais é possível realizar ensaios de pureza e qualidade dos insumos, além de estudos de estabilidade entre as matérias-primas puras e em misturas para investigar se há interações entre elas; espectroscópicas (como região do infravermelho, Raman e RMN) <sup>18</sup> onde é possível investigar a degradação do princípio ativo observando as bandas que desaparecem ou que surgem nos espectros; e difração de raios X por policristais (DRXP) <sup>19-22</sup> onde matérias-primas e comprimidos podem ser estudados identificando e quantificando os polimorfos presentes. Para o estudo de estruturas cristalinas a DRXP é a mais apropriada e já vem sendo aplicada na caracterização de fármacos pela indústria farmacêutica em etapas de pesquisa e de desenvolvimento <sup>23</sup>, sendo possível investigar alterações no tamanho médio de cristalitos devido a moagem, hidratação do princípio ativo ou de excipientes devido a umidade em granulação via úmida ou após secagem, por exemplo.

## 1.2 Excipientes

Nas bulas de medicamentos estão especificados a forma farmacêutica, a apresentação, via de administração além de discriminados também os excipientes que foram utilizados na fabricação do medicamento. Os excipientes não tem ação medicamentosa e são utilizados devido às propriedades que eles apresentam que os tornam capazes de ter funções características, melhorando o processo industrial, facilitando a administração do fármaco, promovendo a sua liberação e biodisponibilidade adequada, além de protegê-lo da degradação <sup>9</sup>.

Antigamente os excipientes eram chamados de aditivos, conhecidos como substâncias que facilitariam a administração e preservação do princípio ativo. Foram utilizados sem o devido conhecimento das suas propriedades. Atualmente são chamados de excipientes ou adjuvantes e os estudos e conhecimentos atuais levaram a afirmar que são fundamentais para garantir a segurança e eficácia do produto. No conceito atual, existe a preocupação de conhecer e estudar as suas propriedades, suas funções, para que sejam utilizados adequadamente. <sup>9</sup>

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) <sup>24</sup> foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e é uma agência reguladora que realiza fiscalizações sobre produtos oferecidos à população, entre estes produtos estão os insumos farmacêuticos ativos, inativos e os medicamentos acabados. Em seu portal, a ANVISA disponibiliza um arquivo com funções dos excipientes e as respectivas definições<sup>2</sup>. Na Tabela 2, estão organizados alguns excipientes e suas funções e definições.

**Tabela 2** - Excipientes, funções e definições.

Função do excipiente	Definição	Exemplo(s)
Agente antioxidante	Substância usada na tentativa de proteger a formulação de qualquer processo oxidativo. Podem atuar interrompendo a formação de radicais livres ou promovendo redução das espécies oxidativas.	Ácido ascórbico
Agente de revestimento	Substância usada para revestir comprimidos, grânulos, cápsulas ou pellets com o propósito de proteger o fármaco contra decomposição pelo oxigênio atmosférico e umidade, para mascarar sabor ou odor desagradável, para evitar a degradação no suco gástrico e obter a liberação do fármaco em meio entérico, promovendo liberação retardada do fármaco.	Sacarose
Deslizante	Substância usada nas formulações de formas farmacêuticas sólidas para melhorar as propriedades de fluxo das misturas em pó.	Dióxido de silício
Diluyente	Substância inerte adicionada aos pós para permitir a obtenção de comprimidos ou o enchimento de cápsulas, com volumes adequados. Aumenta a densidade bruta do material particulado e o tamanho do comprimido. Propicia propriedades de fluxo e compressão necessárias à produção.	Amido, carbonato de cálcio, lactose, sacarose
Lubrificante	Substância usada para prevenir a aderência dos pós e granulados nas paredes das matrizes, facilita o escoamento dos mesmos no alimentador e facilita o enchimento de cápsulas.	Estearato de magnésio
Solvente	Substância usada para dissolver outra substância na preparação de uma solução, podendo ser aquoso ou não.	Álcool etílico

Fonte: Adaptado de:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d487638040e9caa0b358b39cca79f4cf/Fun%C3%A7%C3%A3o+do+Excipiente.pdf?MOD=AJPERES>

Assim como outros sólidos, os excipientes podem ser cristalinos, amorfos, assim como também podem possuir moléculas de solvente incorporadas. E da mesma maneira que diversos fármacos, os excipientes também podem apresentar polimorfismo.

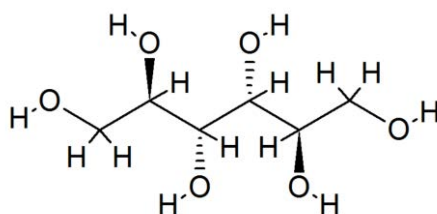
O excipiente  $\alpha$ -lactose monoidratada (Figura 2 (a)), por exemplo, que é utilizado como diluyente, possui no banco de dados do CSD (*Cambridge Structural Database*) <sup>6</sup> quatro registros (LACTOS01, LACTOS03, LACTOS10 e LACTOS11 <sup>25-27</sup>) para a mesma estrutura cristalina, que correspondem a estrutura monoidratada descrita por D. C. Fries (1971) <sup>25</sup>. Além desta forma

2

polimórfica, também existem registros para as formas anidras  $\alpha$ -lactose (EYOCUQ<sup>28</sup>, EYOCUQ01<sup>29</sup>) e  $\beta$ -lactose (BLACTO<sup>30</sup>, BLACTO02<sup>31</sup>).

Outro excipiente, o D-manitol (Figura 4), utilizado como diluente e edulcorante, tem quatro polimorfos reportados ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\Delta$  e  $\kappa$ ) e uma Forma hidratada, sendo que as Formas  $\alpha$  e  $\kappa$  tem estruturas semelhantes, e a Forma  $\beta$  é termodinamicamente mais estável, de acordo com Fronczek (2003)<sup>32</sup>. No CSD, este excipiente possui nove registros de estruturas cristalinas, apresentadas na Tabela 3:  $\alpha$  (DMANTL08<sup>32</sup>),  $\beta$  (DMANTL<sup>33</sup>, DMANTL07<sup>34</sup>, DMANTL09<sup>32</sup>, DMANTL11<sup>35</sup>),  $\Delta$  (DMANTL12<sup>35</sup>, DMANTL10<sup>32</sup>, DLMANT<sup>36</sup>),  $\kappa$  (DMANTL01<sup>37</sup>) e hemihidratado (MAFSUI<sup>6</sup>). No banco ICDDPDF de 2003 possui quatro referências, sendo que algumas não trazem qualquer informação sobre a Forma Cristalográfica e radiação usada, etc.

**Figura 4** - Estrutura molecular plana do D-manitol.



**Fonte:** elaboração do autor.

**Tabela 3** - Formas polimórficas do manitol que tem registro nas fichas PDF e no banco de dados CSD, grupo espacial (G.E.) e referência.

	PDF	CSD
<b><math>\alpha</math></b>	22-1793 G.E. P <sub>2</sub> <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> a = 8,939 Å b = 18,778 Å c = 4,896 Å	DMANTL08 Fronczek2003 G.E. P <sub>2</sub> <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
	47-2052 DuRoss, J., 5,023,092. <i>U.S. Patent</i> (1991)	
<b><math>\beta</math></b>	22-1797 G. E. P <sub>2</sub> <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> a = 8,674 Å b = 16,897 Å c = 5,549 Å Z = 4	DMANTL11 Botez 2003 G.E. P <sub>2</sub> <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> DMANTL09 Fronczek2003 G.E. P <sub>2</sub> <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
	47-2052 DuRoss, J., 5,023,092. <i>U.S. Patent</i> (1991)	DMANTL07 Kaminsky 1997
		G.E. P <sub>2</sub> <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> DMANTL Berman 1968 G.E. P <sub>2</sub> <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
		DMANTL12 Botez 2003 G. E. P <sub>2</sub> <sub>1</sub> a = 5,08941 Å b = 18,254 Å c = 4,91702 Å Z = 2
<b><math>\Delta</math></b>	22-1794 G.E P <sub>2</sub> <sub>1</sub> a = 5,095 Å b = 18,254 Å c = 4,919 Å Z = 2	DLMANT Kanters 1977 G. E. P <sub>na</sub> 2 <sub>1</sub> DMANTL10 Fronczet2003
		DMANTL01 Kim 1968 G. E. P <sub>2</sub> <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
<b>Hemihidratado</b>		MAFSUI Nunes 2004 G.E. P1

Fonte: elaboração do autor.

A Tabela 4 apresenta alguns excipientes sólidos que podem fazer parte de formulações de diversos medicamentos anti-hipertensivos.

**Tabela 4** - Excipientes sólidos mais utilizados em formulações de medicamentos.

Excipiente	Função
Ácido esteárico	Lubrificante

Amido	Diluyente
Amidoglicolato de sódio	Desintegrante
Aromatizantes	Flavorizantes
Carbonato de magnésio	Diluyente
Carbonato de cálcio	Diluyente
Celulose microcristalina	Diluyente
Corantes	Usados para conferir cor
Croscarmelose sódica	Desagregante, desintegrante
Crospovidona	Desagregante, desintegrante
Dióxido de silício coloidal	Deslizante
Dióxido de titânio	Corante inorgânico
Estearato de magnésio	Lubrificante, antiaderente para comprimido
Fosfato de cálcio dibásico (diidratado)	Diluyente
Hidroxipropilcelulose	Agente suspensor
Hidroxipropilmetilcelulose	Agente de revestimento
Lactose monoidratada	Diluyente
Laurilssulfato de sódio	Lubrificante, tensoativo, agente ativo de superfície
Macrogol/ PEG	Agente levigante, facilitador do processo de redução de partículas do fármaco
Manitol	Edulcorante, diluyente
Polivinilpirrolidona	Aglutinante
Povidona	Aglutinante
Sacarose	Agente de revestimento, diluyente
Sulfato de cálcio diidratado	Sulfato de cálcio
Talco	Antiaderente para comprimido

Fonte: Adaptado de:

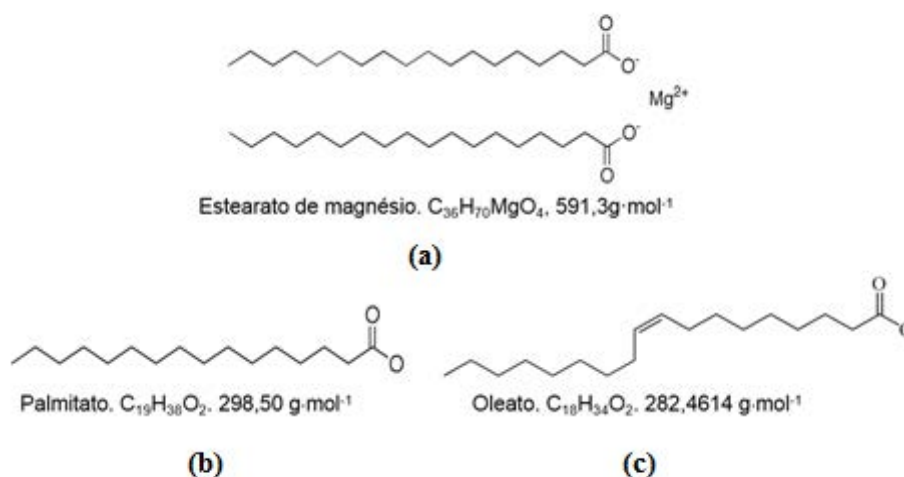
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d487638040e9caa0b358b39cca79f4cf/Fun%C3%A7%C3%A3o+do+Excipiente.pdf?MOD=AJPERES>

Dos excipientes citados acima, possuem estrutura cristalina conhecida: ácido esteárico, dióxido de silício, dióxido de titânio, fosfato de cálcio dibásico, lactose monoidratada, laurilssulfato de sódio, manitol, sacarina sódica, sacarose, sulfato de cálcio diidratado e talco<sup>38</sup>. Porém, com relação aos outros a literatura ainda é falha para difração de raios X a respeito de dados cristalográficos.

Sendo cristalinos, os excipientes apresentam picos de difração de raios X. Um exemplo é o estearato de magnésio que tem a função lubrificante e antiaderente para comprimidos. Ele é descrito pela Farmacopeia Brasileira (2004)<sup>38</sup> como uma mistura contendo principalmente estearato de magnésio ( $C_{36}H_{70}MgO_4$ ,  $591,3 \text{ g mol}^{-1}$ ) e quantidades variáveis de palmitato de magnésio ( $C_{32}H_{62}MgO_4$ ,  $535,1 \text{ g mol}^{-1}$ ) e oleato de magnésio ( $C_{36}H_{66}MgO_4$ ,  $535,2 \text{ g mol}^{-1}$ ) (Figura 5), ou seja, não é uma matéria-prima pura. O estearato de magnésio não possui estrutura cristalina determinada, mas na literatura há referência às formas amorfa, anidra, monoidratada, diidratada e triidratada. Devido ao fato de não haver estrutura cristalina determinada, podem ser encontrados na literatura mais de um padrão de difração descrito para uma mesma forma polimórfica. Os difratogramas publicados por Sharpe (1997)<sup>39</sup> foram publicados como sendo puros, embora haja discordância sobre as formas anidra e diidratada por parte de Bracconi, P. (2005)<sup>40</sup>, no qual reporta que a forma anidra perdeu água de hidratação (cristalização) o

suficiente para ser uma forma monohidratada e discorda sobre o processo de formação da forma diidratada. Na Figura 6 estão ilustrados padrões de difração publicados por alguns autores.<sup>39, 41, 42</sup>

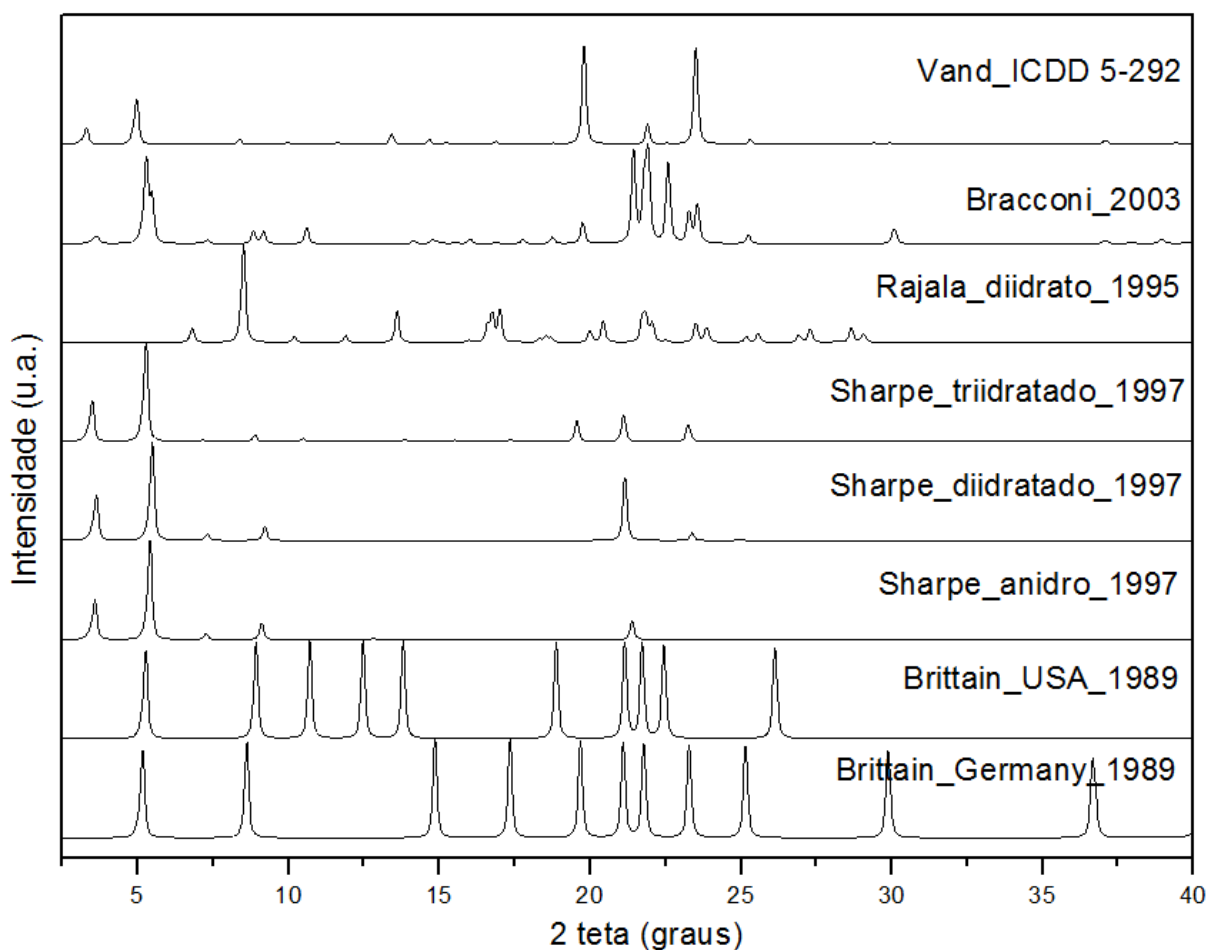
**Figura 5** – Estrutura molecular do (a) estearato de magnésio, (b) palmitato e (c) oleato.



**Fonte:** elaboração do autor.

Nos difratogramas apresentados apenas o descrito por Rajala não apresenta o pico em aproximadamente 5° (2θ). Rajala (1995)<sup>41</sup> e Sharpe (1997)<sup>39</sup> indicam que as amostras de estearato de magnésio estudada por eles é diidratada, enquanto os restantes dos autores não indicam se a sua amostra é anidra ou hidratada (Figura 6). O estearato de magnésio é utilizado em menor quantidade que os outros excipientes, sendo possível, na maioria das vezes, observar apenas o pico principal em aproximadamente 5° (2θ). O fato de ter vários padrões de difração descritos dificulta a identificação do excipiente em amostras comerciais e em matéria-prima.

**Figura 6** - Comparação de simulações de estearato de magnésio de diversos autores



Fonte: elaboração do autor.

Em relação a aspectos regulatórios para os excipientes, normalmente há descrição para a identificação quanto a cor, aspecto, pureza, ponto de fusão, etc. Enquanto para poucos já há na literatura testes relacionados à funcionalidade, descritos em farmacopeias. Para a  $\alpha$ -lactose monoidratada, por exemplo, existe um teste quanto ao tamanho de partículas, enquanto para o estearato de magnésio há a recomendação de um teste quanto a área superficial.<sup>28</sup>

De uma maneira geral, existe a preocupação quanto ao conhecimento das funcionalidades dos excipientes relacionando-as às suas propriedades, e também quanto ao controle de sua pureza e caracterização. Dessa maneira pode-se cuidar para que o produto acabado seja o melhor possível, garantindo segurança e efetividade ao consumidor.

### 1.3 Medicamentos anti-hipertensivos

Medicamentos de classes terapêuticas como diuréticos, bloqueadores adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio, vasodilatadores diretos, inibidores da enzima conversora da

angiotensina e antagonistas de receptores de angiotensina são usados no tratamento da hipertensão arterial.<sup>43</sup>

A Tabela 5 apresenta alguns dos princípios ativos mais usados no tratamento da hipertensão. Nele, os fármacos estão relacionados à respectiva classe terapêutica às formas cristalinas conhecidas.

**Tabela 5** - Relação de alguns medicamentos com ação anti-hipertensiva com a classe terapêutica à qual pertence e as formas cristalinas relacionadas a cada princípio ativo.

<b>Classe terapêutica</b>	<b>Anti-hipertensivo</b>	<b>Formas cristalinas</b>	<b>Referência</b>
<b>Diuréticos</b>	Espironolactona	I, II e hidratada, e pseudo-polimorfos	44-46
	Hidroclorotiazida	I e II e pseudo-polimorfos	47, 48
<b>Bloqueadores adrenérgicos</b>	Atenolol	(S)-atenolol e a mistura racêmica (R,S)-atenolol	49
	Metildopa	Forma sesquidratada e Forma anidra	50
	Maleato de enalapril	I e II	51 52
<b>Antagonistas adrenérgicos</b>	Clonidina	Uma Forma anidra	53

Fonte: elaboração do autor.

Como pode ser observado na tabela anterior, alguns fármacos apresentam mais de uma estrutura cristalina, as quais podem diferir quanto às propriedades físico-químicas. No caso da espironolactona, esta possui dois polimorfos (Formas anidras I e II) e um hidrato.

A presença de misturas de diferentes formas do princípio ativo no comprimido pode afetar o desempenho, que pode ser verificada, por exemplo, em um ensaio de dissolução de um medicamento. Desta maneira, técnicas como espectroscópicas região do infravermelho, Raman e RMN<sup>18</sup> e difração de raios X por policristais (DRXP)<sup>19-22</sup>, que sejam capazes de identificar e quantificar estas formas cristalinas em amostras de comprimidos e matérias-primas têm sido utilizadas no estudo de polimorfismo de fármacos.

Em relação aos aspectos regulatórios, a Anvisa, através da Resolução RDC Nº 135, de 29 de maio de 2003, no Anexo intitulado Relatório Técnico para Medicamentos Genéricos, na subseção 12.2.8<sup>30</sup>, estabelece que as empresas farmacêuticas devem apresentar “informações e determinação dos prováveis polimorfos e o método analítico para fármacos que apresentem polimorfismo” em seus produtos.

Na Tabela 5 pode ser visto que o atenolol existe em mistura racêmica. Diversos outros fármacos como antibióticos e anti-inflamatórios também apresentam misturas racêmicas. Embora existam fármacos que são comercializados em misturas racêmicas, existem outros cujos enantiômeros possuem atividades indesejáveis ou atividade terapêutica diferente do



esperado, causando sérios efeitos colaterais. Na década de 60 ocorreu a tragédia da talidomida e desde então houve um aumento na preocupação e rigor com os estudos e controle dos fármacos enantiômeros. No Brasil o controle e legislação vigentes para a comercialização de fármacos enantioméricos são regulamentados pela Anvisa através da RE n°896 e RDC n°135 ambas de 29 de maio de 2003.<sup>54</sup>

Em alguns casos o medicamento é comercializado na forma enantiomérica pura porque ela se mostra superior no tratamento em relação ao racemato. Outras vezes, o medicamento deve ser comercializado na forma pura, como é o caso da levodopa, usado no tratamento da doença de Parkinson, pois sua mistura racêmica causa sérios efeitos colaterais. As formas enantiomericamente puras e com a atividade terapêutica desejável de um fármaco podem ser obtidas pela separação da mistura racêmica (cromatografia líquida de alta eficiência - HPLC e eletroforese capilar - CE) ou também podem ser sintetizadas. Um revés é que estes processos têm custo muito elevado e exigem uma alta tecnologia. A vantagem terapêutica do enantiômero em relação ao racemato deve ser comprovada, pois os investimentos são altos e estes medicamentos são comercializados a um preço mais elevado sendo muitas vezes inacessível ao consumidor. Segundo Ramachandran e Singla (2002) apud Orlando (2007)<sup>54</sup>, somente em 2001 o mercado com fármacos enantioméricos puros foi superior a 147 bilhões de dólares.<sup>54-56</sup>

Entre os medicamentos que já são comercializados na forma enantiomericamente pura do princípio ativo, podem ser mencionados: antiulceroso e controlador da secreção gástrica: esomeprazol genérico (esomeprazol) e Nexium® (esomeprazol); antidepressivos: Ciprexal® (escitalopram); broncodilatadores: Xopenex® (levalbuterol); antibióticos: Amoxil® (amoxicilina), Novocilin® (amoxicilina), Binotal® (ampicilina), Cravit® (Levofloxacino), Ceclor® (ceflacor) e Keflex® (celalexina); anti-hipertensivos: Capoten® (captopril) e Renitec® (enalapril); anti-inflamatórios: Motrin® (ibuprofeno), Seractil® (Dexibuprofeno), Naprosyn® (Naproxeno) e Lovastatina® (Lovastatina) para o controle de colesterol.<sup>54, 57</sup>

### 1.3.1 Princípios ativos

A seguir, uma abordagem sobre o polimorfismo de alguns fármacos anti-hipertensivos.

#### 1.3.1.1 Espironolactona

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010) <sup>38</sup>, a espironolactona  $C_{24}H_{32}O_4S$ , 416,57 g mol<sup>-1</sup>, é um pó cristalino de cor bege claro a castanho-amarelado e praticamente insolúvel em água. Funde na faixa de 198 °C a 207 °C. Pertence à classe terapêutica dos diuréticos.

No organismo, a aldosterona é um hormônio que age no rim controlando os níveis de sódio e potássio na urina e no sangue, participando também da regulação arterial. A espironolactona é um antagonista específico deste hormônio, competindo pelos receptores dos íons de sódio e potássio. Este fármaco aumenta a excreção de sódio e de água pela urina e mantendo o nível de potássio, por isso é dito ser um diurético poupador de potássio. Esse mecanismo de ação lhe confere ação diurética e anti-hipertensiva <sup>58</sup>.

Este fármaco também pode ser utilizado no tratamento de acne hormonal relacionado à síndrome dos ovários policísticos <sup>59</sup>. Esta síndrome aumenta as taxas de hormônio masculino na corrente sanguínea e a espironolactona age competindo pelos receptores de deste hormônio na unidade polissebácea <sup>59</sup>.

A espironolactona, Figura 6, apresenta as Formas polimórficas anidras I e II <sup>60</sup>, a Forma hidratada e dois cocristais (espironolactona:sacarina hidratado e espironolactona:sacarina anidro) <sup>46</sup>, além de diversos pseudo-polimorfos <sup>46, 61-63</sup>.

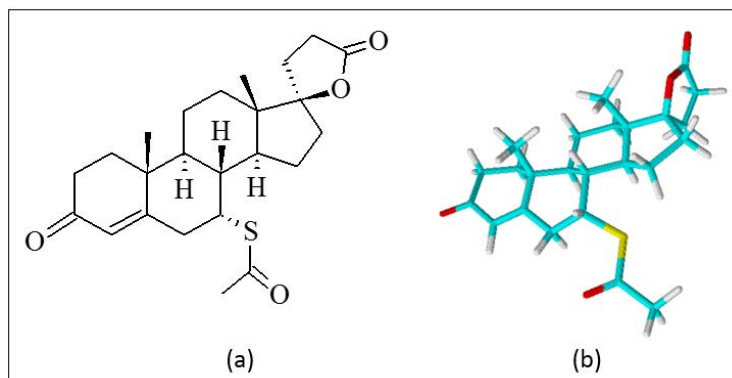
A Forma I (CSD: ATPRCL10) descrita por O. Dideberg e L. Dupont (1972) <sup>44</sup>, a Forma II (CSD: ATPRCL01) descrita por V. Agafonov, B. Legendre e N. Rodier (1989) <sup>45</sup> e a Forma hidratada (CSD: WUWROW) descrita por N. Takata et al (2010) <sup>46</sup>. Estas três estruturas cristalinas são ortorrômbicas com grupo espacial  $P2_12_12_1$  e parâmetros de cela unitária descritos na Tabela 6.

**Tabela 6** - Parâmetros de cela unitária das formas I, II e hidratada da espironolactona. As três estruturas têm mesmo grupo espacial  $P2_12_12_1$ .

	G.E.	a (Å)	b (Å)	c (Å)	$\alpha$ (°)	$\beta$ (°)	$\gamma$ (°)	Volume (Å <sup>3</sup> )	Referência
Forma I	$P2_12_12_1$	9,976(2)	35,573(7)	6,225(3)	90	90	90	2209,1	<sup>44</sup>
Forma II	$P2_12_12_1$	10,584(4)	11,005(2)	18,996(3)	90	90	90	2212,6	<sup>45</sup>
Hidratada	$P2_12_12_1$	14,0133(3)	15,6692(3)	30,9146(6)	90	90	90	6788,14	<sup>46</sup>
Cocristal SPI-SAC hidrato	$C_2$	25,2695(5)	6,40931(12)	22,1631(4)	90	120,8680(8)	90	3081,08	<sup>46</sup>
Cocristal SPI-SAC anidro	$C_2$	25,3887(6)	121,6035(10)	22,1104(5)	90	121,6035(10)	90	3072,71	<sup>46</sup>

Fonte: elaboração do autor.

**Figura 7** – Estrutura molecular da espironolactona, (a) plana e (b) tridimensional.



Fonte: Elaboração do autor.

Em formulações, é um fármaco conhecido por apresentar diferenças na biodisponibilidade<sup>60</sup>, o que pode estar relacionado com o polimorfismo do fármaco<sup>64</sup>. Embora a Forma II seja considerada a forma comercial<sup>62</sup>, na literatura podem ser encontradas referências a misturas polimórficas em matérias-primas para este princípio ativo, como mencionado na sequência.

A Forma II foi identificada em um de três lotes de matéria-prima analisados por Nicolai B. et al (2007), sendo que os outros dois lotes apresentaram os picos característicos da forma I além de picos não identificados<sup>60</sup>.

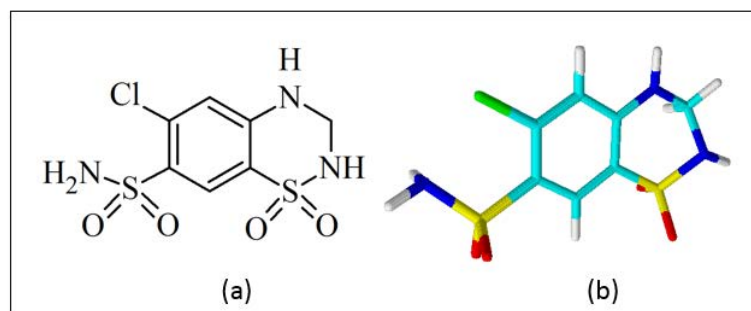
Analisando amostras comerciais, Issa M. G. (2011) encontrou a Forma I em algumas amostras e a Forma II em outras e verificou que a solubilidade é dependente da estrutura cristalina e do tamanho de partícula.

Em relação à estabilidade, a Forma II é a mais estável termodinamicamente<sup>46,62</sup> e tem relação monotrópica com a Forma I, sendo a transição observada em 120°C<sup>62</sup>.

### 1.3.1.2 Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida (HCTZ),  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ , mostrada na Figura 8, é descrita na Farmacopeia Brasileira (2010)<sup>38</sup> como um pó cristalino branco ou quase branco, muito pouco solúvel em água, solúvel em acetona e pouco solúvel em etanol. Funde na faixa de 266 °C a 270°C. Pertence à classe terapêutica dos diuréticos.

**Figura 8.** Estrutura molecular da hidroclorotiazida, (a) plana e (b) tridimensional.



**Fonte:** Elaboração do autor.

Este fármaco age nos rins e aumenta a excreção de sódio e cloreto em quantidades quase equivalentes e de água pela urina. A hidroclorotiazida é um tiazídico que além de apresentar efeito diurético também apresenta leve efeito anti-hipertensivo <sup>65</sup>.

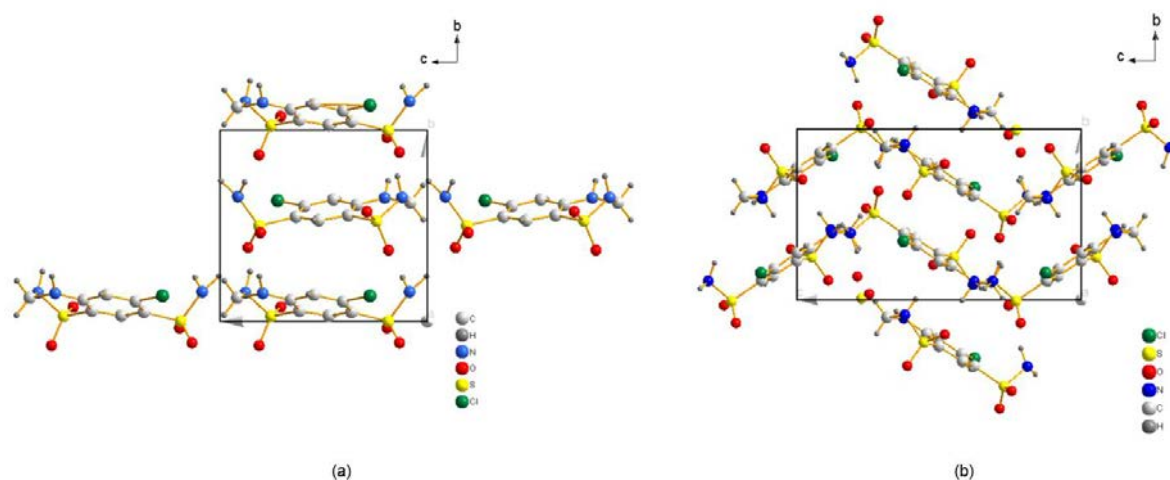
A hidroclorotiazida apresenta as formas polimórficas anidras, respectivamente Forma I, descrita por L. Dupont e O. Dideberg (CSD: HCSBTZ) <sup>47</sup> e a Forma II, descrita por A. Florence et al. (CSD: HCSBTZ01) <sup>48</sup>, além de oito pseudo-polimorfos (Tabela 7).

**Tabela 7** – Grupo espacial (G.E.), parâmetros de cela unitária e código CSD das Formas anidras I e II, e dos oito pseudo-polimorfos da hidroclorotiazida.

	G.E.	a(Å)	b(Å)	c(Å)	$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$	CSD
Forma I	P2 <sub>1</sub>	7,419(6)	8,521(3)	10,003(2)	90	111,72	90	HCSBTZ
Forma II	P2 <sub>1</sub> /c	9,4884(5)	8,3334(4)	15,1309(7)	90	113,2087(19)	90	HCSBTZ01
Solvato - Acetato de metila	P2 <sub>1</sub> /c	9,39703(16)	7,28424(16)	21,9483(3)	90	95,8020(11)	90	KASMOH
Solvato - Anilina	P2 <sub>1</sub> /n	9,7757(3)	10,5004(3)	15,6093(4)	90	91,692(2)	90	CASMAL
Solvato - 1,4-Dioxano	P1	6,6684(2)	9,8585(3)	12,9149(4)	87,046(2)	78,017(2)	70,872(2)	CASCAB
Solvato - Dimetilformamida	P1	7,3028(2)	9,1492(2)	23,6989(6)	86,194(1)	89,841(1)	72,855(1)	ODATIX
Solvato - Dimetilsulfóxido	P1	7,5068(4)	9,8272(5)	10,7311(6)	85,639(3)	73,896(3)	80,246(3)	ODEFEJ
Solvato - Isocotinamida monoidratada	P1	7,3100(1)	9,3156(2)	13,5309(3)	74,573(1)	87,442(1)	73,856(1)	MUPPIX
Solvato - N-metil-2-pirrolidona	P2 <sub>1</sub> /c	17,0756(6)	7,4819(3)	17,9978(6)	90	105,211(2)	90	YESKIR
Solvato - N,N-Dimetilacetamida	P2 <sub>1</sub> /c	17,0841(6)	7,3905(3)	17,7937(7)	90	106,875(2)	90	ADEF0F

**Fonte:** elaboração do autor.

**Figura 9.** Empacotamento das moléculas de hidroclorotiazida nas estruturas cristalinas polimórficas. Forma (a) I e (b) II.



**Fonte:** elaboração do autor.

Em relação à dissolução, Mahle (2007) investigou os perfis de dissolução de diversas formulações de hidroclorotiazida disponíveis no mercado brasileiro, incluindo referência, genéricos e similares. Constatou que todos apresentaram perfis de dissolução qualitativamente semelhantes, sendo o similar o que apresentou maior diferença quantitativa em relação ao de referência. Também observou diferenças significativas em relação às velocidades de dissolução.<sup>66</sup>

Quanto à estabilidade, a Forma I, que é a comercial<sup>67</sup>, é descrita como mais estável e a forma II como metaestável<sup>67</sup>.

### 1.3.1.3 Atenolol

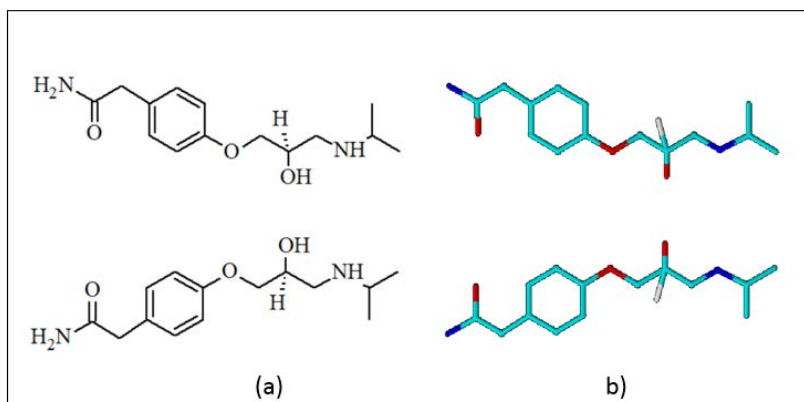
É descrito na Farmacopeia Brasileira (2010)<sup>38</sup> como um pó cristalino, branco ou quase branco, muito pouco solúvel em água. Funde na faixa de 152 °C a 155 °C e pertence à classe terapêutica dos anti-hipertensivos.

O atenolol,  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  (Figura 10), apresenta as estruturas cristalinas (*R,S*)-atenolol e (*S*)-atenolol, ambas determinadas pelo autor De Castro et al (2007)<sup>49</sup> e suas informações cristalográficas estão organizadas na Tabela 8.

**Tabela 8** – Grupo espacial (G.E.) e parâmetros de cela unitária das Formas (R,S) e (S)-atenolol.

	G.E.	a (Å)	b (Å)	c (Å)	$\alpha$ (°)	$\beta$ (°)	$\gamma$ (°)
(R,S)-atenolol	C 2/c	55,83(3)	5,559(3)	9,734(2)	90,00	1000,042	90,00
(S)-atenolol	C 2	54,43(3)	5,712(3)	9,676(2)	90,00	99,510(6)	90,00

Fonte: elaboração do autor

**Figura 10** - Estrutura molecular do atenolol. Plana (a) e tridimensional (b).

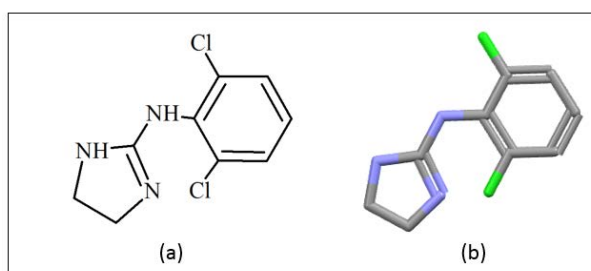
Fonte: elaboração do autor.

Sabe-se que suas moléculas *R* e *S* têm atividades biológicas diferentes.<sup>49</sup>

Seu mecanismo de ação, assim como para outros  $\beta$ -bloqueadores, não foi ainda totalmente elucidado. O atenolol é uma mistura racêmica dos enantiômeros S(-)atenolol e S(+)-atenolol. Sabe-se que o enantiômero S(-)atenolol é o responsável pela atividade  $\beta$ -bloqueadora.<sup>68</sup>

#### 1.3.1.4 Cloridrato de clonidina

O cloridrato de clonidina (clonidina apresentada na Figura 11), é descrito na Farmacopeia Britânica<sup>28</sup> como um pó cristalino, branco ou quase branco, solúvel em água ou em etanol. Tem ponto de fusão em 305°C e é utilizado no tratamento da hipertensão arterial.

**Figura 11** - Formula estrutural da clonidina. Plana (a) e tridimensional (b).

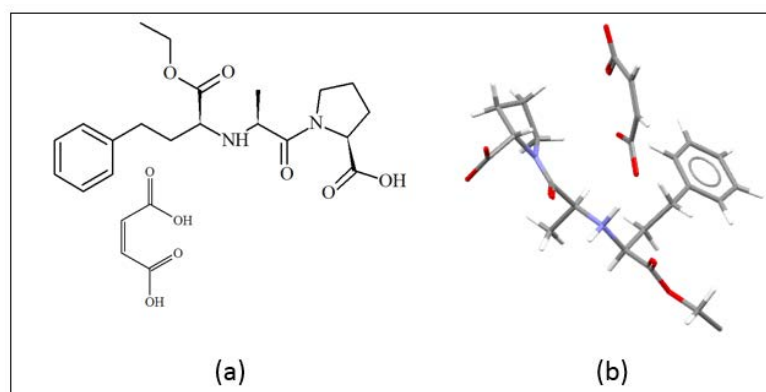
Fonte: elaboração do autor.

Há dois registros no CSD para este fármaco, um descrito por G. Byre (1976)<sup>69</sup> e o outro por V. Cody (1979)<sup>70</sup>, sendo os códigos CSD respectivamente CLONDC01 e CLONDC10. Ambas correspondendo à mesma estrutura cristalina, monoclinica C2/c, com parâmetros de cela unitária  $a = 17,957(2)\text{Å}$ ,  $b = 11,950(1)\text{Å}$ ,  $c = 13,664(1)\text{Å}$  e  $\beta = 128,64(1)^\circ$ .

### 1.3.1.5 Maleato de enalapril

Maleato de enalapril,  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ ;  $492,52 \text{ g mol}^{-1}$ , mostrado na Figura 12, é descrito na Farmacopeia Brasileira (2010)<sup>38</sup> como um pó cristalino branco ou quase branco. Funde na faixa de  $143^\circ$  a  $145^\circ\text{C}$ . Pertence à classe terapêutica dos anti-hipertensivos.

**Figura 12** - Fórmula estrutural do maleato de enalapril. (a) plana e (b) tridimensional.



Fonte: elaboração do autor.

Há duas formas polimórficas descritas na literatura (Formas I e II). A Forma I foi descrita por G. Precigoux (CSD: DIVHOF01) em 1986<sup>51</sup> e a Forma II descrita por Y. H Kiang (CSD: DIVHOF02) em 2003<sup>52</sup>. A Tabela 9 fornece as informações cristalográficas dessas duas formas polimórficas.

**Tabela 9** – Grupo espacial (G.E.), parâmetros de cela unitária, densidade e código CSD para as Formas I e II do maleato de enalapril.

	G.E.	a (Å)	b (Å)	c (Å)	$\alpha$ (°)	$\beta$ (°)	$\gamma$ (°)	Densidade (g/cm <sup>3</sup> )	CSD
I	P2 <sub>1</sub>	11.224(4)	6.645(2)	17.824(5)	90	105.52(3)	90	1,27	DIVHOF01
II	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	33.9898(3)	11.2109(1)	6.64195(7)	90	90	90	1,29	DIVHOF02

Fonte: elaboração do autor.

Segundo Bhardwaj *et al* (2008) apud Garcia <sup>71</sup>, trata-se de um fármaco fotossensível e sua estabilidade foi estudada por diversos métodos: espectroscopia de RMN, HPLC e microscopia, FT-IR e Espectrofluorimetria <sup>71</sup>. A degradação fotoquímica forma alguns fotoprodutos primários, entre eles a dicetopiperazina (DKP). <sup>71</sup>

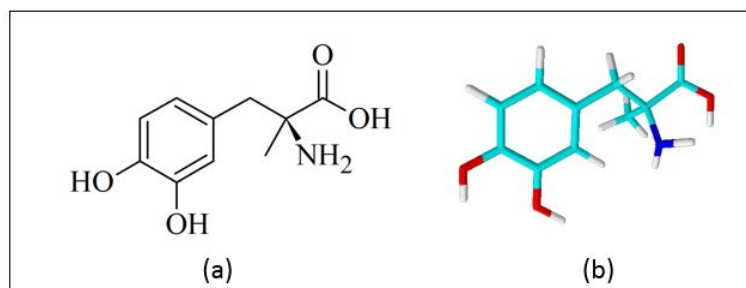
Eyjolfsson, R., (2002) <sup>72</sup> mostra que a Forma II no maleato de enalapril é menos estável do que a Forma I. Em comprimidos, a Forma II está mais sujeita a formar o produto de degradação citado, o DKP.

Dominic P (1986) <sup>73</sup> mostra que, em relação à solubilidade, as duas formas polimórficas apresentam taxas de dissolução semelhantes em estudos realizados em comprimidos e em cápsulas; tanto para os polimorfos puros quanto para misturas dos polimorfos. Devido a esta semelhança o autor comenta que o controle do polimorfismo não seria essencial para garantir a solubilidade adequada.

### 1.3.1.6 Metildopa

A metildopa,  $C_{10}H_{13}NO_4$ , 211,21g mol<sup>-1</sup>, mostrada da Figura 13, é descrita na Farmacopeia Brasileira (2010) <sup>38</sup> como um pó cristalino branco ou branco amarelado, ou cristais incolores ou quase incolores. Pertencendo a classe terapêutica dos anti-hipertensivos.

**Figura 13** - Fórmula estrutural da metildopa. (a) plana e (b) tridimensional.



**Fonte:** elaboração do autor.

Esse princípio ativo teve a estrutura  $\alpha$ -metildopa sesquiidratada,  $C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1,5H_2O$ , reportada em 1984 <sup>50</sup>. Essa estrutura tem grupo espacial monoclinico  $P2_1$ , com parâmetros de cela unitária:  $a = 14,30(1) \text{ \AA}$ ,  $b = 8,678(5) \text{ \AA}$ ,  $c = 8,911(5) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 96,57^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$  e  $V = 1098,55 \text{ \AA}^3$ . Façanha Filho *et al* (2012) <sup>74</sup>, em um estudo de estabilidade desta Forma, publicou que quando aquecida a 149°C ocorre uma transição de fases irreversível, com o aparecimento de novos picos de difração e desaparecimento de outros. Esta nova fase é anidra, triclinica,  $P1$ ,



indexada com parâmetros de cela unitária:  $a=11,872(2) \text{ \AA}$ ,  $b= 13,511(3) \text{ \AA}$ ,  $c=8,881(2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha=95,54(1)^\circ$ ,  $\beta=104,54(1)^\circ$ ,  $\gamma=102,64(1)^\circ$ .<sup>74</sup>

#### 1.4 Técnicas empregadas na caracterização

Na sequência são apresentadas algumas técnicas que podem ser utilizadas para estudar fármacos, excipientes e medicamentos acabados.

##### 1.4.1 Ensaios de dissolução

Ao serem ingeridos, os comprimidos passam pelas etapas de desintegração e depois dissolução. Formulações orais são as que mais podem apresentar problemas em relação à biodisponibilidade, devido aos efeitos da passagem pelo trato gastrointestinal. Alguns testes podem ser utilizados para avaliar a qualidade de uma formulação sólida ou mesmo para otimizá-la durante o desenvolvimento. Um destes testes é o ensaio de dissolução *in vitro*, que avalia a liberação do fármaco de uma formulação sólida em função do tempo. Assim é possível prever a biodisponibilidade do fármaco no organismo. Entre os fatores que podem causar a dispersão dos dados obtidos em uma curva de dissolução podem ser citados alterações na estrutura cristalina, diferentes excipientes presentes na formulação, operações unitárias do processo de fabricação, armazenagem e estocagem dos medicamentos.<sup>75</sup>

De acordo com Issa G. M. e Ferraz H. G. (2011)<sup>76</sup>, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) junto com parâmetros fisiológicos permite compreender o comportamento dos fármacos no trato gastrointestinal. O sistema organiza os fármacos segundo suas características de solubilidade e permeabilidade.

Na Tabela 10 estão organizados alguns fármacos anti-hipertensivos indicando a sua classe no SCB, somente a clonidina não teve a classificação encontrada na literatura.

**Tabela 10** - Classes do Sistema de Classificação Biofarmacêutica para alguns fármacos anti-hipertensivos.

	Classes do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)			
	I – alta solubilidade e alta permeabilidade	II – baixa solubilidade e alta permeabilidade	III – alta solubilidade e baixa permeabilidade	IV – baixa solubilidade e baixa permeabilidade
Atenolol				
Clonidina				
Espironolactona				
Hidroclorotiazida				
Maleato de enalapril				
Metildopa				

Fonte: Adaptado de Santos O. M. M. *et al*<sup>77</sup>

De acordo com Storpirtis S. *et al* (2009) <sup>75</sup> a presença de polimorfos não afeta a solubilidade de fármacos com alta solubilidade e alta permeabilidade, caso do maleato de enalapril e metildopa. Porém, no caso de fármacos com baixa solubilidade (caso da espirolactona), a presença de polimorfos deve ser rigorosamente controlada a fim de que biodisponibilidade do fármaco seja garantida, de acordo com a ICH Q6A <sup>78</sup>, resolução 4(1) a (3).

#### 1.4.2 Análise térmica

Termogravimetria, TG, é uma técnica de análise térmica na qual a variação da massa da amostra (perda ou ganho) é determinada em função da temperatura, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura. São registradas curvas de massa da amostra (m) em função da temperatura (T). Essas curvas são denominadas curvas termogravimétricas, ou simplesmente, curvas TG. <sup>79</sup>

Já a termogravimetria derivada, DTG, se refere as curvas registradas a partir das curvas TG e correspondem a derivada matemática primeira da variação de massa registrada em função da temperatura. É um recurso matemático, no qual a curva DTG é obtida pela derivação da curva TG. A vantagem das curvas DTG é que elas apresentam os dados de uma maneira diferente, trazem as informações mais facilmente visualizáveis, permitem determinação da temperatura em que a taxa de variação de massa é máxima (temperatura do pico), além de que área do pico sob a curva DTG é proporcional à variação de massa. <sup>79</sup>

Na DSC (*Differential Scanning Calorimetry*), é a técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, em função da temperatura, enquanto a substância e o material de referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura. É possível, por DSC, observar fenômenos físicos e químicos decorrentes da variação de energia da amostra em função da razão de aquecimento aplicada sobre a mesma. Os principais fenômenos físicos que podem ser detectados por DSC são fusão, sublimação, vaporização, absorção, adsorção, dessorção, transições cristalinas e transição vítrea. Alguns eventos químicos também podem ser observados, como por exemplo as reações envolvendo cada uma das etapas de decomposição térmica da substância. <sup>79</sup>

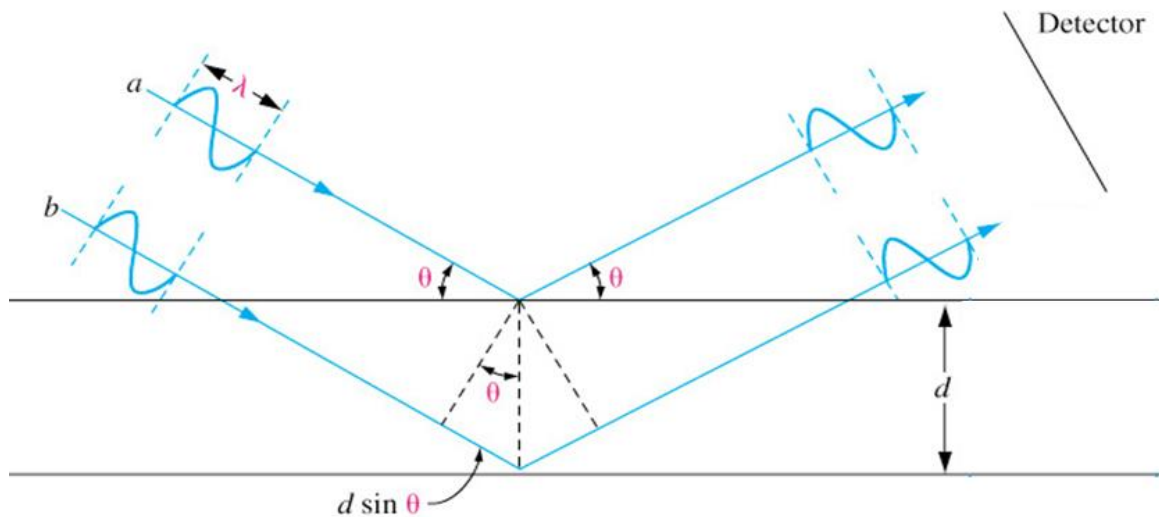
No caso de insumos farmacêuticos, a análise térmica pode ser usada na caracterização, estudos de pureza, estabilidade e compatibilidade, polimorfismo e cinética de degradação térmica. <sup>17</sup>

### 1.4.3 Difração de raios X por policristais (DRXP)

A difração de raios X por policristais (DRXP) é uma ferramenta para o estudo de materiais sólidos. A técnica consiste em incidir um feixe de raios X em uma amostra sólida, variando o ângulo de incidência  $\theta$ . Os raios são espalhados pelos elétrons da amostra, e parte deles chega ao detector. Picos de difração são observados quando a lei de Bragg for satisfeita, havendo uma interferência construtiva<sup>80</sup>. Na Figura 14 é mostrado um esquema ilustrando a derivação da equação de Bragg (Equação 1).

$$\lambda = 2d \sin \theta \quad (\text{Equação 1})$$

**Figura 14** – Derivação da lei de Bragg.



Fonte: adaptado de<sup>81</sup>.

Sendo:

a e b: raios X incidentes com mesmo comprimento de onda ( $\lambda$ );

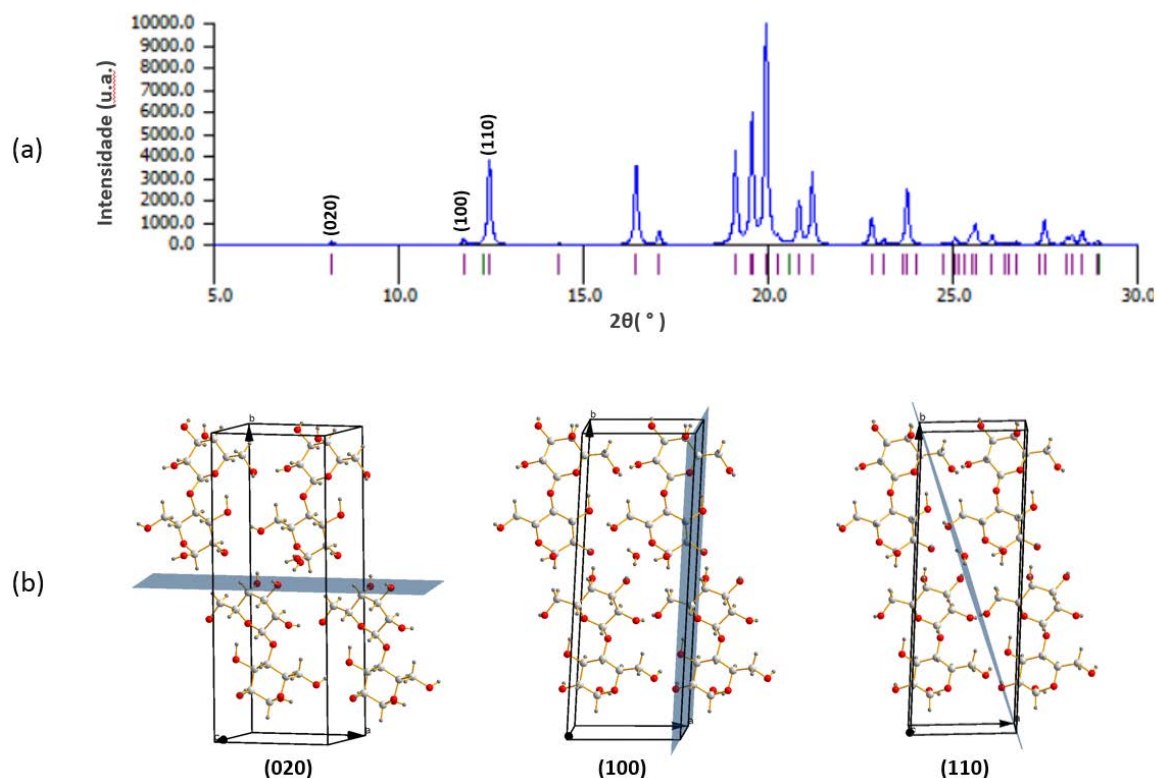
$\theta$ : ângulo de incidência (ângulo de Bragg);

$d$ : distância interplanar, que separa os planos (hkl) de uma rede cristalina.

Na figura, para que a condição de reflexão aconteça é necessário que os raios  $a$  e  $b$  incidentes estejam em fase quando chegarem ao detector, ou seja, que a distância equivalente a  $2d\sin\theta$  seja igual a um número inteiro de comprimentos de onda  $\lambda$ .

Na Figura 15(a) foi ilustrado um difratograma simulado do excipiente  $\alpha$ -lactose monoidratada. A intensidade dos picos é proporcional a densidade eletrônica nos planos (hkl) que estão contribuindo para a reflexão. Em 14(b) podem ser observados os planos que contribuem para os reflexões (020), (100) e (110).

**Figura 15** – (a) Simulação de um difratograma da  $\alpha$ -lactose-monoidratada (b) com os planos cristalográficos (hkl) que estão contribuindo para as intensidades observadas.



Fonte: elaboração do autor.

#### 1.4.3.1 Métodos de refinamentos

Com os dados de difração de raios X é possível aplicar alguns métodos que podem aprimorar a identificação dos materiais por DRXP, como o método de Rietveld (MR), os métodos de La Bail (MLB) e Pawley (MP) e o método PONKCS.

##### Método de Rietveld

A partir do método de Rietveld (MR) <sup>82</sup> é possível refinar um modelo de parâmetros através da minimização entre um padrão de difração calculado com esse modelo e o padrão observado. Entre os parâmetros do modelo estão aqueles relacionados à estrutura cristalina,

características físicas da amostra e arranjo instrumental e experimental. Os parâmetros relacionados com a estrutura cristalina são grupo espacial, cela unitária, posições atômicas, fator de ocupação dos átomos e deslocamentos atômicos. Os relacionados às características físicas são tamanho, forma dos cristalitos, microdeformação e falha de empilhamento. Parâmetros aqui chamados de experimentais são deslocamento da amostra ( $2\theta_0$ ), rugosidade superficial e orientação preferencial. Os parâmetros instrumentais envolvem o comprimento de onda da radiação, fendas (divergência, recepção, espalhamento, Soller), tipos de detectores (pontuais, lineares, bidimensionais), geometria do difratômetro (Bragg-Brentano, Debye-Scherrer, transmissão). A menos da estrutura cristalina, todos os outros parâmetros são facilmente obtidos para o modelo inicial. A estrutura cristalina é, então, o fator limitante deste método.

Com o modelo de parâmetros pode-se calcular a intensidade de cada ponto  $y_{ci}$  do difratograma através da Equação 2. Nessa equação leva-se em conta a contribuição de cada fase cristalina  $\phi$ .<sup>83, 84</sup>

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

Onde cada parâmetro está relacionado:

$\Phi_{rs}$ : à rugosidade superficial da amostra; (refinável – experimental)

$J_{h\phi}$ : à multiplicidade das reflexões  $h$ ; (fixo)

$Lp_{h\phi}$ : ao fator de Lorentz e polarização; (fixo)

$F_{h\phi}$ : ao fator de estrutura; (estrutura cristalina – refinável)

$G_{h\phi}$ : ao perfil do pico; (características físicas da amostra – refinável)

$a_{h\phi i}$ : à assimetria do pico; (instrumental – refinável)

$P_{h\phi}$ : à orientação preferencial; (experimental – refinável)

$y_{bi}$ : a contribuição do *background*. (Instrumental e experimental – refinável)

O refinamento é realizado através do método de mínimos-quadrados, onde a função a ser minimizada é a soma do quadrado da diferença entre os pontos calculados e observados em um difratograma, ou seja:  $M = \sum_i^N w_i (y_{io} - y_{ic})^2$ .

A análise quantitativa de fases é realizada através da equação apresentada por Hill e Howard em 1987<sup>85</sup>, definida na Equação 3, na qual o nominador está relacionado com a fase cuja proporção está sendo avaliada e o denominador está relacionado com a somatória para todas as fases cristalinas consideradas no refinamento.

$$W_p = \frac{S_p(MV)_p}{\sum_{i=1}^N S_i(MV)_i} \quad (\text{Equação 3})$$

Sendo:

$p$ : fase cuja proporção está sendo avaliada;

$N$ : número de fases sendo refinadas;

$S_i$ : fator de escala;

$M$ : massa da cela unitária (em unidade atômica de massa);

$V$ : volume da cela unitária.

### Métodos de Le Bail e de Pawley

Os dois métodos são utilizados para a extração de intensidades de um padrão de difração de raios X (decomposição do padrão). Nos dois casos a cela unitária pode ser refinada. São aplicados quando a estrutura cristalina foi somente indexada, sendo conhecidos os parâmetros de cela unitária ( $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e o grupo espacial).

O método de Pawley surgiu antes do de Le Bail, nele não há possibilidade de refinar a estrutura cristalina, mas é possível refinar o fator de escala.

No método de Le Bail as intensidades não são parâmetros refináveis. Quando o método de Le Bail foi descrito se tornou uma opção mais rápida para os computadores da época, porém hoje este fator não tem tanta importância, pois os computadores se tornaram muito mais rápidos. Os dois métodos podem apresentar problemas para a extração das intensidades quando a sobreposição de picos é alta.<sup>86</sup>

Os dois métodos são de grande importância para a decomposição de padrões de difração de novos materiais quando se pretende determinar a estrutura cristalina.

Na decomposição de padrão obtemos as informações de posição e intensidade do padrão de difração de raios X e na composição do padrão utilizamos essa informação para o ajuste de um padrão de difração de raios X.

### *Partial Or No Known Crystal Structure (PONKCS)*

Quando uma fase cristalina é parcialmente conhecida (parâmetros de cela unitária e grupo espacial, ou seja, estrutura indexada) ou totalmente desconhecida, é possível aplicar o

método de PONKCS para realizar a quantificação dessa fase. Para a aplicação deste método é necessário que se disponha dela seja pura para que seja possível misturá-la a um material padrão para se determinar a constante de calibração dessa fase. Nessa etapa é importante que a fase a ser quantificada e o material padrão tenham uma absorção próxima, para que os efeitos da microabsorção não leva a ambiguidades no cálculo da não haver discrepância na derivação das intensidades.<sup>87</sup>

Scarlett e Madsen (2006)<sup>87</sup> descreveram o método PONKCS, que é modificação do MR, tornando possível a análise quantitativa de fases mesmo quando a estrutura cristalina não é conhecida ou é parcialmente conhecida. A Equação 4 é utilizada para fazer quantificação de fases pelo método PONKCS.

$$W_{\alpha} = \frac{S_{\alpha} (ZMV)_{\alpha}}{\sum_{k=1}^n S_k (ZMV)_{\alpha}} \quad (\text{Equação 4})$$

Onde:

$W$ : é a porcentagem em massa (*weight %*);

$S$ : fator de escala;

$Z$ : número de fórmulas unitárias por cela unitária;

$M$ : massa da fórmula unitária;

$V$ : volume da cela unitária.

$ZMV$  é uma constante de calibração necessária quando a estrutura cristalina é desconhecida. Para calculá-lo é necessário fazer uma mistura entre a fase que se deseja quantificar e um material padrão de estrutura conhecida (padrão interno). O refinamento é feito no *software* Topas<sup>88</sup>, onde algumas linhas de comando são inseridas conforme as instruções de Scarlett e Madsen (2006) [Veja o Apêndice 1 modelos de *input* do Topas Academic v5 para aplicação do método PONKCS]. Apenas as informações sobre cela unitária e grupo espacial são inseridas para a estrutura parcialmente desconhecida (EPC). A decomposição do padrão pode ser realizada pelos métodos de Le Bail ou de Pawley para a EPC. Neste método se houver mais de uma fase desconhecida, todas elas deverão ser analisadas, uma a uma, da mesma forma, ou seja, deve-se preparar uma mistura com um padrão interno, realizar a decomposição do padrão em seus picos de Bragg ( $2\theta$  ou  $d_{hkl}$  versus  $I_{hkl}$ ) e encontrar a constante  $ZMV$  para cada uma, correspondente àqueles picos de Bragg decompostos com suas respectivas intensidades.

A obtenção da constante de calibração é obtida da relação mostrada na Equação 5, entre a massa da fase desconhecida ( $\alpha$ ) e do material padrão ( $s$ ).

$$\frac{W_{\alpha}}{W_s} = \frac{S_{\alpha}(ZMV)_{\alpha}}{S_s(ZMV)_s} \quad (\text{Equação 5})$$

Rearranjando, obten-se a Equação 6, que fornece o valor de  $(ZMV)_{\alpha}$ , necessário para a calibração.

$$(ZMV)_{\alpha} = \frac{W_{\alpha}}{W_s} \cdot \frac{S_s}{S_{\alpha}} \cdot (ZMV)_s \quad (\text{Equação 6})$$

### Índices de acompanhamento dos refinamentos ( $R_{wp}$ , $R_{Bragg}$ e $\chi^2$ )

Para acompanhar se o refinamento está convergindo para um valor mínimo ou divergindo são calculados os índices que estão relacionados ao perfil ( $R_{wp}$  e o  $\chi^2$ ) e um que tem relação com a estrutura cristalina ( $R_{Bragg}$ )<sup>89</sup>

O  $R$  ponderado é definido pela Equação 7, na qual  $\sum w_j(y_{oj}-y_j)^2$  é a função minimização, sendo

$w_i$ :  $1/y_{oi}$  (fator de ponderação);

$y_{oi}$ : intensidade observada no ponto  $i$ ;

$y_{ci}$ : intensidade calculada no ponto  $i$ .

$$R_{wp} = \frac{\sum w_i (y_{io} - y_{ci})^2}{\sum w_i (y_{io})^2} \quad (\text{Equação 7})$$

A cada ciclo, o valor obtido para  $R_{wp}$  deve diminuir. Se aumentar significa que o refinamento está divergindo e uma nova estratégia deve ser planejada.

O outro índice relacionado ao perfil,  $\chi^2$  (ou *goodness of fit*), é definido pela Equação 8. Ele é uma razão entre o  $R$  ponderado e o valor estatisticamente esperado para o refinamento ( $R_{exp}$ ). O  $R_{exp}$  está relacionado com o número de pontos utilizados no refinamento e o número de parâmetros que estão sendo refinados.



$$GOF = \text{goodness of fit} = \chi^2 = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} = \sqrt{\frac{\sum_j w_j (y_{oj} - y_{ci})^2}{N - P}} \quad (\text{Equação 8})$$

O índice relacionado à estrutura cristalina,  $R_{Bragg}$ , é definido pela Equação 9. Desta maneira, este índice fornece uma informação sobre o quão adequado a estrutura é para o refinamento, uma vez que a intensidade dos picos está relacionada com a estrutura cristalina.

$$R_{Bragg} = \frac{\sum_h |I_h(obs) - I_h(cal)|}{\sum_h I_h(obs)} \quad (\text{Equação 9})$$

O índice d-DW, estatística  $d$  de Durbin-Watson, é utilizado para verificar se há correlação serial entre resíduos próximos obtidos pelo método dos mínimos quadrados.<sup>90</sup>

Este trabalho teve por objetivo utilizar a técnica de difração de raios X para avaliar a qualidade de matérias-primas de fármacos e de excipientes, bem como de comprimidos comerciais. E ao final, propor um método analítico para os casos estudados.

## 2. METODOLOGIA

As informações cristalográficas foram encontradas nos bancos de dados CSD (*Cambridge Structural Database*) produzido pelo Cambridge Crystallographic Data Centre, ICSD (*Inorganic Crystal Structure Database*) produzido por FIZ Karlsruhe e PDF (*Powder Diffraction Files*) produzido pela *The International Centre for Diffraction Data*, além dos artigos e patentes.

Os refinamentos pelos métodos de Rietveld, Le Bail, Pawley e PONKCS foram realizados com o software Topas Academic v5<sup>88</sup>. Esse software usa parâmetros fundamentais para cálculo do alargamento instrumental e físico (o tamanho e forma de cristalito é refinado).

91-94

Para os ajustes de anisotropia foram utilizados os modelos de Harmônicos esféricos<sup>88,95</sup> e SGA-COPS<sup>22,96</sup>. Em alguns casos, onde ocorreu distribuição bimodal de tamanho e forma de cristalitos, os dois modelos foram usados concomitantemente. No modelo SGA-COPS é atribuída uma dimensão particular de cristalito na direção perpendicular às famílias de planos (h00), (0k0), (00l), (hk0), (h0l), (0kl) e (hkl). Ou seja, se o plano não tem um valor 0 (zero) para

algum dos índices, então é usado o alargamento geral (hkl). Esse modelo também está disponível no Topaswiki.<sup>97</sup>

A radiação de fundo está sendo chamada, nesse trabalho, de *background*, para seguir o jargão nacional e internacional. Ele foi ajustado seguindo o polinômio de Chebyshev<sup>98</sup> implementado no software Topas-Academic V5.<sup>88</sup>

## 2.1 Materiais

Foram analisadas matérias-primas de excipientes, fármaco e comprimidos comerciais, descritos na sequência.

### 2.1.1 Matérias-primas

As matérias-primas de excipientes e fármacos analisados foram adquiridas por doações de indústrias farmacêuticas com o requisito de ser mantido sigilo do fornecedor.

#### *Excipientes:*

As matérias-primas de excipientes analisados foram amido  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , amidoglicolato de sódio  $(C_2H_4O_3)_x \cdot (Na)_x$ , celulose microcristalina 102, estearato de magnésio (vinte amostras)  $[CH_3(CH_2)_{16}CO_2]_2Mg$ , fosfato de cálcio dibásico  $Na_2HPO_4$  e  $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ ,  $\alpha$ -lactose monoidratada  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ , laurilssulfato de sódio  $CH_3(CH_2)_{11}OSO_3Na$ , macrogol (6000)  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ ,  $\beta$ -D-manitol  $C_6H_{14}O_6$ , polietilenoglicol (6000)  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ , povidona (30)  $(C_6H_9NO)_n$ , sacarose  $C_{12}H_{22}O_{11}$  e talco  $3MgO \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$ .

#### *Princípio ativo:*

A matéria-prima de princípio ativo analisada foi o atenolol.

### 2.1.2 Comprimidos

Foram analisados comprimidos de atenolol, captopril, clonidina, espironolactona, hidroclorotiazida, maleato de enalapril e metildopa, cujos lotes estão apresentados na Tabela 11. Os excipientes descritos na bula dos comprimidos analisados estão apresentados em duas tabelas: excipientes dos comprimidos de espironolactona, hidroclorotiazida e de cloridrato de

clonidina na Tabela 12 e excipientes dos comprimidos de atenolol, maleato de enalapril e metildopa na Tabela 13.

**Tabela 11** - Medicamento anti-hipertensivos analisados, fabricante, apresentação e código da amostra.

<b>Fármaco</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Código da amostra</b>	
Espironolactona	-	25 mg	E1	
		25 mg	E2	
		25 mg	E3+Corundum	
	FA	25 mg	EA1	
		25 mg	EA2+ Corundum	
	FB	25 mg	EB1	
		25 mg	EB2+ Corundum	
	FB	25 mg	EB3	
		25 mg	EB4	
		25 mg	EB5+ Corundum	
	Hidroclorotiazida	-	25 mg	H1
			25 mg	H2+ Corundum
FA		25 mg	HA1	
		25 mg	HA2+ Corundum	
FK		25 mg	HK1	
		25 mg	HK2+Corundum	
		25 mg	HK3+Corundum	
FL		25 mg	HL1+Corundum	
		25 mg	HL2+Corundum	
FC		25 mg	HC1	
	25 mg	HC2+ Corundum		
Atenolol	-	25 mg	T1	
		25 mg	T2+Corundum	
	FA	25 mg	TA1	
		25 mg	TA2+Corundum	
	FD	25 mg	TD1	
		25 mg	TD2+Corundum	
		25 mg	TD3+Corundum	
	FE	25 mg	TE1	
		25 mg	TE2+Corundum	
	FF	25 mg	TF1	
25 mg		TF2+Corundum		
FG	25 mg	TG1		
	25 mg	TG2+Corundum		
Cloridrato de clonidina	-	0,2 mg	C1	
		0,2 mg	C2+Corundum	
Maleato de enalapril	FI	5 mg	M1	
		5 mg	M2	
Metildopa	FJ	250 mg	Me1	
		250 mg	Me2	

Fonte: elaboração do autor.

Tabela 12 - Excipientes dos comprimidos de espironolactona, hidroclorotiazida e cloridrato de clonidina.

	Espironolactona				Hidroclorotiazida						Cloridrato de clonidina C
	E	EA	EB (1 e 2)	EB (3, 4 e 5)	H	HA	HK	HF	HC (1)	HC (2)	
Ácido esteárico											
Ácido silícico coloidal											
Ácido tartárico											
Água deionizada											
Álcool etílico											
Álcool isopropílico											
Amido											
Amido de milho											
Amido pré gelatinizado											
Amidoglicolato de sódio											
Aroma de hortelã-pimenta											
Bicarbonato de sódio											
Carbonato de magnésio											
Carbonato de magnésio pesado											
Carboximetilamido											
Celulose microcristalina											
Cloreto de metileno*											
Copolímero de ácido metacrílico											
Copolímero de polivinil álcool-polietilenoglicol											
Copolímero metacrílico catiónico											
Corante											
Corante amarelo FDC nº5 laca de alumínio											
Corante amarelo laca nº5											
Corante amarelo óxido de ferro											
Croscarmelose sódica											
Crospovidona											
Dibutilftalato											
Dióxido de ferro vermelho											
Dióxido de silício											
Dióxido de silício coloidal											
Dióxido de titânio											
Ducosato sódico											
Edetato dissódico											
Estearato de magnésio											
Estearato de magnésio vegetal											
Fosfato de cálcio dibásico											
Gelatina											
Goma arábica											
Hidroxipropilcelulose											
Hidroxipropilmetilcelulose											
Hipromelose											
Lactose											
Lactose hidratada											
Lactose monoidratada											
Laurilssulfato de sódio											
Macrogol											
Macrogol 6000											
Manitol											
Metabissulfito de sódio											
Óxido amarelo de ferro											
Óxido de ferro vermelho											
Óxido vermelho de ferro											
Polietilenoglicol											
Polissorbato											
Polivinilpirrolidona											
Polivinilpirrolidona 30											
Povidona											
Povidona K30											
Propilenoglicol											
Sacarose											
Sulfato de cálcio diidratado											
Talco											

Fonte: Elaboração do autor.

**Tabela 13** - Excipientes dos comprimidos de atenolol, maleato de enalapril e metildopa.

	Atenolol						Maleato de enalapril		Metildopa
	T	TA	TD	TE	TF	TG	M1	M2	Me
Ácido esteárico									
Ácido silícico coloidal									
Ácido tartárico									
Água deionizada									
Alcool etílico									
Alcool isopropílico									
Amido									
Amido de milho									
Amido pré gelatinizado									
Amidoglicolato de sódio									
Aroma de hortelã-pimenta									
Bicarbonato de sódio									
Carbonato de magnésio									
Carbonato de magnésio pesado									
Carboximetilamido									
Celulose microcristalina									
Cloreto de metileno*									
Copolímero de ácido metacrílico									
Copolímero de polivinil álcool-polietilenoglicol									
Copolímero metacrílico catiônico									
Corante									
Corante amarelo FDC nº5 laca de alumínio									
Corante amarelo laca nº5									
Corante amarelo óxido de ferro									
Croscarmelose sódica									
Crospovidona									
Dibutilftalato									
Dióxido de ferro vermelho									
Dióxido de silício									
Dióxido de silício coloidal									
Dióxido de titânio									
Ducosato sódico									
Edetato dissódico									
Estearato de magnésio									
Estearato de magnésio vegetal									
Fosfato de cálcio dibásico									
Gelatina									
Goma arábica									
Hidroxiopropilcelulose									
Hidroxiopropilmetilcelulose									
Hipromelose									
Lactose									
Lactose hidratada									
Lactose monohidratada									
Lauril sulfato de sódio									
Macrogol									
Macrogol 6000									
Manitol									
Metabissulfito de sódio									
Óxido amarelo de ferro									
Óxido de ferro vermelho									
Óxido vermelho de ferro									
Polietilenoglicol									
Polissorbato									
Polivinilpirrolidona									
Polivinilpirrolidona 30									
Povidona									
Povidona K30									
Propilenoglicol									
Sacarose									
Sulfato de cálcio diidratado									
Talco									

Fonte: Elaboração do autor.

## 2.2 Preparação das amostras para a obtenção dos dados por DRXP

Todas as amostras de matérias-primas e comprimidos foram trituradas em almofariz de ágata e homogeneizadas (mesh 200).

Os comprimidos que apresentaram revestimento tiveram o mesmo removido antes de triturados.

No caso das amostras H2 de hidroclorotiazida, TA1 de atenolol, amostra am-04 de estearato de magnésio e matéria-prima de estearato de magnésio, para o método de PONKCS foi adicionado o Corundum (676a Nist) como padrão interno.

### 2.3 Obtenção dos dados por DRXP

Durante o transcorrer deste trabalho houve uma modificação na configuração do difratômetro. De detector de cintilação para detector linear sensível à posição (PSD - *Position Sensitive Detector*), (Ver Apêndice B – Mudança de detector). Esta nova configuração melhorou a resolução do equipamento e permitiu diminuir o tempo de medida para 1/10 do sistema anterior. Desta maneira, para a obtenção dos dados de DRXP foram utilizadas duas configurações do difratômetro Rigaku RINT2000, sendo uma até 5/maio/2013 e a outra a partir desta data. A configuração utilizada para a obtenção dos dados de cada amostra está discriminada na Tabela 14.

**Tabela 14** - Configurações utilizadas na obtenção dos dados.

Equipamento Rigaku RINT2000			
	Configuração 1	Configuração 2	
Anodo	Cobre	Cobre	
Fenda de divergência	0,25°	0,25°	
Fenda de recepção	0,3mm	-	
Fenda soller	2,5°	2,5°	
Amostras de matéria-prima	Excipientes	Amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, estearato de magnésio (20 amostras), fosfato de cálcio dibásico, macrogol, polietilenoglicol e povidona.	Fosfato de cálcio dibásico, sacarose, lactose, laurilssulfato de sódio, manitol e talco
	Princípio ativo	Atenolol	
Comprimidos e comprimidos + SRM 676a (corundum)	Atenolol	T1, TA1, TD1, TE1, TF1 e TG1	T2+Corundum, TA2+ Corundum, TD2 e 3+ Corundum, TE2+ Corundum, TF2+ Corundum e TG2+ Corundum
	Cloridrato de clonidina		C11 e C2+Corundum
	Maleato de enalapril		M1 e M2
	Metildopa		Me1 e Me2
	Hidroclorotiazida	H1, HA1, HK1 e HC1	H2+ Corundum, HA2+ Corundum, HK2 e 3+ Corundum, HF1 e 2+ Corundum e HC2+ Corundum
Espironolactona	E1, EA1, EB1 e EB3	E2, E3+ Corundum, EA2+ Corundum, EB2+ Corundum, EB4 e EB5+ Corundum	
Misturas com o padrão SRM 676a (corundum)	Quantificação de lactose em comprimido de hidroclorotiazida		Comprimido H2 de hidroclorotiazida + Corundum
	Quantificação de estearato de magnésio em comprimido de atenolol		Comprimido TA1 de atenolol + Corundum e Estearato de Mg am-04 + Corundum
	Quantificação material amorfo em matéria-prima de atenolol		Matéria-prima de atenolol + Corundum

Fonte: elaboração do autor.

#### 2.4 Identificação das formas polimórficas nas amostras de matéria-prima e nos comprimidos.

##### *Matéria-prima de excipientes:*

Para os excipientes que apresentam picos de difração e que não possuem estrutura cristalina conhecida foi feita uma busca para identificação por comparação com difratogramas disponíveis na literatura.

Para os excipientes que apresentaram picos de difração e que tem estrutura cristalina conhecida, foi feita a identificação por comparação e também foi realizado o refinamento pelo método de Rietveld.

##### *Matéria-prima de atenolol:*

Foi feita a identificação por comparação da forma presente na amostra e depois foram realizados refinamentos pelos métodos de Rietveld, Le Bail e Pawley.

*Comprimidos:*

Para a identificação das formas polimórficas dos princípios ativos, primeiro foi feita a comparação com as formas encontradas na literatura. No caso de ambiguidades, devido a sobreposição de picos, todas as formas foram inicialmente consideradas no refinamento pelo método de Rietveld. Conforme o refinamento transcorria, as formas foram mantidas ou excluídas, de acordo com a interpretação dos resultados obtidos nos cálculos.

Para a identificação dos picos dos excipientes com estrutura cristalina conhecida, primeiro foi feita a comparação com as formas encontradas na literatura, e foram incluídas no refinamento as formas com picos em posições semelhantes.

Para a identificação dos picos dos excipientes com estrutura desconhecida, mas com padrão de difração conhecido, os picos identificados puderam ser ajustados individualmente pela composição do padrão.

## 2.5 Ensaios de dissolução (para comprimidos de espirolactona, hidroclorotiazida e atenolol)

As condições empregadas nas dissoluções foram da USP 34. Todas foram realizadas utilizando equipamento de dissolução Logan modelo D-800 (Logan Instruments Corp.)

*Dissolução de comprimidos de espirolactona:*

O meio de dissolução foi 900 mL HCl 0,1 mol L<sup>-1</sup> + 1,0% de laurilssulfato de sódio a 37°C, velocidade de agitação foi de 75 rpm. Para a quantificação do fármaco dissolvido, alíquotas de 10 ml foram submetidas a leitura em espectrofotômetro Beckman Coulter DU-640 (Beckman Coulter Inc.) em cubeta de quartzo de 1cm de caminho óptico no comprimento de onda 242 nm.

*Dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida:*

O meio de dissolução foi 900 mL HCl 0,1 mol L<sup>-1</sup> a 37°C, velocidade de agitação foi de 100 rpm. Para a quantificação do fármaco dissolvido, alíquotas de 10 ml foram submetidas a leitura em espectrofotômetro Beckman Coulter DU-640 (Beckman Coulter Inc.) em cubeta de quartzo de 0,2 cm de caminho óptico no comprimento de onda 270 nm.



#### *Dissolução de comprimidos de atenolol:*

O meio de dissolução foi 900 mL de solução tampão acetato pH 4,6 a 37°C, velocidade de agitação de 50 rpm. Para a quantificação do fármaco dissolvido, alíquotas de 10 ml foram submetidas a leitura em espectrofotômetro Beckman Coulter DU-640 (Beckman Coulter Inc.) em cubeta de quartzo de 0,5 cm de caminho óptico no comprimento de onda 224 nm.

## 2.6 Análise térmica

As amostras de estearato de magnésio am-02, am-04, am-05, am-09, am-10, am-11, am-12, am-15 e am-vegetal e de fosfato de cálcio dibásico (após desidratação) foram submetidas a análise térmica de TG e DSC.

#### *DSC:*

TA Instruments modelo Q100, atmosfera de nitrogênio com fluxo contínuo de 100 ml e taxa de aquecimento de 10°C por minuto; como material de referência utilizou-se cadinho de alumínio vazio.

#### *TG:*

TA Instruments com célula SDT, atmosfera de nitrogênio com fluxo contínuo de 100 ml e taxa de aquecimento de 10°C por minuto.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### 3.1 Matérias-primas.

Segue os resultados e as discussões para cada matéria-prima analisada.

#### 3.1.1 Excipientes.

Os excipientes que foram analisados fazem parte da formulação de diversos medicamentos anti-hipertensivos. Para a apresentação dos resultados e discussões, eles foram separados em três grupos, Tabela 15, de acordo com o quanto se conhece sobre a sua estrutura

crystalina: amorfos (não apresentam picos de difração), cristalinos sem estrutura cristalina conhecida e por último, aqueles que apresentam estrutura cristalina conhecida.

**Tabela 15** - Excipientes analisados.

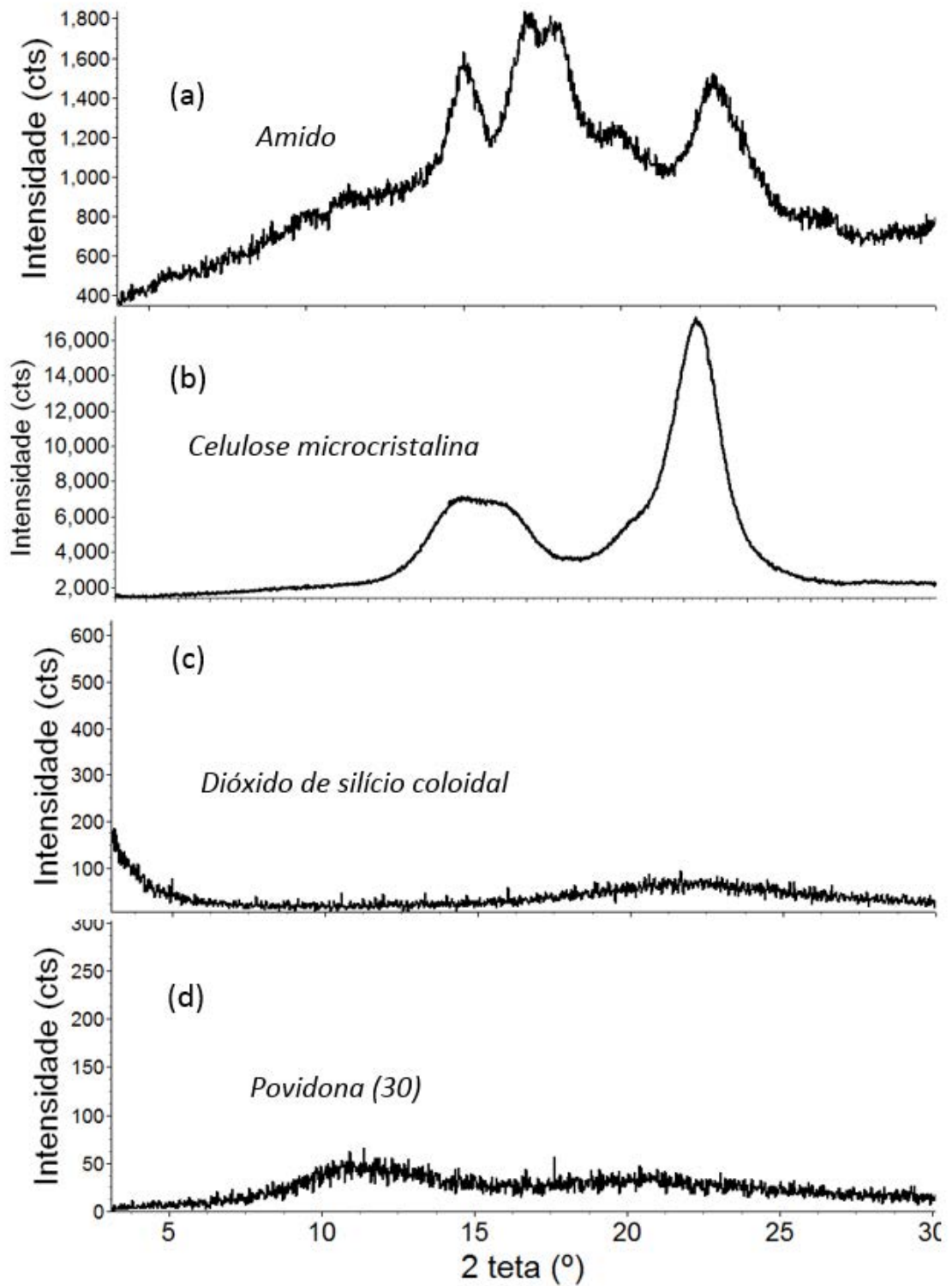
<b>Amorfos</b>	<b>Cristalino sem estrutura conhecida</b>	<b>Cristalino com estrutura conhecida</b>
Amido	Amidoglicolato de sódio	Fosfato de cálcio dibásico
Celulose microcristalina	Estearato de magnésio	Lactose
Dióxido de silício	Macrogol	Laurilssulfato de sódio
Povidona	Polietilenoglicol	Manitol
		Sacarose
		Talco

Fonte: Elaboração do autor.

### 3.1.1.1 Excipientes amorfos

Os padrões de difração dos excipientes amorfos são mostrados nas Figura 16 (a)-(d). Todos eles apresentaram padrões de difração característicos de materiais amorfos e quando fazem parte da composição de comprimidos, contribuem para o *background* do difratograma do comprimido. Quanto às características da matéria-prima, o fornecedor do amido não especificou de qual tipo ele é, e nem o fornecedor do dióxido de silício coloidal se ele é de alta ou baixa densidade. Em relação aos excipientes, quando presentes em comprimidos, a celulose microcristalina tem suas duas bandas largas (em  $2\theta \sim 16$  e  $22^\circ$ ) nítidas no *background* do padrão de difração.

**Figura 16** - Padrão de difração dos excipientes amorfos. (a) amido, (b) celulose microcristalina, (c) dióxido de silício coloidal e (d) povidona (30).



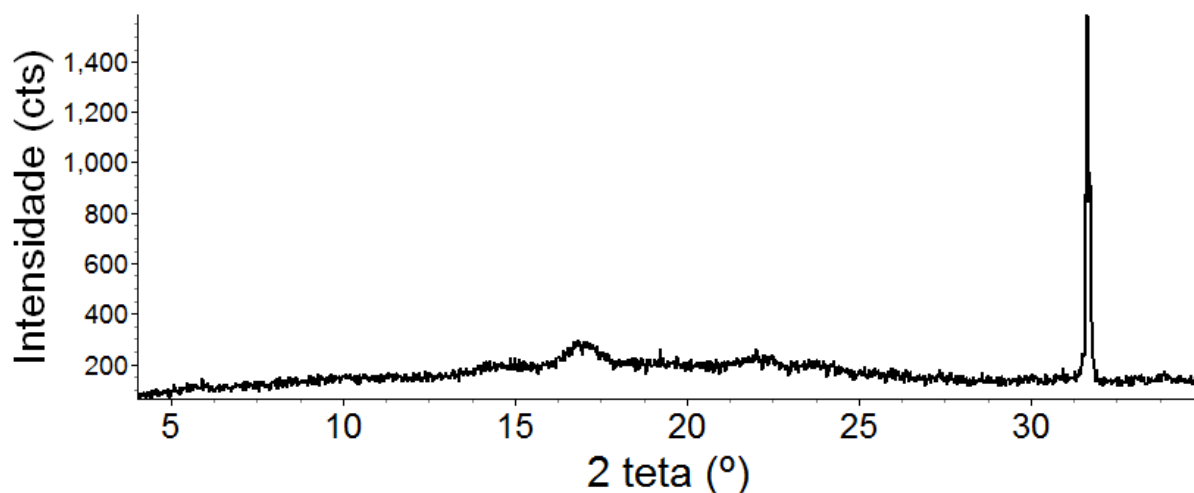
Fonte: elaboração do autor.

### 3.1.1.2 Excipientes cristalinos sem estrutura conhecida.

Os difratogramas obtidos para os excipientes cristalinos sem estrutura conhecida são mostrados nas Figura 17 a Figura 22 e discutidas caso a caso.

A literatura ainda é carente sobre informações cristalográficas a respeito da maioria dos excipientes. No caso do excipiente amidoglicolato de sódio, mostrado na Figura 17, não foi possível fazer a comparação do seu padrão com a literatura. Pode ser dito que este excipiente apresenta um pico mais expressivo, embora de baixa intensidade, em torno de  $32^\circ$  ( $2\theta$ ).

**Figura 17** - Padrão de difração do excipiente amidoglicolato de sódio.



Fonte: elaboração do autor.

No caso dos dois excipientes a seguir, estearato de magnésio e polietilenoglicol (PEG), há na literatura padrões de difração descritos. Com isso, foi possível fazer a composição do padrão como uma maneira de ajustar o perfil e tentar identificar os picos das amostras.

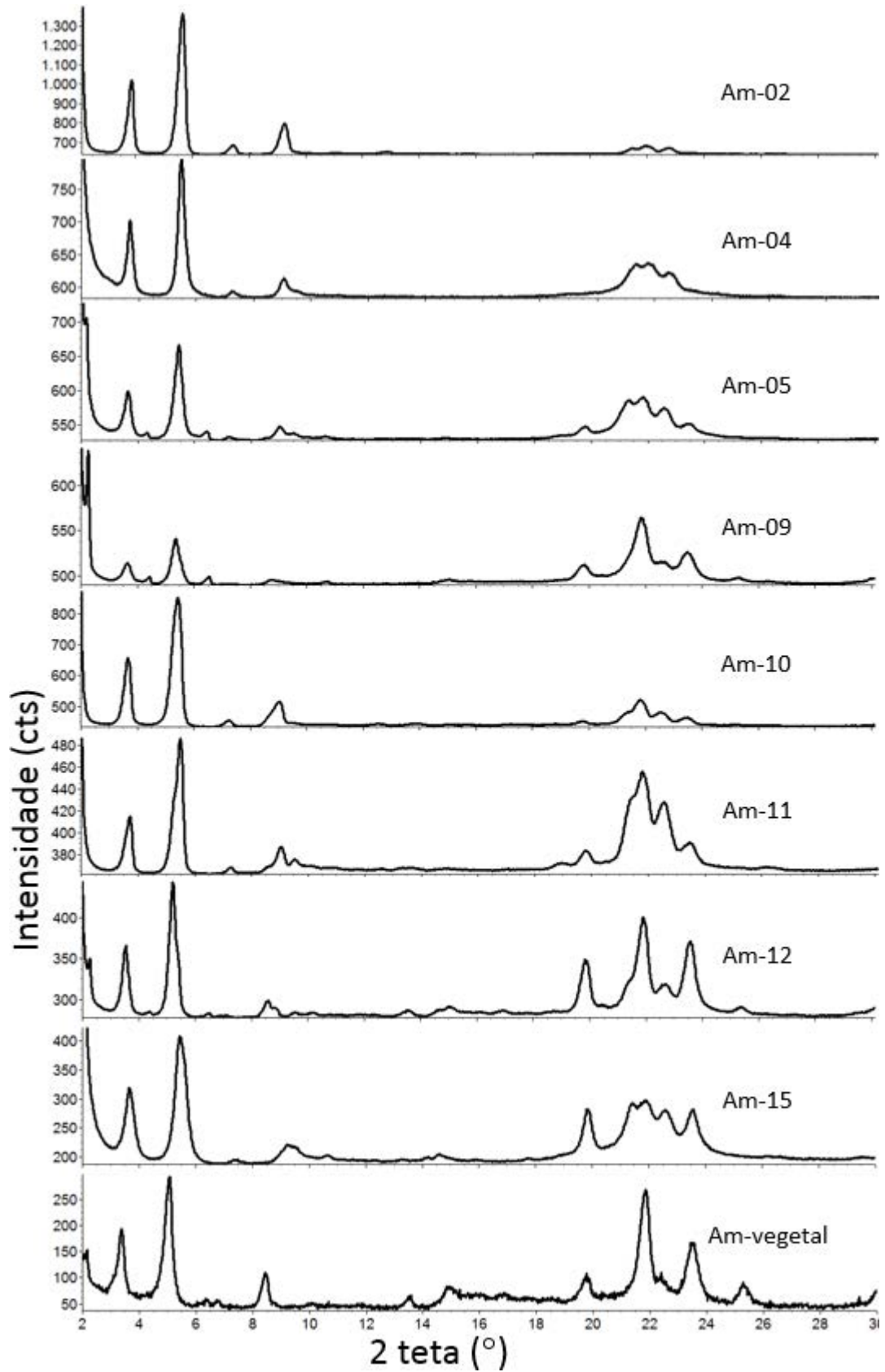
O estearato de magnésio é um excipiente com diversos conjuntos de picos e intensidades relativas descritos na literatura. Porém, pela comparação com a literatura não foi possível identificar a Forma (ou Formas presentes) nas amostras de matérias-primas analisadas. A literatura nem sempre informa qual a Forma do excipiente (anidra, diidratada ou triidratada) os picos correspondem. E quando apresenta os difratogramas não concordam entre si para uma mesma Forma do excipiente (ver introdução seção 1.2) o que dificulta a identificação do estearato de magnésio por difração de raios X.

Sharpe (1997)<sup>39</sup> fornece informações de  $d(\text{Å})$  X intensidade para três formas do excipiente: anidra, diidratada e triidratada (Figura 6, ver introdução seção 1.2). Em baixo ângulo, os quatro primeiros picos de difração apresentados por Sharpe<sup>39</sup> para as Formas anidra, diidratada e triidratada aparecem em posições sobrepostas. Justamente estes quatro picos aparecem em todas as amostras analisadas, mesmo que levemente deslocados. Isso torna a

identificação da forma equivocada se somente estes picos forem considerados. Analisando outra região, agora em mais alto ângulo, em aproximadamente  $22^\circ$ , há picos relativamente intensos, mas mesmo assim, somente a Forma triidratada apresenta um pico sem sobreposição. Esta sobreposição dos picos das formas do estearato de magnésio tornou difícil não somente a identificação mas também a exclusão de uma possível mistura polimórfica. Quando se trata da identificação deste excipiente em comprimidos, vale comentar que somente um pico aparece nos difratogramas, o qual corresponde ao pico em  $2\theta \sim 5,3^\circ$ , sendo sempre de baixa intensidade, dessa forma pode-ser utilizar outras técnicas como análise térmica.

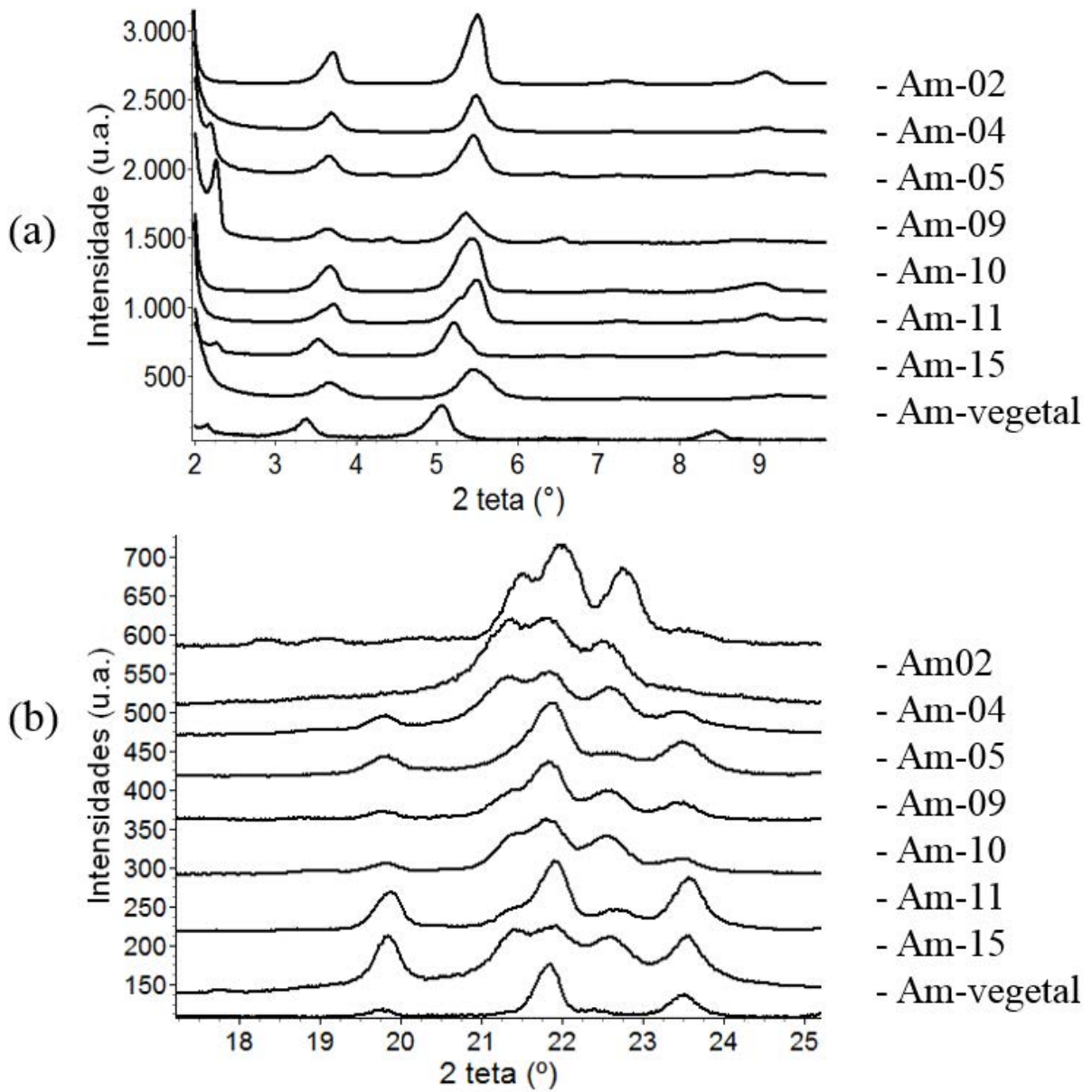
Algumas amostras de estearato de magnésio apresentaram padrões de difração idênticos, dessa forma foram escolhidas as amostras am-02, am-04, am-05, am-09, am-10, am-11, am-12, am-15 e am-vegetal, por apresentarem algumas diferenças (Figura 18). Enquanto na Figura 19 são mostradas duas regiões de ampliações, destacando as diferenças e semelhanças entre os difratogramas. As posições de  $2\theta$  Vs Intensidades para estas amostras estão apresentadas na Tabela 16.

**Figura 18** - Difratogramas experimentais das amostras de estearato de magnésio am-02, am-04, am-05, am-09, am-10, am-11, am-12, am-15 e am-vegetal.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 19 - (a). Ampliações das regiões de  $2\theta=2$  até  $10,5^\circ$  (b) e  $2\theta=17,5$  até  $25,5^\circ$ .



Fonte: elaboração do autor.

**Tabela 16** - Dados de posições  $2\theta$  X intensidades relativas para as nove amostras de estearato de magnésio cujos difratogramas estão apresentados na Figura 18.

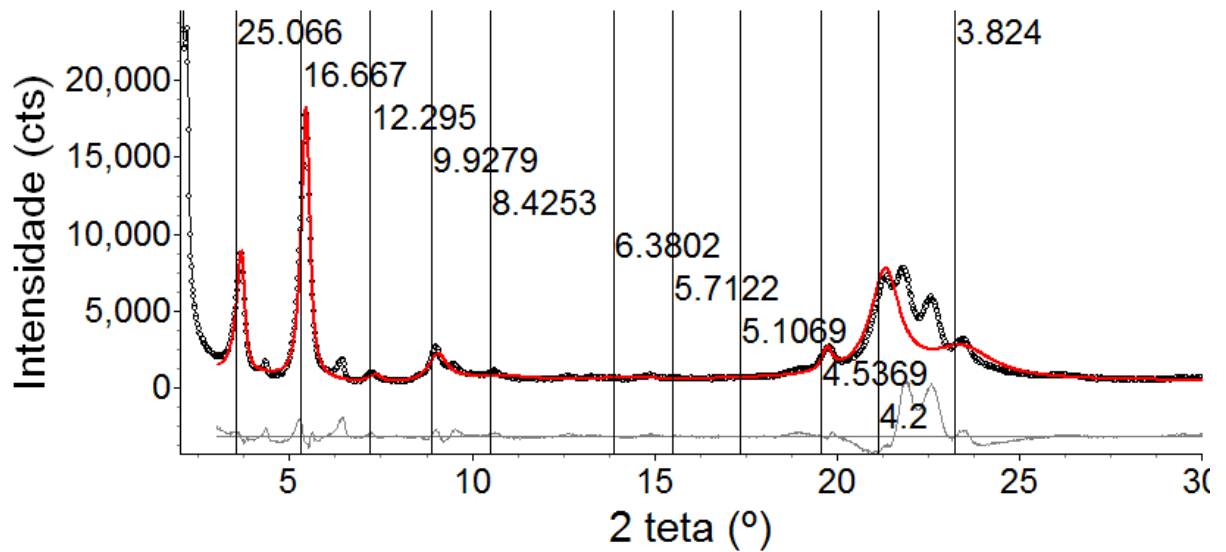
Am-02		Am-04		Am-05		Am-09		Am-10		Am-11		Am-12		Am-15		Am-veg.	
$2\theta$	$I/I_0$	$2\theta$	$I/I_0$	$2\theta$	$I/I_0$	$2\theta$	$I/I_0$	$2\theta$	$I/I_0$	$2\theta$	$I/I_0$	$2\theta$	$I/I_0$	$2\theta$	$I/I_0$	$2\theta$	$I/I_0$
3.72	42.8	3.68	77.81	2.18	100	2.23	100	3.67	45.	3.70	39.0	2.22	34.	3.66	51.	2.18	20.
5.53	100	5.47	100	3.65	37.7	3.64	16.6	5.43	100	5.24	45.4	3.53	47.	5.45	100	3.37	43.
7.32	4.48	7.28	55.43	4.32	7.01	4.40	6.17	7.25	3.8	5.49	100	4.36	4.5	7.38	4.3	5.04	100
9.11	15.7	9.05	59.18	5.45	76.3	5.35	35.7	9.02	14.	7.29	5.46	5.20	100	9.25	12.	6.37	2.6
9.96	0.99	21.38	63.64	6.42	7.85	6.51	6.93	19.7	3.4	9.05	18.8	6.48	3.6	10.6	6.8	6.77	2.3
10.92	1.21	21.78	63.59	7.24	4.21	8.77	4.52	21.4	8.8	9.54	11.0	7.10	2.4	14.1	6.0	8.45	12.
12.72	1.65	22.50	61.04	8.58	3.64	9.04	3.74	21.8	15.	18.9	8.17	8.57	10.	14.6	7.5	10.0	1.7
13.86	0.72			9.01	11.4	10.7	3.28	22.5	8.4	19.8	16.6	8.83	6.9	19.8	35.	13.5	3.0
14.52	0.64			9.48	6.34	13.9	2.58	23.4	5.5	21.4	55.0	9.54	4.1	21.4	38.	14.9	7.1
15.72	0.53			10.62	4.88	14.5	2.92			21.8	74.7	10.2	4.1	21.8	41.	19.7	12.
18.19	0.69			12.64	3.20	15.0	5.05			22.5	50.7	13.5	5.4	22.5	35.	21.8	84.
18.88	0.70			13.30	3.07	19.8	15.6			23.4	21.5	14.6	6.1	23.5	35.	22.3	10.
21.36	3.11			14.91	3.40	21.8	52.0					15.0	7.2			23.4	31.
21.84	4.39			18.82	4.88	22.6	17.7					16.0	4.4			25.2	8.5
22.61	3.34			19.04	5.30	23.5	25.0					16.9	5.2			30.1	6.4
23.33	1.02			19.80	11.6	25.3	6.04					19.8	37.			37.1	3.8
						30.1	5.72					20.4	8.3				
						37.1	4.35					21.4	23.				
												21.9	69.				
												22.6	21.				
												23.57	51.				
												25.38	7.3				
												30.17	6.7				
												37.09	5.2				

Fonte: elaboração do autor.

O estearato de magnésio não tem estrutura cristalina determinada, nem para a Forma anidra e nem para as Formas diidratada e triidratada. Por isso buscou-se outro recurso, a composição do padrão, para o ajuste do perfil de difração. Foi escolhida a amostra-05, pela sua maior semelhança com uma das formas descritas, a triidratada. A Figura 20 apresenta a composição do padrão da amostra am-05 com os picos da forma triidratada descritos por Sharpe<sup>39</sup>, que apresenta que alguns picos foram ajustados, outros razoavelmente ajustados. Porém, há picos que permanecem sem identificação, o que foi comum a todas as amostras, e não há informações na literatura para tais picos.



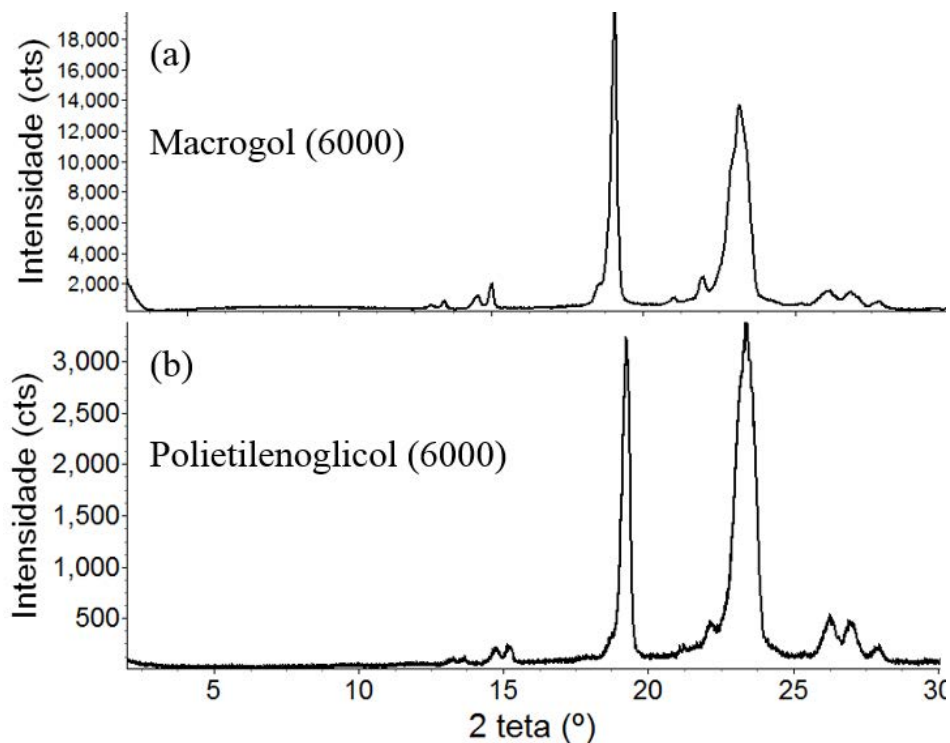
**Figura 20** - Composição do padrão da am-05 de estearato de magnésio com os picos da forma triidratada descritos por Sharpe.



Fonte: elaboração do autor.

Os excipientes macrogol (6000) e polietilenoglicol (6000) correspondem ao mesmo excipiente: PEG. Na Figura 21 (a) e (b) pode ser visto o padrão de difração para as duas amostras deste excipiente.

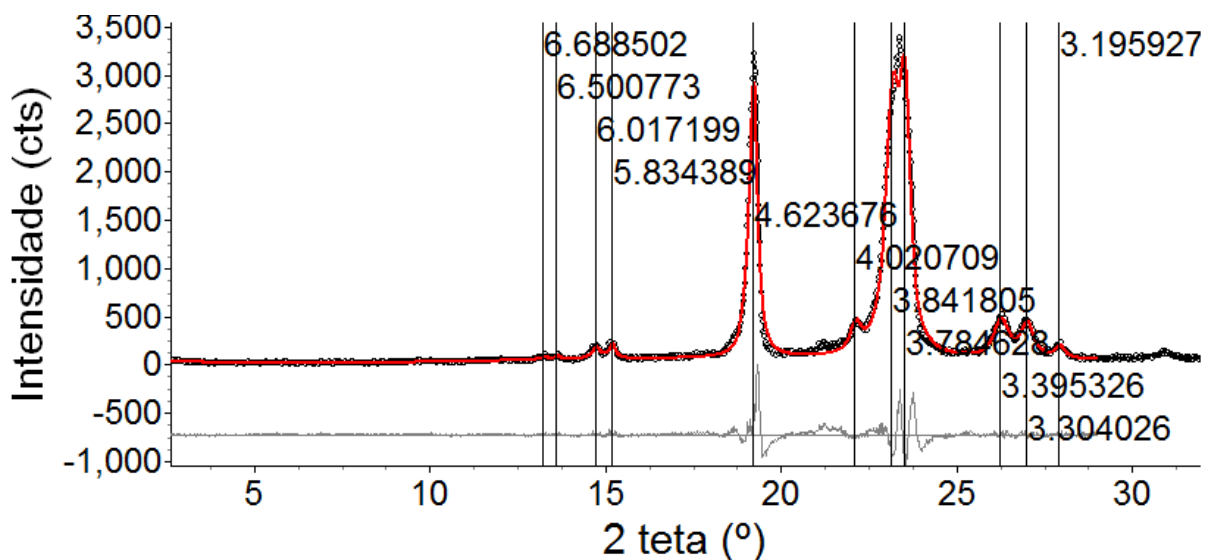
**Figura 21** - Padrão de difração dos excipientes de PEG. (a) Lote recebido com o nome macrogol (6000). (b) Lote recebido com o nome Polietilenoglicol (6000).



Fonte: elaboração do autor.

No banco de dados ICDD-PDF há uma referência para este excipiente <sup>99</sup>, e com base nesta referência, foi feita uma simulação para identificar os picos da amostra, da mesma maneira que foi feito no caso do estearato de magnésio. Os picos simulados foram usados para fazer a composição do padrão para as duas amostras de PEG. Dos nove picos descritos na referência, somente dois (em  $d=6,23 \text{ \AA}$  e  $6,14 \text{ \AA}$ ) não se sobrepõem aos da amostra, enquanto todos os outros sete picos (em  $d=4,65$ ;  $4,03$ ;  $3,83$ ;  $3,79$ ;  $3,39$ ;  $3,31$  e  $3,19 \text{ \AA}$ ) se sobrepõem aos picos da amostra. Para as duas amostras de excipiente PEG houve picos que permaneceram sem identificação. Na composição do padrão para a amostra de polietilenoglicol, mostrada da Figura 22, as posições dos dois primeiros picos (em  $d=6,23$  e  $6,14 \text{ \AA}$ ) foram refinadas e foram incluídos mais dois picos para o ajuste do perfil. A composição do padrão para o macrogol foi semelhante à do polietilenoglicol.

Figura 22 - Composição do padrão da amostra de polietilenoglicol.



Fonte: elaboração do autor.

### 3.1.1.3 Excipientes cristalinos com estrutura cristalina determinada.

São cristalinos e possuem estrutura cristalina determinada os excipientes: fosfato de cálcio dibásico, lactose, laurilssulfato de sódio, manitol, sacarose e talco. Para estes excipientes foi feito o refinamento pelo método de Rietveld (Veja Apêndice C exemplo passo a passo de refinamento pelo método de Rietveld), que são apresentados na sequência.

Os índices obtidos para os refinamentos dos excipientes estão organizados na Tabela 17.

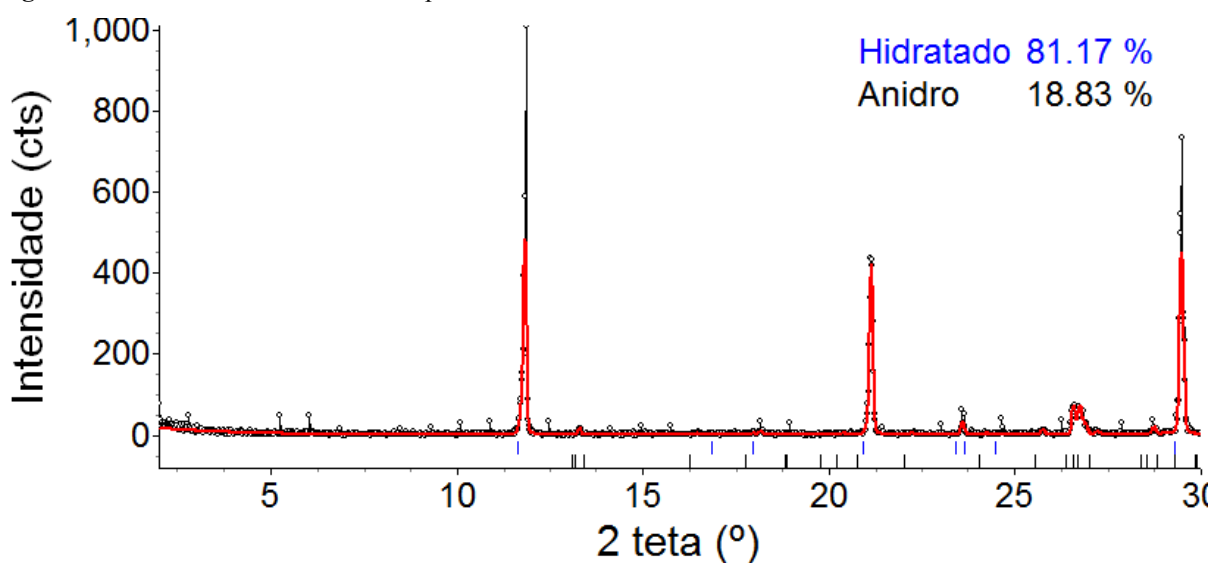
**Tabela 17** - Índices obtidos para os refinamentos dos excipientes.

	$R_{wp}$ (%)	$d$ - $DW$	$\chi^2$	$R_{Bragg}$ (%)
Fosfato hidratado	42,47	1,77	1,57	Anidro = 16,28 e Hid = 14,25
Fosfato desidratado	14,48	1,63	1,31	Anidro = 3,24 e Hid = 15,19
Lactose	17,54	0,53	5,63	Lactose = 4,76
Laurilssulfato	42,39	1,40	1,11	LSS = 15,65
Manitol	21,48	0,63	2,14	Manitol = 6,79
Sacarose	17,23	0,56	3,17	Sacarose = 5,59
Talco	35,62	0,59	1,82	Talco = 27,54

Hid: hidratado; LSS: laurilssulfato de sódio.

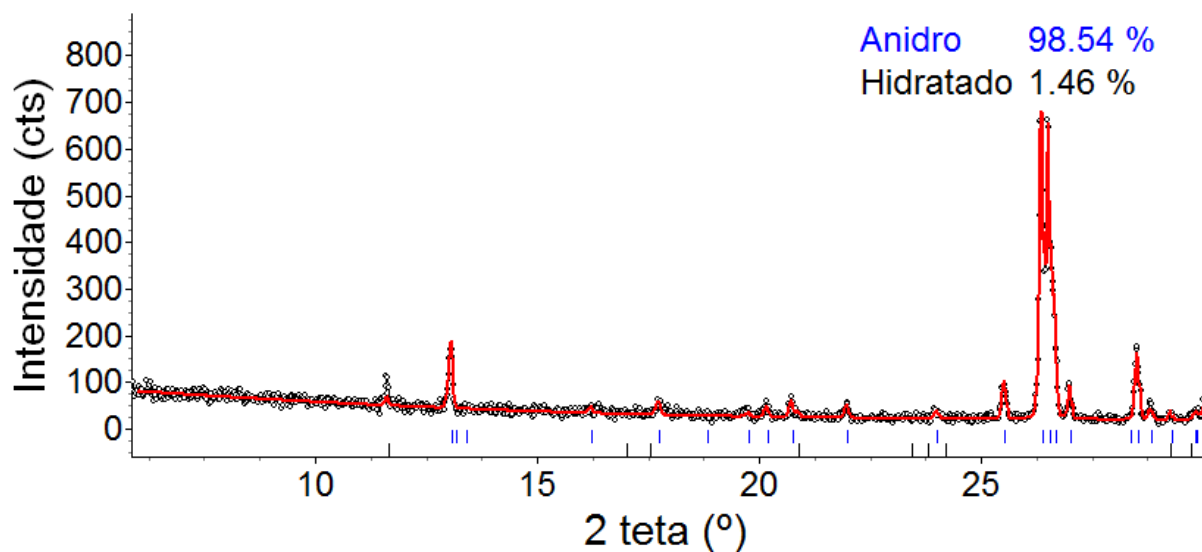
Fonte: elaboração do autor.

O gráfico de Rietveld do excipiente fosfato de cálcio dibásico está apresentado na Figura 23. O gráfico mostra que a matéria-prima deste excipiente apresentou mistura entre os polimorfos anidro e diidratado. As intensidades dos picos da Forma diidratada não foram ajustados adequadamente, mesmo com modelos de orientação preferencial tendo sido utilizados na tentativa de ajustar as intensidades. Para se obter um melhor ajuste foi obtida uma nova medida em função do tempo. Porém, na tentativa de melhores dados, foi constatado que o excipiente desidratou durante o tempo de armazenagem, conforme observado no gráfico de Rietveld apresentado na Figura 24, restando somente 1,4(2)% da forma diidratada. Foi utilizado um modelo de anisotropia para o ajuste da fase anidra. A causa para a desidratação da amostra pode ser devido a armazenamento em dessecador com sílica gel. Tanto a Forma hidratada quanto a anidra foram observadas em comprimidos.

**Figura 23** - Gráfico de Rietveld do excipiente fosfato de cálcio dibásico diidratado.

Fonte: elaboração do autor.

**Figura 24** - Gráfico de Rietveld da nova medida do excipiente fosfato de cálcio dibásico diidratado.



Fonte: elaboração do autor.

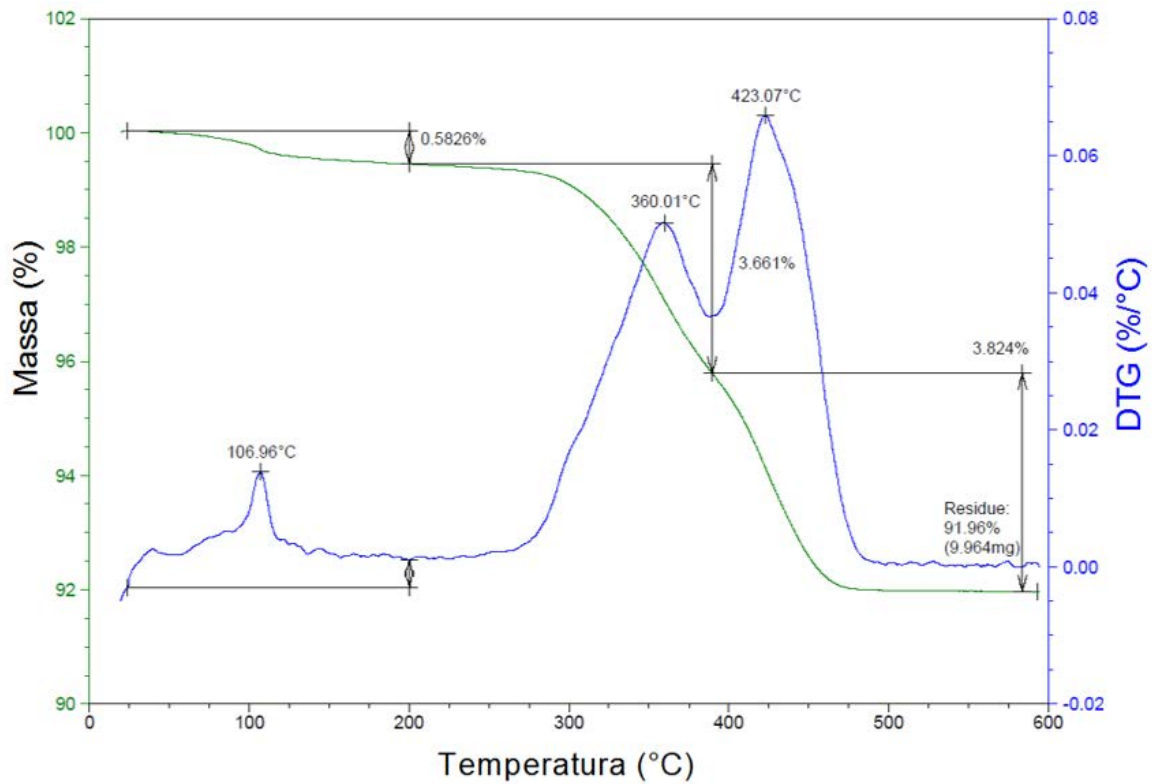
Foi feita análise térmica (TG e DSC) da amostra desidratada para investigar a perda de água da amostra.

As curvas TG e DTG da amostra de fosfato de cálcio dibásico (Figura 25) mostraram perda de 0,58% de água no intervalo de 40 a 200°C, o que está em acordo para uma amostra anidra, de acordo com Miyazaki, T., et al. (2009).<sup>100</sup>

De acordo com Miyazaki, a forma anidra deste fármaco é bastante estável e resiste à hidratação por meses mesmo quando dispersa em água. Devido à sua grande estabilidade, a forma anidra pode ser preferida em formulações. Em matérias-primas da Forma diidratada, o autor relata que a Forma anidra é vista como uma impureza. Segundo o autor, a amostra diidratada perde em torno de 20% de água na faixa de 40 a 245°C, enquanto amostras anidras perdem em torno de 0,7% de água no mesmo intervalo de temperatura.<sup>100</sup>

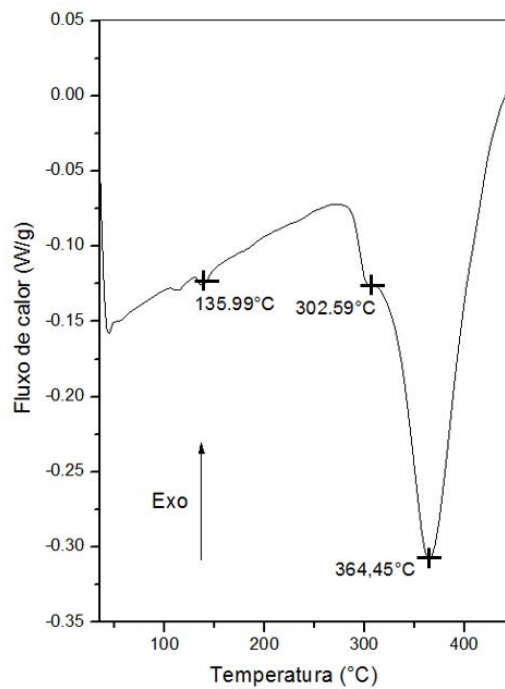
No DSC da amostra de fosfato de cálcio dibásico (Figura 26) são observados três eventos endotérmicos. O primeiro em 135,99°C com perda de massa na DTG, indicando a perda de água; o segundo em 302,59°C com uma perda de massa que termina em torno de 360°C, temperatura do último evento observado no DSC, em 364,45°C, que corresponde a fusão do material, seguido de decomposição.

**Figura 25** - Curvas TG e DTG da amostra de fosfato de cálcio dibásico anidro.



Fonte: elaboração do autor.

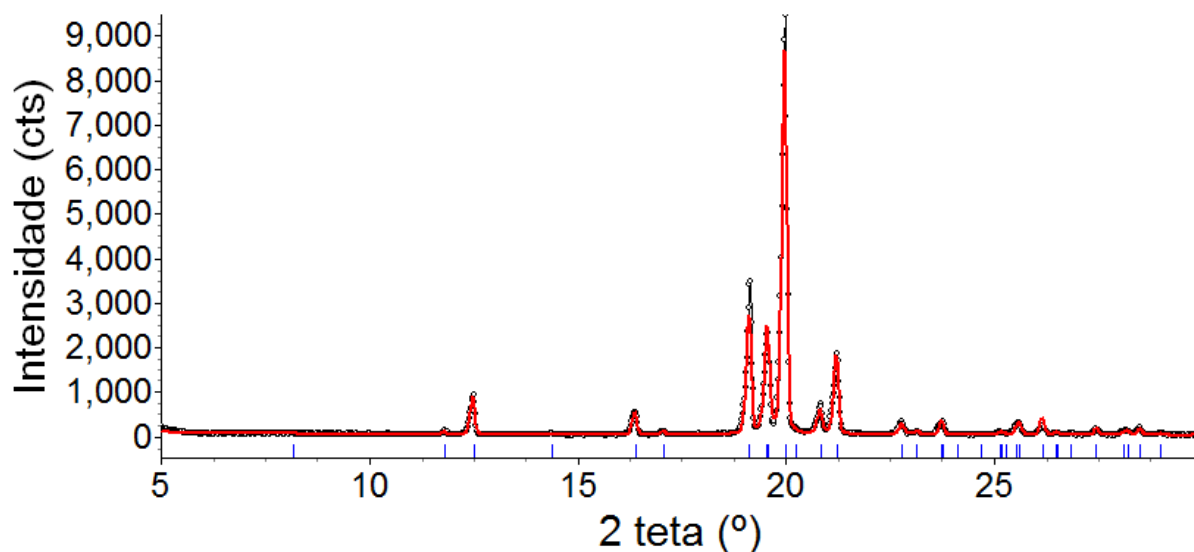
**Figura 26** - DSC da amostra de fosfato de cálcio dibásico anidro.



Fonte: Elaboração do autor.

O gráfico de Rietveld do excipiente lactose está apresentado na Figura 27, na qual podem ser vistos os picos do polimorfo  $\alpha$ -lactose monoidratada. Todos os picos foram identificados e ajustados, tendo sido utilizado um modelo de anisotropia para o ajuste do perfil e o modelo de esféricos harmônicos para correção da orientação preferencial dos picos. A lactose presente nos comprimidos analisados foi sempre a forma  $\alpha$  monoidratada.

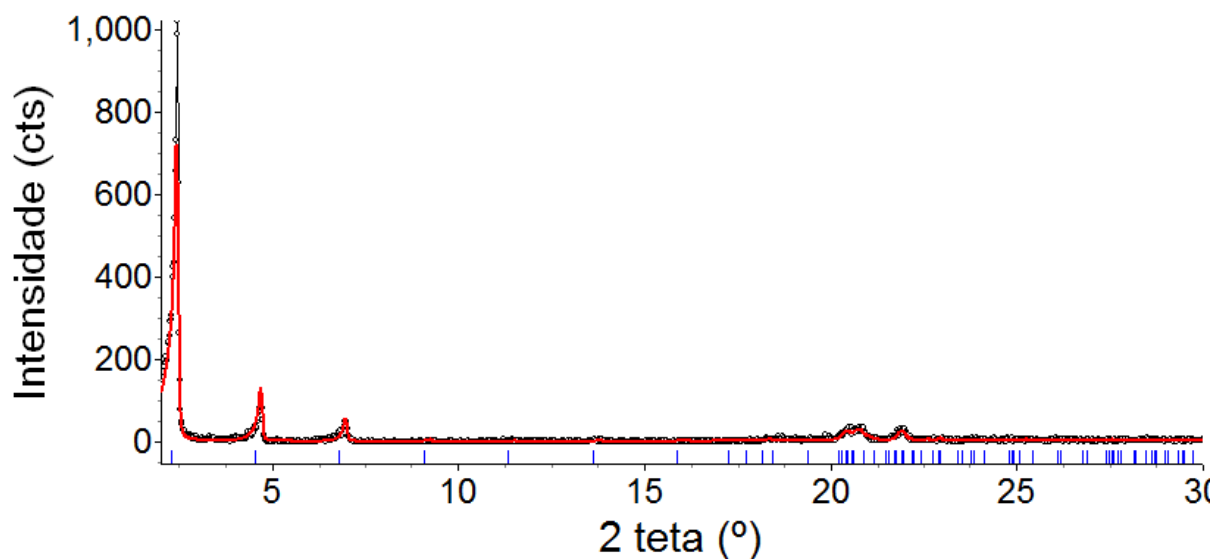
Figura 27 - Gráfico de Rietveld do excipiente  $\alpha$ -lactose monoidratada.



Fonte: elaboração do autor.

Na Figura 28, está apresentado o gráfico de Rietveld do excipiente laurilssulfato de sódio. Todos os picos desta amostra foram identificados. Foram refinados parâmetros de cela unitária, um modelo de anisotropia foi utilizado para ajuste do perfil e o modelo de esféricos harmônicos para correção da orientação preferencial. Mesmo assim pode ser observado que o ajuste das intensidades não ficou adequado. Pode ser dito que o laurilssulfato de sódio apresenta bastante anisotropia e a existência de somente um modelo estrutural na literatura limita a busca por um modelo adequado. O valor elevado para o índice  $R_{Bragg}$  é um indicativo de que este pode não ser o melhor modelo para ajustar os picos desta amostra.

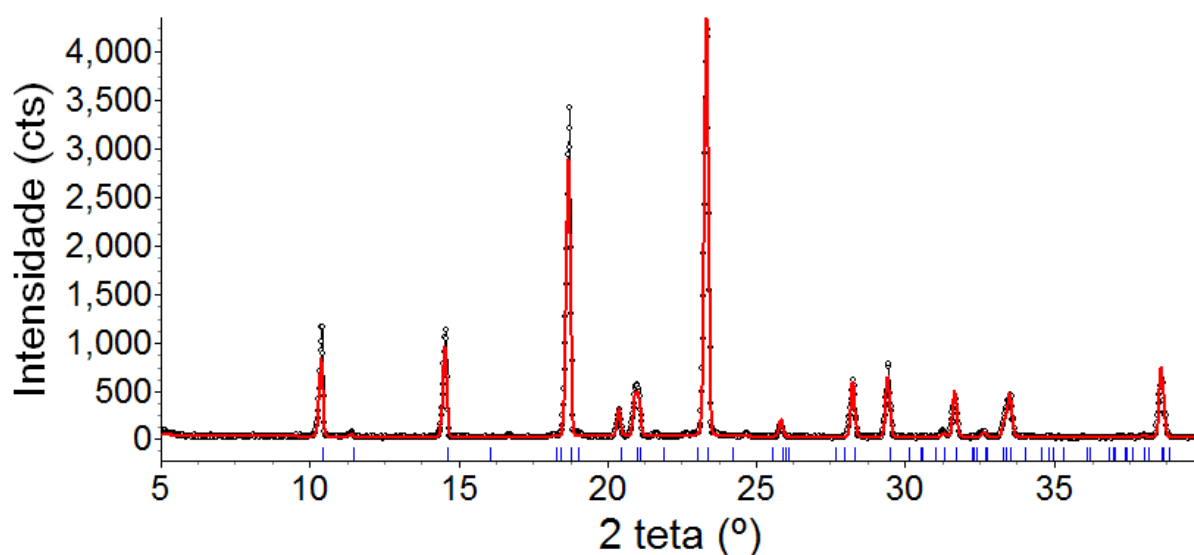
Figura 28 - Gráfico de Rietveld do excipiente laurilssulfato de sódio.



Fonte: elaboração do autor.

A Figura 29 mostra o gráfico de Rietveld do excipiente manitol, na qual podem ser vistos os picos da forma  $\beta$ -D-manitol. Todos os picos foram adequadamente ajustados. Foram refinados os parâmetros relacionados a cela unitária. Foi utilizado o modelo de esféricos harmônicos para ajustar a orientação preferencial deste material e um modelo de anisotropia para ajuste do perfil.

Figura 29 - Gráfico de Rietveld do excipiente  $\beta$ -D-manitol.

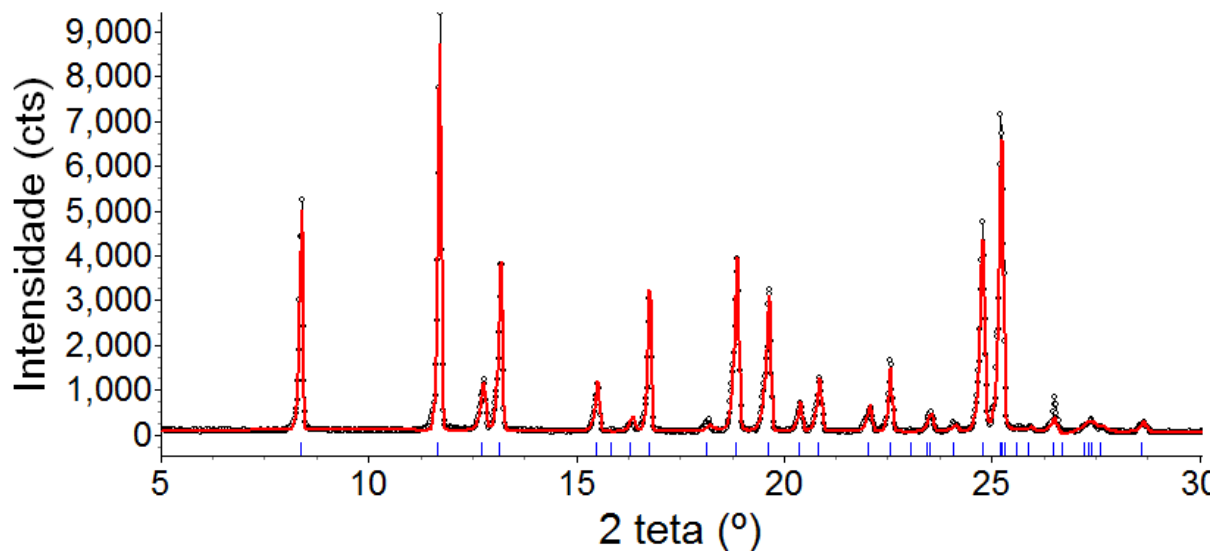


Fonte: elaboração do autor.

Na Figura 30 pode ser visto o gráfico de Rietveld da amostra do excipiente sacarose. Foram refinados os parâmetros de cela unitária e utilizado o modelo dos esféricos harmônicos para a correção da orientação preferencial. Para este excipiente foram necessários três modelos

de anisotropia para o ajuste, indicando distribuição bi ou polimodal de tamanho de cristalito. Desta maneira, para este excipiente não foi possível calcular o tamanho médio dos cristalitos.

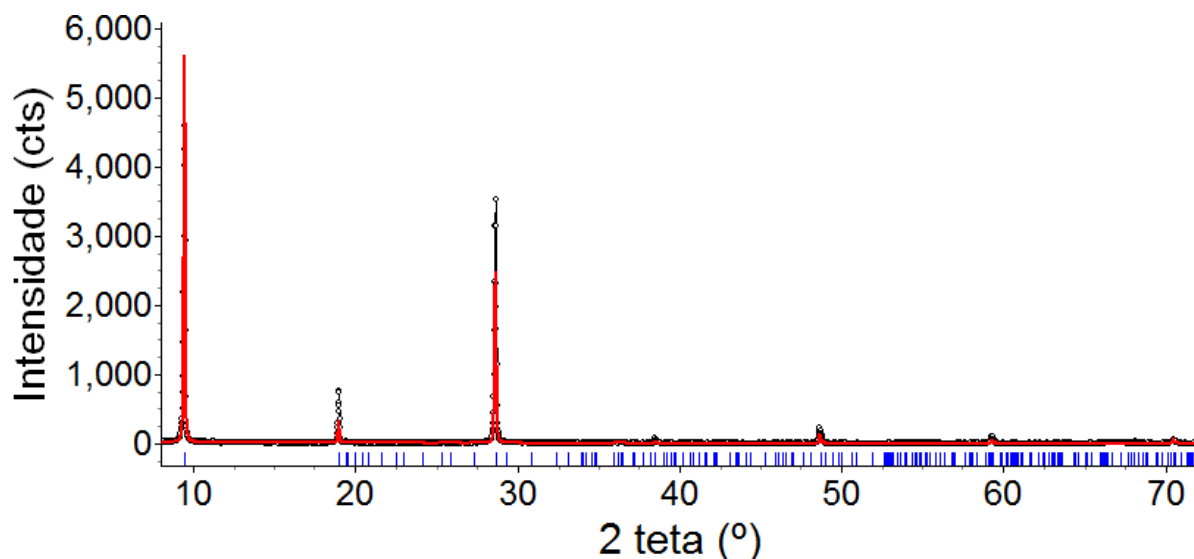
**Figura 30** - Gráfico de Rietveld do excipiente sacarose.



Fonte: elaboração do autor.

O excipiente talco tem seu gráfico de Rietveld apresentado na Figura 31, na qual pode ser observado que as intensidades não foram adequadamente ajustadas. Foram testados modelos de anisotropia e de orientação preferencial, assim como outros modelos estruturais para o refinamento. Apesar de todas as tentativas, o melhor ajuste foi obtido utilizando o CIF de Perdikatsis (100682-ICSD) com apenas um modelo de anisotropia junto com o modelo de March-Dollase para correção da orientação preferencial, com orientação dos planos (002). Apesar do alto valor obtido para o índice  $R_{Bragg}$  (Tabela 17), este foi o melhor ajuste obtido.



**Figura 31** - Gráfico de Rietveld do excipiente talco.

Fonte: elaboração do autor.

Os tamanhos de cristalito (nm) dos excipientes, exceto sacarose, nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0k0) e (00l) estão organizados na Tabela 18. Pode ser observado que o fosfato de cálcio (anidro e hidratado) apresentam formas semelhantes, com a direção 0k0 mais alongada, em formato de agulha. Sendo a forma hidratada com dimensões menores de tamanhos de cristalitos. Os outros excipientes também apresentaram uma das direções mais alongadas em relação às outras duas. Também pode ser dito que o  $\beta$ -D-manitol e o talco apresentam os menores tamanhos de cristalitos, em relação aos tamanhos dos outros analisados.

**Tabela 18** - Tamanho de cristalito (nm) dos excipientes (exceto a sacarose que apresentou distribuição bi ou polimodal) nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0k0) e (00l).

<i>Excipiente</i>	<i>h00</i>	<i>0k0</i>	<i>00l</i>
Fosfato hidratado	108	840	108
Fosfato desidratado	429	3031	260
$\alpha$ -lactose monoidratada	4586	97	107
Laurilssulfato sódio	260	2	24
B-D-anitol	196	83	3
Sacarose	-	-	-
Talco	28	11	212

Fonte: elaboração do autor.

### 3.1.2 Atenolol

*Análise da matéria-prima pelos Métodos de Rietveld, de Le Bail e de Pawley:*

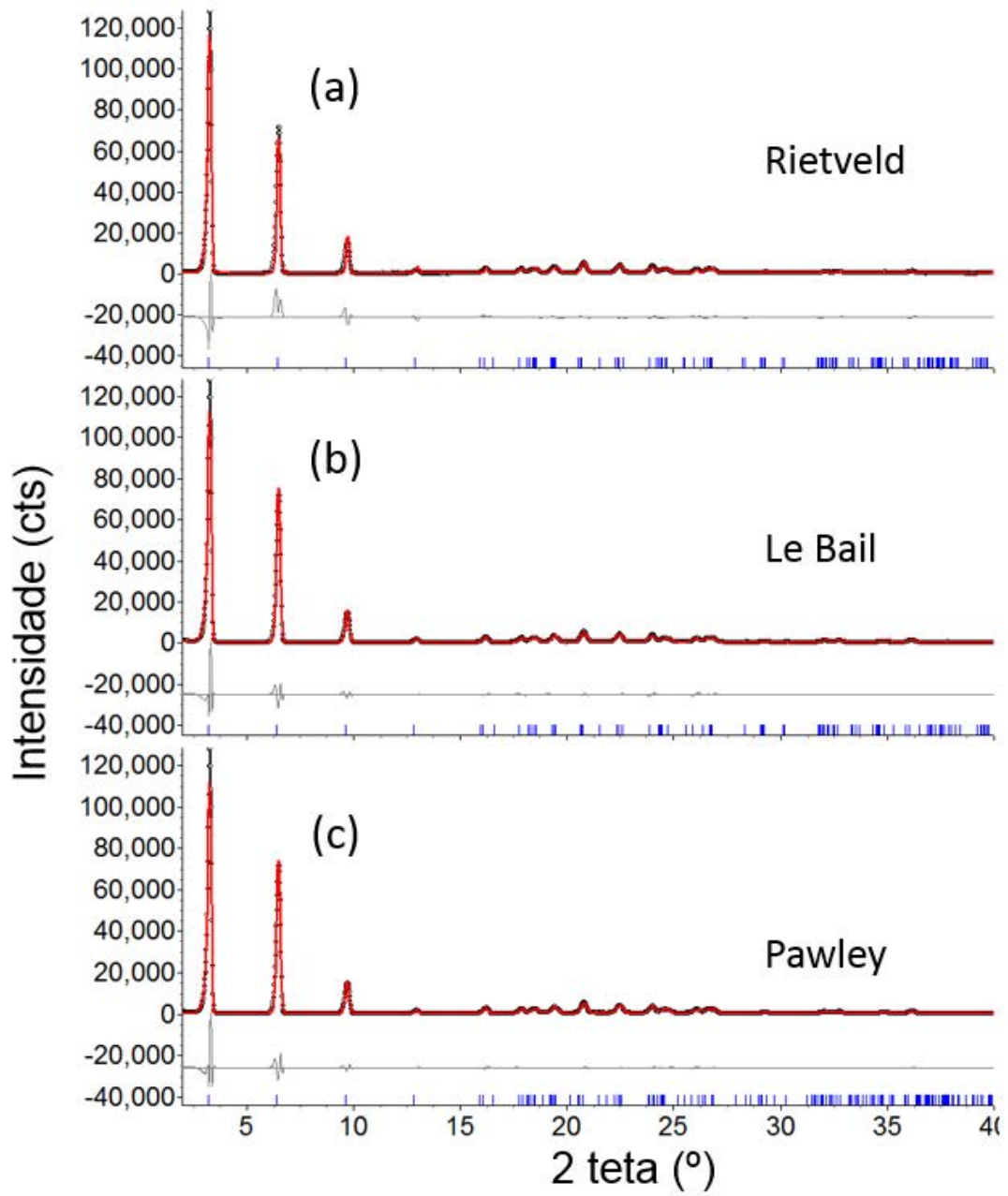
A

**Figura 32** apresenta (a) o gráfico de Rietveld da matéria-prima, na qual pode ser observado que todos os picos foram identificados. Durante os cálculos foram refinados a orientação preferencial e os parâmetros da cela unitária; (b) o gráfico do método de Le Bail que também teve a cela unitária refinada e (c) gráfico de Pawley para a matéria-prima onde apenas o ajuste do perfil pode ser realizado.

Os valores obtidos após refinar estes parâmetros estão apresentados na Tabela 19, na qual pode ser visto que os valores se mantiveram próximos dos valores originais do modelo estrutural.

Os índices de qualidade dos refinamentos para cada método de refinamento utilizado a análise da matéria-prima estão organizados na Tabela 19.

**Figura 32** - Gráficos de Rietveld, de Le Bail e de Pawley para a matéria-prima de atenolol.



Fonte: elaboração do autor.

**Tabela 19** - Índices dos refinamentos da matéria-prima de atenolol.

	Parâmetros de cela unitária da estrutura	Rietveld	Le Bail	Pawley
$R_{wp}$ (%)		22,52	15,10	14,41
$d-DW$		0,09	0,20	0,23
$\chi^2$		10,19	6,69	6,64
$R_{Bragg}$ (%)		9,04	1,05	1,87
<b>a</b> (Å)	55,83	55,82(1)	55,94(6)	55,78(2)
<b>b</b> (Å)	5,559	5,599(2)	5,586(1)	5,596(4)
<b>c</b> (Å)	9,734	9,778(5)	9,744(2)	9,89(2)
<b><math>\alpha</math></b> (°)	90,00	90,00	90,00	90,00
<b><math>\beta</math></b> (°)	100,042	100,38(6)	100,0(3)	98,8(1)
<b><math>\gamma</math></b> (°)	90,00	90,00	90,00	90,00

Fonte: elaboração do autor.

*Determinação de porção de material de amorfo em matéria-prima de atenolol:*

A quantidade de material amorfo em uma amostra pode ser determinada através da adição de um padrão interno. Ao final do refinamento tem-se a quantidade de material cristalino e a quantidade de material amorfo. A mistura entre a matéria-prima de atenolol (MP ATL) e o padrão interno (SRM 676a (corundum)) foi feita com o objetivo de determinar a porcentagem de material amorfo presente na matéria-prima de atenolol, através do método de Rietveld. As proporções em massa obtidas na balança para essa mistura (MP ATL + corundum) podem ser consultadas na Tabela 20.

**Tabela 20** - proporções em massa da mistura entre matéria-prima de atenolol e Corundum.

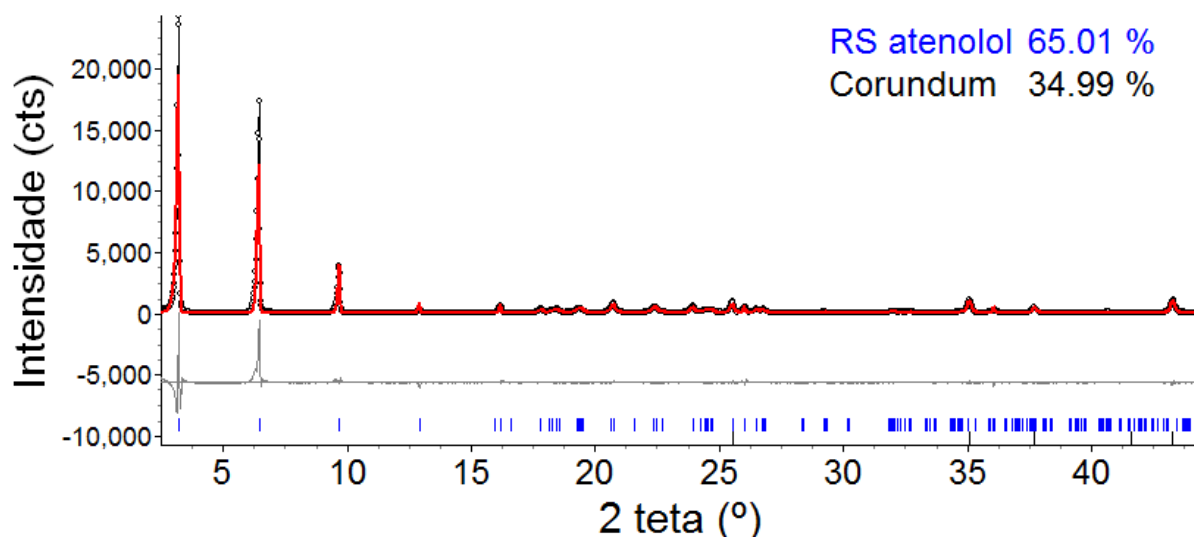
Mistura		Massa	Proporção
MP ATL +	MP ATL	0,0511g	71,8%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,0201g	28,2%

Fonte: elaboração do autor.

Foram refinados os parâmetros de cela unitária, para ajustar perfil um modelo de anisotropia foi utilizado e para corrigir a orientação preferencial foi utilizado o modelo dos esféricos harmônicos. Pode ser visto que o ajuste das intensidades em baixo ângulo não ficou adequado, mesmo testando outros modelos de anisotropia e de orientação preferencial esse foi o melhor ajuste obtido. Do refinamento, foi obtida uma fração de 19(1)% de material amorfo na matéria-prima, sendo os índices obtidos para o refinamento:  $R_{wp}=24,93$ ;  $d-DW =0,33$ ;

$\chi^2=4,16$ ;  $R_{bragg\_corundum}=2,97\%$  e  $R_{Bragg\_atenolol}=11,36\%$ . O Gráfico de Rietveld da determinação de amorfo em matéria-prima de atenolol é mostrada na Figura 33.

**Figura 33** - Gráfico de Rietveld da mistura de matéria-prima de atenolol + corundum, para determinação de material amorfo.



Fonte: elaboração do autor.

### 3.2 Comprimidos comerciais de medicamentos anti-hipertensivos

A relação dos comprimidos analisados está organizada na Tabela 11, no qual estão as informações relacionadas a cada amostra.

As informações cristalográficas dos excipientes que foram utilizados nos refinamentos estão organizadas no Tabela 21.

**Tabela 21** - Informações cristalográficas dos excipientes utilizados nos refinamentos.

Excipiente	Grupo Espacial (G.E)	a (Å)	b (Å)	c (Å)	$\alpha$ (°)	$\beta$ (°)	$\gamma$ (°)	Código
Ácido esteárico	P2 <sub>1</sub> /a	9,36(2)	4,95(1)	50,7(1)	90	128,25(3)	90	CSD: STARAC01
Carbonato de magnésio (hidratado)	P2 <sub>1</sub> /c	10,105(5)	8,954(2)	8,378(4)	90	114,44(5)	90	920-ICSD
Fosfato de cálcio dibásico diidratado	I2/a	5,812(2)	15,180(3)	6,239(2)	90	116,43(3)	90	16738-ICSD
$\alpha$ -lactose monoidratada	P2 <sub>1</sub>	7,982(2)	21,562(3)	4,824(1)	90	109,57(3)	90	CSD: LACTOS10
Laurilssulfato de sódio	P 2 <sub>1</sub> /c	38,915	4,709	8,198	90	93,29	90	CSD: VECYOR01
$\beta$ -D-manitol	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	8,672(8)	16,875(1)	5,560(5)	90	90	90	CSD: DMANTL
Sulfato de cálcio diidratado	I2/c	5,670(2)	15,201(2)	6,533(2)	90	118,60(7)	90	2057-ICSD
Talco	C1	5,293(3)	9,179(3)	9,469(3)	90	90	90	100682-ICSD

Fonte: elaboração do autor.

As informações cristalográficas dos princípios ativos que foram utilizados nos refinamentos estão organizados na Tabela 22.

**Tabela 22** - As informações cristalográficas dos princípios ativos que foram utilizados nos refinamentos.

Princípio ativo	Formas polimórficas	Grupo Espacial (G.E)	a (Å)	b (Å)	c (Å)	$\alpha$ (°)	$\beta$ (°)	$\gamma$ (°)	Referência CSD
Espironolactona	I	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	9,976(2)	35,573(7)	6,225(3)	90	90	90	ATPRCL10
	II	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	10,584(4)	11,005(2)	18,996(3)	90	90	90	ATPRCL01
	Hidratada	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	14,0133(3)	15,6692(3)	30,9146(6)	90	90	90	WUWROW
Hidroclorotiazida	I	P2 <sub>1</sub>	7,419(6)	8,521(3)	10,003(2)	90	111,72	90	HCSBTZ
	II	P2 <sub>1</sub> /c	9,4884(5)	8,3334(4)	15,1309(7)	90	113,21(19)	90	HCSBTZ01
Atenolol	R,S	C2/c	55,83(3)	5,559(3)	9,734(2)	90	100,042(6)	90	RSatenolol
Metildopa	Sesquidratada	P2 <sub>1</sub>	14,30(1)	8,678(5)	8,911(5)	90	96,57(1)	90	COSGUM
Maleato de enalapril	I	P2 <sub>1</sub>	11,224(4)	6,645(2)	17,824(5)	90	105,52(3)	90	DIVHOF01
	II	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	33,9898(3)	11,2109(1)	6,64195(7)	90	90	90	DIVHOF02
Clonidina	Anidra	C2/c	17,962(3)	11,976(2)	13,672(2)	90	128,62(1)	90	CLONDC10

Fonte: elaboração do autor.

### 3.2.1 Comprimido de atenolol

Este medicamento similar apresentou a mistura racêmica do princípio ativo para todos os sete comprimidos analisados. Os gráficos de Rietveld são apresentados a seguir e discutidos caso a caso. A estrutura cristalina utilizada para ajustar os picos do atenolol nos refinamentos foi descrita por De Castro (2007)<sup>49</sup>.

Para as amostras que foram misturadas com corundum, para quantificação de material amorfo, as massas e proporções estão mostradas na Tabela 23.

**Tabela 23** - Massas e proporções das misturas entre comprimidos de atenolol e padrão corundum.

Mistura		Massa	Proporção
T2 +	T2	0,7001g	80,4%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1702g	19,6%
TA2+	TA2	0,7029g	80,3%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1723g	19,7%
TD2+	TD2	0,7005g	80,4%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1703g	19,6%
TD3+	TD3	0,7001g	80,5%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1701g	19,5%
TE2+	TE2	0,7004g	80,3%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1715g	19,7%
TF2+	TF2	0,7001g	80,4%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1706g	19,6%
TG2+	TG2	0,7003g	80,4%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1702g	19,6%

Fonte: elaboração do autor.

Os índices obtidos para os refinamentos dos comprimidos de atenolol estão organizados na Tabela 24, enquanto os lotes que foram misturados com o padrão corundum estão

organizados na Tabela 25. Pode ser dito que a proporção entre fármaco e excipientes entre os lotes de um mesmo medicamento se manteve próxima. De uma maneira geral os comprimidos de atenolol apresentaram uma porcentagem em torno de 30% de material amorfo, exceto para os comprimidos TE, TE e TG, que apresentaram as maiores porções.

**Tabela 24** - Índices obtidos para os refinamentos dos comprimidos de atenolol.

	$R_{wp}$ (%)	$d$ -DW	$\chi^2$	$R_{Bragg}$ (%)	% em massa
T1	7,26	0,51	2,20	Aten = 1,24	40,1(3)
TA1	8,76	0,23	4,07	CarbMg = 2,12	59,8(3)
				Aten = 4,800	31(1)
				CarbMg = 4,45	5(1)
				Talco = 4,25	10(3)
				Lact = 1,10	52(2)
TD1	7,96	0,29	3,01	LSS = 4,23	0,6(1)
				Aten = 1,94	31,5(3)
TE1	5,94	0,46	2,51	CarbMg = 0,94	68,5(3)
				Aten = 1,94	49,9(5)
TF1	4,43	0,90	1,62	CarbMg = 0,94	50,1(5)
				Aten = 1,67	74(14)
TG1	6,78	0,25	3,25	Talco = 2,25	26(12)
				Aten = 3,73	100(0)

Aten: atenolol; CarbMg: carbonato de magnésio hidratado; Lact: lactose monoidratada; LSS: laurilsulfato de sódio.

Fonte: elaboração do autor.

**Tabela 25** - Médias dos valores obtidos para os refinamentos das amostras dos comprimidos de atenolol + corundum.

	$R_{wp}$ (%)	$d$ -DW	$\chi^2$	$R_{Bragg}$ (%)	% massa	% amorfo na amostra
T2	9,02		6,75	Aten: 5,46	20,3(3)	31,1(7)
				CarbMg: 2,53	41,6(4)	
				Corundum: 1,32	28,2(3)	
TA2	7,81	0,50	2,27	Aten: 4,24	23,7(2)	23,1(6)
				Talco: 2,27	12,7(1)	
				Lact: 2,19	37,9(3)	
				Corundum: 1,59	25,5(2)	
TD2	10,05	0,58	1,99	Aten: 4,07	23,7(3)	29,7(7)
				CarbMg: 2,91	48,5(4)	
				Corundum: 1,32	27,8(3)	
TD3	11,04	0,48	2,16	Aten: 7,30	24,8(3)	31,1(8)
				CarbMg: 2,64	46,7(4)	
				Corundum: 2,08	28,4(3)	
TE2	8,73	0,67	1,76	Aten: 4,91	31,2(3)	38,2(6)
				CarbMg: 2,12	36,9(4)	
				Corundum: 1,44	31,8(3)	
TF2	9,00	0,563	2,023	Aten: 4,791	31,1(3)	66,7(2)
				Talco: 4,874	11,7(3)	
				Corundum: 1,928	57,2(3)	
TG2	8,07	0,579	1,816	Aten: 4,828	50,4(4)	60,4(3)
				Corundum: 1,275	49,5(4)	

Fonte: elaboração do autor.

### 3.2.1.1 Amostra T1 e T2+corundum.

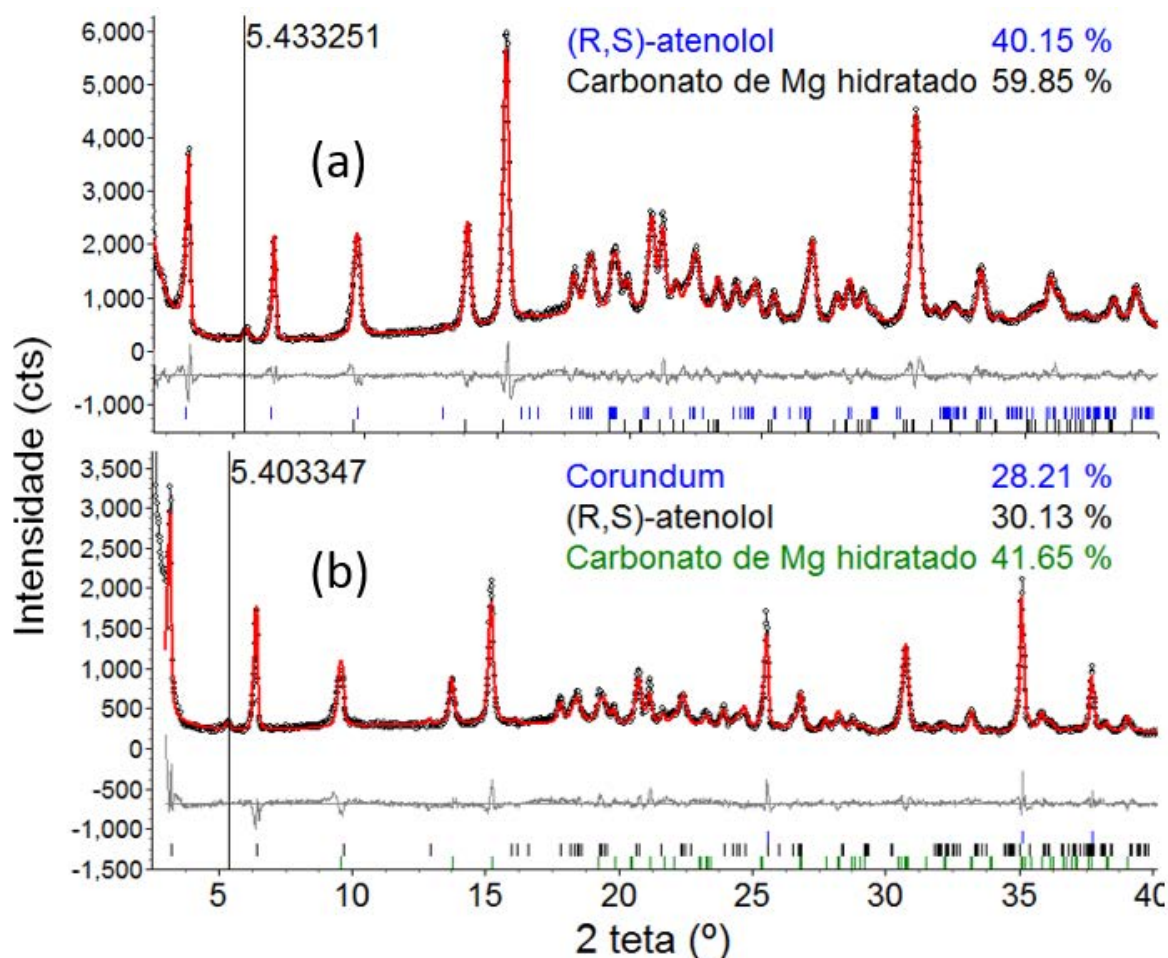


Além dos picos do princípio ativo, as amostras T1 e T2+corundum também apresentaram os picos do excipiente cristalino carbonato de magnésio hidratado, além do pico em  $2\theta = 5,42^\circ$  que não corresponde a estas fases e foi ajustado individualmente pela inclusão de um pico com tamanho de cristalito da ordem de 80 nm. Da comparação com difratogramas obtidos experimentalmente, esse pico pode ser atribuído ao excipiente estearato de magnésio (ver Figura 18). O gráfico de Rietveld obtido para a amostra T1 está apresentado na Figura 34 (a).

Foram obtidas quatro medidas e realizados quatro refinamentos para a mistura entre a amostra T2+corundum. O ajuste do perfil dos gráficos ficou semelhante e um dos gráficos é mostrado na Figura 34 (b). Na Tabela 25 podem ser vistos os resultados dos índices obtidos para os refinamentos.

A quantidade de material amorfo presente na amostra foi de 31,1(7)%. A proporção em massa entre fármaco:excipiente foi próxima para os dois lotes, sendo cerca de 40:60 para o primeiro lote e 41:59 para o segundo lote.

**Figura 34** - Gráfico de Rietveld obtido para as amostras (a) T1 e (b) T2+ corundum. Nos dois lotes o excipiente cristalino carbonato de magnésio hidratado foi identificado e o pico ajustado individualmente em  $2\theta \sim 5,4^\circ$  foi atribuído ao excipiente estearato de magnésio.



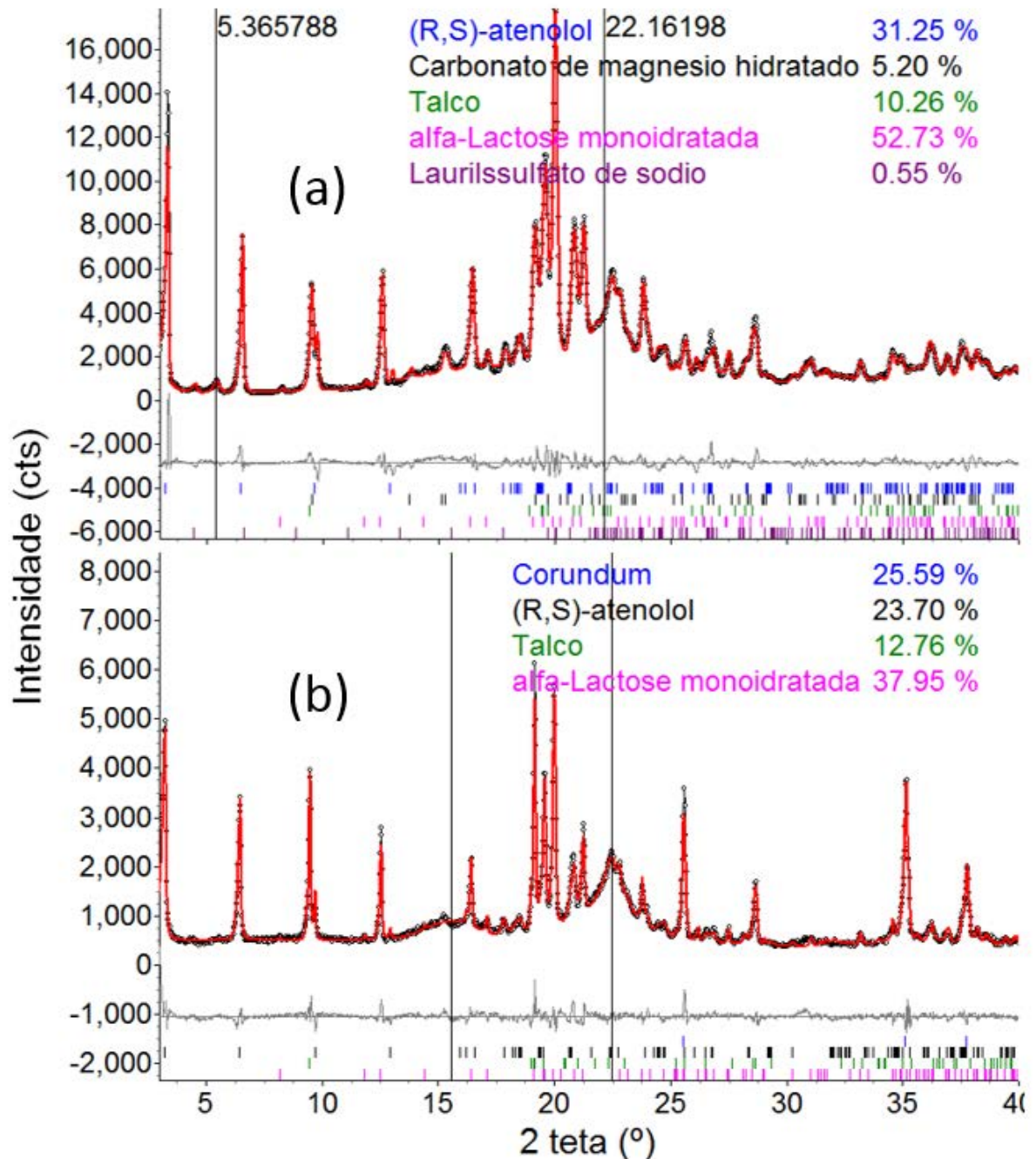
Fonte: elaboração do autor.

### 3.2.1.2 Amostra TA1 e TA2+corundum

Este outro comprimido apresentou os picos do princípio ativo e dos excipientes cristalinos carbonato de magnésio hidratado, lactose, talco e laurilssulfato de sódio. Além destes picos, também pode ser visto um pico a baixo ângulo que não pertencem nem ao princípio ativo e nem aos excipientes já mencionados. A identificação deste pico foi feita, como anteriormente, pela comparação com padrões de difração de excipientes declarados na bula. Assim, o pico em  $2\theta=5,36^\circ$  foi atribuído ao estearato de magnésio. Após a identificação este pico foi ajustado individualmente. A região em  $2\theta\sim 22^\circ$  foi ajustada pela inclusão de um pico da ordem de 3 nm e pode ser atribuída a presença de material amorfo na amostra. Neste caso, a inclusão do pico foi feita por fornecer um melhor ajuste do perfil. O gráfico de Rietveld obtido está apresentado na Figura 35 (a).

O refinamento da amostra TA2+corundum (Figura 35 (b)) forneceu 23,1(6)% de material amorfo na amostra. A proporção em massa entre fármaco:talco:lactose para o primeiro lote foi de 32:17:51 enquanto para o segundo foi de 33:11%:56. No segundo lote não apareceram os picos do carbonato de magnésio hidratado e nem do laurilssulfato de sódio, ou por serem amorfos ou por estarem em uma quantidade muito pequena. A proporção entre os excipientes não foi a mesma nos dois lotes.

**Figura 35** - Gráfico de Rietveld das amostras (a) TA1, na qual foram identificados os excipientes carbonato de magnésio hidratado, talco, lactose monoidratada e laurilssulfato de sódio. (b) Gráfico de Rietveld da amostra TA2+corundum, onde foram identificados os excipientes carbonato de magnésio hidratado, talco e  $\alpha$ -lactose monoidratada. O pico em  $2\theta=5,37^\circ$  foi atribuído ao estearato de magnésio e ajustado individualmente no primeiro lote.



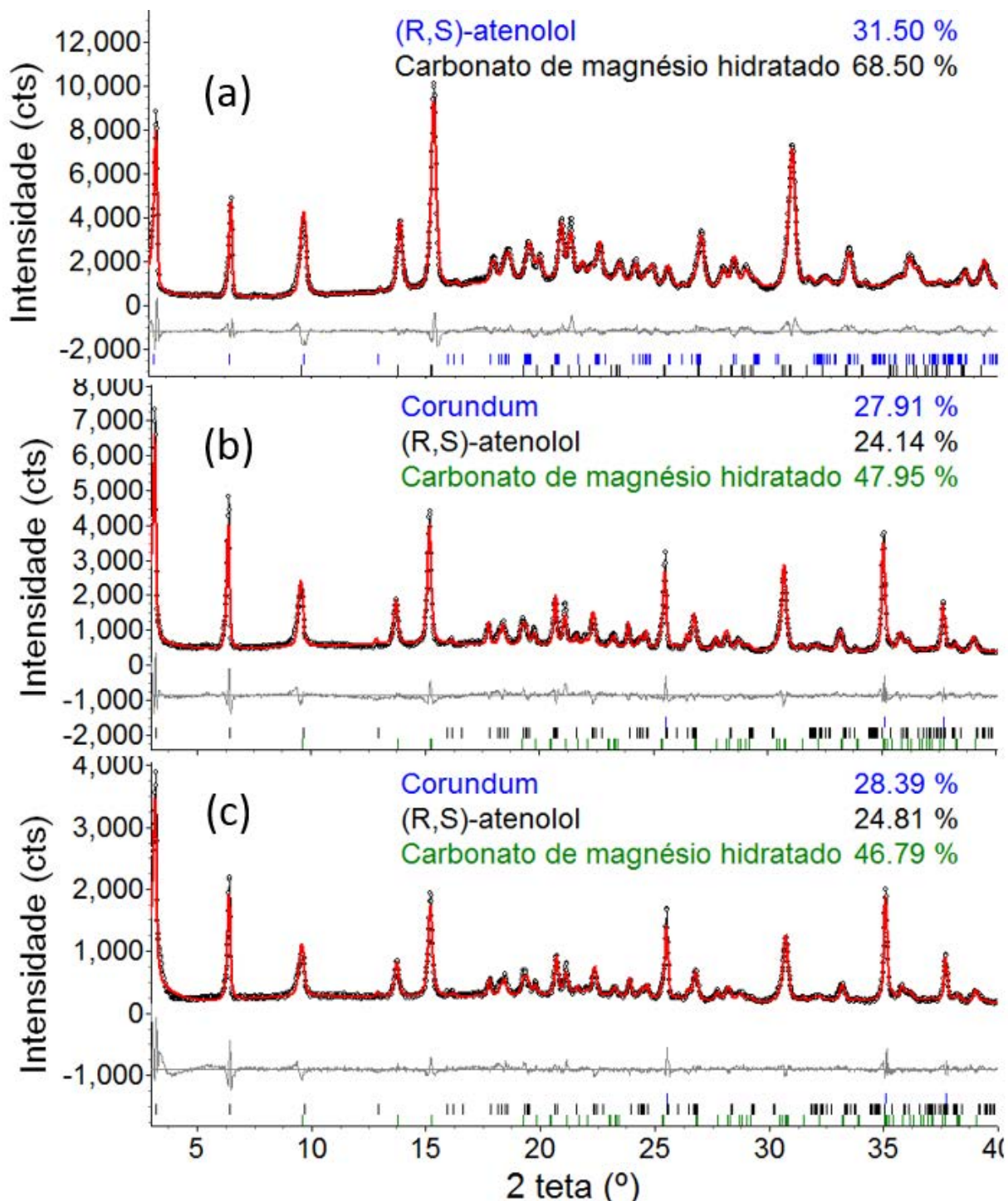
Fonte: elaboração do autor.

### 3.2.1.3 Amostras TD1, TD2+corundum e TD3+corundum.

A amostra TD1 apresentou somente os picos do princípio ativo e do excipiente cristalino carbonato de magnésio hidratado. Todos os picos presentes foram identificados no refinamento e ajustados adequadamente. No gráfico de Rietveld apresentado na Figura 36 (a) o ajuste pode ser observado. Para o ajuste da fase do atenolol foram refinados pela unitária, além do modelo de esféricos harmônicos para correção da orientação preferencial e um modelo de anisotropia para ajuste do perfil dos picos. A proporção em massa entre fármaco:excipiente foi de 31,5:68,5.

O segundo e terceiro lotes deste medicamento foram analisados em mistura com o padrão corundum, sendo os gráficos de Rietveld apresentados na Figura 36 (b) e (c). Os dois lotes apresentaram orientação preferencial para o atenolol, que foi corrigida com o modelo dos esféricos harmônicos. Foi utilizado um modelo isotrópico para ajustar os picos das fases nestes dois refinamentos. O segundo lote apresentou 29,7(7)% de material amorfo enquanto o terceiro 31,1(8)%. A proporção fármaco:excipiente foi de 32,84:67,16 para o e segundo lote de 34,65:65,35 para o terceiro. As proporções em massa encontradas ficaram próximas da encontrada para o primeiro lote.

**Figura 36** - Gráficos de Rietveld das amostras (a) TD1, (b) TD2+corundum e (c) TD3+corundum. O excipiente cristalino carbonato de magnésio hidratado foi identificado nas amostras.



Fonte: elaboração do autor.

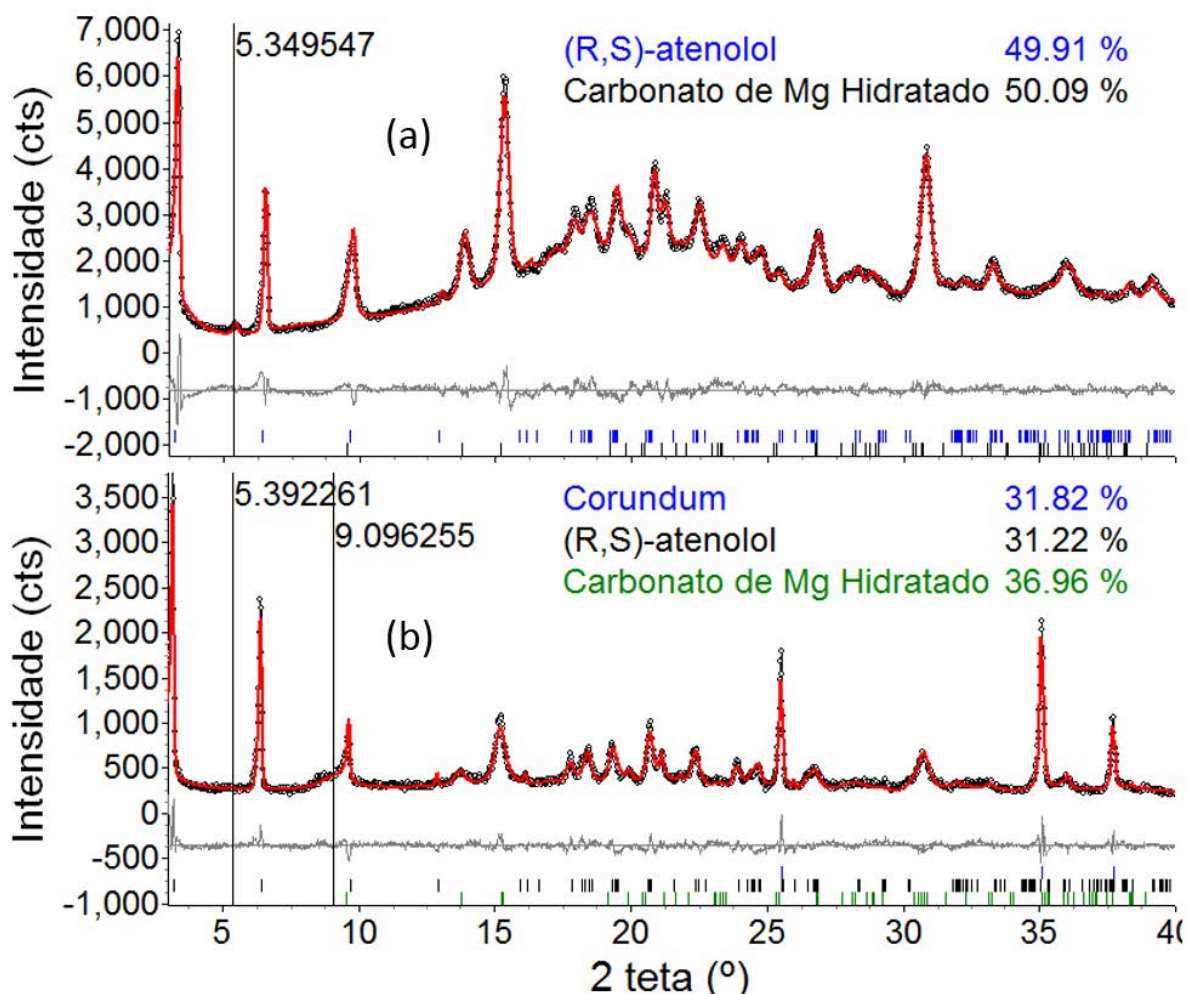
#### 3.2.1.4 Amostras TE1 e TE2+corundum

No gráfico de Rietveld, Figura 37 (a), obtido para este outro medicamento foram observados os picos do princípio ativo e dos excipientes carbonato de magnésio hidratado e

estearato de magnésio. Foram incluídos picos para o ajuste do perfil: em  $2\theta \sim 5,4^\circ$  um pico da ordem da ordem de 75 nm atribuído ao excipiente estearato de magnésio; dois picos atribuídos a presença de material amorfo na amostra, respectivamente em  $2\theta \sim 17^\circ$  e  $22^\circ$  para ajuste de perfil. Para o ajuste do atenolol foi usado um modelo de anisotropia e para o carbonato de magnésio um modelo isotrópico para ajuste do perfil dos picos. Para as duas fases foi utilizado o modelo de harmônicos esféricos para correção da orientação preferencial. A proporção em massa encontrada neste lote entre fármaco:excipiente foi praticamente de 50:50.

O segundo lote deste medicamento precisou da inserção de mais picos para o ajuste do perfil ( $2\theta \sim 9^\circ$ ;  $20^\circ$  e  $21^\circ$ ), além daqueles inseridos para o primeiro lote ( $2\theta \sim 5,4^\circ$ ;  $17^\circ$  e  $22^\circ$ ). Pela comparação com os excipientes da bula, só é possível atribuir o pico em  $2\theta \sim 5,4^\circ$  ao estearato de magnésio, permanecendo os outros picos inseridos sem identificação. Para o ajuste da fase do atenolol foi utilizado um modelo de anisotropia, enquanto para o excipiente foi utilizado um modelo isotrópico para ajuste do perfil dos picos e o modelo dos harmônicos esféricos para correção da orientação preferencial. A proporção em massa entre fármaco:excipiente encontrada foi de 45:55 e 38,2(6)% de material amorfo. O gráfico de Rietveld está apresentado na Figura 37 (b).

**Figura 37** - Gráficos de Rietveld obtidos para as amostras (a) TE1 e (b) TE2+corundum. O excipiente carbonato de magnésio hidratado está presente e o pico ajustado individualmente em  $2\theta \sim 5,4^\circ$  foi atribuído ao excipiente estearato de magnésio.



Fonte: elaboração dos autores.

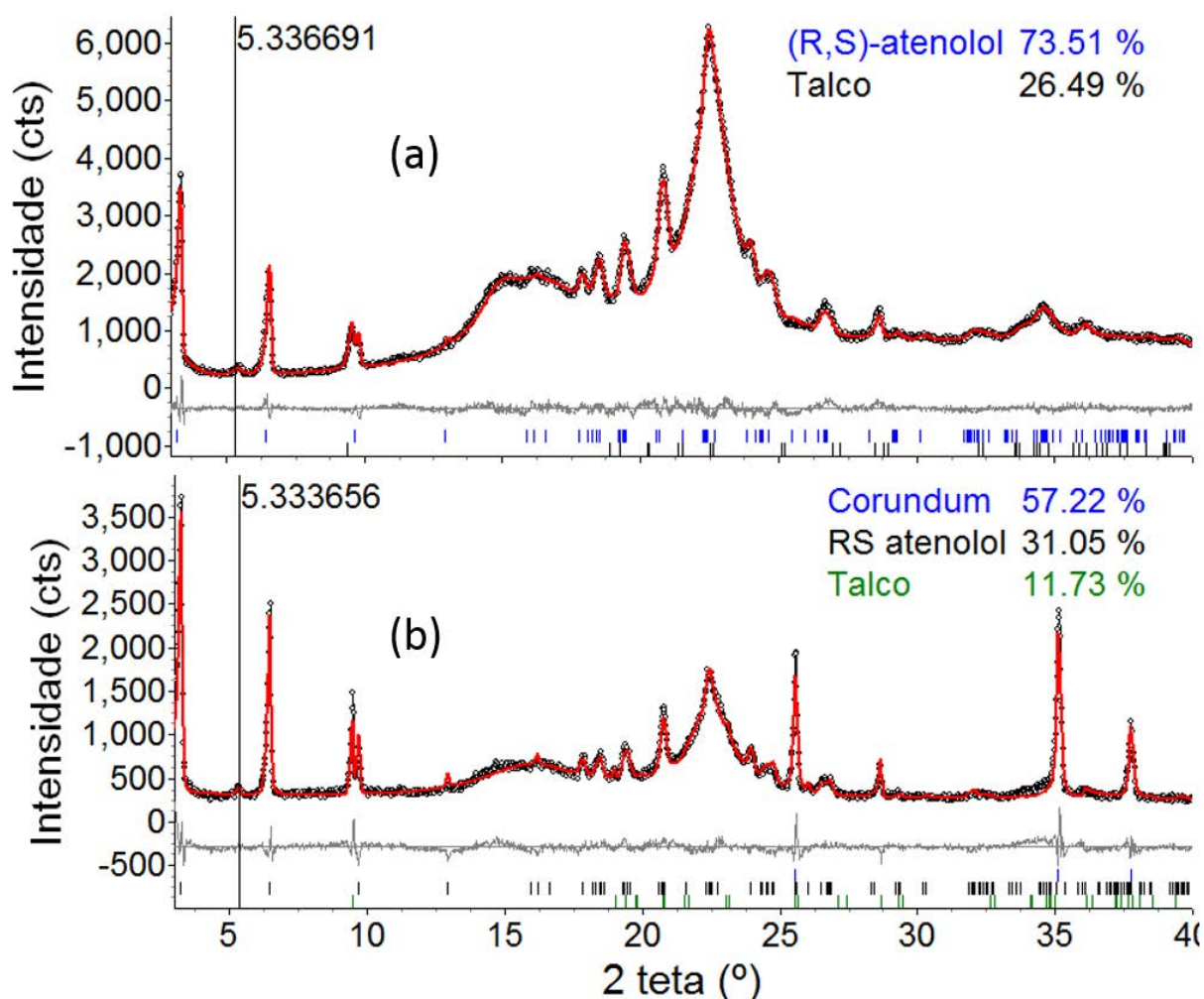
### 3.2.1.5 Amostras TF1 e TF2+corundum

Este medicamento apresentou os picos do princípio ativo e do excipiente talco, como pode ser visto no gráfico de Rietveld apresentado na Figura 38 (a). Além destes picos, dois picos (em  $2\theta \sim 5,5$  e  $34^\circ$ ) foram ajustados individualmente, sendo o primeiro atribuído ao excipiente estearato de magnésio e o outro sem poder ser identificado, mesmo após comparação com os excipientes da bula. A região característica de material amorfo foi ajustada pela inclusão de picos em  $2\theta \sim 15^\circ$ ,  $16^\circ$  e  $22^\circ$  foi ajustada pela inclusão de picos. O atenolol foi ajustado com um modelo de anisotropia e com o modelo de harmônicos esféricos, enquanto o talco foi ajustado com um modelo de anisotropia. A proporção em massa entre fármaco:excipiente foi de 73,25:26,75.



O refinamento do segundo lote (Figura 38 (b)) mostrou que o comprimido apresentou 66,7(2)% de material amorfo. O ajuste do perfil foi feito pela inclusão de três picos: em  $2\theta \sim 5,5^\circ$  atribuído ao estearato de magnésio, e em  $2\theta \sim 15^\circ$  e  $22^\circ$  para ajuste da região do material amorfo. O atenolol foi ajustado com um modelo de anisotropia e o modelo de harmônicos esféricos, enquanto o talco foi ajustado com um modelo de anisotropia. A proporção em massa entre fármaco:excipiente foi de 71,2:28,73.

**Figura 38** - Gráfico de Rietveld da amostra (a) TF1 e (b) Gráfico de Rietveld da amostra TF2+Corundum.



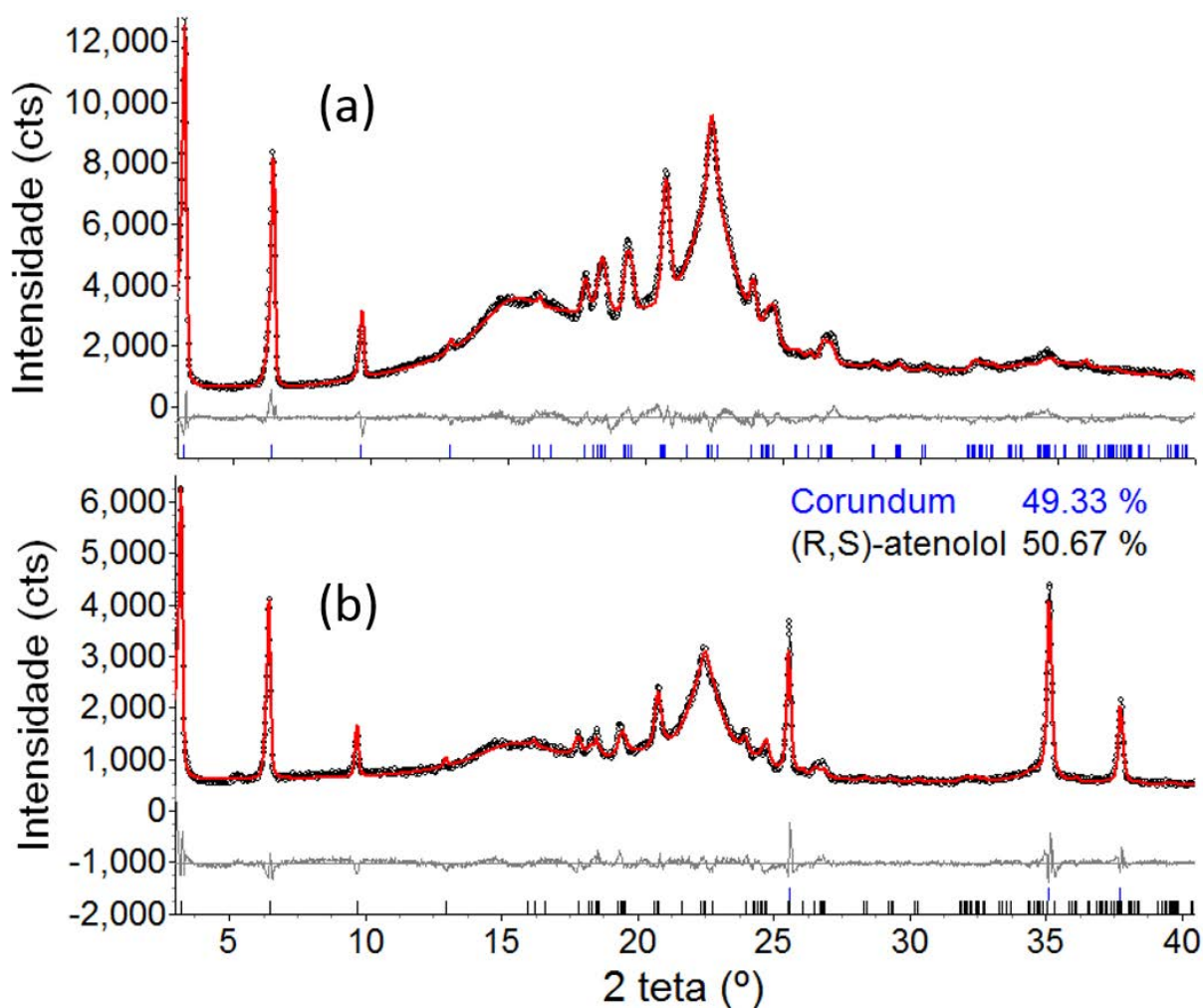
Fonte: elaboração do autor.

### 3.2.1.6 Amostra TG1 e TG2+corundum

Este outro medicamento, cujo gráfico de Rietveld está apresentado na Figura 39, apresentou somente os picos do princípio ativo. A região característica de material amorfo foi ajustada pela inclusão de picos em  $2\theta \sim 15^\circ$  e  $22,5^\circ$ . Para ajustar a fase do fármaco foi utilizado um modelo de anisotropia e o modelo dos harmônicos esféricos.

A análise do segundo lote mostrou a presença de 60,4(3)% de material amorfo na amostra. Assim como no primeiro lote foi necessário a inclusão de dois picos para ajuste da região de material amorfo, em  $2\theta \sim 15$  e  $22,5^\circ$ . Além destes, foi necessário também incluir mais dois picos para o ajuste do perfil, em  $2\theta \sim 19^\circ$  e  $34^\circ$ . Pela comparação com os excipientes da bula não foi possível identificar estes picos. O refinamento do segundo lote está apresentado na Figura 39 (b), na qual pode ser visto o ajuste dos picos do atenolol, realizado com um modelo de anisotropia e harmônicos esféricos.

**Figura 39** - Gráfico de Rietveld da amostra (a) TG1 e (b) TG2+Corundum.



Fonte: elaboração do autor.

O tamanho de cristalito (nm) do atenolol nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0k0) e (00l) estão apresentados na Tabela 26. Estes valores fornecem informação sobre a forma dos cristalitos. Para os lotes 2 e 3 do comprimido TD foi utilizado um modelo isotrópico para ajuste dos picos, obtendo um ajuste muito bom, portanto para estes dois lotes não foram fornecidos valores na tabela. Para os campos indicados pelo símbolo infinito ( $\infty$ ) não foi

possível obter um valor significativo na direção perpendicular a esta direção. Pode ser dito que o atenolol apresenta sobreposição de picos, o que pode dificultar a obtenção de valores significativos. Pode ser dito que os cristalitos de atenolol nos comprimidos apresentam formatos anisotrópicos.

**Tabela 26** - Tamanho de cristalito (nm) do atenolol nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0K0) e (00l).

	<i>h00</i>	<i>0k0</i>	<i>00l</i>
T1	74	$\infty$	60
T2	124	164	$\infty$
TA1	101	$\infty$	40
TA2	165	$\infty$	$\infty$
TD1	78	$\infty$	72
TD2	-	-	-
TD3	-	-	-
TE1	64	5	121
TE2	400	5	100
TF1	68	$\infty$	64
TF2	200	5	$\infty$
TG1	60	$\infty$	3
TG2	143	150	$\infty$

Fonte: elaboração do autor.

### 3.2.2 Cloridrato de clonidina

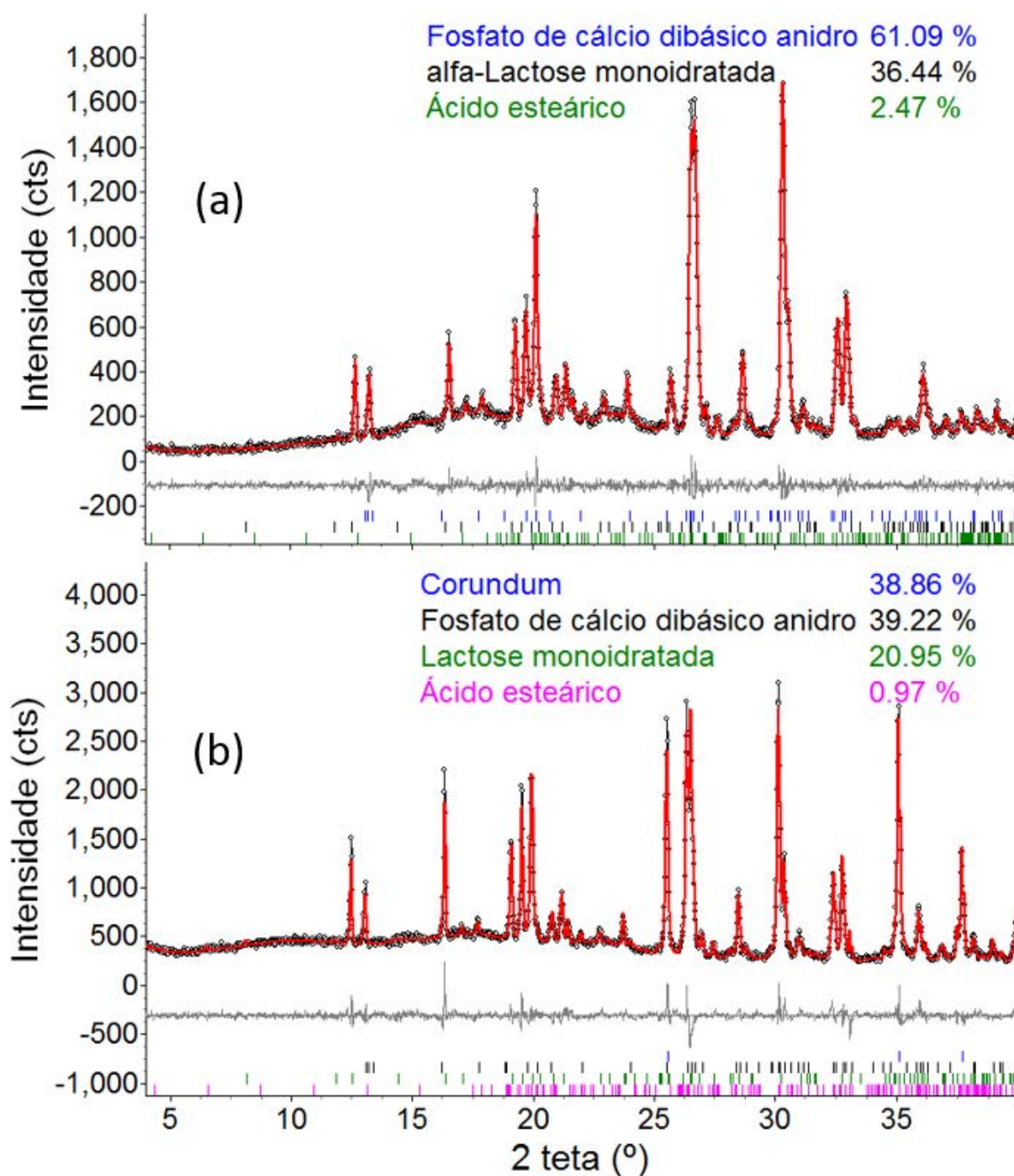
Foram analisados dois lotes de um medicamento de cloridrato de clonidina, correspondendo as amostras C1 e C2. A amostra C2 foi misturada com corundum, sendo 80,4% de massa da amostra C2 e 19,6% de corundum.

Amostra C1, tem seu gráfico de Rietveld apresentado na Figura 40-a, no qual pode ser visto que não foram observados picos de difração para o princípio ativo. Também não foram observados picos do princípio ativo no segundo lote, amostra C2+corundum, cujo gráfico de Rietveld está apresentado na Figura 40-b. Esta ausência pode ser devido ao fato de que este fármaco está presente em quantidade de 0,2 mg no comprimido. Os picos observados no gráfico correspondem aos excipientes ácido esteárico, fosfato de cálcio dibásico anidro e  $\alpha$ -lactose monoidratada. O ácido esteárico apresenta um pico a baixo ângulo,  $2\theta \sim 2,3^\circ$ , que é visível nos dados do primeiro lote, mas não no segundo lote. Isto aconteceu devido ao novo detector, que impossibilita obter dados antes de  $2\theta = 2,5^\circ$ . Para o ajuste dos picos do ácido esteárico e do fosfato de cálcio dibásico anidro foi utilizado um modelo isotrópico, enquanto para a  $\alpha$ -lactose monoidratada, um modelo de anisotropia e esféricos harmônicos. Os índices obtidos no

refinamento para o primeiro lote foram:  $R_{wp} = 7,97\%$ ;  $d\text{-DW} = 1,66$ ;  $\chi^2 = 1,14$ ;  $R_{Bragg \text{ \acute{a}c\_este\acute{a}rico}} = 1,41\%$ ;  $R_{Bragg \text{ fosfato de c\acute{a}lcio dib\acute{a}sico anidro}} = 0,99\%$  e  $R_{Bragg \text{ lactose}} = 0,98\%$ ; enquanto para o segundo lote foram:  $R_{wp} = 6,77\%$ ;  $d\text{-DW} = 1,05$ ;  $\chi^2 = 1,53$ ;  $R_{Bragg \text{ corundum}} = 1,28\%$ ;  $R_{Bragg \text{ \acute{a}c\_este\acute{a}rico}} = 3,34\%$ ;  $R_{Bragg \text{ fosfato de c\acute{a}lcio dib\acute{a}sico anidro}} = 3,02$  e  $R_{Bragg \text{ lactose}} = 2,76\%$ .

As proporções em massa para os excipientes fosfato de cálcio:lactose:ac. esteárico para o primeiro e segundo lotes foram, respectivamente, 61,9:36,9:2,48 e 64:34:2. A proporção de amorfo encontrada no segundo lote foi 49,5(4)%.

Figura 40 - Gráfico de Rietveld das amostras (a) C1 e (b) C2+corundum.



Fonte: elaboração do autor.

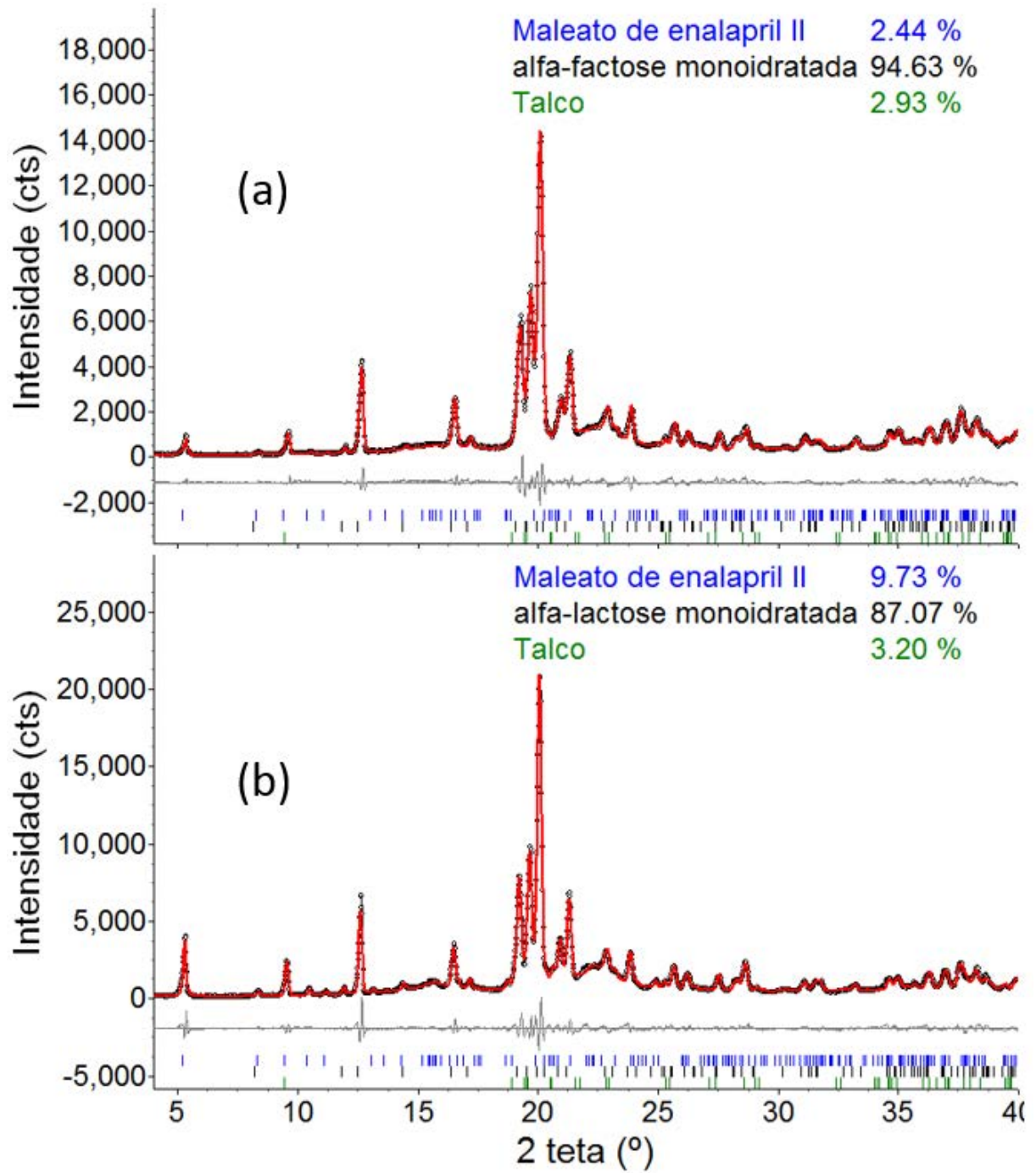
### 3.2.3 Maleato de enalapril

Este medicamento possui duas apresentações do mesmo fabricante, uma de 5 mg (designada amostra M1), e outra de 20 mg (designada M2). Foram analisadas portanto estas duas apresentações do medicamento similar. Os gráficos de Rietveld das duas amostras M1 e M2 estão apresentados na Figura 41 (a) e (b). As duas amostras apresentaram os picos da Forma

II do princípio ativo, correspondendo a estrutura cristalina descrita por Y. H. Kiang (2003)<sup>52</sup>. As regiões em  $2\theta \sim 16$  e  $22^\circ$  foram ajustadas pela inclusão de picos da ordem de 4 nm, e foram atribuídas a presença de material amorfo, como o excipiente celulose microcristalina presente no comprimido. As posições dos picos do maleato de enalapril foram ajustados refinando a célula unitária, o perfil dos picos foi ajustado com um modelo isotrópico e as intensidades dos picos foi ajustada com o modelo dos esféricos harmônicos. O modelo isotrópico forneceu um bom ajuste e foi mantido, não tendo sido usado o modelo anisotrópico. A  $\alpha$ -lactose monohidratada foi ajustada com um modelo de anisotropia e esféricos harmônicos, enquanto o talco foi ajustado com um modelo isotrópico para o perfil dos picos e o modelo de March Dollase (com orientação da família (001)) para a correção da orientação preferencial. As dosagens de 5mg e 20mg tem uma razão de 0,25; o que está de acordo com a proporção em massa encontrada no refinamento dos dois lotes, que foi 2,44(8)% (para a formulação de 5mg) e 9,7(1)% (para a formulação de 20mg).

Os índices obtidos para os refinamentos estão organizados na Tabela 27.

Figura 41 - Gráficos de Rietveld dos comprimidos de maleato de enalapril. (a) de 5 mg (M1) e (b) de 20 mg (M2).



Fonte: elaboração do autor.

**Tabela 27** - Índices obtidos para os refinamentos dos comprimidos de maleato de enalapril (M1 e M2)

Índices	M1	M2
$R_{wp}$ (%)	9,12	10,05
$d-DW$	0,40	0,36
$\chi^2$	2,72	3,50
$R_{Bragg}$ maleato de enalapril (%)	3,99	3,65
$R_{Bragg}$ lactose monoidratada (%)	1,74	1,62
$R_{Bragg}$ talco (%)	3,57	4,87

Fonte: elaboração do autor.

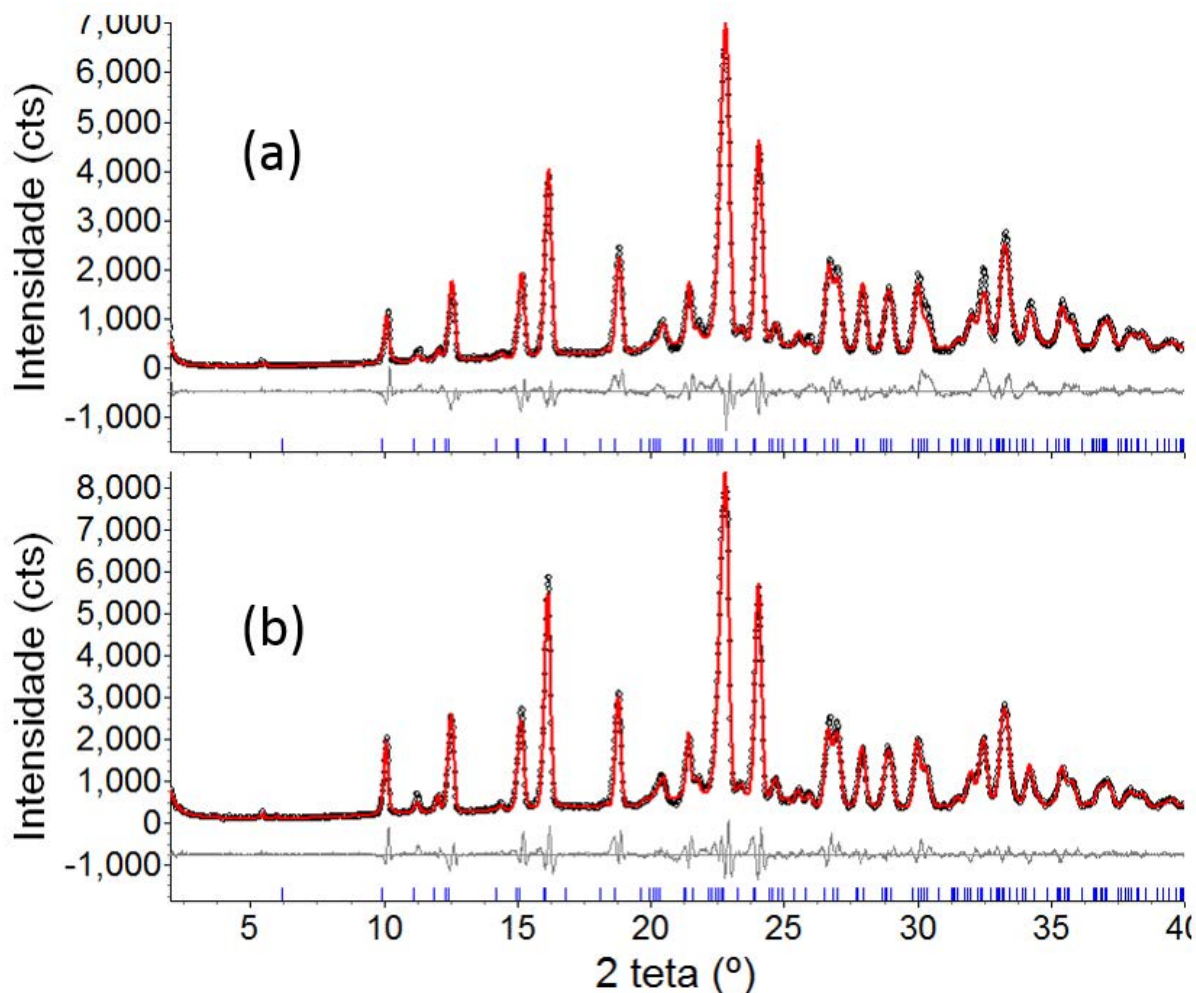
### 3.2.5 Comprimidos de metildopa

Dois lotes de comprimidos de metildopa, designados Me1 e Me2, do mesmo medicamento e mesmo fabricante, foram analisados. Os gráficos de Rietveld das duas amostras estão apresentados na Figura 42 (a) e (b), na qual podem ser observados os picos da forma sesquiidratada do princípio ativo que correspondem a estrutura descrita por A. Neuman (1984)<sup>50</sup>. Nos dois lotes dois picos foram inseridos, em  $2\theta \sim 3,6^\circ$  (que não foi identificado) e outro em  $2\theta \sim 5,5^\circ$  (que foi atribuído ao estearato de magnésio). No Lote2 um terceiro pico foi inserido em  $2\theta \sim 5,8^\circ$  (que não foi identificado). Dos excipientes declarados na bula, foi feita a comparação com difratogramas obtidos de matéria-prima (celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, polietilenoglicol, amarelo laca nº 5 e hipromelose), difratogramas simulados com base na estrutura cristalina conhecida (ácido tartárico e dióxido de titânio). Os excipientes polivinilpirrolidona, metabissulfito de sódio, edetato dissódico e polissorbato não têm dados de difração de raios X disponíveis para comparação. Das comparações somente o pico em  $2\theta \sim 5,5^\circ$  pôde ser identificado, sendo atribuído ao excipiente estearato de magnésio.

Para o ajuste dos picos da metildopa, foi refinada a cela unitária, foi utilizado um modelo de anisotropia para ajustar as posições dos picos e o modelo dos esféricos harmônicos para correção da orientação preferencial. Os índices dos refinamentos estão apresentados na Tabela 28. Com base nos valores de tamanho de cristalito obtidos do refinamento anisotrópico e apresentados na Tabela 29, pode ser dito que os valores estão dentro da mesma ordem de grandeza e que os cristalitos têm forma isotrópica.



**Figura 42** - Gráfico de Rietveld dos comprimidos de metildopa, amostras (a) Me1 e (b) Me2.



Fonte: elaboração do autor.

**Tabela 28** - Índices dos refinamentos obtidos para os comprimidos de metildopa (amostras Me1 e Me2).

Índices	Me1	Me2
$R_{wp}$ (%)	12,47	10,59
$d-DW$	0,25	0,35
$\chi^2$	3,30	3,03
$R_{Bragg}$ metildopa sesquidrate (%)	5,52	2,68

Fonte: elaboração do autor.

**Tabela 29** - Tamanho de cristalito (nm) da metildopa nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0k0) e (00l).

Amostra	$h00$	$0k0$	$00l$
Me1	33	32	56
Me2	37	73	69

Fonte: elaboração do autor.

### 3.2.5 Comprimido de hidroclorotiazida

A estrutura cristalina da Forma I foi utilizada no refinamentos e foi descrita por L. Dupont (1972) <sup>47</sup>.

Para os lotes dos comprimidos que foram misturados com corundum, as massas e proporções das misturas estão apresentadas na Tabela 30.

**Tabela 30** - Massas e proporções das misturas entre os comprimidos de hidroclorotiazida e corundum.

Mistura		Massa	Proporção
H2 +	H2	0,7001g	79,9%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1757g	20,1%
HA2+	HA2	0,6003g	80,0%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1502g	20,0%
HK1+	HK1	0,7022g	79,9%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1769g	20,1%
HK2+	HK2	0,7018g	79,9%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1769g	20,1%
HF1+	HF1	0,7052g	78,7%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1908g	21,3%
HF2	HF2	0,4986g	70%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,2569g	34,0%
HC2+	HC2	0,6021g	80,2%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1490g	19,8%

Fonte: elaboração do autor.

Os índices dos refinamentos para os comprimidos sem padrão estão apresentados na Tabela 31, com padrão na Tabela 32. Para os comprimidos cujos tamanhos de cristalito médio da hidroclorotiazida foram calculados os valores estão apresentados na Tabela 33.

**Tabela 31** - Índices dos refinamentos para os comprimidos de hidroclorotiazida.

	H1	HA1	HK1	HC1
$R_{wp}$ (%)	8,16	8,50	10,59	8,30
$d-DW$	0,66	0,38	0,54	0,39
$\chi^2$	1,95	2,89	2,41	1,41
$R_{Bragg}$ (hidroclorotiazida) (%)	2,20	2,91	4,47	4,09
$R_{Bragg}$ (lactose) (%)	2,46	2,22	2,37	-
$R_{Bragg}$ (manitol) (%)	-	-	-	4,06
$R_{Bragg}$ (laurilssulfato sódio) (%)	-	-	8,48	-
$R_{Bragg}$ (talco) (%)	-	-	-	7,18

Fonte: elaboração do autor.

**Tabela 32** - Índices dos refinamentos para os comprimidos de hidroclorotiazida misturados com corundum.

	$R_{wp}$ (%)	$d$ -DW	$\chi^2$	$R_{Bragg}$ (%)	% massa	% amorfo na amostra
H2	4,88	0,61	2,70	Corundum: 2,10 Hidroclorot: 1,39 Lactose: 1,08	23,2(2) 20,5(2) 56,2(2)	13,7(6)
HA2	6,59	0,30	3,68	Corundum: 3,20 Hidroclorot: 3,27 Lactose: 2,62	25,6(2) 21,2(3) 53,1(3)	22,0(8)
HK1	6,26	0,33	4,81	Corundum: 1,36 Hidroclorot: 2,68 Lactose: 1,84	10,7(1) 10,17(9) 79,1(1)	-87(1)
HK2	14,31	0,23	10,84	Corundum: 3,04 Hidroclorot: 3,66 Lactose: 3,21	19,6(3) 19,0(2) 61,3(3)	-2(1)
HF1	7,04	0,26	5,27	Corundum: 2,58 Hidroclorot: 2,86 Lactose: 2,37	30,3(2) 20,2(2) 49,4(3)	29,1(5)
HF2	8,33	0,25	5,77	Corundum: 1,30 Hidroclorot: 4,97 Lactose: 3,33	43,1(2) 16,7(2) 40,0(2)	21,3(4)
HC2	5,73	0,40	3,17	Corundum: 3,23 Hidroclorot: 2,94 Lactose: 2,47 Talco: 4,97	32,7(3) 29,4(3) 31,0(3) 5,8(2)	39,4(6)

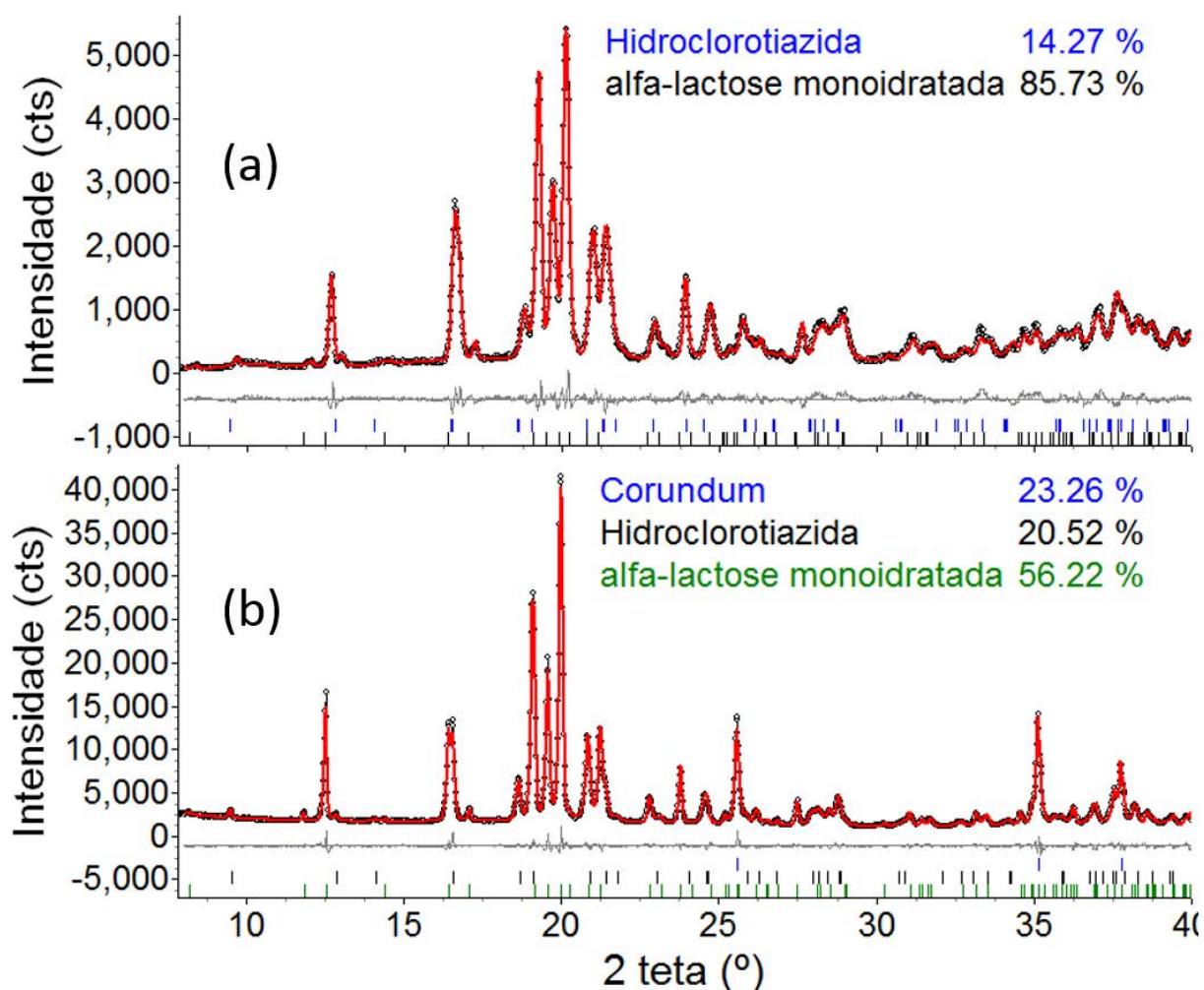
Fonte: elaboração do autor.

### 3.2.5.1 Amostra H1 e H2+corundum

O gráfico de Rietveld da amostra H1, apresentado na Figura 43 (a), mostra os picos do princípio ativo, ajustados com um modelo de anisotropia e com os esféricos harmônicos; e do excipiente cristalino  $\alpha$ -lactose monoidratada, também ajustados com um modelo de anisotropia e com os esféricos harmônicos. A proporção em massa fármaco:excipiente foi de 14,27:85:73.

No refinamento da amostra H2+corundum, Figura 43 (b), foi obtida uma porção de 13,7(6)% de material amorfo. Foram observados os picos do princípio ativo e do excipiente  $\alpha$ -lactose monoidratada. Neste caso, os picos da hidroclorotiazida foram ajustados com dois modelos de anisotropia e com o modelo dos esféricos harmônicos. Enquanto o excipiente  $\alpha$ -lactose monoidratada foi ajustado adotando a mesma estratégia que em outros comprimidos: um modelo de anisotropia e o modelo dos esféricos harmônicos. Foi obtida uma proporção em massa fármaco:excipiente de 26,74:73,26.

Figura 43 - Gráficos de Rietveld das amostras (a) H1 e (b) H2+corundum.



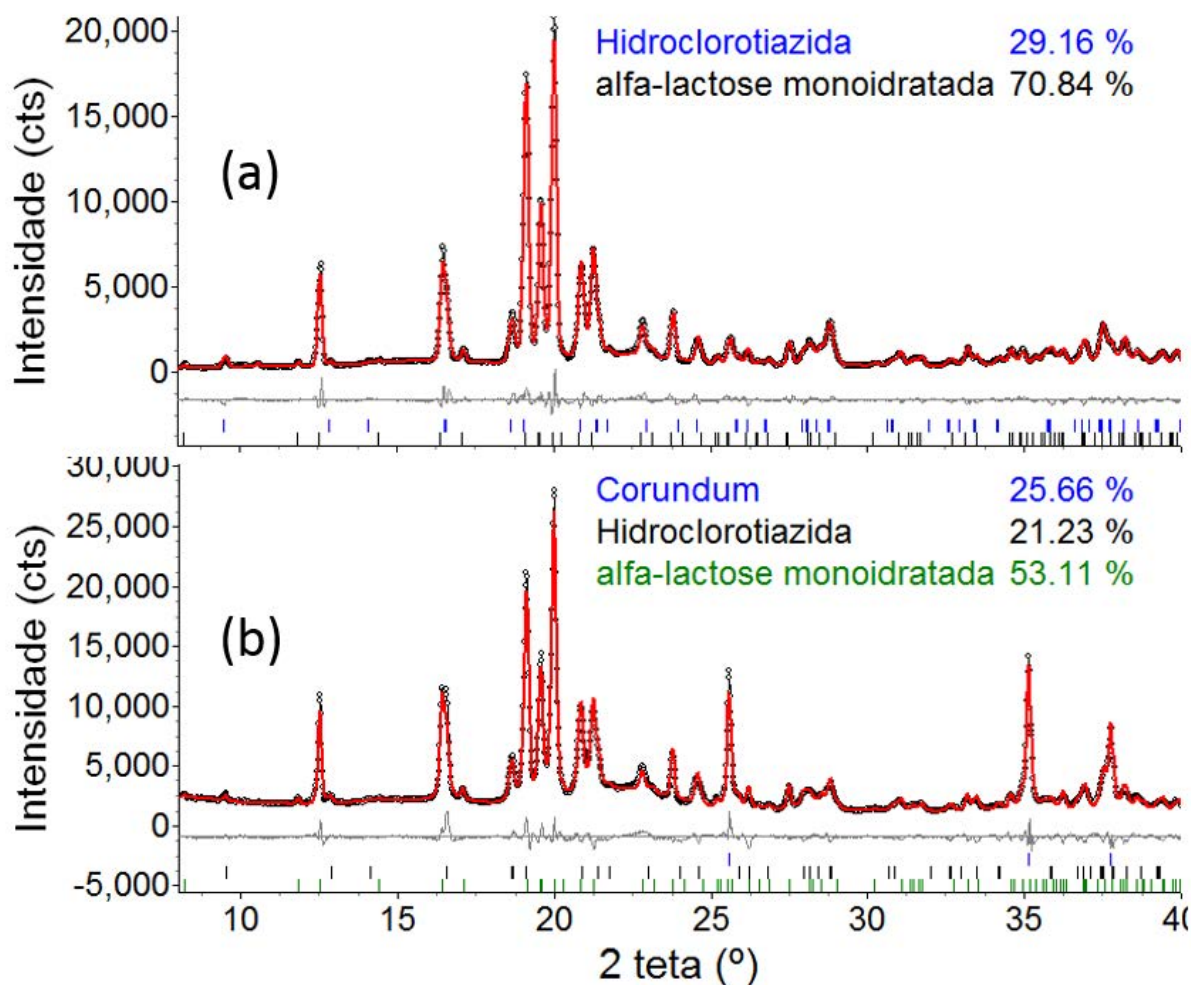
Fonte: elaboração do autor.

### 3.2.5.2 Amostra HA1 e HA2+corundum.

A amostra HA1 de hidroclorotiazida também apresentou os picos do princípio ativo e do excipiente cristalino  $\alpha$ -lactose monoidratada. O ajuste do perfil feito pelo método de Rietveld pode ser visto na Figura 44 (a). Para o ajuste dos picos das duas fases foi usado um modelo de anisotropia e o modelo de esféricos harmônicos para ambas as fases. A proporção em massa entre fármaco:excipiente foi de 29:71.

No refinamento do segundo lote deste medicamento, amostra HA2+corundum, apresentado na Figura 44 (b), mostrou que o comprimido contém 22,0(8)% de material amorfo, e uma proporção em massa entre fármaco:excipiente de cerca de 28,6:71,4. Para o ajuste dos picos do princípio ativo foi utilizado um modelo isotrópico e o modelo de esféricos harmônicos. Enquanto para o ajuste dos picos do excipiente foram utilizados um modelo de anisotropia e o modelo de esféricos harmônicos.

Figura 44 - Gráficos de Rietveld das amostras (a) HA1 de hidroclorotiazida e (b) HA2+corundum.



Fonte: elaboração do autor.

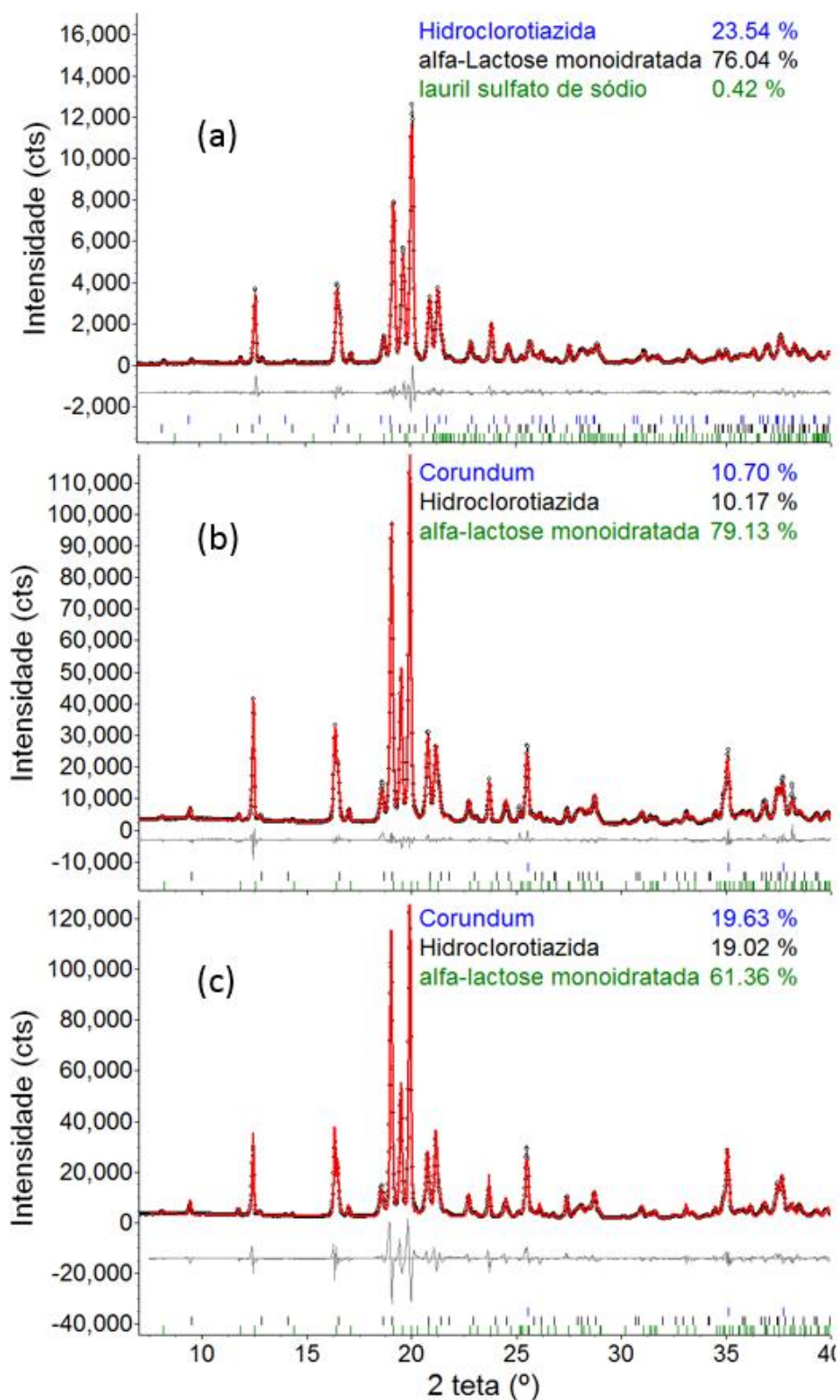
### 3.2.5.3 Amostra HK1, HK2+corundum e HK3+corundum.

Este medicamento teve três lotes analisados, sendo o primeiro lote sem padrão interno. O gráfico de Rietveld do primeiro lote está apresentado na Figura 45 (a), na qual pode ser visto o ajuste dos picos. Para o ajuste dos picos da hidroclorotiazida, foi refinado cela unitária, foi utilizado um modelo de anisotropia e o modelo dos esféricos harmônicos, assim como para a fase da  $\alpha$ -lactose monoidratada, sendo que o último apresentou maior orientação preferencial. Para o ajuste do laurilssulfato de sódio foi utilizado um modelo isotrópico, pois ele está presente em pouca quantidade: cerca de 0,42(2)%. O pico em  $2\theta \sim$  foi ajustado individualmente pela inclusão de um pico da ordem de 55 nm, que foi atribuído ao estearato de magnésio. A relação em massa entre fármaco:lactose foi cerca de 23,64:76,36.

Nos refinamentos dos segundo e terceiro lotes, que foram misturados com corundum, gráficos apresentados na Figura 45 (b) e (c), pode ser visto que o ajuste dos picos, porém ao analisarmos os resultados dos cálculos foi constatado que há discrepâncias. A proporção em massa encontrada para a fase do corundum foi menor do que a misturada nos dois casos, o que não deveria ocorrer. Além disso, os cálculos para quantificação de amorfo resulta em valores negativos, o que não faz sentido. Diversas estratégias de refinamento foram testadas, porém não foi possível obter um bom ajuste dos picos e nem valores corretos de quantificação do padrão e positivos para o material amorfo.

Os problemas encontrados na análise dos segundo e terceiro lotes foram atribuídos ao preparo da amostra, como por exemplo o fato do pó, principalmente o padrão, ficar aderido à superfície do almofariz não homogeneizando a mistura. Mesmo com todos os cuidados no momento da pesagem, homogeneização e preparo; pode ser que um pouco dos pós tenha se prendido nas paredes dos recipientes, o que explicaria a diferença observadas nos cálculos.

**Figura 45** - Gráficos de Rietveld das amostras (a) HK1, (b) HK2+corundum e (c) HK3+corundum.

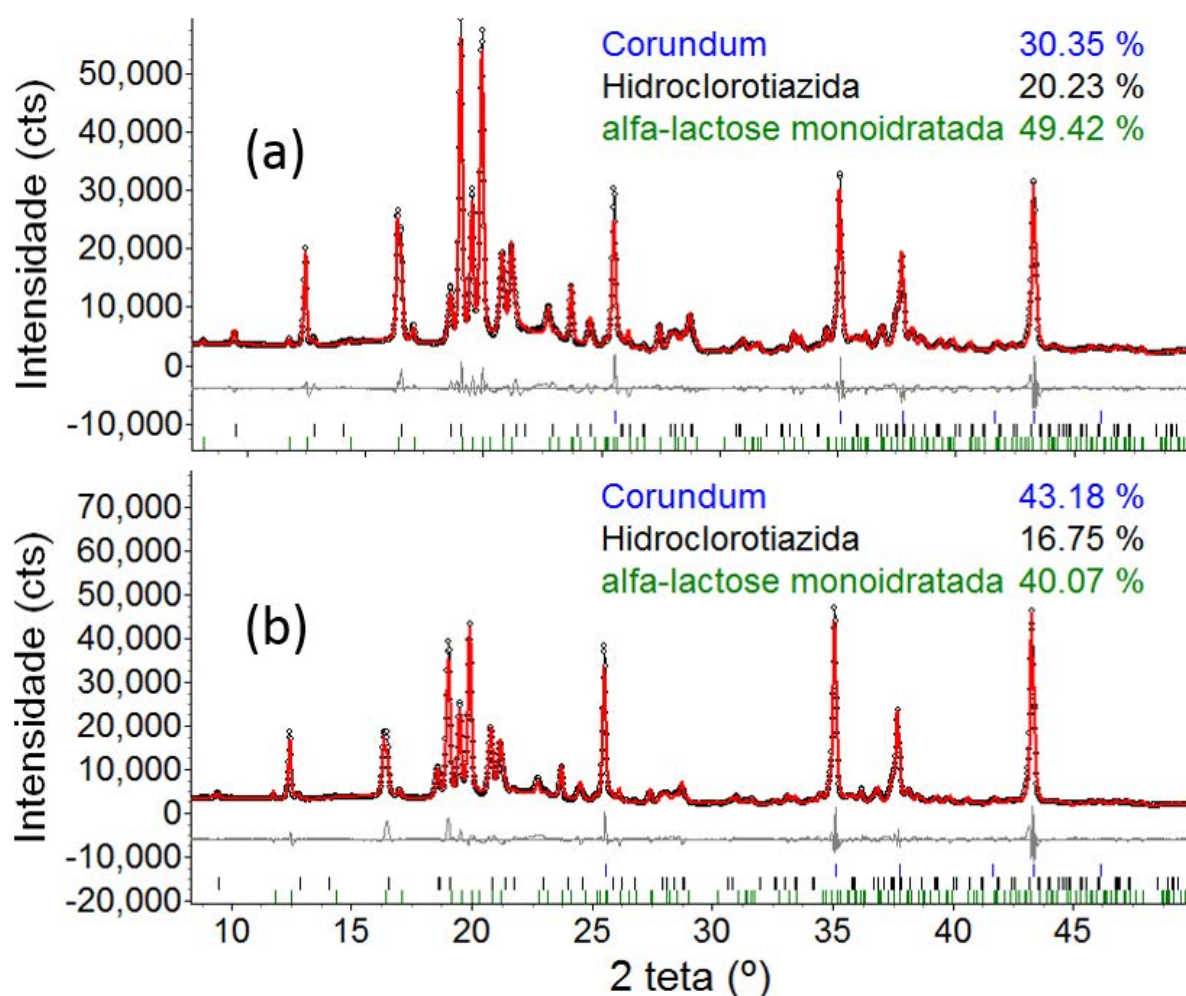


Fonte: elaboração do autor.

#### 3.2.5.4 Amostra HF1 e HF2+corundum.

Os gráficos de Rietveld obtidos para estas amostras estão apresentados na Figura 46 (a e (b), respectivamente primeiro e segundo lotes. Foram encontradas proporções em massa fármaco:excipiente de 29,05:70,95 para o primeiro e de 29,48:70,52 para o segundo. As proporções de material amorfo foram distantes, sendo 29,1(5)% para o primeiro e 21,3(4)% para o segundo. Os picos do princípio ativo foram ajustados nos dois lotes seguindo a mesma estratégia: um modelo isotrópico e o modelo dos esféricos harmônicos, enquanto os do excipiente encontrado,  $\alpha$ -lactose monoidratada, foi utilizado um modelo anisotrópico e o modelo dos esféricos harmônicos.

**Figura 46** - Gráficos de Rietveld das amostras (a) HF1+corundum e (b) HF2+corundum.



Fonte: elaboração do autor.

### 3.2.5.5 Amostra HC1 e HC2+corundum.

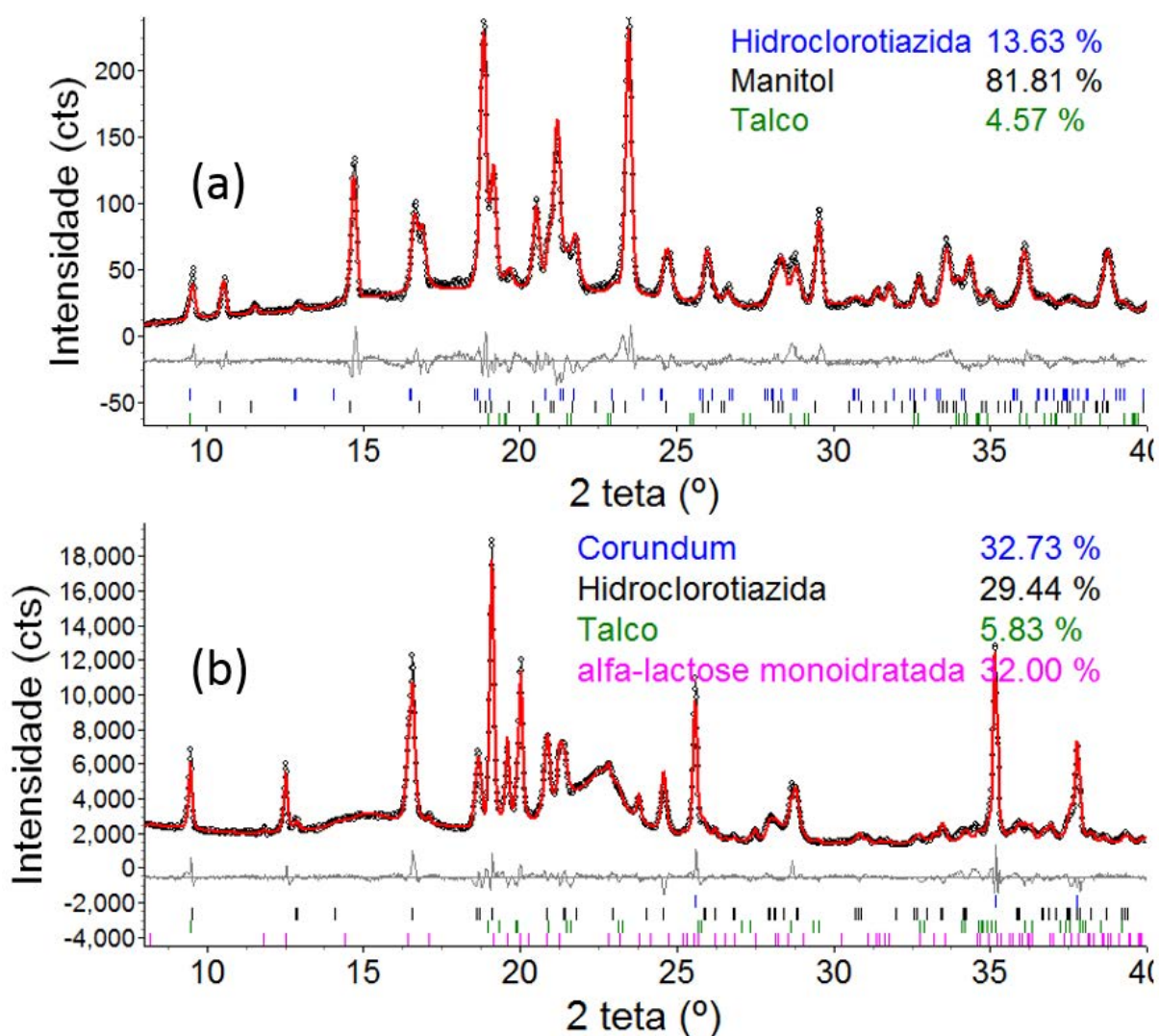
Neste caso, o medicamento deve ter sido reformulado. No primeiro lote, de 06/2011, o excipiente  $\beta$ -D-manitol consta da bula e apresentou picos no difratograma, enquanto no



segundo, de 05/2014, o manitol não consta da bula. Em relação à  $\alpha$ -lactose monoidratada, ela não consta da bula da primeira formulação, mas seus picos estão presentes no segundo lote, de acordo com o que está na bula. No gráfico de Rietveld obtido para a amostra HC1 estão presentes os picos do princípio ativo, do  $\beta$ -D-manitol e do talco, apresentado na Figura 47 (a). Para o ajuste dos picos da hidroclorotiazida foram utilizados um modelo de anisotropia e o modelo dos esféricos harmônicos. Para o ajuste dos excipientes  $\beta$ -D-manitol um modelo de anisotropia, enquanto para o talco um modelo isotrópico, fornecendo um bom ajuste. A proporção em massa encontrada para fármaco:talco:manitol foi de 13,62:4,57:81,88.

O refinamento do segundo lote, apresentado na Figura 47 (b), mostrou uma proporção em massa entre fármaco:talco:lactose de 43,44:8,63:47,93; e uma quantidade de cerca de 40% de material amorfo. Como o medicamento passou por reformulação, a proporção entre fármaco:excipientes foi alterada. A mesma estratégia adotada para o primeiro lote foi utilizada no refinamento do segundo.

Figura 47 - Gráficos de Rietveld das amostras HC1 de hidroclorotiazida e (b) HC2+corundum.



Fonte: elaboração do autor.

Pode ser dito que os comprimidos de hidroclorotiazida apresentaram porções variadas de material amorfo e quanto à forma dos cristalitos, eles são isotrópicos.

Tabela 33 - Tamanho de cristalito (nm) da hidroclorotiazida nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0K0) e (00l).

Princípio ativo	Amostra	<i>h00</i>	<i>0k0</i>	<i>00l</i>
Hidroclorotiazida	H1	45	28	37
	H2	-	-	-
	HA1	86	34	46
	HK1	-	-	-
	HK2	-	-	-
	HF1	-	-	-
	HF2	-	-	-
	HC1	32	54	49
HC2	58	38	77	

Fonte: elaboração do autor.

### 3.2.6 Comprimidos de espironolactona

As massas e proporções das misturas entre os comprimidos de espironolactona e o padrão corundum estão apresentados na Tabela 34.

**Tabela 34** - Massas e proporções das misturas entre os comprimidos de espironolactona e o padrão corundum.

Mistura		Massa	Proporção
E3 +	E3	0,7005g	80,4%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1711g	19,6%
EA2+	EA2	0,7029g	80,0%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1757g	20,0%
EB2+	EB2	0,7005g	80,0%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1752g	20,0%
EB5+	EC3	0,6082g	80,2%
Corundum	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1500g	19,8%

Fonte: elaboração do autor.

Os índices dos refinamentos obtidos para os comprimidos de espironolactona estão apresentados na Tabela 35.

**Tabela 35** - Índices dos refinamentos para os comprimidos de espironolactona.

	E1	E2	EA1	EB1	EB3	EB4
$R_{wp}$ (%)	5,90	6,43	6,67	7,67	9,20	9,08
$d-DW$	0,75	0,56	0,82	1,02	0,55	0,88
$\chi^2$	1,83	2,25	1,84	1,51	1,97	1,56
$R_{Bragg}$ (Espironolactona I) (%)	1,16	-	-	-	-	-
$R_{Bragg}$ (Espironolactona II) (%)	1,61	1,68	2,63	-	-	-
$R_{Bragg}$ (Espironolactona Forma hidratada) (%)	-	-	3,09	2,81	4,15	3,90
$R_{Bragg}$ (Sulfato de cálcio diidratado) (%)	-	-	0,48	0,50	4,19	1,33
$R_{Bragg}$ (lactose) (%)	2,34	1,00	-	-	-	-

Fonte: elaboração do autor.

**Tabela 36** - Índices dos refinamentos dos comprimidos de espironolactona em mistura com corundum.

	$R_{wp}$ (%)	$d-DW$	$\chi^2$	$R_{Bragg}$ (%)	% massa	% amorfo na amostra
E3+Corundum	8,75	0,61	1,84	Corundum: 2,47 Forma II: 3,80 Lactose: 3,064	38,3(4) 15,6(2) 46,1(3)	48,6(5)
EA2+ Corundum	7,51	0,39	3,38	Corundum: 1,34 Forma II: 2,60 Sulfato: 6,13	40,7(4) 8,5(5) 50,7(4)	50,9(4)
EB2+ Corundum	5,68	0,59	2,55	Corundum: 2,40 Forma II: 1,90 Hidratada: 1,46 Sulfato: 1,76	40,7(3) 5,5(2) 7,8(5) 45,4(3)	50,9(4)
EB5+ Corundum	6,97	0,42	3,12	Corundum: 2,17 Forma II: 3,79 Sulfato: 2,47	36,9(3) 18,6(4) 44,5(3)	46,4(5)

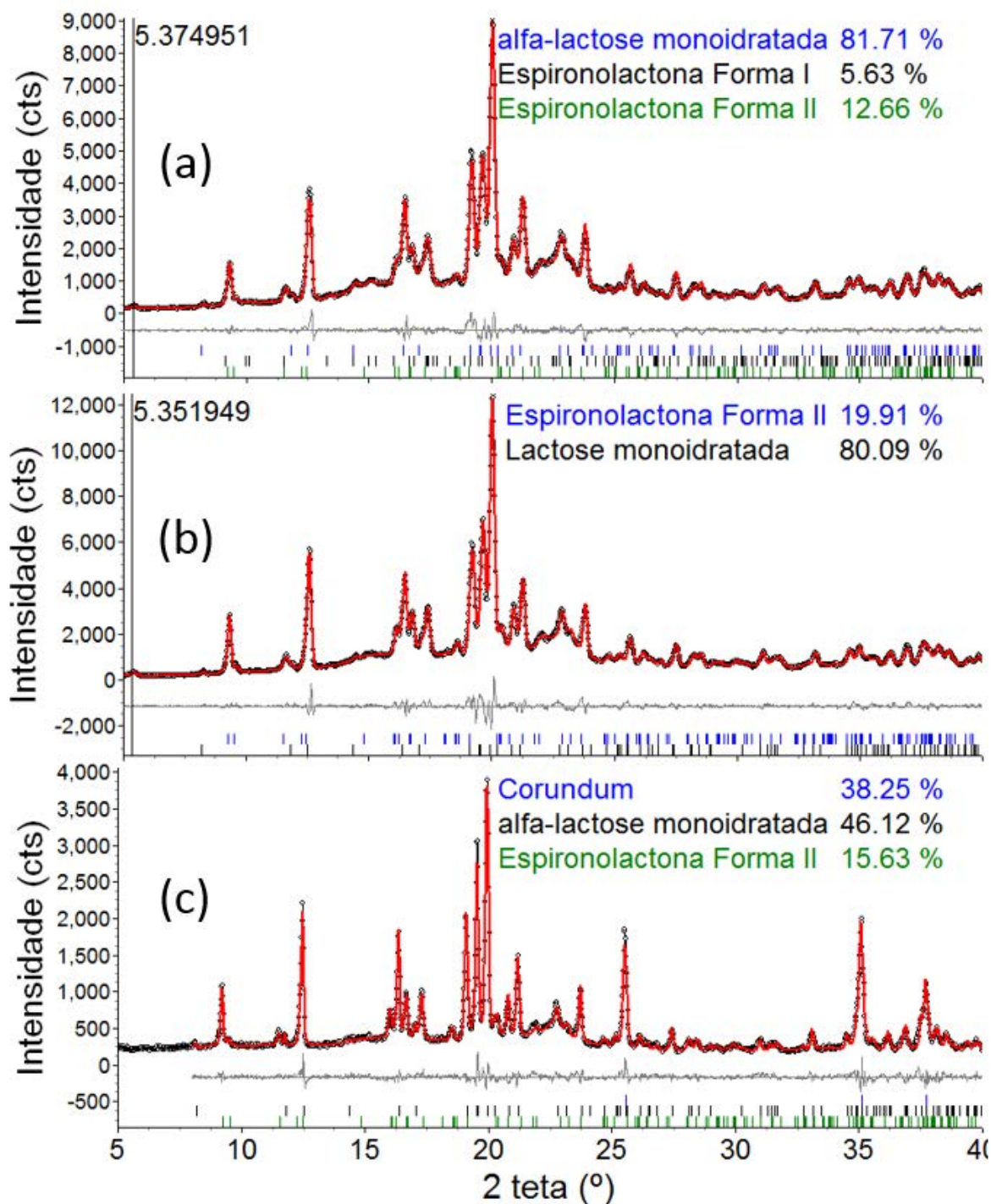
Fonte: elaboração do autor.

Os comprimidos de espirolactona apresentaram variação na forma polimórfica do princípio ativo presente na formulação, sendo apresentada caso a caso.

#### 3.2.6.1 Amostra E1, E2 e E3+corundum.

Os três lotes analisados apresentaram a Forma II do princípio ativo, porém o primeiro lote (amostra E1) apresentou também a Forma I. A Forma I teve seus picos ajustados com um modelo isotrópico, enquanto a Forma II foi ajustada com um modelo anisotrópico e com o modelo dos esféricos harmônicos. O excipiente  $\alpha$ -lactose monoidratada apareceu em todos os lotes e seus picos foram ajustados com um modelo de anisotropia e com o modelo dos esféricos harmônicos. Todos os três lotes apresentaram o pico do excipiente estearato de magnésio, que foi ajustado individualmente com a inclusão de um pico em  $2\theta \sim 5,4^\circ$ . Os gráficos de Rietveld dos refinamentos das três amostras E1, E2 e E3+corundum estão apresentados nas Figura 48 (a), (b) e (c); respectivamente. A proporção entre fármaco:excipiente das amostras E1, E2 e E3+corundum obtida foi respectivamente 18,3:81,7; 19,93:80,07 e 26,2:73,8. A quantidade de material amorfo encontrada foi de cerca de 48,6(5)%.

Figura 48 - Gráfico de Rietveld da amostra (a) E1, (b) E2 e (c) E3 + corundum.



Fonte: elaboração do autor.

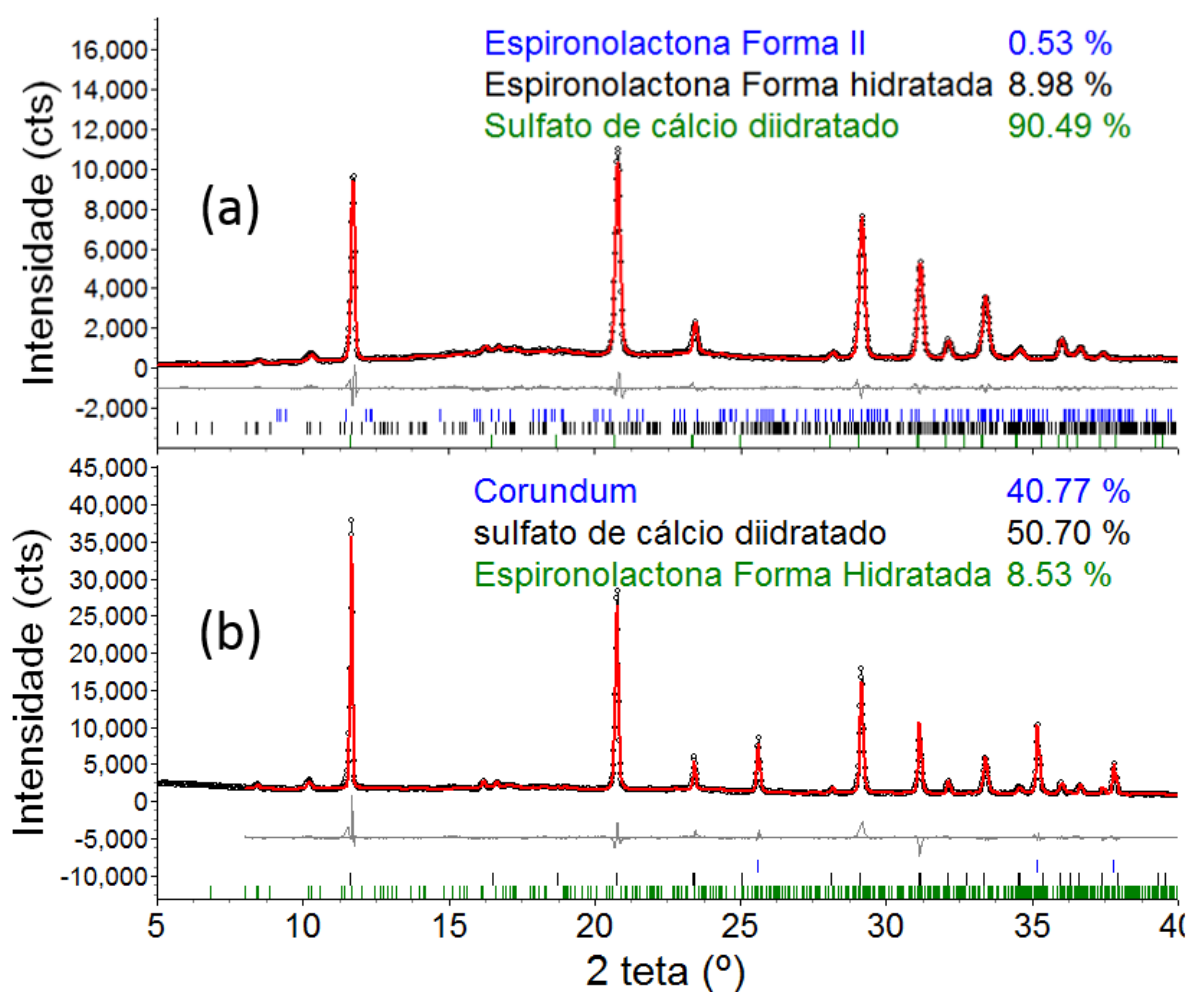
### 3.2.9.3 Amostra EA1 e EA2+corundum.

A amostra E1 apresentou uma mistura polimórfica do princípio ativo, das suas Formas II e hidratada, na proporção de 5,5(2)% da Forma II e 94,4(4)% da Forma hidratada. O ajuste do perfil pelo método de Rietveld pode ser visto na Figura 49 (a). As Formas II e a hidratada

foram ajustadas com um modelo isotrópico e não apresentaram orientação preferencial. Já o excipiente sulfato de cálcio diidratado teve seus picos ajustados com um modelo de anisotropia e com os esféricos harmônicos. A proporção em massa entre fármaco:excipiente foi de 9,51:90,49.

O refinamento da amostra EA2+corundum (Figura 49 (a)) mostrou presença de 50,9(4)% de material amorfo no comprimido. Neste comprimido somente a Forma Hidratada do princípio ativo foi observada, tendo sido ajustados com um modelo isotrópico e sem orientação preferencial, da mesma maneira que o lote da amostra EA1. Em relação aos excipientes, este lote também apresentou os picos do sulfato de cálcio diidratado, que foram ajustados com um modelo de anisotropia, porém sem orientação preferencial. A proporção em massa entre fármaco:excipiente neste lote foi distante do anterior, sendo 14,40:85,59.

Figura 49 - Gráficos de Rietveld das amostras (a) EA1 e (b) EA2+corundum



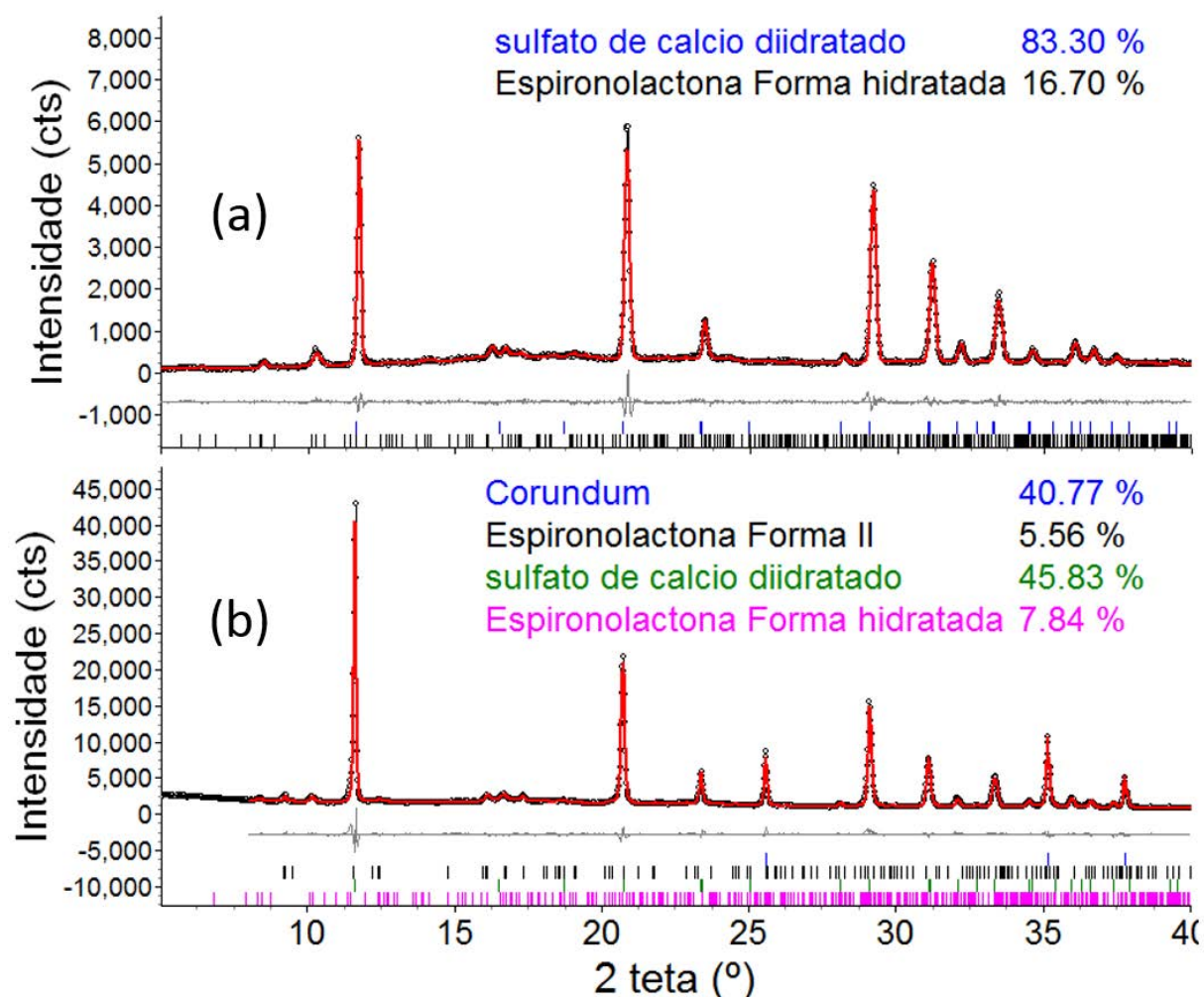
Fonte: elaboração do autor.

### 3.2.9.3 Amostra EB1 e EB2+corundum.

No caso deste outro comprimido, também há diferença polimórfica do princípio ativo entre os lotes. Na amostra EB1 somente a Forma hidratada do princípio ativo foi observada, tendo sido os picos ajustados com um modelo anisotrópico. Em relação aos excipientes, nos dois lotes os picos do excipiente cristalino sulfato de cálcio diidratado foram observados, sendo os picos ajustados com um modelo de anisotropia e o modelo dos esféricos harmônicos, mesa estratégia adotada nos dois lotes. O gráfico de Rietveld da amostra EB1 está apresentado na Figura 50 (a), onde o ajuste dos picos pode ser observado. A proporção em massa entre fármaco:excipiente foi de 16,7:83,3.

No segundo lote, amostra EB2+corundum, foram observados os picos das Formas II e hidratada do princípio ativo, sendo os picos da Forma II ajustados com um modelo isotrópico e sem orientação preferencial, enquanto os picos da Forma hidratada ajustados com um modelo de anisotropia. A proporção em massa entre fármaco:excipiente foi de 22,62:77,34. Assim como no lote anterior deste medicamento, as proporções ficaram distantes. O gráfico de Rietveld dessa amostra está apresentado na Figura 50 (b), do qual foi encontrada uma porção de 50,9(4)% de material amorfo.

Figura 50 - Gráficos de Rietveld das amostras (a) EB1e (b) EB2+corundum.



Fonte: elaboração do autor.

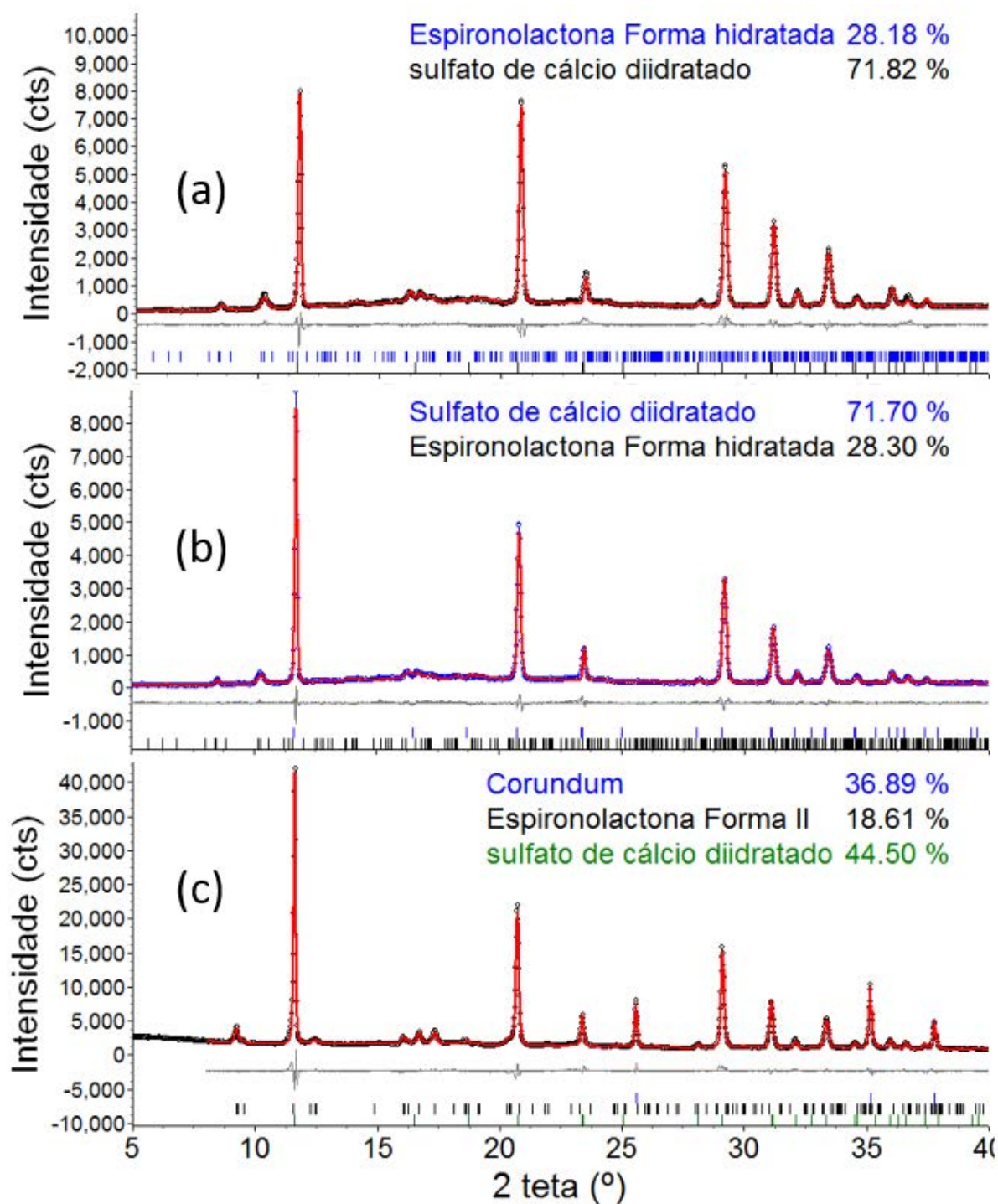
### 3.2.9.4 Amostras EB3, EB4 e EB5+corundum.

O fabricante deste medicamento é o mesmo do medicamento anterior (EB). Este medicamento também apresentou diferença polimórfica entre os lotes. Nos dois primeiros lotes foram identificados picos da Forma hidratada, que foram ajustados com um modelo anisotrópico e com o modelo dos esféricos harmônicos. No terceiro lote foram observados os picos da Forma II do princípio ativo, que foram ajustados com um modelo de anisotropia e esféricos harmônicos. Nos três lotes foram observados os picos do excipiente sulfato de cálcio diidratado, cujos picos foram ajustados com um modelo de anisotropia e a orientação preferencial corrigida com o modelo dos esféricos harmônicos. A proporção em massa entre fármaco:excipientes entre os três lotes foi de 28,18:71,82 para o primeiro lote, 28,30:71,70 para o segundo lote e 28,99:71,00 para o terceiro lote. Pode ser dito que a proporção se manteve lote



a lote, embora o polimorfo esteja diferente no último lote. Os gráficos de Rietveld para as três amostras estão apresentados nas Figura 51 (a), (b) e (c).

**Figura 51** - Gráficos de Rietveld das amostras (a) EB3, (b) EB4 e (c) EB5+corundum.



Fonte: elaboração do autor.

Os tamanhos de cristalito (nm) dos princípios ativos nas direções h00, 0K0 e 00l estão organizados na Tabela 37. Em relação aos tamanhos médios de cristalito, eles estão apresentados na Tabela 37.

**Tabela 37** - Tamanho de cristalito (nm) dos princípios ativos nas direções perpendiculares aos planos (h00), (0K0) e (00l).

Princípio ativo	Amostra	h00	0k0	00l
Espironolactona	E1 (II)	45	44	∞
	E2 (II)	31	48	1
	E3 (II)	73	136	∞
	EA1 (II)	∞	∞	∞
	EA2 (hidratada)	-	-	-
	EB1 (hidratada)	26	19	38
	EB2 (II)	-	-	-
	EB3 (hidratada)	32	14	31
	EB4 (hidratada)	22	11	26
	EB5 (II)	-	-	-

Fonte: elaboração do autor.

### 3.3 Aplicação do método de PONCKS

Para a quantificação de fases pelo método de PONKCS deve-se adicionar uma quantidade definida de um material padrão (aqui foi usado o padrão SRM 676a (corundum)) a uma amostra contendo a fase com estrutura cristalina parcialmente conhecida (parâmetros de cela unitária) ou totalmente desconhecida (sendo conhecidos somente as posições de  $2\theta$  e intensidades). Com os dados de difração de raios X dessa amostra pode-se quantificar a fase com estrutura cristalina desconhecida. Essa fase desconhecida pode até mesmo estar em um comprimido.

Para estudar aplicação do método, foi escolhido um excipiente com estrutura cristalina conhecida, cuja matéria-prima estivesse disponível em nosso laboratório e um comprimido que apresentasse os picos deste excipiente sem sobreposição com picos de outros excipientes. Desta maneira, foi feito um estudo de quantificação do excipiente  $\alpha$ -lactose monoidratada em um comprimido de hidroclorotiazida (amostra H2). Após a quantificação pelo método de PONKCS os resultados foram comparados com os obtidos pelo método de Rietveld.

Em uma segunda etapa, foi feito um estudo da quantificação do excipiente estearato de magnésio em um comprimido de atenolol. Agora, neste caso, o excipiente sem estrutura cristalina conhecida.

#### 3.3.1 PONKCS e $\alpha$ -lactose monoidratada em comprimido de hidroclorotiazida

Foi iniciada a análise da  $\alpha$ -lactose monoidratada em um comprimido de hidroclorotiazida (HCTZ) pelo método de PONKCS, considerando a  $\alpha$ -lactose monoidratada como se a sua estrutura cristalina fosse parcialmente conhecida (a, b, c  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), como um estudo para verificar a viabilidade do método PONKCS para quantificação de formas cristalinas em produtos acabados. Os resultados de PONKCS foram comparados com os resultados pelo MR.

As proporções das misturas necessárias para o estudo (mistura 1:  $\alpha$ -lactose monoidratada com o padrão SRM-676a, mistura 2: comprimido de hidroclorotiazida H2 com o SRM 676a) tem as proporções na Tabela 38.

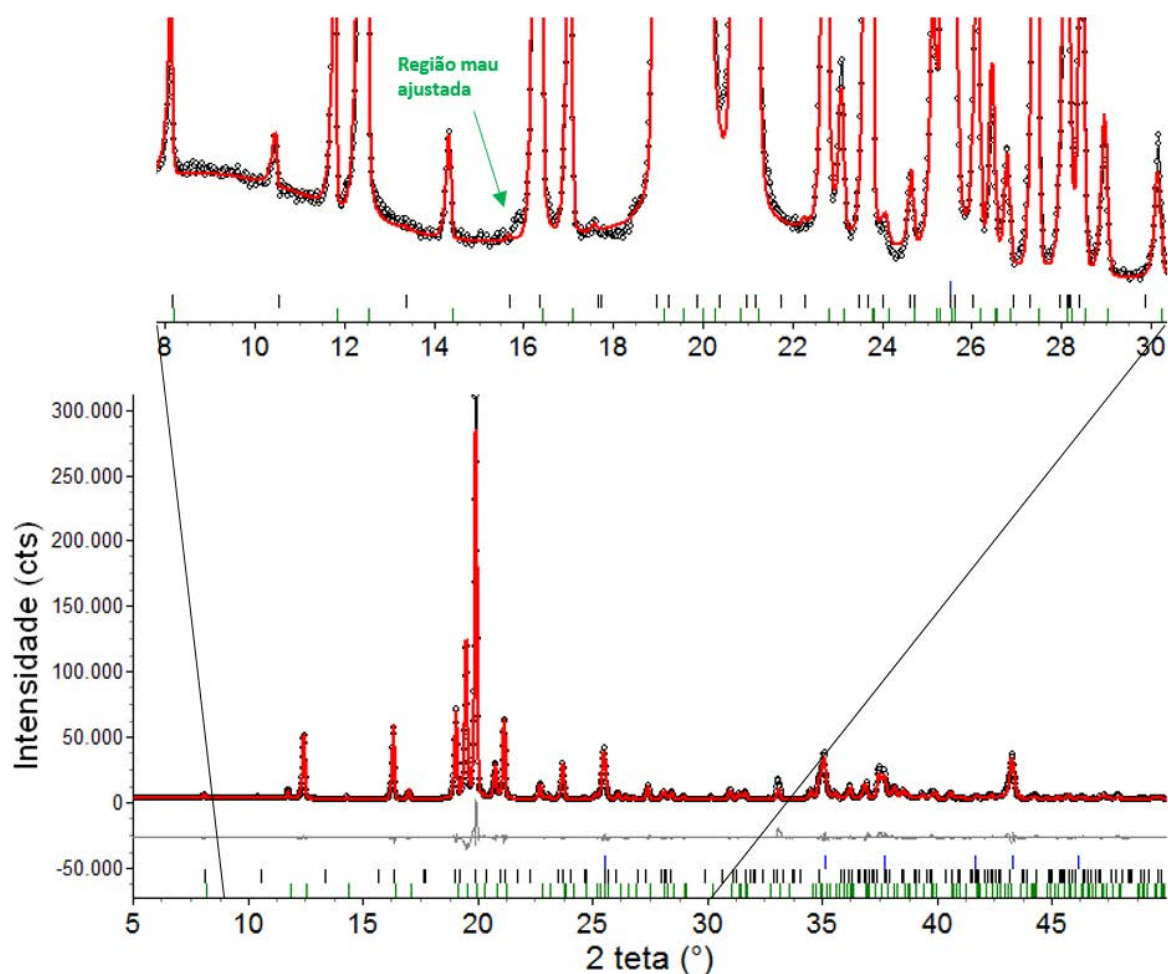
**Tabela 38** - Massas das proporções medidas para as misturas.

Mistura		Massa pesada	Proporção
$\alpha$ -lactose monoidratada + Corundum	$\alpha$ -lactose monoidratada	0,7977g	76,32%
	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,2475g	23,68%
Comprimido HCTZ+ Corundum	Comprimido H2	0,7001g	79,94%
	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,1757g	20,06%

Fonte: elaboração do autor.

Ao iniciar os refinamentos, foi observado que na mistura 1 também estava presente a fase  $\beta$ -lactose, originária da matéria-prima de  $\alpha$ -lactose monoidratada. Diante desta situação imprevista, foi feito o refinamento da mistura 1 pelo método de Rietveld para que se obtivesse a proporção entre as três fases. O gráfico deste refinamento está apresentado na Figura 52, no qual pode ser visto que o ajuste satisfatório do perfil. Além da presença da fase  $\beta$ , a matéria-prima também apresentou regiões que não foram adequadamente ajustadas, conforme pode ser visto na ampliação. A fase  $\alpha$ -lactose monoidratada apresentou uma distribuição polimodal de tamanho e forma de cristalitos e foram necessários três modelos de anisotropia e ainda assim o ajuste não ficou adequado em todas as regiões. Mesmo cientes dos problemas com essa matéria-prima, foi dado prosseguimento ao estudo por ser esse o único expiente disponível para esse fim. Os índices obtidos para o refinamento foram:  $R_{wp}=8,98\%$ ;  $d-DW=0,21$ ;  $\chi^2=1,59$ ;  $R_{bragg\_corundum}=7,55\%$ ;  $R_{bragg\_beta-lactose}=4,79\%$ ;  $R_{bragg\_alpha-lactose-monoidrata}=5,02\%$ .

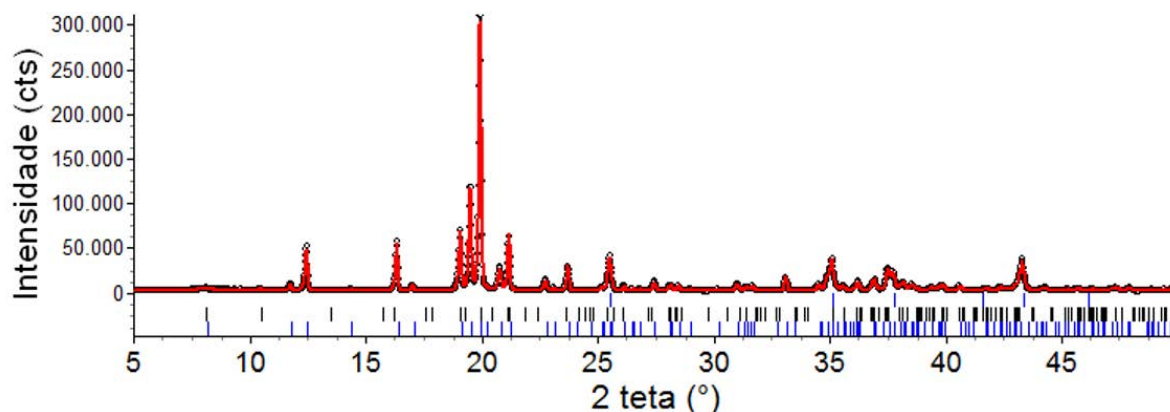
**Figura 52** - Gráfico de Rietveld da mistura lactose + Corundum, do qual se obteve a quantificação entre todas as fases presentes na mistura. Na ampliação está destacada a fase de  $\beta$ -lactose que está presente na matéria-prima de  $\alpha$ -lactose monoidratada e a região cujo ajuste não ficou adequado.



Fonte: elaboração do autor.

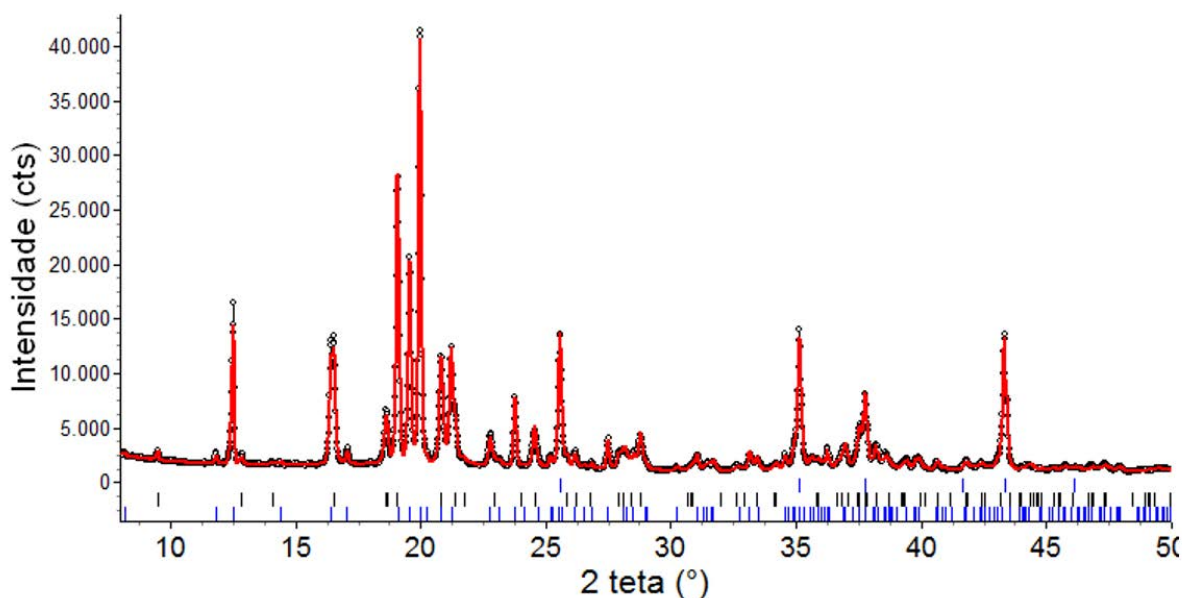
Foi feita a correção da proporção das fases, descontando da  $\alpha$ -lactose monoidratada a porcentagem de  $\beta$ -lactose presente. Desta maneira, a porção real de  $\alpha$ -lactose monoidratada é em torno de 75,66%. Em seguida foi feita a decomposição do padrão da fase  $\alpha$ -lactose monoidratada pelo método de Le Bail e a determinação da constante  $ZM$  pelo método de PONKCS (Figura 53). Para casos de estrutura cristalina parcialmente conhecida, o refinamento fornece o volume ( $V$ ). A constante de calibração  $ZM$  não representa o valor real da massa da cela unitária, mas um fator de estrutura empírico, relacionado à concentração da fase e derivado da intensidade dos picos.

Os índices obtidos para o refinamento foram:  $R_{wp}=6,23\%$ ;  $d-DW=0,43$ ;  $\chi^2=1,59$ ;  $R_{bragg\_corundum}=5,17\%$ .

**Figura 53** - Gráfico de PONKCS - obtenção constante ZM.

Fonte: elaboração do autor.

Com a constante de calibração obtida, foi feita a quantificação da  $\alpha$ -lactose monoidratada no comprimidos H2 de hidroclorotiazida, o gráfico do refinamento está apresentado na Figura 54. Foi obtida uma proporção entre fármaco:excipiente de 29,97:70:03. O gráfico de Rietveld do comprimido H2 foi apresentado na Figura 43 (b), do qual foi obtida uma proporção ente fármaco:excipiente de 26,74:73,26.

**Figura 54** - Gráfico do refinamento usando a constante de calibração ZM.

Fonte: elaboração do autor.

### 3.3.2 PONKCS e estearato de magnésio em comprimido de atenolol

A Tabela 39 mostra as porcentagens de padrão interno adicionadas no material de estudo (Comprimido ATL + corundum e Estearato de Mg + corundum) para determinar a proporção em massa do excipiente estearato de magnésio no comprimido de atenolol, pelo método PONKCS.

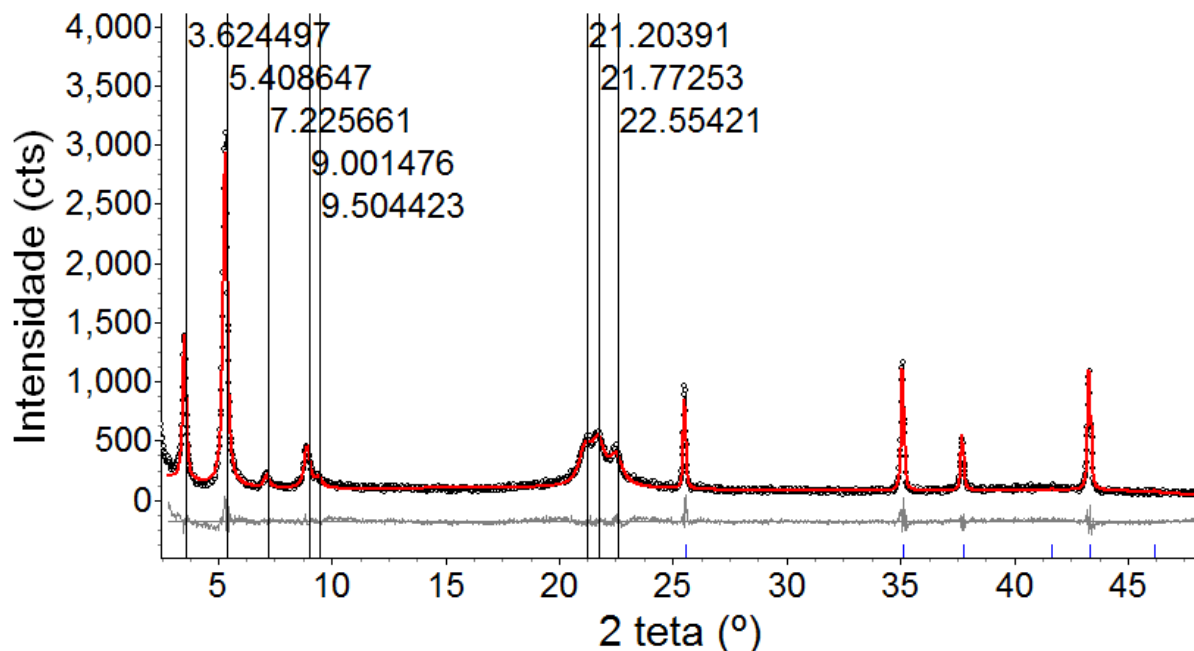
**Tabela 39.** Massas das proporções medidas para as misturas.

Mistura		Massa pesada	Proporção
Comprimido TA1+ Corundum	Comprimido TA1	0,0590g	70,32%
	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,0249g	29,68%
Estearato de Mg + Corundum	Am 04 est. de Mg	0,0510g	70,15%
	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,0217g	29,85%

Fonte: elaboração do autor.

Em um comprimido de atenolol estão presentes os excipientes carbonato de magnésio, gelatina, laurilssulfato de sódio, amido, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio. a estrutura cristalina do estearato de magnésio não é conhecida. A partir de uma amostra desse excipiente que apresenta um padrão de difração semelhante ao que foi observado no comprimido, ela foi usada para a decomposição do padrão para aplicação o método PONKCS. Foi preparada também uma amostra com aproximadamente 30% de SRM-676a (ver Tabela 39) para a determinação da constante de fase  $ZMV$  do estearato de magnésio. No caso da lactose, a constante determinada foi  $ZM$ , pois o volume da cela unitária era conhecido. Já o estearato de magnésio não tem cela unitária conhecida, portanto a constante determinada foi  $ZMV$ . Após a determinação da constante de fase, o padrão decomposto do estearato de Mg foi usado para determinar a sua proporção no comprimido de atenolol. O ajuste do refinamento está mostrado na Figura 55, na qual pode ser visto que todos os picos foram bem ajustados. Os índices obtidos para o refinamento foram:  $R_{wp}=12,46\%$ ;  $d-DW=0,74$ ;  $\chi^2=1,59$ ;  $R_{bragg\_corundum}=3,37\%$ .

**Figura 55** - Gráfico de PONKCS para a amostra Estearato Mg + Corundum, de onde se obteve a constante ZMV para a fase do estearato de magnésio. As linhas verticais azuis indicam as posições dos picos de Bragg do excipiente estearato de Mg. As pequenas linhas verticais na parte de baixo da figura representam as posições dos picos de Bragg da corundum.



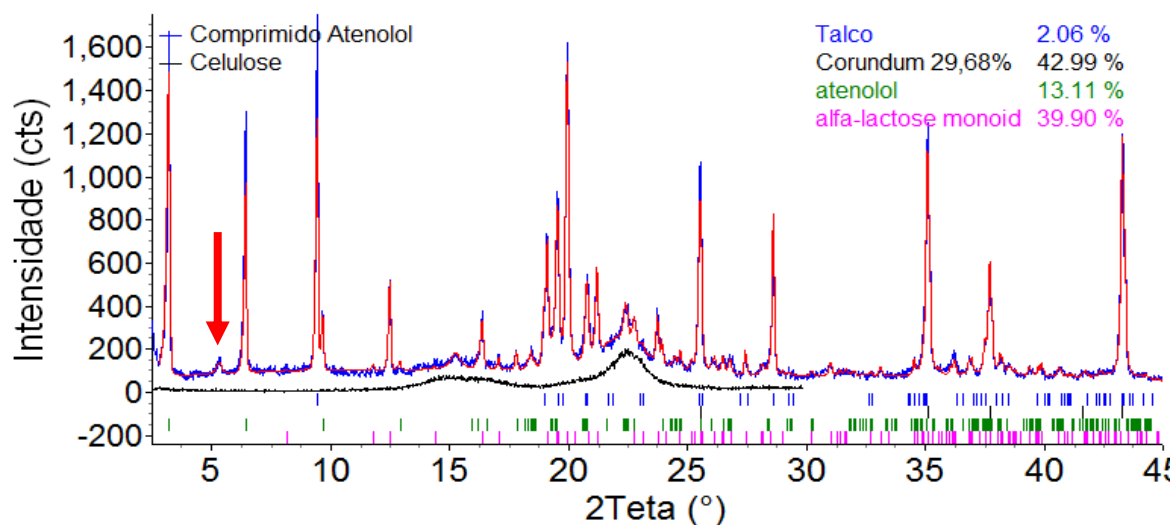
Fonte: elaboração do autor.

A constante *ZMV* obtida do refinamento de estearato de magnésio + padrão foi inserida na fase do estearato de magnésio no refinamento do, tendo sido obtida uma quantidade de 2% em massa deste excipiente no comprimido. O Gráfico de Rietveld pode ser visto na Figura 56, na qual pode ser observado o pico mais intenso do excipiente estearato de magnésio em  $2\theta=5,34^\circ$ . Em torno de  $22^\circ$  observa-se uma banda de material amorfo, que foi identificado como celulose, embora não faça parte dos excipientes descritos na bula. Para ajustar o *background* devido à celulose, foi inserido um pico com largura total a meia altura equivalente à de um cristalito da ordem de 4 nm. O talco, mesmo em pequena quantidade, apresenta orientação preferencial para os planos (001) devido à altíssima anisotropia planar. Essa orientação preferencial foi ajustada pela função descrita por Dollase. A fase do atenolol também apresentou orientação preferencial, a qual foi ajustada utilizando Harmonicos Esféricos:

Como era de se esperar, a indústria farmacêutica não disponibilizou as quantidades em massa de cada excipiente para que pudessemos comparar com o resultado obtido. Entretanto, com esses cálculos, foi possível verificar que esse comprimido apresenta aproximadamente 23,1(6)% de material amorfo, entre os quais a celulose, gelatina, amidoglicolato de sódio, carbonato de Mg. O carbonato de Mg se apresenta normalmente na forma cristalina, porém não se observou qualquer indicação de picos de seu padrão de difração. Assim, ou ela está na forma

amorfo, ou sua quantidade é muito pouca para ser observado. Talvez menor que 0.3%, que é quantidade mínima que tem-se observado em trabalhos em nosso laboratório<sup>101</sup>. Os índices obtidos para o refinamento foram:  $R_{wp}=12,34\%$ ;  $d-DW=0,77$ ;  $\chi^2=1,63$ ;  $R_{Bragg\_talco}=12,06\%$ ;  $R_{Bragg\_corundum}=3,66\%$ ;  $R_{Bragg\_atenolol}=8,91\%$ ;  $R_{Bragg\_alpha-lactose-monoidratada}=3,24\%$ ,  $R_{Bragg\_estearato-Mg}=1,28\%$ .

**Figura 56** - Gráfico do refinamento da mistura Comprimido atenolol + corundum. A seta vermelha mostra o único pico observado do estearato de magnésio em  $2\theta=5,34^\circ$ . O que falta para 100% na soma da porcentagem de fases na figura, representa a quantidade de material cristalino referente ao estearato de Mg.



Fonte: elaboração do autor.

Tabela 40. Porcentagem em massa do princípio ativo atenolol e excipientes cristalinos e amorfo.

	% massa	% amorfo na amostra
Talco	2,0(4)	23,1(6)
SRM 676a (corundum)	42(1)	
Atenolol	13,1(4)	
$\alpha$ -Lactose monoidratada	39(1)	
Estearato de Mg	1,9(2)	

Fonte: elaboração do autor.

### 3.4 Técnicas Combinadas

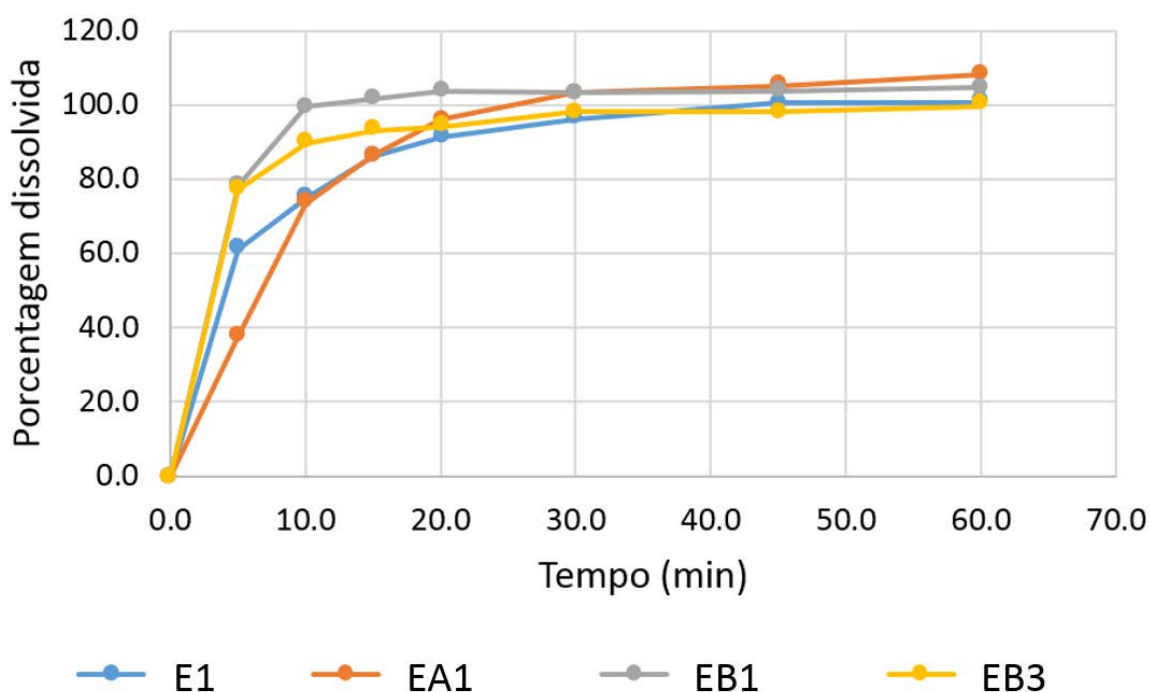
Para alguns comprimidos de espironolactona, hidroclorotiazida e atenolol, foram obtidos perfis de dissolução, os quais foram comparados com os refinamentos obtidos pelo método de Rietveld, observando as diferenças entre formas polimórficas e tamanho de cristalito.

#### 3.4.1 Dissolução + DRXP, caso da espironolactona



Foram realizados ensaios de dissolução para quatro comprimidos de espironolactona E1, EA1, EB1 e EB3. Os perfis de dissolução obtidos para as amostras estão mostrados no gráfico da Figura 57. A especificação USP 34 recomenda que em 60 minutos de ensaio deve ser observado mais que 75% de dissolução. De acordo com os perfis de dissolução obtidos, pode ser dito que todas as amostras de espironolactona cumpriram a especificação, uma vez que todas as amostras liberaram mais do que 80% do fármaco em 15 minutos de ensaio. Mesmo assim, pode ser observado que nos primeiros 10 minutos de ensaio, há uma diferença na velocidade de dissolução.

**Figura 57** - Curvas de dissolução para as amostras de espironolactona.



Fonte: elaboração do autor.

Nos primeiros 10 minutos de ensaio, a diferença observada pode ser devido a diversos fatores, como excipientes, polimorfismo ou diferenças no tamanho de cristalito, pois como pode ser observado na Tabela 41, os comprimidos variaram no polimorfismo e nas dimensões médias dos cristalitos.

Somente testes de dissolução não teriam sido suficientes para identificar presença de polimorfos nos comprimidos, destacando a importância de outras análises, como a DRXP.

**Tabela 41** - Relação das Formas polimórficas encontradas nos comprimidos E1, EA1, EB1 e EB3 de espironolactona e tamanhos de cristalito.

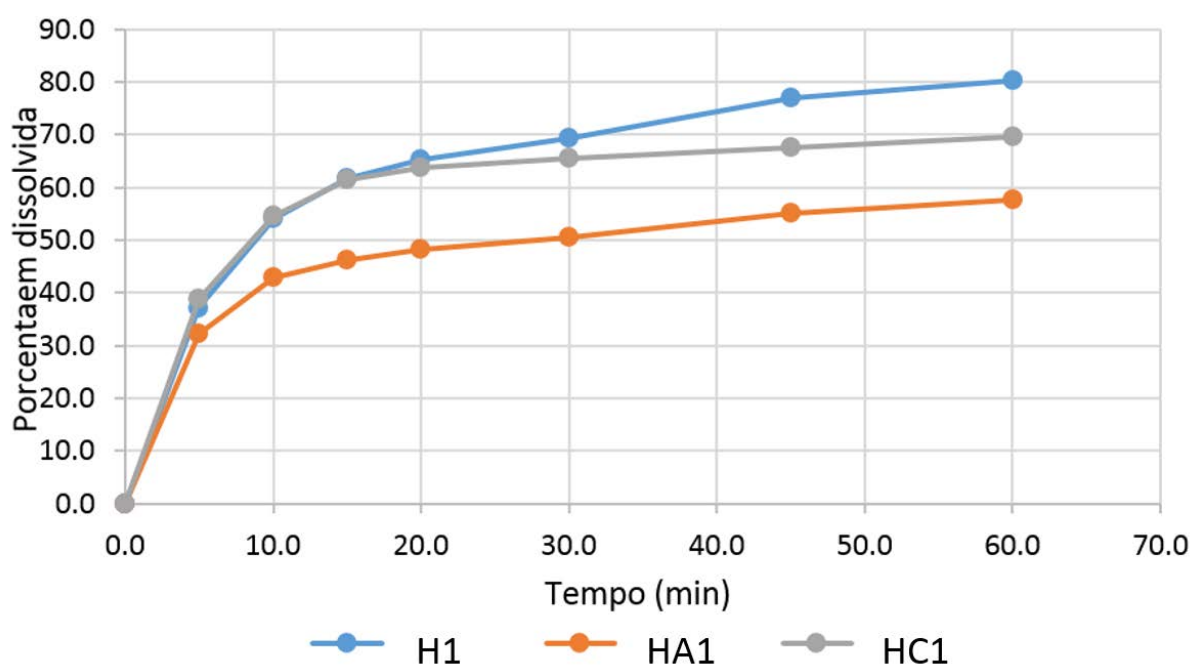
	E1	EA1	EB1	EB3
Forma I	26%	-	-	-
Forma II	74%	7%	-	-
Forma hidratada	-	93%	100%	100%
Tamanho de cristalito	(Forma II)	(Forma II)	(Hidratada)	(Hidratada)
<i>h00</i>	41	$\infty$	26	40
<i>0k0</i>	44	$\infty$	10	115
<i>00l</i>	$\infty$	$\infty$	26	26

Fonte: elaboração do autor.

### 3.4.2 Dissolução + DRXP, caso da hidroclorotiazida

De acordo com a especificação USP 34, os comprimidos de hidroclorotiazida devem liberar 60% de fármaco em 60 min de ensaio. As amostras H1 e HC1 liberaram mais do 60% já nos primeiros 20 min, e a amostra de referência continua a liberar mais fármaco em relação as outras, enquanto a amostra HA1 não chegou a liberar 60% durante todo o ensaio, como pode ser observado na Figura 58. Na Tabela 42 podem ser observados os dados dos refinamentos pelo MR, onde todas as amostras apresentaram o mesmo polimorfo, e seus cristalitos se encontram dentro da mesma ordem de grandeza. Outros fatores podem estar afetando a dissolução, como excipientes, formulação, processos industriais.

**Figura 58** – Curvas de dissolução para amostras H1, HA1 e HC1 de hidroclorotiazida.



Fonte: elaboração do autor.

**Tabela 42** - Relação dos tamanhos de cristalito encontrado para os comprimidos H1, HA1 e HC1 de hidroclorotiazida.

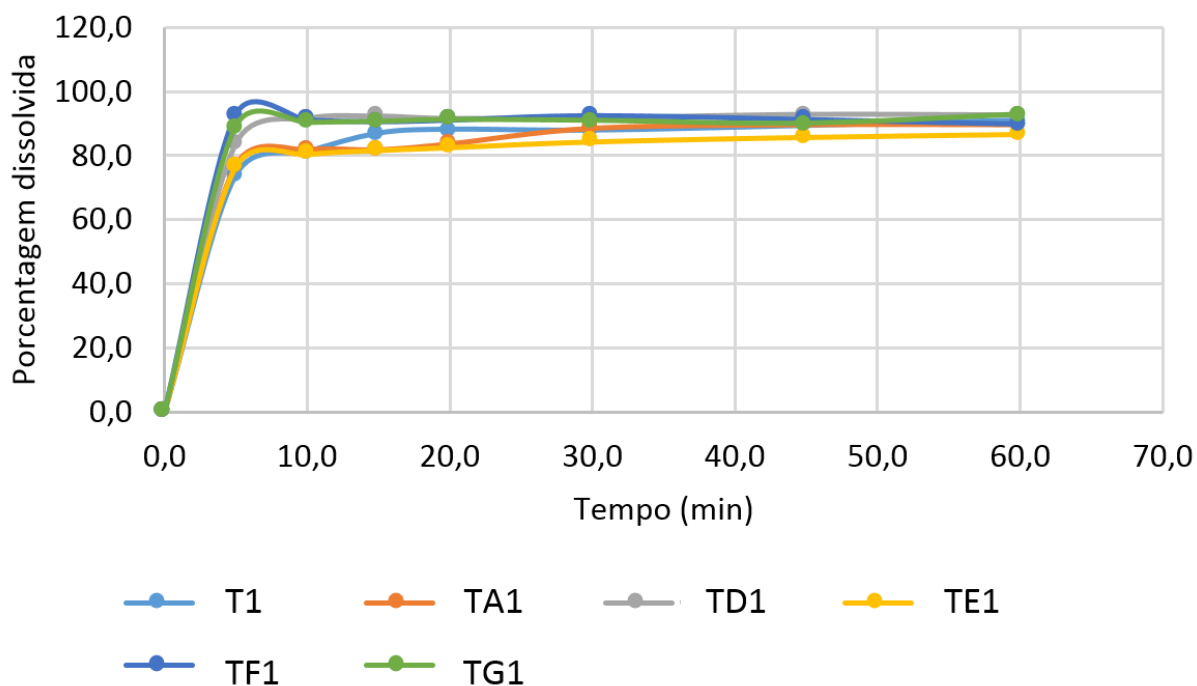
	H1	HA1	HC1
Forma I	100%	100%	100%
Tamanho de cristalito			
<i>h00</i>	50	89	32
<i>0k0</i>	28	35	54
<i>00l</i>	37	47	49

Fonte: elaboração do autor.

### 3.4.3 Dissolução + DRXP, caso do atenolol

As curvas de dissolução obtidas para os comprimidos de atenolol estão apresentadas na Figura 59, na qual é possível ver que todas as amostras liberaram mais do que 80% de fármaco em 30 min de ensaio, estando dentro das especificações USP 34. Na Tabela 43 pode ser visto que todas as amostras apresentaram o mesmo polimorfo e que as amostras R-Lote1 e G-01-Lote1 tem formas parecidas enquanto as amostras S-01-Lote1 e S-Lote2 também tem formas parecidas. A amostra de referência não foi a que dissolveu mais rápido, as amostras similares foram as que tiveram a maior dissolução no início do ensaio.

**Figura 59** – Curvas de dissolução para amostras de atenolol.



Fonte: elaboração do autor.

**Tabela 43** - Relação dos tamanhos de cristalito encontrado para os comprimidos de atenolol.

	T1	TA1	TD1	TE1	TF1	TG1
Forma I	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Tamanho de cristalito						
<i>h00</i>	95	84	78	64	54	52
<i>0k0</i>	38	85	∞	2	2	3
<i>00l</i>	49	25	3	65	3	3

Fonte: elaboração do autor.

#### 3.4.4 DRXP + TG + DSC, caso do estearato de magnésio

Os difratogramas das amostras am-02, am-04, am-05, am-09, am-10, am-11, am-12 e am-vegetal foram apresentados na Figura 18 e ampliações na Figura 19 (a) e (b); onde diferenças puderam ser observadas.

Em relação a matéria-prima de estearato de magnésio, pode se afirmar, com base na literatura <sup>10, 26, 39-42, 102-104</sup>, que:

- o estearato de magnésio foi relacionado com inibição de granulações, dissolução e tensão de comprimidos;
- a matéria-prima não é pura, sendo uma mistura de diferentes sais de diferentes ácidos graxos;
- a relação entre funcionalidade, estabilidade e cristalinidade tem motivado diversos autores;
- existe uma boa relação entre umidade e área superficial com lubrificação;
- não existe uma relação definida entre os artigos entre umidade com tamanho de partícula, ponto de fusão, entalpia;
- etapas de moagem, secagem e estocagem foram relacionadas a redução das propriedades lubrificantes;
- amostras amorfas foram relacionadas a uma pior lubrificação em relação às amostras cristalinas;
- é um material extremamente sensível, podendo ser facilmente hidratado ou desidratado, conforme as condições de temperatura e umidade;
- devido a sensibilidade da matéria-prima os processos de hidratação ou desidratação não são garantidos;
- a pressão de vapor em temperatura ambiente é suficiente para causar hidratação em amostras;

- a desidratação das amostras causa o alargamento dos picos de difração de raios X, ou seja, quanto mais hidratada, mais cristalina é a amostra;
- as estruturas cristalinas podem ser investigadas por difração de raios X;
- a água presente nas amostras e a estabilidade das amostras podem ser investigadas por análise térmica como TG e DSC;
- a caracterização da matéria-prima é somente qualitativa.

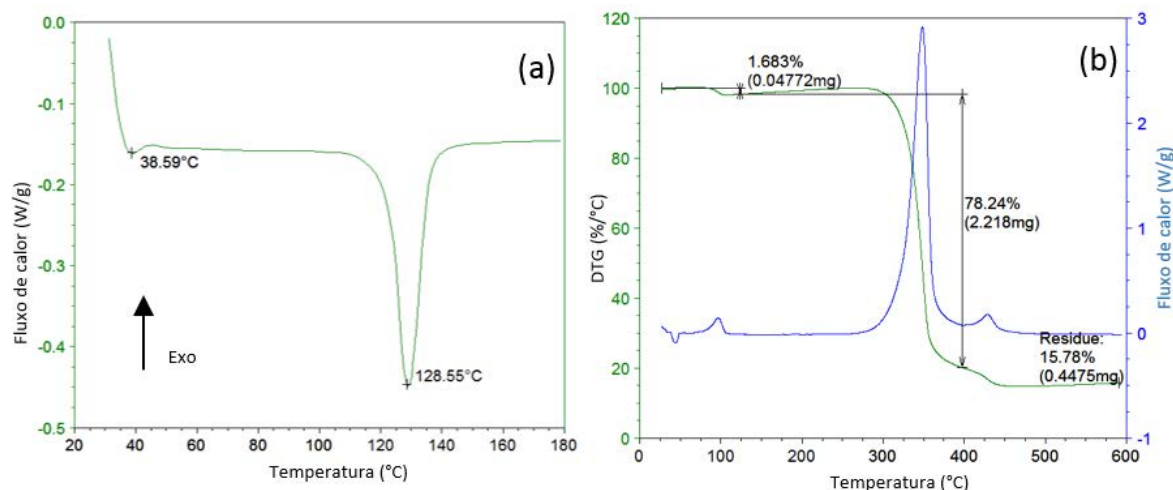
Desta maneira, tentativas de caracterizar entre os diferentes polimorfos por DRXP foram frustrantes, pois a matéria-prima não é pura e não há estruturas cristalinas determinadas ainda para os polimorfos do estearato de magnésio. Embora a técnica possa ser utilizada para investigar processos de hidratação ou desidratação.

Uma vez que existe boa relação entre a umidade e lubrificação, a análise térmica foi utilizada para caracterizar as amostras segundo a perda de água, no intervalo de 30 a 125°C, temperatura em que há perda de massa na curva TG-DTG, e para tentar caracterizar as amostras (Veja no Apêndice D as curvas de TG-DTG e DSC para todas as 18 amostras analisadas).

Picos endotérmicos na DSC sem perda de massa na TG indicam fusão.

A amostra am-02 tem suas curvas de DSC e TG-DTG apresentados Figura 60 (a) e (b), respectivamente, onde pode ser observado que a amostra perde cerca de 1,7% de perda de água em torno de 100°C, e funde em 128,6°C. Embora o DRX desta amostra não indique uma forma anidra, de acordo com Sharpe<sup>39</sup>, esta pode se tratar de uma amostra anidra. Algumas discordâncias entre os eventos da DSC e do TG-DTG podem ser atribuídas a amostragem para cada análise (DSC e TG).

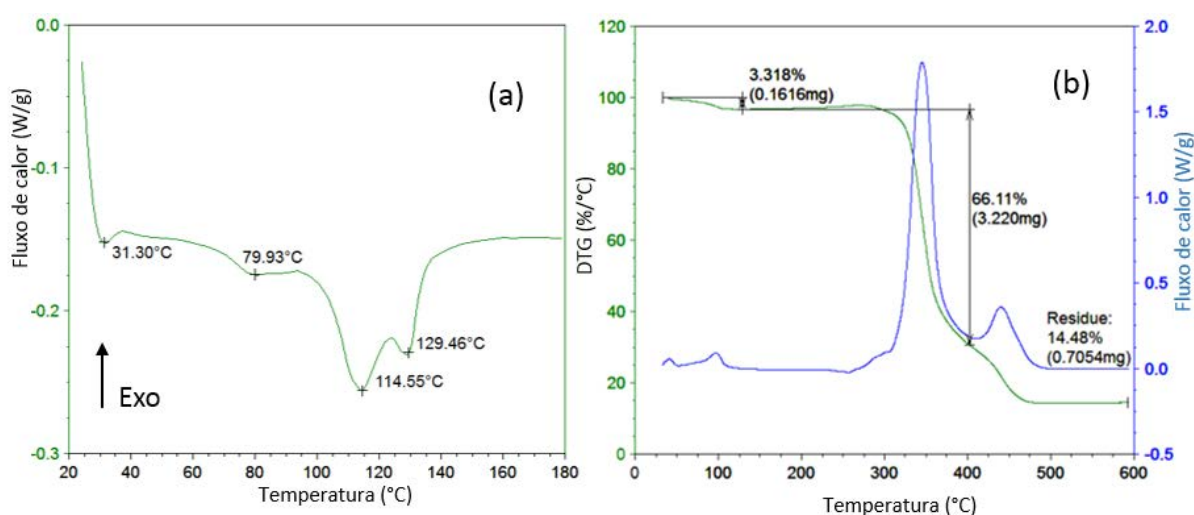
**Figura 60** - Amostra am-02 de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.



Fonte: elaboração do autor.

A amostra am-04 apresentou um pico endotérmico no DSC em torno de 80°C e perda de massa na TG-DTG em torno de 95°C, o que pode ser entendido como uma etapa de desidratação, de acordo com Sharpe<sup>39</sup> com perda de 3,32% de massa. Em seguida dois eventos endotérmicos no DSC, em 114,5 e 129,5°C, sem indicações de perdas de massa na TG-DTG, o que pode ser entendido, segundo Miller e York<sup>102</sup>, como dois estágios de fusão, comum em amostras de estearatos. A etapa de desidratação indica que se trata de uma amostra hidratada ou a uma mistura de formas (hidratadas ou hidratadas e anidra, por exemplo).

**Figura 61** - Amostra am-04 de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.

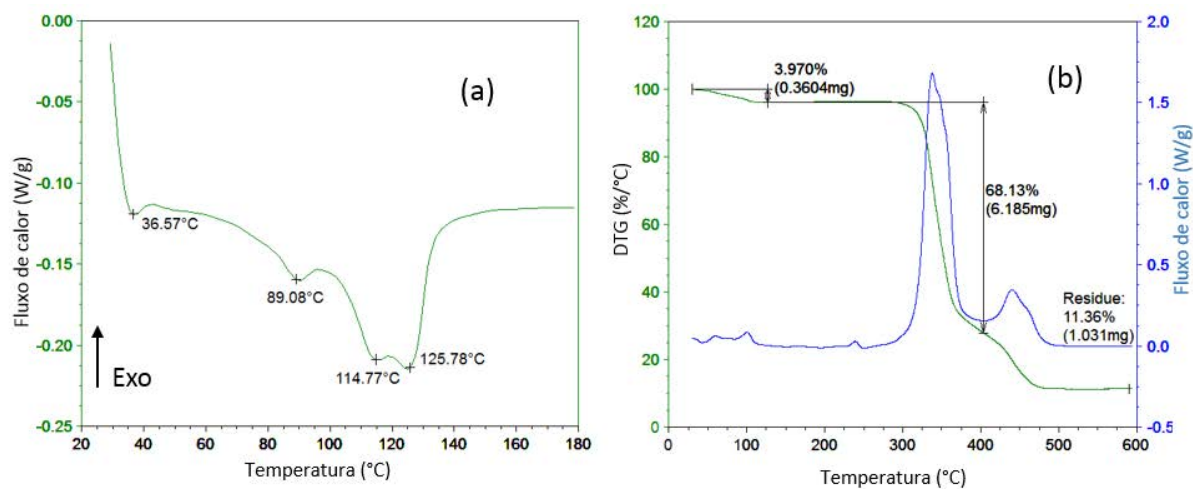


Fonte: elaboração do autor.

Os mesmos comentários aplicados a amostra 04 são válidos para as amostras 05, 09, 10 e 11, DSC e TG-DTG apresentados nas Figura 62, Figura 63, Figura 64 e Figura 65. A diferença é a perda de massa observada para cada amostra e o ponto de fusão.

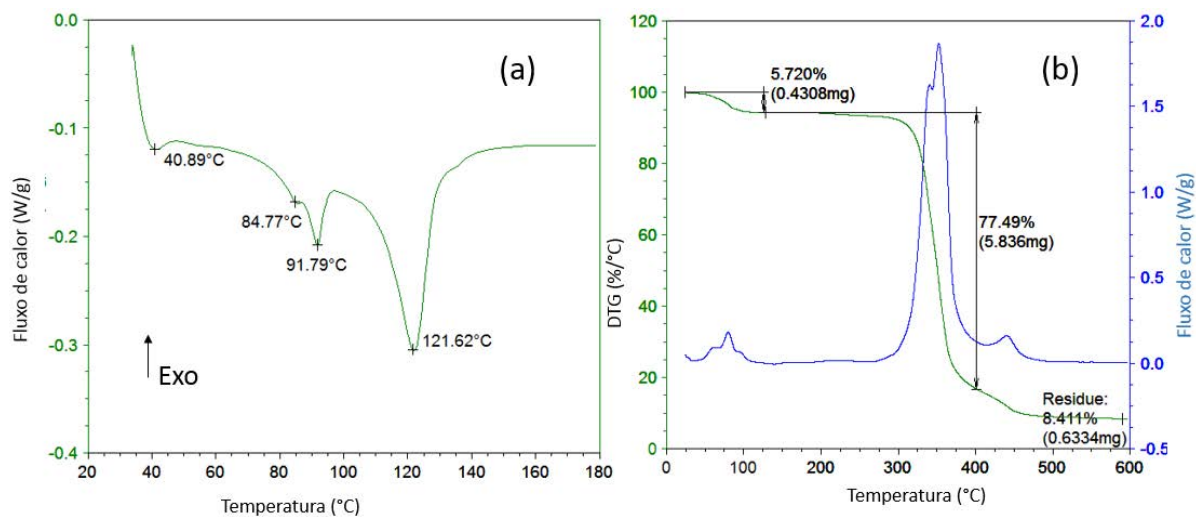
Segundo Sharpe, uma amostra anidra perde massa em uma única etapa (transitando diretamente para a forma anidra, pulando a etapa de desidratação). Aqui, optou-se apenas por dizer que se tratam de amostras hidratadas com diferentes perdas de massa.

**Figura 62** - Amostra am-05 de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.



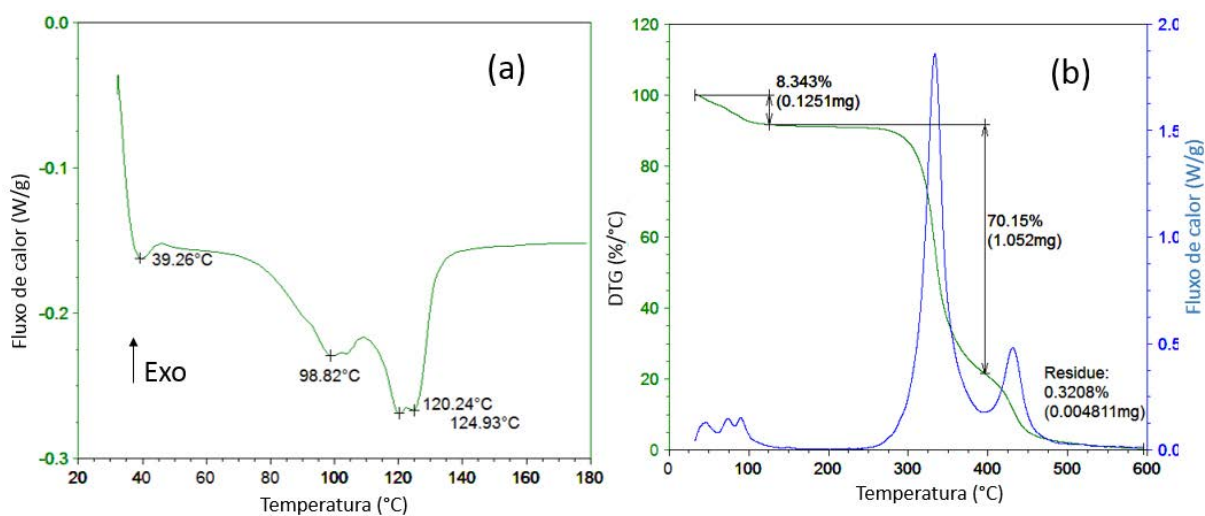
Fonte: elaboração do autor.

**Figura 63** - Amostra am-09 de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.



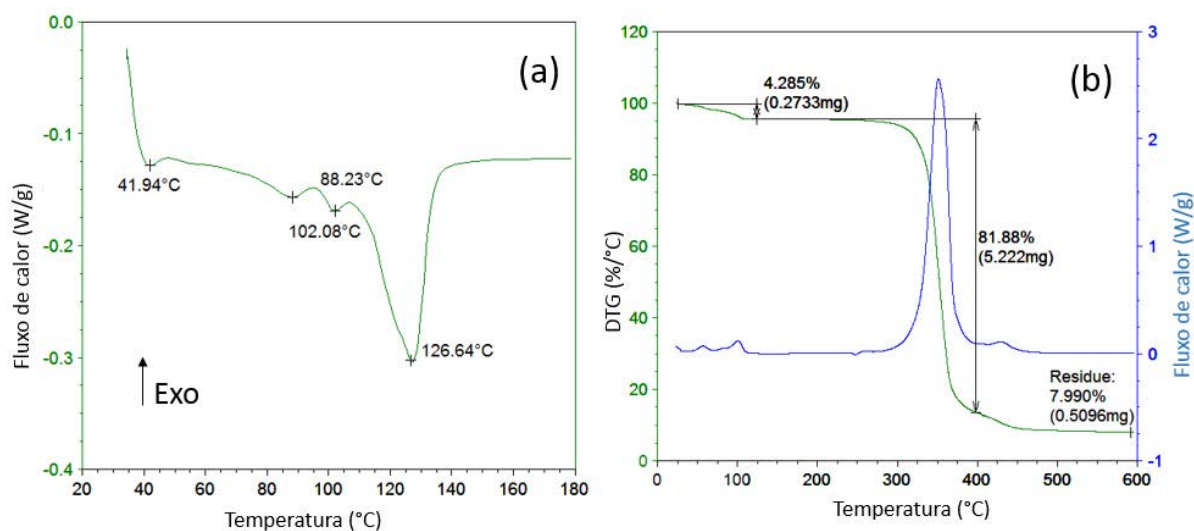
Fonte: elaboração do autor.

**Figura 64** - Amostra am-10 de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.



Fonte: elaboração do autor.

**Figura 65** - Amostra am-11 de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.

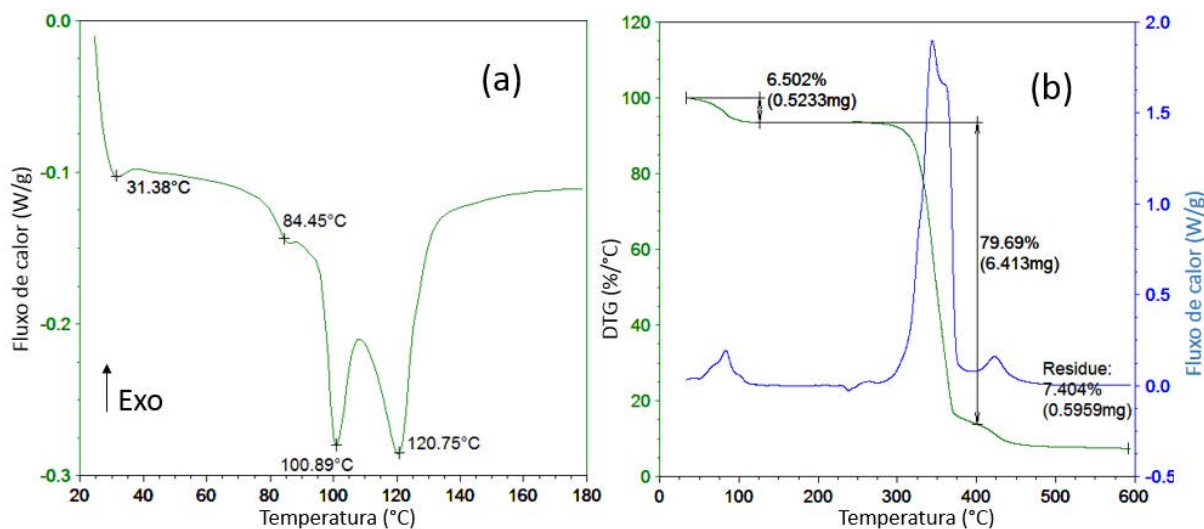


Fonte: elaboração do autor.

A amostra am-12 (DSC e TG-DTG apresentadas na Figura 66) apresentou um evento endotérmico em 84,45°C e depois duas endotérmicas em 100,89 e 120,75°C. A perda de massa foi de cerca de 6,5% que abrange os dois primeiros eventos.



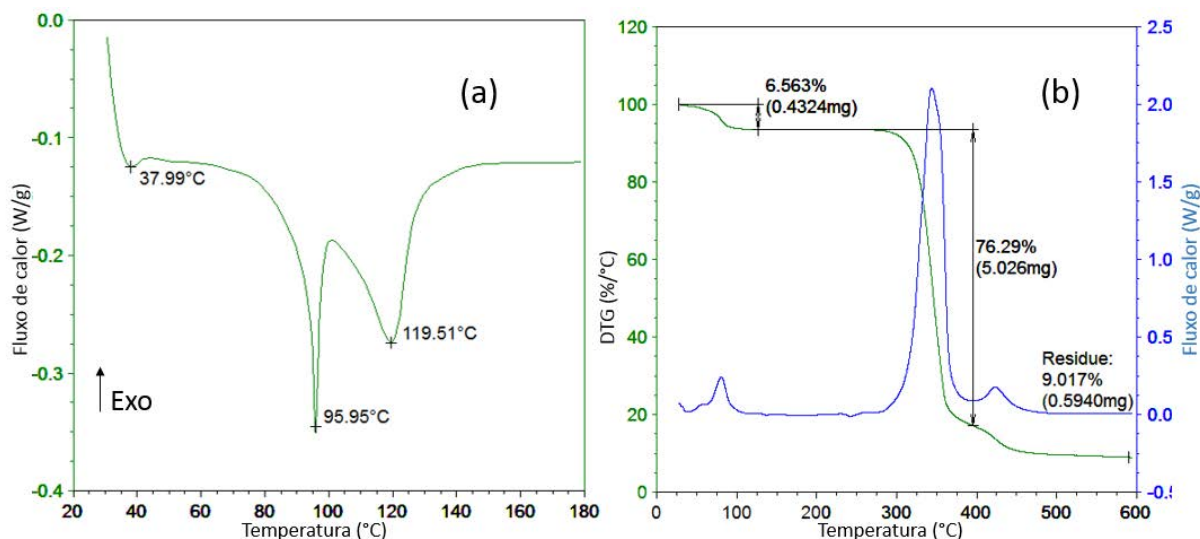
**Figura 66** - Amostra am-12 de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.



Fonte: elaboração do autor.

Por último, a amostra vegetal, (DSC e TG-DTG apresentadas na Figura 67) onde pode ser observado o pico endotérmico no DSC em 95,95°C, com perda de massa de 6,563%, indicando uma etapa de desidratação, seguindo da fusão da amostra em 119,51°C.

**Figura 67** – Amostra am-vegetal de estearato de magnésio (a) DSC e (b) TG-DTG.



Fonte: elaboração do autor.

As perdas em massa relativas a água das amostras está apresentada na Tabela 44, onde pode ser visto que as amostras am-10, am-12 e a am-vegetal tem maiores perdas de água. A amostra 02 tem a menor perda de água e seus resultados da análise térmica indicam que ela

pode se tratar de uma amostra anidra, enquanto todas as outras amostras foram relacionadas a presença de uma ou mais formas hidratadas.

**Tabela 44** – Perdas de água das amostras am-02, am-04, am-05, am-09, am-10, am-11, am-12 e am-vegetal de estearato de magnésio.

Amostra	Perda de água
02	1,68%
04	3,32%
05	3,97%
09	5,72%
10	8,34%
11	4,28%
12	6,50%
Vegetal	6,56%

Fonte: elaboração do autor.

## 4. MÉTODO ANALÍTICO

### 4.1 Geral

Obter:

- Medidas de DRX até 30° são suficientes quando não se usa padrão interno. Quando se usar padrão interno, no caso SRM676a-NIST Corundum, recomenda-se medir pelo menos até 45°, para que seja possível observar ao menos 4 picos intensos do corundum.

- Porta amostra de 20mm de diâmetro.

- Fenda de abertura horizontal de 5mm.

- Fendas de divergência de 1/4°.

- Medidas com porta amostra girando.

- Altura da “faca” e tempo de medida deve ser analisada em cada caso, após uma medição rápida do material no porta amostra.

### 4.2 Específico

#### 4.2.1 Matérias-primas

*Excipientes amorfos (amido, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal e povidona):*

Obter o padrão de difração e usá-lo como base de dados para futuras comparações, pois a literatura é ineficiente para estes casos. Para esses casos a medida deve ser lenta para que o ruído não impeça a sua utilização na análise de comprimidos.

*Excipientes cristalinos sem estrutura cristalina determinada (amidoglicolato de sódio e PEG):*

Quando não houver informações cristalográficas ou padrões de difração na literatura (caso do amidoglicolato de sódio), obter o padrão de difração e usá-lo como base de dados para futuras comparações.

Quando houver padrões de difração na literatura (caso do PEG), simular o difratograma com base nas informações e usá-lo na composição do padrão.

*Excipientes cristalinos sem estrutura cristalina determinada (estearato de magnésio):*

Simular o difratograma com base nas informações e usá-lo na composição do padrão.

Utilizar análise térmica para investigar a perda de água da amostra, e a hidratação.

*Excipientes cristalinos:*

Comparar o padrão de difração da amostra com os das estruturas cristalinas. Considerar as possíveis fases no refinamento pelo método de Rietveld.

*Matéria-prima de atenolol:*

Para a identificação dos picos do princípio ativo utilizar um dos três métodos de refinamento: Rietveld, Le Bail ou Pawley.

Para a quantificação do material amorfo presente utilizar o como padrão interno a corundum (NIST).

#### 4.2.2 Comprimidos

Atenolol

- Por análise visual, identificar a estrutura cristalina do atenolol presente.
- Identificar os excipientes presentes no difratograma.

- Incluir no refinamento as estruturas cristalinas que foram identificadas, do atenolol e dos excipientes.

- Para os excipientes, se a estrutura cristalina não é conhecida, fornecer o padrão de difração decomposto para o ajuste dos picos.

- Para os excipientes, se a estrutura cristalina não é conhecida, fornecer o padrão de difração decomposto para o ajuste dos picos.

- A radiação de fundo pode ser ajustada incluindo picos correspondentes à cristalinidade de ordem de 3-5nm.

- Os resultados da análise quantitativa de fases se refere apenas às partes cristalinas.

- Se for determinar a % de amorfo, utilizar um padrão interno adequado.

- Curvas de dissolução podem ser obtidas para verificar a dissolução dos comprimidos.

#### Cloridrato de clonidina

- Incluir a estrutura cristalina da fase da clonidina.

- Analisar o difratograma, devido à baixa dosagem da clonidina, talvez seus picos não estejam presentes.

- Identificar no difratograma os picos dos excipientes.

- Incluir as estruturas cristalinas dos excipientes.

- Os excipientes amorfos são ajustados pela função da radiação de fundo.

- Se for determinar a % de amorfo, utilizar um padrão interno adequado.

- Os resultados da análise quantitativa de fases são referentes a parte cristalina.

#### Maleato de enalapril

- Incluir as Formas I e II no início do refinamento, lembrando que há picos em posições próximas das duas Formas.

- Identificar no difratograma os picos dos excipientes.

- O primeiro refinamento revela a Forma cristalina do princípio ativo presente.

- Para prosseguir o refinamento, incluir as estruturas cristalinas dos excipientes.

- A radiação de fundo pode ser ajustada incluindo picos correspondentes à cristalinidade de ordem de 3-5nm.

- Ao terminar o refinamento, se houver dois ou mais fases cristalinas, o resultado será representativo apenas da parte cristalina.

#### Metildopa

- Identificar os picos do princípio ativo presentes na amostra.
- Caso algum pico não tenha sido identificado, procurar identificar com o pico de algum excipiente.
- Incluir as estruturas cristalinas identificadas no refinamento.
- Os excipientes amorfos são ajustados pela função da radiação de fundo.

#### Hidroclorotiazida

- Identificar os picos da Forma do princípio ativo presentes.
- Identificar os picos dos excipientes presentes,
- Incluir no refinamento as estruturas cristalinas identificadas para o princípio ativo e para os excipientes.
- Os excipientes amorfos são ajustados pela função da radiação de fundo.
- Para os excipientes, se a estrutura cristalina não é conhecida, fornecer o padrão de difração decomposto para o ajuste dos picos.
- Dependendo do caso, a radiação de fundo também pode ser ajustada incluindo picos correspondentes à cristalinidade de ordem de 3-5nm.
- Se for determinar a % de amorfo, utilizar um padrão interno adequado.
- Os resultados da análise quantitativa de fases são referentes a parte cristalina.
- Curvas de dissolução podem ser obtidas para verificar a dissolução dos comprimidos.

#### Espironolactona

- Visualmente, identificar as formas polimórficas presentes do princípio ativo.
- Identificar também os excipientes.
- Incluir no refinamento as estruturas cristalinas identificadas da carbamazepina e dos excipientes.
- Analisar cuidadosamente o gráfico de Rietveld para identificar a presença dos polimorfos.
- Para os excipientes, se a estrutura cristalina não é conhecida, fornecer o padrão de difração decomposto para o ajuste dos picos.
- Dependendo do caso, a radiação de fundo também pode ser ajustada incluindo picos correspondentes à cristalinidade de ordem de 3-5nm.
- Se for determinar a % de amorfo, utilizar um padrão interno adequado.
- Os resultados da análise quantitativa de fases são referentes a parte cristalina.
- Curvas de dissolução podem ser obtidas para verificar a dissolução dos comprimidos.

## 5. CONCLUSÕES

### ✓ *Análise dos excipientes*

A difração de raios X se mostrou uma técnica potente para estudar excipientes cristalinos, mesmo para os casos dos excipientes com estruturas ainda não conhecidas.

O método de Rietveld usando dados de difração de raios X se confirmou como uma maneira eficiente de identificar e quantificar diferentes formas cristalinas em matéria-prima de excipientes cujas estruturas cristalinas são conhecidas.

O excipiente fosfato de cálcio dibásico apresentou mistura polimórfica (anidra e hidratada).

Os excipientes  $\alpha$ -lactose monoidratada, laurilssulfato de sódio,  $\beta$ -D-manitol, sacarose e talco apresentaram somente uma forma da estrutura cristalina. Todos os excipientes citados apresentaram orientação preferencial, sendo a  $\alpha$ -lactose monoidratada bastante anisotrópica, o talco apresentou orientação dos planos (001) e a sacarose apresentou distribuição bi ou polimodal dos cristalitos, necessitando de mais de um modelo de anisotropia para o ajuste dos picos.

Destaca-se a importância e necessidade da criação de um banco de dados de excipientes cristalinos para a identificação das formas cristalinas de excipientes em amostras de matéria-prima e em comprimidos.

### ✓ *Caracterização de formas polimórficas*

Quando a estrutura cristalina é conhecida, tanto para excipientes quanto para princípios ativos, o Método de Rietveld foi eficiente para a caracterização das formas polimórficas.

### ✓ *Análise dos comprimidos*

O método de Rietveld usando dados de difração de raios X foi uma maneira eficiente de identificar e quantificar diferentes formas cristalinas em comprimidos.

Os comprimidos de atenolol, maleato de enalapril, metildopa, e hidroclorotiazida apresentaram somente uma forma polimórfica do princípio ativo em todos os lotes analisados.

Os comprimidos de cloridrato de clonidina não apresentaram picos do princípio ativo, ou por serem postos em quantidade pequena (cerca de 0,2mg) ou por ser amorfo.

Os comprimidos de espironolactona apresentaram bastante variação das formas polimórficas entre os comprimidos de diferentes fabricantes e também lote a lote de um mesmo fabricante. Um dos lotes de um medicamento apresentou as Formas I e II enquanto nos outros somente a Forma II. Outro medicamento apresentou a Forma II e a hidratada em um dos lotes enquanto nos outros somente a Forma hidratada. Um terceiro medicamento apresentou a Forma II em um dos lotes, enquanto a hidratada nos outros dois lotes.

A quantidade de material amorfo nos comprimidos de atenolol foi de cerca de 30% e a proporção em massa entre fármaco:excipiente se manteve próxima lote a lote. Enquanto nos comprimidos de espironolactona e de hidroclorotiazida a quantidade de material amorfo foi mais variada entre os comprimidos e a proporção em massa entre fármaco:excipiente não foi próxima em todos os lotes analisados.

✓ *Análise da matéria-prima atenolol*

Para a identificação dos picos do atenolol, os três métodos (Rietveld, Le Bail e Pawley) foram aplicados na amostra de matéria-prima, os resultados mostraram que os três métodos podem ser utilizados na identificação dos picos, sendo que para quantificação somente o Método de Rietveld.

Esta matéria-prima apresentou cerca de 19% de material amorfo, que foi quantificada utilizando a corundum como padrão interno.

✓ *Técnicas combinadas*

No estudo dos comprimidos de espironolactona, os ensaios de dissolução, a priori, não mostraram diferenças significativas para os comprimidos de espironolactona, que pudessem indicar a preferência por alguns desses polimorfos. Somente os ensaios de dissolução não seriam suficientes para identificar a presença de polimorfismo.

Um dos comprimidos de hidroclorotiazida ficou abaixo da porcentagem de dissolução esperada. Esta diferença foi atribuída a fatores como excipientes, formulação ou processos industriais, pois todos os comprimidos apresentaram a mesma forma polimórfica e os tamanhos de cristalitos estão dentro da mesma ordem de grandeza.

Os comprimidos de atenolol tiveram a porcentagem de dissolução dentro do tempo esperado, sendo as diferenças nas velocidades atribuídas, assim como no caso da hidroclorotiazida a fatores como excipientes, formulação ou processos industriais.

No estudo das amostras de estearato de magnésio foi constatada que a amostra 02 pode se tratar de uma amostra anidra, com cerca de 1,7% de perda de água. As outras amostras têm eventos característicos de amostras hidratadas, com porcentagens de perda de água que variaram de 3 a 8%.

✓ *Aplicação do método de PONKCS*

O uso da corundum (NIST 676a) foi eficiente tanto no método PONKCS para a quantificação de estearato de magnésio em comprimido de atenolol, quanto na quantificação de material amorfo em matéria-prima de atenolol e em comprimidos comerciais de medicamentos anti-hipertensivos. O estearato de magnésio foi quantificado em aproximadamente 2% em massa no comprimido.

O comprimido de atenolol estudado apresenta aproximadamente 23,1(6)% em massa de material amorfo.

Assim como o estearato de magnésio não tem estrutura cristalina conhecida muitos outros excipientes também não tem, e esta metodologia pode ser aplicada nestes casos.



## REFERÊNCIAS

- 1 FIZ KARLSRUHE. **Inorganic crystal structure database**. Version 3.2.1 (build 20150424-1418). Eggenstein-Leopoldshafen, 2014. ICSD-1109.
- 2 ALVES, O. L.; GIMENEZ, I. D. F.; MAZALI, I. O. Vidros. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, p. 13-24, maio 2001. Edição especial.
- 3 BERNSTEIN, J. **Polymorphism in molecular crystals**. New York: Oxford, 2002. 248 p.
- 4 PLATTEAU, C. et al. Structure determination of the stable anhydrous phase of [ $\alpha$ ]-lactose from X-ray powder diffraction. **Acta Crystallographica Section B**, v. 61, n. 2, p. 185-191, 2005.
- 5 HIROTSU, K.; SHIMADA, A. The crystal and molecular structure of  $\beta$ -Lactose. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 47, n. 8, p. 1872-1879, 1974.
- 6 ALLEN, F. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. **Acta Crystallographica Section B**, v. 58, n. 3, pt. 1, p. 380-388, 2002.
- 7 LEE, A. Y.; ERDEMIR, D.; MYERSON, A. S. Crystal polymorphism in chemical process development. **Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering**, v. 2, p. 259-280, 2011.
- 8 ARAUJO, G. L. B. D. et al. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 27-36, 2012.
- 9 PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and functionality of excipients. **II Farmaco**, v. 54, n. 1/2, p. 1-14, 1999.
- 10 WADA, Y.; MATSUBARA, T. Pseudo-polymorphism and crystalline transition of magnesium stearate. **Thermochimica Acta**, v. 196, n. 1, p. 63-84, 1992.
- 11 SWAMINATHAN, V.; KILDSIG, D. O. An examination of the moisture sorption characteristics of commercial magnesium stearate. **AAPS PharmSciTech**, v. 2, n. 4, p. 73-79, 2001.
- 12 HILFIKER, R. **Polymorphism in the pharmaceutical industry**. Weinheim: Wiley-VCH, 2006. 425 p.
- 13 de VILLIERS, M. M. et al. Variable-temperature X-ray powder diffraction analysis of the crystal transformation of the pharmaceutically preferred polymorph C of mebendazole. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 38, n. 3, p. 435-441, 2005.
- 14 BAUER, J. et al. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. **Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 6, p. 859-866, 2001.

- 15 CHEMBURKAR, S. R. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. **Organic Process Research & Development**, v. 4, n. 5, p. 413-417, 2000.
- 16 GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v. 248, p. 1-59, 1995.
- 17 OLIVEIRA, M. A. D.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. de L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, p. 1224-1230, 2011.
- 18 MAMEDE, L. C. et al. Comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 27, n. 2, p. 151-155, 2006.
- 19 SALVI, S. T. B. de et al. Characterization of hydrochlorothiazide in solid formulations. **Powder Diffraction**, v. 30, n. 2, p. S127-S130, 2015. Supplement 1.
- 20 SALVI, S. T. B. de. **Polimorfismo em medicamentos genéricos e similares**. 2011. 111 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara. 2011.
- 21 SALVI, S. T. B. de et al. Rietveld method in the analysis of polymorphism in mebendazole tablets acquired in Brazil's drugstores. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 9, p. 1760-1768, 2015.
- 22 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.
- 23 STEPHENSON, G. A. Applications of X-ray powder diffraction in the pharmaceutical industry. **The Rigaku Journal**, v. 22, n. 1, p. 2-15, 2005.
- 24 BRASIL. Câmara dos Deputados. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**: define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília, DF, 1999. Disponível em : <<http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1999/lei-9782-26-janeiro-1999-344896-publicacaooriginal-1-pl.html>> . Acesso em: 28 ago. 2015.
- 25 BOJARSKA, J. et al. Captopril and its dimer captopril disulfide: comparative structural and conformational studies. **Acta Crystallographica Section C**, v. 71, n. 3, p. 199-203, 2015.
- 26 KOIVISTO, M.; JALONEN, H.; LEHTO, V. P. Effect of temperature and humidity on vegetable grade magnesium stearate. **Powder Technology**, v. 147, n. 1/3, p. 79-85, 2004.
- 27 NOORDIK, J. H. et al. Crystal structure, polarity and morphology of 4-O- $\beta$ -D-galactopyranosyl- $\alpha$ -D-glucopyranose monohydrate ( $\alpha$ -lactose monohydrate): a redetermination. **Zeitschrift für Kristallographie**, v. 168, n. 1/4, p. 59-65, 1984.

- 28 PLATTEAU, C. et al. Ab initio structure determination of the hygroscopic anhydrous form of  $\alpha$ -lactose by powder X-ray diffraction. **Acta Crystallographica Section B**, v. 60, n. 4, p. 453-460, 2004.
- 29 PLATTEAU, C. et al. Structure determination of the stable anhydrous phase of  $\alpha$ -lactose from X-ray powder diffraction. **Acta Crystallographica Section B**, v. 61, n. 2, p. 185-191, 2005.
- 30 HIROTSU, K.; SHIMADA, A. The crystal and molecular structure of  $\beta$ -lactose. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 47, n. 8, p. 1872-1879, 1974.
- 31 GARNIER, S.; PETIT, S.; COQUEREL, G. Dehydration mechanism and crystallisation behaviour of lactose. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, n. 2, p. 489-502, 2002.
- 32 FRONCZEK, F. R.; KAMEL, H. N.; SLATTERY, M. Three polymorphs ([alpha], [beta], and [delta]) of d-mannitol at 100 K. **Acta Crystallographica Section C**, v. 59, n. 10, p. o567-o570, 2003.
- 33 BERMAN, H. M.; JEFFREY, G. A.; ROSENSTEIN, R. D. The crystal structures of the [alpha]' and [beta] forms of d-mannitol. **Acta Crystallographica Section B**, v. 24, n. 3, p. 442-449, 1968.
- 34 KAMINSKY, W.; GLAZER, A. M. Crystal optics of D-mannitol, C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>: crystal growth, structure, basic physical properties, birefringence, optical activity, Faraday effect, electro-optic effects and model calculations. **Zeitschrift für Kristallographie**, v. 212, n. 4, p. 283-296, 1997.
- 35 BOTEZ, C. E. et al. Crystal structure of anhydrous delta-D-mannitol. **Powder Diffraction**, v. 18, n. 3, p. 214-218, 2003.
- 36 KANTERS, J. A.; ROELOFSEN, G.; SMITS, D. The crystal and molecular structure of dl-mannitol at -150degreesC. **Acta Crystallographica Section B**, v. 33, n. 12, p. 3635-3640, 1977.
- 37 KIM, H. S.; JEFFREY, G. A.; ROSENSTEIN, R. D. The crystal structure of the K form of d-mannitol. **Acta Crystallographica Section B**, v. 24, n. 11, p. 1449-1455, 1968.
- 38 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopéia brasileira**. 5. ed. Brasília, DF, 2010. v. 2. 808 p.
- 39 SHARPE, S. et al. Physical characterization of the polymorphic variations of magnesium stearate and magnesium palmitate hydrate species. **Structural Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 73-84, 1997.
- 40 BRACCONI, P. et al. Thermal analyses of commercial magnesium stearate pseudopolymorphs. **Thermochimica Acta**, v. 429, n. 1, p. 43-51, 2005.
- 41 RAJALA, R.; LAINE, E. The effect of moisture on the structure of magnesium stearate. **Thermochimica Acta**, v. 248, p. 177-188, 1995.

42 BRACCONI, P.; ANDRÈS, C.; NDIAYE, A. Structural properties of magnesium stearate pseudopolymorphs: effect of temperature. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 262, n. 1/2, p. 109-124, 2003.

43 BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014**. 9. ed. Brasília, DF, 2015. 230 p. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_essenciais\\_rename\\_2014.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_essenciais_rename_2014.pdf)>. Acesso em: 8 set. 2015.

44 DIDEBERG, O.; DUPONT, L. La structure cristalline et moleculaire de la spironolactone (7[alpha]-acetylthio-3-oxo-17[alpha]-4-pregnene-21,17[beta] carbolactone). **Acta Crystallographica Section B**, v. 28, n. 10, p. 3014-3022, 1972.

45 AGAFONOV, V.; LEGENDRE, B.; RODIER, N. A new crystalline modification of spironolactone. **Acta Crystallographica Section C**, v. 45, n. 10, p. 1661-1663, 1989.

46 TAKATA, N. et al. A spironolactone–saccharin 1:1 cocrystal hemihydrate. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 5, p. 2116-2122, 2010.

47 DUPONT, L.; DIDEBERG, O. Structure cristalline de l'hydrochlorothiazide, C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. **Acta Crystallographica Section B**, v. 28, n. 8, p. 2340-2347, 1972.

48 FLORENCE, A. et al. Powder study of hydrochlorothiazide form II. **Acta Crystallographica Section E**, v. 61, n. 9, p. o2798-o2800, 2005.

49 CASTRO, R. A. E. de et al. Conformational isomorphism of organic crystals: racemic and homochiral atenolol. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 3, p. 496-500, 2007.

50 NEUMAN, A. et al. [alpha]-Methyl-dopa, C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>.1,5H<sub>2</sub>O. **Acta Crystallographica Section C**, v. 40, n. 12, p. 2124-2126, 1984.

51 PRECIGOUX, G.; GEOFFRE, S.; LEROY, F. N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-l-alanyl-l-prolinium-hydrogen maleate (1/1), enalapril (MK-421). **Acta Crystallographica Section C**, v. 42, n. 8, p. 1022-1024, 1986.

52 KIANG, Y. H. et al. Structure determination of enalapril maleate form II from high-resolution X-ray powder diffraction data. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, n. 9, p. 1844-1853, 2003.

53 CODY, V.; DETITTA, G. T. The molecular conformation of clonidine hydrochloride, an alpha-adrenergic agonist. **Journal of Crystal and Molecular Structure**, v. 9, n. 1, p. 33-43, 1979.

54 ORLANDO, R. M. et al. Importância farmacêutica de fármacos quirais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 1, p. 8-14, 2007.

55 BONATO, P. S.; JABOR, V. A. P.; GAITANI, C. M. D. Análise enantiosseletiva de fármacos: contribuições da cromatografia líquida de alta eficiência e eletroforese capilar. **Química Nova**, v. 28, n. 4, p. 683-691, 2005.

- 56 BERMUDEZ, J. A. Z.; BARRAGAT, P. Medicamentos quirais: da dimensão química à discussão política. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 12, n. 1, p. 47-51, 1996.
- 57 COELHO, F. A. S. Farmacos e quiralidade. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 3, p. 23-32, 2001.
- 58 ALDACTONE® espironolactona. Responsável técnico: José Claudio Bumered. Guarulhos: Pfizer, 2014. Bula de remédio. Disponível em: <[http://www.pfizer.com.br/sites/g/files/g10020021/f/product\\_attachments/Aldactone.pdf](http://www.pfizer.com.br/sites/g/files/g10020021/f/product_attachments/Aldactone.pdf)>. Acesso em: 28 ago. 2015.
- 59 BAGNOLI, V. R. et al. Tratamento hormonal da acne baseado em evidências. **Femina**, v. 38, n. 11, p. 565-574, 2010.
- 60 NICOLAÏ, B. et al. Polymorph formation from solvate desolvation. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 90, n. 2, p. 337-339, 2007.
- 61 BERBENNI, V. et al. Physico-chemical characterisation of different solid forms of spironolactone. **Thermochimica Acta**, v. 340/341, p. 117-129, 1999.
- 62 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.
- 63 NEVILLE, G. A.; BECKSTEAD, H. D.; COONEY, J. D. Thermal analyses (TGA and DSC) of some spironolactone solvates. **Fresenius' Journal of Analytical Chemistry**, v. 349, n. 10/11, p. 746-750, 1994.
- 64 SNIDER, D. A.; ADDICKS, W.; OWENS, W. Polymorphism in generic drug product development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 391-395, 2004.
- 65 PIRES, M. A. S.; SANTOS, R. A. S. dos; SINISTERRA, R. D. Pharmaceutical composition of hydrochlorothiazide:β-Cyclo-dextrin: preparation by three different methods, physico-chemical characterization and in vivo diuretic activity evaluation. **Molecules**, v. 16, n. 6, p. 4482-4499, 2011.
- 66 MAHLE, F. et al. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 3, p. 265-271, 2007.
- 67 JOHNSTON, A. et al. Crystallization and crystal energy landscape of hydrochlorothiazide. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 4, p. 705-712, 2007.
- 68 PEARSON, A. A. et al. A stereoselective central hypotensive action of atenolol. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 250, n. 3, p. 759-763, 1989.
- 69 BYRE G.; MOSTAD A.; ROMMING C. Crystal and molecular structure of clonidine hydrochloride, 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride. **Acta chemica Scandinavica. Series B: Organic chemistry and biochemistry**, v. 30, p. 843-846, 1976.

- 70 CODY, V.; DETITTA, G. The molecular conformation of clonidine hydrochloride, an  $\alpha$ -adrenergic agonist. **Journal of Crystal and Molecular Structure**, v. 9, n. 1, p. 33-43, 1979.
- 71 GARCIA, D. M.; CAIRES, A. C. F. Estudos cinéticos de fotodegradação do maleato de enalapril por espectroscopia de FTIR. CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 12., 2009, Mogi das Cruzes. **Resumos...** [S.l.: s.n.], 2009. Disponível em: <[http://www.umc.br/\\_img/\\_diversos/pesquisa/pibic/pvic/XII\\_congresso/projetos/Daniel\\_Moreno.pdf](http://www.umc.br/_img/_diversos/pesquisa/pibic/pvic/XII_congresso/projetos/Daniel_Moreno.pdf)>. Acesso em: 28 ago.2015.
- 72 EYJOLFSSON, R. Enalapril maleate polymorphs: instability of form II in a tablet formulation. **Pharmazie**, v. 57, n. 5, p. 347-348, 2002.
- 73 DOMINIC, I. P. et al. High resolution spectroscopic evidence and solution calorimetry studies on the polymorphs of enalapril maleate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 28, n. 2/3, p. 183-191, 1986.
- 74 FAÇANHA FILHO, P. F. et al. Temperature-induced phase transition in methyldopa sesquihydrate revealed via X-ray diffraction, thermal analysis and Raman spectroscopy. **Vibrational Spectroscopy**, v. 62, p. 59-63, 2012.
- 75 STORPIRTIS, S. et al. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 324 p.
- 76 ISSA, M. G.; FERRAZ, H. G. Intrinsic dissolution as a tool for evaluating drug solubility in accordance with the biopharmaceutics classification system. **Dissolution Technologies**, v. 18, n. 3, p. 6-13, 2011.
- 77 SANTOS, O. M. M. et al. Polymorphism: an evaluation of the potential risk to the quality of drug products from the Farmácia Popular Rede Própria. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 1-24, 2014.
- 78 INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A. Step 4 version**. [S.l.],1999. Disponível em: <[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf)>. Acesso em: 28 ago. 2015.
- 79 CANEVAROLO JUNIOR, S. V. **Técnicas de caracterização de polímeros**. São Paulo: Altliber, 2003. 448 p.
- 80 CULLITY, B. D.; STOCK, S. R. **Elements os x-ray diffraction**. 3rd ed. New Jersey: Prentice Hall, 2001. 678 p.
- 81 PETRUCCI, R. H.; HARWOOD, W. S.; HERRING, G. **General chemistry: principles and modern application**. 8. ed. Upper Saddle River: Prentice Hall, 2002. 1300 p.
- 82 RIETVELD, H. A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 2, n. 2, p. 65-71, 1969.

83 YOUNG, R. A. **The Rietveld method**. New York: Oxford University Press, 1995. 312 p.

84 PAIVA-SANTOS, C. O. **Aplicações do método de Rietveld e potencialidades do método de Scarlett-Madsen**. [Araraquara]: Unesp, Instituto de Química, 2009. Disponível em: <[http://labcacc3.iq.unesp.br/PDF/Aplicacoes\\_do\\_Metodo\\_de\\_Rietveld.pdf](http://labcacc3.iq.unesp.br/PDF/Aplicacoes_do_Metodo_de_Rietveld.pdf)>. Acesso em: 04 set 2015.

85 HILL, R. J.; HOWARD, C. J. Quantitative phase analysis from neutron powder diffraction data using the Rietveld method. **Journal of Applied Crystallography**, v. 20, n. 6, p. 467-474, 1987.

86 DINNEBIER, R. E.; BILLINGE, S. J. L. **Powder diffraction: theory and practice**. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2008. 582 p.

87 SCARLETT, N. V. Y.; MADSEN, I. C. Quantification of phases with partial or no known crystal structures. **Powder Diffraction**, v. 21, n. 4, p. 278-284, 2006.

88 COELHO, A. A. **TOPAS academic**: general profile and structure analysis software for Powder Diffraction Data. Karlsruhe. Version 5. 2012. Disponível em: <<http://www.topas-academic.net/>>. Acesso em: 8 set. 2015.

89 TOBY, B. H. R factors in Rietveld analysis: how good is good enough? **Powder Diffraction**, v. 21, n. 1, p. 67-70, 2006.

90 DURBIN, J.; WATSON, G. S. Testing for serial correlation in least squares regression. III. **Biometrika**, v. 58, n. 1, p. 1-19, 1971.

91 CHEARY, R. W.; COELHO, A. A. Axial divergence in a conventional X-ray powder diffractometer. I. Theoretical foundations. **Journal of Applied Crystallography**, v. 31, n. 6, p. 851-861, 1998.

92 CHEARY, R. W.; COELHO, A. A. Axial divergence in a conventional X-ray powder diffractometer. II. Realization and evaluation in a fundamental-parameter profile fitting procedure. **Journal of Applied Crystallography**, v. 31, n. 6, p. 862-868, 1998.

93 BERGMANN, J. et al. Advanced fundamental parameters model for improved profile analysis. **Materials Science Forum**, v. 347/349, p. 303-308, 2000.

94 CHEARY, R. W.; COELHO, A. A fundamental parameters approach to X-ray line-profile fitting. **Journal of Applied Crystallography**, v. 25, n. 2, p. 109-121, 1992.

95 POPA, N. C.; BALZAR, D. Size-broadening anisotropy in whole powder pattern fitting. Application to zinc oxide and interpretation of the apparent crystallites in terms of physical models. **Journal of Applied Crystallography**, v. 41, n. 3, p. 615-627, 2008.

96 ANTONIO, S. G. et al. Quantitative phase analyses through the rietveld method with X-ray powder diffraction data of heat-treated carbamazepine form III. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 7, p. 2658-2664, 2011.

97 ANTONIO, S. G.; PAIVA-SANTOS, C. O. Anisotropic\_hkl. In: COELHO, A. **TOPAS wiki**. 2008. Disponível em: <[http://topas.dur.ac.uk/topaswiki/doku.php?id=anisotropic\\_hkl](http://topas.dur.ac.uk/topaswiki/doku.php?id=anisotropic_hkl)>. Acesso em: 28 ago. 2015.

98 CHEBYSHEV, P. L. Théorie des mécanismes connus sous le nom de parallélogrammes. **Mémoires de l'Academie Imperiale des Sciences de Saint Petersburg**, v. 7, p. 539-586, 1854.

99 LHERITIER, J.; CHAUVET, A.; MASSE, J. Étude des intéractions SR 33557/PEG 6000. **Thermochimica Acta**, v. 241, p. 157-169, 1994.

100 MIYAZAKI, T. et al. Physical characterization of dibasic calcium phosphate dihydrate and anhydrate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 3, p. 905-916, 2009.

101 BEZZON, V. D. N. **Definição de limites para a identificação e quantificação de polimorfos do fármaco finasterida por difração de raios X por policristais**. 2013. 202 f. Dissertação (Mestrado em Materiais) - Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista, Bauru, 2013.

102 MILLER, T. A.; YORK, P. Physical and chemical characteristics of some high purity magnesium stearate and palmitate powders. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 23, n. 1, p. 55-67, 1985.

103 FULIAS, A. et al. Thermoanalytical and spectroscopic study on methotrexate - active substance and tablet. **Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures**, v. 9, n. 1, p. 93-98, 2014.

104 BRUNI, G. et al. Drug-excipient compatibility studies in binary and ternary mixtures by physico-chemical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 102, n. 1, p. 193-201, 2010.



## APÊNDICE A – MODELOS DE *INPUT* DO TOPAS ACADEMIC V5 PARA APLICAÇÃO DO MÉTODO PONKCS

### *Input para obtenção da constante ZM, da mistura de 23,68% de corundum mais 76,32% de lactose.*

```

r_wp 6.23513985 r_exp 1.20369885 r_p 4.63708224 r_wp_dash 8.60448717 r_p_dash 7.26381123 r_exp_dash 1.66110329
weighted_Durbin_Watson 0.434856597 gof 5.17998323
no_LIMIT_warnings
iters 1000
chi2_convergence_criteria 0.001

xdd s2011.xy
start_X 5

      bkg @ 2447.64284` -770.634147` 115.195628` -168.631951` -243.042988`
      85.0215144` -21.5512948` 147.999698` -120.222427` -117.543627`
      94.544631` 10.3345131` 25.2404085` 5.13445014` -9.64238785`

lam
ymin_on_ymax 0.0001
la 0.0159 lo 1.534753 lh 3.6854
la 0.5791 lo 1.540596 lh 0.437
la 0.0762 lo 1.541058 lh 0.6
la 0.2417 lo 1.54441 lh 0.52
la 0.0871 lo 1.544721 lh 0.62

Radius(185)

lpsd_th2_angular_range_degrees 4
lpsd_equitorial_divergence_degrees 0.25
lpsd_equitorial_sample_length_mm 20

Full_Axial_Model(12, 20, 12, ax 3.79938` ,ax 3.79938`)
  Specimen_Displacement(@, 0.07204`)
LP_Factor(0)

  Specimen_Tilt(@, 0.00010`)

'{{{ Al2O3
  str
    phase_name "Corundum"
    scale @ 0.00884277808`
    r_bragg 0.388850039
    CS_L(@, 131.13433`)
    CS_G(@, 211.36087`)
    a ab 4.761658`
    b ab 4.761658`
    c @ 13.017483`
    al 90
    be 90
    ga 120
    MVW( 611.768, 255.608`, 23.217`)
    space_group "R-3cH"
    site Al1  x 0.      y 0.      z 0.35227   occ Al+3 1.   beq 1
    site O1  x 0.69396  y 0.      z 0.25     occ O-2 1.   beq 1
  }}}

'{{{Beta
  str
    phase_name beta_lactose
    scale 0.00010082112473

```

```

r_bragg 4.63059444
CS_L(@, 9999.99993')
MVW( 684.593, 712.324', 0.826')
space_group "P21"
a @ 10.925677'
b @ 13.128748'
c @ 4.970961'
be @ 92.56184'
site C1 x -0.24560 y -0.41190 z 0.01770 occ C 1 beq 5
site C2 x -0.04470 y -0.72040 z -0.47800 occ C 1 beq 5
site C3 x -0.26720 y -0.30160 z -0.03910 occ C 1 beq 5
site C4 x -0.17580 y -0.73060 z -0.37600 occ C 1 beq 5
site C5 x -0.33400 y -0.25400 z 0.19550 occ C 1 beq 5
site C6 x -0.23160 y -0.62580 z -0.33920 occ C 1 beq 5
site C7 x -0.45340 y -0.31200 z 0.23750 occ C 1 beq 5
site C8 x -0.14430 y -0.55560 z -0.18000 occ C 1 beq 5
site C9 x -0.42560 y -0.42320 z 0.28290 occ C 1 beq 5
site C10 x -0.01430 y -0.55690 z -0.28970 occ C 1 beq 5
site C11 x -0.54270 y -0.48370 z 0.30600 occ C 1 beq 5
site C12 x 0.07880 y -0.49990 z -0.11790 occ C 1 beq 5
site H1 x -0.18700 y -0.41500 z 0.21000 occ H 1 beq 5
site H2 x -0.06000 y -0.69100 z -0.67600 occ H 1 beq 5
site H3 x -0.11800 y -0.21200 z 0.01300 occ H 1 beq 5
site H4 x -0.42500 y -0.13500 z 0.05000 occ H 1 beq 5
site H5 x -0.63900 y -0.26500 z -0.02500 occ H 1 beq 5
site H6 x -0.46500 y -0.60000 z 0.49200 occ H 1 beq 5
site H7 x 0.07700 y -0.80900 z -0.58800 occ H 1 beq 5
site H8 x -0.20600 y -0.82900 z -0.64500 occ H 1 beq 5
site H9 x -0.34800 y -0.56100 z -0.09300 occ H 1 beq 5
site H10 x 0.22000 y -0.54500 z -0.24600 occ H 1 beq 5
site H11 x -0.33000 y -0.29700 z -0.19000 occ H 1 beq 5
site H12 x -0.16800 y -0.76700 z -0.21500 occ H 1 beq 5
site H13 x -0.27900 y -0.26300 z 0.36000 occ H 1 beq 5
site H14 x -0.24600 y -0.59000 z -0.54300 occ H 1 beq 5
site H15 x -0.49000 y -0.28200 z 0.41600 occ H 1 beq 5
site H16 x -0.14800 y -0.57800 z 0.01800 occ H 1 beq 5
site H17 x -0.36800 y -0.42900 z 0.44400 occ H 1 beq 5
site H18 x -0.02100 y -0.52700 z -0.48000 occ H 1 beq 5
site H19 x -0.60100 y -0.46700 z 0.15700 occ H 1 beq 5
site H20 x 0.09900 y -0.54200 z 0.08000 occ H 1 beq 5
site H21 x -0.58200 y -0.45500 z 0.49500 occ H 1 beq 5
site H22 x 0.04000 y -0.43400 z -0.05400 occ H 1 beq 5
site O1 x -0.19140 y -0.45440 z -0.21010 occ O 1 beq 5
site O2 x 0.00990 y -0.81440 z -0.48380 occ O 1 beq 5
site O3 x -0.15580 y -0.25290 z -0.10820 occ O 1 beq 5
site O4 x -0.25280 y -0.78170 z -0.56150 occ O 1 beq 5
site O5 x -0.35510 y -0.15000 z 0.15060 occ O 1 beq 5
site O6 x -0.34840 y -0.63530 z -0.22300 occ O 1 beq 5
site O7 x -0.53180 y -0.30200 z 0.00580 occ O 1 beq 5
site O8 x -0.35900 y -0.46140 z 0.05660 occ O 1 beq 5
site O9 x 0.02800 y -0.65880 z -0.30000 occ O 1 beq 5
site O10 x -0.51980 y -0.58820 z 0.30410 occ O 1 beq 5
site O11 x 0.19100 y -0.48470 z -0.25490 occ O 1 beq 5

```

spherical\_harmonics\_hkl shanisB

sh\_order 8 load sh\_Cij\_prm {

```

y00 !shanisB_c00 1.00000
y20 shanisB_c20 0.50655'
y22p shanisB_c22p 0.21522'
y22m shanisB_c22m 0.43761'
y40 shanisB_c40 0.85733'
y42p shanisB_c42p -0.62867'
y42m shanisB_c42m -0.33526'
y44p shanisB_c44p -0.08868'
y44m shanisB_c44m -0.15159'
y60 shanisB_c60 0.02107'
y62p shanisB_c62p 1.12399'
y62m shanisB_c62m 0.61617'
y64p shanisB_c64p -0.32823'
}
y64m shanisB_c64m 0.23376'
y66p shanisB_c66p -0.05439'
y66m shanisB_c66m 0.78150'
y80 shanisB_c80 0.52895'
y82p shanisB_c82p 0.88787'
y82m shanisB_c82m 0.56052'
y84p shanisB_c84p 1.45195'
y84m shanisB_c84m -2.89557'
y86p shanisB_c86p 0.09025'
y86m shanisB_c86m 0.92612'
y88p shanisB_c88p -1.00041'
y88m shanisB_c88m 1.50974'

```

```
exp_conv_const = (shanisB-1) Tan(Th);
  }}}
```

```
'{{{alfa
```

```
hkl_Is '75.96
scale 1
a @ 7.951013`
b @ 21.613524`
c @ 4.822264`
be @ 109.80214`
phase_name "alfa-lactose monoidratada"
leball 1
MVW( 5.802, 779.700`, 75.957`)
space_group "P21"
load hkl_m_d_th2 I
{
```

0 2 0 2	10.806762	8.17493	0.73293	1 9 0 4	2.286571	39.37369	3.92266
1 0 0 2	7.480855	11.82036	4.29644	1 7 1 4	2.286338	39.37787	45.71286
1 1 0 4	7.069379	12.51104	43.28662	1 -3 -2 4	2.285018	39.40156	15.16192
1 2 0 4	6.150900	14.38847	1.94809	2 4 1 4	2.269046	39.69051	11.46445
0 4 0 2	5.403381	16.39185	77.06335	0 0 2 2	2.268557	39.69943	7.16809
1 3 0 4	5.189303	17.07302	10.93674	2 -2 -2 4	2.267452	39.71959	5.87209
-1 0 1 2	4.638146	19.11983	150.34549	3 4 0 4	2.264144	39.78007	46.36004
0 0 1 2	4.537114	19.54972	126.13580	0 1 2 4	2.256163	39.92675	58.52025
1 -1 -1 4	4.534903	19.55934	142.78828	0 2 2 4	2.220167	40.60236	12.83050
0 1 1 4	4.440334	19.98014	677.98358	3 -5 -1 4	2.219330	40.61836	70.82076
1 4 0 4	4.380258	20.25704	7.49156	2 -3 -2 4	2.207526	40.84521	0.00026
1 -2 -1 4	4.262175	20.82443	88.77621	1 -4 -2 4	2.200554	40.98042	13.59444
0 2 1 4	4.183377	21.22119	161.15827	2 8 0 4	2.190129	41.18431	2.80400
1 -3 -1 4	3.899864	22.78385	48.41270	2 5 1 4	2.164245	41.69967	33.56824
0 3 1 4	3.839229	23.14863	8.43352	0 3 2 4	2.163821	41.70823	4.16178
1 5 0 4	3.742785	23.75369	94.21240	3 5 0 4	2.159990	41.78566	13.13338
2 0 0 2	3.740427	23.76889	0.02512	2 -8 -1 4	2.146042	42.07010	15.94640
2 1 0 4	3.685643	24.12747	0.01405	1 -9 -1 4	2.132595	42.34809	41.55649
0 6 0 2	3.602254	24.69470	3.02506	2 -4 -2 4	2.131088	42.37949	38.12818
2 2 0 4	3.534690	25.17440	12.35843	0 9 1 4	2.122516	42.55895	3.52258
-2 0 1 2	3.532680	25.18896	0.01761	1 8 1 4	2.115665	42.70350	43.43848
1 -4 -1 4	3.519393	25.28562	4.36444	1 -5 -2 4	2.104570	42.93975	2.20517
2 -1 -1 4	3.486417	25.52880	93.77931	3 -6 -1 4	2.100843	43.01974	126.90895
0 4 1 4	3.474637	25.61682	23.20674	0 4 2 4	2.091688	43.21745	154.23991
1 0 1 2	3.401888	26.17425	23.51709	1 10 0 4	2.076426	43.55128	0.00000
1 1 1 4	3.360517	26.50232	11.60187	-3 0 2 2	2.061267	43.88812	0.00000
2 -2 -1 4	3.357823	26.52397	1.67840	2 6 1 4	2.053938	44.05291	16.41507
2 3 0 4	3.319685	26.83435	7.67585	3 -1 -2 4	2.051957	44.09768	2.22708
1 6 0 4	3.245576	27.45894	17.98910	3 6 0 4	2.050300	44.13518	13.91009
1 2 1 4	3.244909	27.46469	43.02275	2 -5 -2 4	2.043559	44.28846	65.38869
2 -3 -1 4	3.171883	28.10986	26.34462	3 -2 -2 4	2.024764	44.72167	23.82243
1 -5 -1 4	3.162255	28.19721	24.90539	2 9 0 4	2.020844	44.81315	4.84160
0 5 1 4	3.129668	28.49697	32.07071	0 5 2 4	2.008741	45.09796	0.03723
1 3 1 4	3.076193	29.00311	7.78727	1 -6 -2 4	2.002722	45.24099	38.95399
2 4 0 4	3.075450	29.01027	6.67642	1 0 2 2	1.991630	45.50704	11.35317
2 -4 -1 4	2.956821	30.20132	16.02272	2 -9 -1 4	1.986054	45.64200	29.24254
1 4 1 4	2.878847	31.03964	64.31479	1 1 2 4	1.983228	45.71073	21.79317
1 7 0 4	2.854098	31.31567	0.00000	3 -7 -1 4	1.982613	45.72572	5.91231
1 -6 -1 4	2.844990	31.41851	38.83562	3 -3 -2 4	1.981751	45.74672	9.61535
2 5 0 4	2.828515	31.60628	9.80078	-4 0 1 2	1.981727	45.74731	7.04115
0 6 1 4	2.821191	31.69049	34.37075	4 -1 -1 4	1.973449	45.95017	7.82189
2 -5 -1 4	2.735408	32.71175	7.53981	1 9 1 4	1.961904	46.23620	21.43181
0 8 0 2	2.701691	33.13169	110.72960	1 -10 -1 4	1.959085	46.30661	9.07829
1 5 1 4	2.673321	33.49360	0.00000	1 2 2 4	1.958646	46.31761	27.30572
2 6 0 4	2.594651	34.54051	53.96662	0 10 1 4	1.951263	46.50314	1.42655
-3 0 1 2	2.586203	34.65691	4.74412	2 -6 -2 4	1.949932	46.53674	2.80372
1 -7 -1 4	2.570215	34.87939	3.01181	4 -2 -1 4	1.949224	46.55463	10.52979
3 -1 -1 4	2.567885	34.91205	170.48553	2 7 1 4	1.943046	46.71142	3.61488
0 7 1 4	2.552626	35.12751	55.52609	3 7 0 4	1.939965	46.79002	14.07580
1 8 0 4	2.541056	35.29270	23.96473	3 0 1 2	1.927055	47.12235	27.25980
2 -6 -1 4	2.522220	35.56503	54.11110	3 -4 -2 4	1.925892	47.15253	25.84838
3 -2 -1 4	2.515182	35.66789	5.37523	1 3 2 4	1.919631	47.31569	20.61441
2 0 1 2	2.500172	35.88929	0.00000	0 6 2 4	1.919614	47.31613	14.45576
3 0 0 2	2.493618	35.98684	6.68173	3 1 1 4	1.919441	47.32066	32.31817
2 1 1 4	2.483610	36.13684	44.69691	4 -3 -1 4	1.910759	47.54890	31.06230
3 1 0 4	2.477186	36.23381	57.38336	1 11 0 4	1.900408	47.82399	6.97749
1 6 1 4	2.473300	36.29272	10.01897	1 -7 -2 4	1.899516	47.84786	43.34463
2 2 1 4	2.435834	36.87088	111.92866	3 2 1 4	1.897129	47.91182	49.52717
3 -3 -1 4	2.434124	36.89771	0.36108	2 10 0 4	1.871393	48.61297	0.94365
3 2 0 4	2.429772	36.96619	64.89087	4 0 0 2	1.870214	48.64560	3.30705
-1 0 2 2	2.409415	37.28997	6.72947	1 4 2 4	1.868730	48.68672	4.39013
1 -1 -2 4	2.394582	37.52956	344.20246	3 -8 -1 4	1.868215	48.70101	11.81025
2 7 0 4	2.381167	37.74896	67.49972	4 1 0 4	1.863251	48.83922	3.04251
2 3 1 4	2.361988	38.06722	69.17784	3 3 1 4	1.861611		
3 3 0 4	2.356460	38.15997	38.76781	3 -5 -2 4	1.860563	48.91441	0.58408
1 -2 -2 4	2.351675	38.24064	56.64447	4 -4 -1 4	1.860542	48.91498	0.38490

1 -8 -1 4	2.334516	38.53275	62.92090	2 -7 -2 4	1.854296	49.09062	31.98246
3 -4 -1 4	2.332770	38.56274	35.52272	2 -10 -1 4	1.843664	49.39259	44.05084
2 -7 -1 4	2.324815	38.69993	11.60265	4 2 0 4	1.842821	49.41668	13.11151
0 8 1 4	2.321312	38.76066	1.04328	2 8 1 4	1.834999	49.64153	32.91124
-2 0 2 2	2.319073	38.79958	11.43175	3 8 0 4	1.832404	49.71662	25.80223
2 -1 -2 4	2.305838	39.03129	5.99445	0 7 2 4	1.828166	49.83972	10.20107
				1 10 1 4	1.824296	49.95268	27.15215

}

```

prm lor1_h00 648152842344694.25000` min .3
prm lor1_0k0 216424080282169.31000` min .3
prm lor1_00l 12317097280427067000.00000` min .3
prm lor1_hk0 1900.85270` min .3
prm lor1_h0l 426.08791` min .3
prm lor1_0kl 621.15208` min .3
prm lor1_hkl 143.88926` min .3
prm gauss1_h00 200.79180` min .3
prm gauss1_0k0 133.91948` min .3
prm gauss1_00l 194.69727` min .3
prm gauss1_hk0 126.17128` min .3
prm gauss1_h0l 151.80696` min .3
prm gauss1_0kl 180.30298` min .3
prm gauss1_hkl 141.91407` min .3

prm = 1 / IB_from_CS(gauss1_h00, lor1_h00); : 188.63130` 'LVol H00
prm = 0.89 / Voigt_FWHM_from_CS(gauss1_h00, lor1_h00); : 178.70470` 'L_FWHM_H00
prm = 1 / IB_from_CS(gauss1_0k0, lor1_0k0); : 125.80895` 'LVol 0K0
prm = 0.89 / Voigt_FWHM_from_CS(gauss1_0k0, lor1_0k0); : 119.18834` 'L_FWHM_0K0
prm = 1 / IB_from_CS(gauss1_00l, lor1_00l); : 182.90588` 'LVol H00
prm = 0.89 / Voigt_FWHM_from_CS(gauss1_00l, lor1_00l); : 173.28057` 'L_FWHM_00L
prm = 1 / IB_from_CS(gauss1_hk0, lor1_hk0); : 111.01414` 'LVol HK0
prm = 0.89 / Voigt_FWHM_from_CS(gauss1_hk0, lor1_hk0); : 108.48108` 'L_FWHM_HK0
prm = 1 / IB_from_CS(gauss1_h0l, lor1_h0l); : 104.49111` 'LVol H0L
prm = 0.89 / Voigt_FWHM_from_CS(gauss1_h0l, lor1_h0l); : 112.04652` 'L_FWHM_H0L
prm = 1 / IB_from_CS(gauss1_0kl, lor1_0kl); : 130.72964` 'LVol 0KL
prm = 0.89 / Voigt_FWHM_from_CS(gauss1_0kl, lor1_0kl); : 137.71661` 'L_FWHM_0KL
prm = 1 / IB_from_CS(gauss1_hkl, lor1_hkl); : 64.21346` 'This is LVol HKL
prm = 0.89 / Voigt_FWHM_from_CS(gauss1_hkl, lor1_hkl); : 77.45517` 'This is LVol_FWHM

```

```

lor_fwhm =
(0.1 Rad Lam / Cos(Th)) /
IF And(H == 0, L == 0) THEN
lor1_0k0
ELSE IF And(K == 0, L == 0) THEN
lor1_h00
ELSE IF And(H == 0, K == 0) THEN
lor1_00l
ELSE IF And(H == 0) THEN
lor1_0kl
ELSE IF And(K == 0) THEN
lor1_h0l
ELSE IF And(L == 0) THEN
lor1_hk0
ELSE
lor1_hkl
ENDIF
ENDIF
ENDIF
ENDIF
ENDIF
ENDIF ;

```

```

gauss_fwhm =
(0.1 Rad Lam / Cos(Th)) /
IF And(H == 0, L == 0) THEN
gauss1_0k0
ELSE IF And(K == 0, L == 0) THEN
gauss1_h00
ELSE IF And(H == 0, K == 0) THEN
gauss1_00l
ELSE IF And(H == 0) THEN
gauss1_0kl
ELSE IF And(K == 0) THEN
gauss1_h0l
ELSE IF And(L == 0) THEN
gauss1_hk0
ELSE
gauss1_hkl
ENDIF
ENDIF
ENDIF
ENDIF
ENDIF
ENDIF ;

```

}}}

### Input para quantificação de lactose em comprimido de hidroclorotiazida

'File name

iters 1000

r\_wp 5.0728945 r\_exp 1.90588605 r\_p 3.8673758  
 r\_wp\_dash 9.28155146 r\_p\_dash 8.87744788  
 r\_exp\_dash 3.48707813 weighted\_Durbin\_Watson 0.541438523  
 gof 2.66169873

xdd simone3.xy  
 x\_calculation\_step = Yobs\_dx\_at(Xo);

finish\_X 50  
 start\_X 8  
 'do\_errors

lam  
 ymin\_on\_ymax 0.0001  
 la 0.0159 lo 1.534753 lh 3.6854  
 la 0.5791 lo 1.540596 lh 0.437  
 la 0.0762 lo 1.541058 lh 0.6  
 la 0.2417 lo 1.54441 lh 0.52  
 la 0.0871 lo 1.544721 lh 0.62

bkg @ 1571.75957` -837.750268` 297.512092` -190.45274` 48.6216429`  
 -69.0028773` -1.53370609` 100.418105` -105.660269` 4.8844343`  
 4.06443738` 30.7775032` 1.11176773` -10.7857252` -1.78877844`

Radius(185)

lpsd\_th2\_angular\_range\_degrees 4  
 lpsd\_equitorial\_divergence\_degrees 1  
 lpsd\_equitorial\_sample\_length\_mm 20

Full\_Axial\_Model(12, 20, 12, ax 3.25651`, ax 3.25651`)  
 Specimen\_Displacement(@, -0.03774`)  
 LP\_Factor(0)

weight\_percent\_amorphous 9.53399946`

'{{{ corumdum

str

phase\_name "Corundum"  
 scale @ 0.00293235851`  
 CS\_L(@, 174.55958`)  
 r\_bragg 0.981423742

spiked\_phase\_measured\_weight\_percent 20.0617

a ab 4.762609

b ab 4.762609`

c @ 13.005861`

al 90

be 90

ga 120

MVW( 611.768, 255.482`, 22.176`)

space\_group "R-3cH"

site Al1 x 0. y 0. z 0.35227 occ Al+3 1. beq 1

site O1 x 0.69396 y 0. z 0.25 occ O-2 1. beq 1

}}}

```
'{{{ HCTZ
str
```

```
phase_name "Hidroclorotiazida"
space_group "P21"
scale @ 0.00137078378`
r_bragg 1.28930873
corrected_weight_percent 20.9984236`
MVW( 595.478, 587.689, 23.211`)
a @ 7.414201`
b @ 8.520881`
c @ 10.015870`
be @ 111.75563`
```

```
10.67396 site C1 x 0.49300 y 0.12210 z 0.91700 occ C 1 beq !bisohct
site C2 x 0.43900 y 0.11050 z 0.65820 occ C 1 beq !bisohct 10.67396
site C3 x 0.50620 y 0.13760 z 0.54620 occ C 1 beq !bisohct 10.67396
site C4 x 0.39290 y 0.10330 z 0.40690 occ C 1 beq !bisohct 10.67396
site C5 x 0.19840 y 0.04730 z 0.36630 occ C 1 beq !bisohct 10.67396
site C6 x 0.12780 y 0.02840 z 0.47590 occ C 1 beq !bisohct 10.67396
site C7 x 0.24430 y 0.05460 z 0.61770 occ C 1 beq !bisohct 10.67396
site H1 x 0.23300 y 0.26000 z 0.85500 occ H 1 beq !bisohct 10.67396
site H2 x 0.55200 y 0.21200 z 0.97900 occ H 1 beq !bisohct 10.67396
site H3 x 0.55000 y 0.03100 z 0.98000 occ H 1 beq !bisohct 10.67396
site H4 x 0.64700 y 0.23600 z 0.81000 occ H 1 beq !bisohct 10.67396
site H5 x 0.65300 y 0.13900 z 0.57400 occ H 1 beq !bisohct 10.67396
site H6 x -0.02700 y 0.02900 z 0.45200 occ H 1 beq !bisohct 10.67396
site H7 x -0.03300 y 0.23500 z 0.00500 occ H 1 beq !bisohct 10.67396
site H8 x -0.05300 y 0.22900 z 0.12000 occ H 1 beq !bisohct 10.67396
site N1 x 0.28390 y 0.14900 z 0.87720 occ N 1 beq !bisohct 10.67396
site N2 x 0.55290 y 0.14600 z 0.79410 occ N 1 beq !bisohct 10.67396
site N3 x 0.02080 y 0.15300 z 0.08630 occ N 1 beq !bisohct 10.67396
site O1 x 0.14000 y -0.11440 z 0.13500 occ O 1 beq !bisohct 10.67396
site O2 x -0.13720 y -0.03620 z 0.19510 occ O 1 beq !bisohct 10.67396
site O3 x 0.20420 y -0.12790 z 0.81180 occ O 1 beq !bisohct 10.67396
site O4 x -0.04090 y 0.07370 z 0.70720 occ O 1 beq !bisohct 10.67396
site S1 x 0.04870 y 0.00000 z 0.18920 occ S 1 beq !bisohct 10.67396
site S2 x 0.15410 y 0.02510 z 0.75390 occ S 1 beq !bisohct 10.67396
site Cl1 x 0.49480 y 0.13180 z 0.27740 occ Cl 1 beq !bisohct 10.67396
```

```
PO_Spherical_Harmonics(sh, 6 load sh_Cij_prm {
y00 !sh_c00 1.00000
y20 !sh_c20 -0.38729
y22p !sh_c22p 0.02578
y22m !sh_c22m -0.38043
y40 !sh_c40 0.47877
y42p !sh_c42p 0.31306
y42m !sh_c42m -0.30056
y44p !sh_c44p -0.42082
y44m !sh_c44m -0.10485
y60 !sh_c60 0.14196
y62p !sh_c62p -0.05057
y62m !sh_c62m 0.25225
y64p !sh_c64p 0.30679
y64m !sh_c64m 0.04974
y66p !sh_c66p 0.47034
y66m !sh_c66m -0.52901
} )
```

```
prm !lor2_h00 144.02905 LIMIT_MIN_0.3 min .3
prm !lor2_0k0 60.62982 min .3
prm !lor2_001 1131.92280 LIMIT_MIN_0.3 min .3
prm !lor2_hk0 121.05223 min .3
prm !lor2_h01 97.21486 min .3
prm !lor2_0k1 46.85534 min .3
prm !lor2_hk1 69.22959 min .3
prm !gauss2_h00 40589276343157392.00000 min .3
```

```

prm !gauss2_0k0 36647504076075729000.00000 min .3
prm !gauss2_00l 108542724711889.17000 min .3
prm !gauss2_hk0 42627256221229344.00000 min .3
prm !gauss2_h0l 364351549636.38354 min .3
prm !gauss2_0kl 817883759370156.25000 min .3
prm !gauss2_hkl 61886787284008042000.00000 min .3

prm = 1 / IB_from_CS(gauss2_h00, lor2_h00); : 91.75003 'LVol H00
prm = 0.89 / Voigt_FWHM_from_CS(gauss2_h00, lor2_h00); : 128.25498 'L_FWHM_H00
prm = 1 / IB_from_CS(gauss2_0k0, lor2_0k0); : 38.62268 'LVol 0K0
prm = 0.89 / Voigt_FWHM_from_CS(gauss2_0k0, lor2_0k0); : 53.98964 'L_FWHM_0K0
prm = 1 / IB_from_CS(gauss2_00l, lor2_00l); : 721.06250 'LVol H00
prm = 0.89 / Voigt_FWHM_from_CS(gauss2_00l, lor2_00l); : 1007.95452 'L_FWHM_00L
prm = 1 / IB_from_CS(gauss2_hk0, lor2_hk0); : 77.11323 'LVol HK0
prm = 0.89 / Voigt_FWHM_from_CS(gauss2_hk0, lor2_hk0); : 107.79458 'L_FWHM_HK0
prm = 1 / IB_from_CS(gauss2_h0l, lor2_h0l); : 61.92824 'LVol H0L
prm = 0.89 / Voigt_FWHM_from_CS(gauss2_h0l, lor2_h0l); : 86.56788 'L_FWHM_H0L
prm = 1 / IB_from_CS(gauss2_0kl, lor2_0kl); : 29.84800 'LVol 0KL
prm = 0.89 / Voigt_FWHM_from_CS(gauss2_0kl, lor2_0kl); : 41.72374 'L_FWHM_0KL
prm = 1 / IB_from_CS(gauss2_hkl, lor2_hkl); : 44.10094 ' This is LVol HKL
prm = 0.89 / Voigt_FWHM_from_CS(gauss2_hkl, lor2_hkl); : 61.64756 ' This is LVol_FWHM

lor_fwhm =
(0.1 Rad Lam / Cos(Th)) /
IF And(H == 0, L == 0) THEN
lor2_0k0
ELSE IF And(K == 0, L == 0) THEN
lor2_h00
ELSE IF And(H == 0, K == 0) THEN
lor2_00l
ELSE IF And(H == 0) THEN
lor2_0kl
ELSE IF And(K == 0) THEN
lor2_h0l
ELSE IF And(L == 0) THEN
lor2_hk0
ELSE
lor2_hkl
ENDIF
ENDIF
ENDIF
ENDIF
ENDIF
ENDIF ;

gauss_fwhm =
(0.1 Rad Lam / Cos(Th)) /
IF And(H == 0, L == 0) THEN
gauss2_0k0
ELSE IF And(K == 0, L == 0) THEN
gauss2_h00
ELSE IF And(H == 0, K == 0) THEN
gauss2_00l
ELSE IF And(H == 0) THEN
gauss2_0kl
ELSE IF And(K == 0) THEN
gauss2_h0l
ELSE IF And(L == 0) THEN
gauss2_hk0
ELSE
gauss2_hkl
ENDIF
ENDIF
ENDIF
ENDIF
ENDIF ;

```

```
}}}
```

```
'{{{alfa
```

```

hkl_Is '75.96
phase_name "alfa-lactose monohidratada"
scale @ 0.249458645`
a @ 7.950037`
b @ 21.612443`
c @ 4.822995`
be @ 109.77313`
corrected_weight_percent 49.4058769`
MVW( 5.802, 779.826`, 54.613`)

```

space\_group "P21"  
load hkl\_m\_d\_th2 I

0 2 0 2	10.806221	8.17534	0.73293	1 9 0 4	2.286480	39.37532	3.92266
1 0 0 2	7.481299	11.81965	4.29644	1 7 1 4	2.286697	39.37144	45.71286
1 1 0 4	7.069717	12.51044	43.28662	1 -3 -2 4	2.285364	39.39534	15.16192
1 2 0 4	6.151047	14.38812	1.94809	2 4 1 4	2.269685	39.67887	11.46445
0 4 0 2	5.403111	16.39267	77.06335	0 0 2 2	2.269314	39.68562	7.16809
1 3 0 4	5.189316	17.07297	10.93674	2 -2 -2 4	2.267415	39.72027	5.87209
-1 0 1 2	4.638078	19.12011	150.34549	3 4 0 4	2.264235	39.77840	46.36004
0 0 1 2	4.538629	19.54313	126.13580	0 1 2 4	2.256907	39.91304	58.52025
1 -1 -1 4	4.534830	19.55966	142.78828	0 2 2 4	2.220872	40.58890	12.83050
0 1 1 4	4.441744	19.97373	677.98358	3 -5 -1 4	2.218993	40.62479	70.82076
1 4 0 4	4.380203	20.25730	7.49156	2 -3 -2 4	2.207486	40.84598	0.00026
1 -2 -1 4	4.262089	20.82486	88.77621	1 -4 -2 4	2.200855	40.97456	13.59444
0 2 1 4	4.184532	21.21526	161.15827	2 8 0 4	2.190102	41.18485	2.80400
1 -3 -1 4	3.899766	22.78443	48.41270	2 5 1 4	2.164790	41.68869	33.56824
0 3 1 4	3.840091	23.14335	8.43352	0 3 2 4	2.164468	41.69517	4.16178
1 5 0 4	3.742701	23.75424	94.21240	0 10 0 2	2.161244	41.76028	2.90611
2 0 0 2	3.740650	23.76745	0.02512	3 5 0 4	2.160060	41.78425	13.13338
2 1 0 4	3.685850	24.12609	0.01405	2 -8 -1 4	2.145821	42.07462	15.94640
0 6 0 2	3.602074	24.69596	3.02506	1 -9 -1 4	2.132504	42.34998	41.55649
2 2 0 4	3.534858	25.17318	12.35843	2 -4 -2 4	2.131044	42.38039	38.12818
-2 0 1 2	3.531999	25.19389	0.01761	9 1 4	2.122588	42.55744	3.52258
1 -4 -1 4	3.519289	25.28639	4.36444	1 8 1 4	2.115934	42.69781	43.43848
2 -1 -1 4	3.485758	25.53371	93.77931	1 -5 -2 4	2.104825	42.93430	2.20517
0 4 1 4	3.475245	25.61226	23.20674	3 -6 -1 4	2.100546	43.02611	126.90895
0 1 2	3.403276	26.16339	23.51709	0 4 2 4	2.092266	43.20492	154.23991
1 1 1 4	3.361851	26.49161	11.60187	1 10 0 4	2.076340	43.55318	0.00000
2 -2 -1 4	3.357222	26.52880	1.67840	-3 0 2 2	2.060975	43.89466	0.00000
2 3 0 4	3.319805	26.83336	7.67585	2 6 1 4	2.054393	44.04264	16.41507
1 6 0 4	3.245480	27.45977	17.98910	3 -1 -2 4	2.051668	44.10422	2.22708
1 2 1 4	3.246099	27.45443	43.02275	3 6 0 4	2.050349	44.13407	13.91009
2 -3 -1 4	3.171359	28.11460	26.34462	2 -5 -2 4	2.043513	44.28952	65.38869
1 -5 -1 4	3.162148	28.19818	24.90539	3 -2 -2 4	2.024484	44.72820	23.82243
0 5 1 4	3.130083	28.49312	32.07071	2 9 0 4	2.020807	44.81401	4.84160
1 3 1 4	3.077190	28.99350	7.78727	0 5 2 4	2.009245	45.08603	0.03723
2 4 0 4	3.075524	29.00956	6.67642	1 -6 -2 4	2.002932	45.23599	38.95399
2 -4 -1 4	2.956377	30.20596	16.02272	1 0 2 2	1.992435	45.48763	11.35317
1 4 1 4	2.879647	31.03080	64.31479	2 -9 -1 4	1.985865	45.64659	29.24254
1 7 0 4	2.854001	31.31677	0.00000	1 1 2 4	1.984022	45.69140	21.79317
1 -6 -1 4	2.844886	31.41969	38.83562	3 -7 -1 4	1.982353	45.73205	5.91231
2 5 0 4	2.828551	31.60587	9.80078	3 -3 -2 4	1.981485	45.75323	9.61535
0 6 1 4	2.821468	31.68730	34.37075	-4 0 1 2	1.981427	45.75464	7.04115
2 -5 -1 4	2.735037	32.71632	7.53981	4 -1 -1 4	1.973152	45.95750	7.82189
0 8 0 2	2.701555	33.13340	110.72960	1 9 1 4	1.962105	46.23120	21.43181
1 5 1 4	2.673943	33.48557	0.00000	1 -10 -1 4	1.958999	46.30876	9.07829
2 6 0 4	2.594658	34.54042	53.96662	1 2 2 4	1.959408	46.29854	27.30572
-3 0 1 2	2.585717	34.66363	4.74412	0 10 1 4	1.951303	46.50211	1.42655
1 -7 -1 4	2.570114	34.88080	3.01181	2 -6 -2 4	1.949883	46.53797	2.80372
3 -1 -1 4	2.567408	34.91875	170.48553	4 -2 -1 4	1.948935	46.56195	10.52979
0 7 1 4	2.552809	35.12492	55.52609	2 7 1 4	1.943421	46.70187	3.61488
1 8 0 4	2.540961	35.29406	23.96473	3 7 0 4	1.939997	46.78922	14.07580
2 -6 -1 4	2.521911	35.56954	54.11110	3 0 1 2	1.927626	47.10757	27.25980
3 -2 -1 4	2.514728	35.67454	5.37523	3 -4 -2 4	1.925642	47.15903	25.84838
2 0 1 2	2.501053	35.87622	0.00000	1 3 2 4	1.920345	47.29704	20.61441
3 0 0 2	2.493766	35.98463	6.68173	0 6 2 4	1.920046	47.30485	14.45576
2 1 1 4	2.484473	36.12387	44.69691	3 1 1 4	1.920004	47.30594	32.31817
3 1 0 4	2.477330	36.23164	57.38336	4 -3 -1 4	1.910483	47.55619	31.06230
1 6 1 4	2.473775	36.28551	10.01897	1 11 0 4	1.900326	47.82618	6.97749
2 2 1 4	2.436642	36.85820	111.92866	1 -7 -2 4	1.899685	47.84332	43.34463
3 -3 -1 4	2.433705	36.90430	0.36108	3 2 1 4	1.897670	47.89730	49.52717
3 2 0 4	2.429903	36.96412	64.89087	2 10 0 4	1.871350	48.61414	0.94365
-1 0 2 2	2.409835	37.28324	6.72947	4 0 0 2	1.870325	48.64252	3.30705
1 -1 -2 4	2.394992	37.52289	344.20246	1 4 2 4	1.869384	48.66860	4.39013
2 7 0 4	2.381154	37.74918	67.49972	3 -8 -1 4	1.867988	48.70733	11.81025
2 3 1 4	2.362718	38.05500	69.17784	4 1 0 4	1.863360	48.83617	3.04251
3 3 0 4	2.356572	38.15808	38.76781	3 3 1 4	1.862119	48.87086	34.91678
1 -2 -2 4	2.352059	38.23414	56.64447	3 -5 -2 4	1.860331	48.92091	0.58408
1 -8 -1 4	2.334420	38.53440	62.92090	4 -4 -1 4	1.860283	48.92226	0.38490
3 -4 -1 4	2.332391	38.56924	35.52272	2 -7 -2 4	1.854245	49.09206	31.98246
2 -7 -1 4	2.324555	38.70443	11.60265	2 -10 -1 4	1.843500	49.39727	44.05084
0 8 1 4	2.321429	38.75863	1.04328	4 2 0 4	1.842925	49.41371	13.11151
-2 0 2 2	2.319039	38.80018	11.43175	2 8 1 4	1.835305	49.63269	32.91124
2 -1 -2 4	2.305803	39.03191	5.99445	3 8 0 4	1.832420	49.71614	25.80223



0 7 2 4 1.828530 49.82912 10.20107  
}

1 10 1 4 1.824445 49.94833 27.15215

spherical\_harmonics\_hkl shanis3

sh\_order 8 load sh\_Cij\_prm {

y00 !shanis3\_c00 1.00000  
y20 shanis3\_c20 2.43789`  
y22p shanis3\_c22p 3.48790`  
y22m shanis3\_c22m -1.61263`  
y40 shanis3\_c40 -0.19799`  
y42p shanis3\_c42p -0.77429`  
y42m shanis3\_c42m -1.88165`  
y44p shanis3\_c44p 0.83538`  
y44m shanis3\_c44m 0.74132`  
y60 shanis3\_c60 -0.90953`  
y62p shanis3\_c62p -1.04216`  
y62m shanis3\_c62m 0.39324`  
y64p shanis3\_c64p 0.62448`  
}

y64m shanis3\_c64m -1.81189`  
y66p shanis3\_c66p 0.66955`  
y66m shanis3\_c66m 0.12974`  
y80 shanis3\_c80 -2.87032`  
y82p shanis3\_c82p -3.32220`  
y82m shanis3\_c82m 1.11908`  
y84p shanis3\_c84p 0.30001`  
y84m shanis3\_c84m 0.07656`  
y86p shanis3\_c86p 1.19695`  
y88m shanis3\_c88m 0.48470`

exp\_conv\_const = (shanis3-1) Tan(Th);

spherical\_harmonics\_hkl shanis4

sh\_order 8 load sh\_Cij\_prm {

y00 !shanis4\_c00 1.00000  
y20 shanis4\_c20 -0.08234`  
y22p shanis4\_c22p -2.15210`  
y22m shanis4\_c22m -0.06353`  
y40 shanis4\_c40 -0.07588`  
y42p shanis4\_c42p 0.00009`  
y42m shanis4\_c42m 0.23786`  
y44p shanis4\_c44p 0.09212`  
y44m shanis4\_c44m -0.05005`  
y60 shanis4\_c60 0.41021`  
y62p shanis4\_c62p 0.71751`  
y62m shanis4\_c62m -0.47501`  
y64p shanis4\_c64p 0.05537`  
}

y64m shanis4\_c64m -0.05707`  
y66p shanis4\_c66p -0.40019`  
y66m shanis4\_c66m 0.88368`  
y80 shanis4\_c80 1.81168`  
y82p shanis4\_c82p 0.57224`  
y82m shanis4\_c82m -0.17783`  
y84p shanis4\_c84p -0.20885`  
y84m shanis4\_c84m -0.96362`  
y86p shanis4\_c86p -0.25508`  
y86m shanis4\_c86m 0.81988`  
y88p shanis4\_c88p -0.03303`  
y88m shanis4\_c88m 0.08696`

exp\_conv\_const = (shanis4-1) Tan(Th);

spherical\_harmonics\_hkl shanis5

sh\_order 8 load sh\_Cij\_prm {

y00 !shanis5\_c00 1.00000  
y20 shanis5\_c20 -0.20209`  
y22p shanis5\_c22p 0.41938`  
y22m shanis5\_c22m 0.02585`  
y40 shanis5\_c40 0.14472`  
y42p shanis5\_c42p -0.11982`  
y42m shanis5\_c42m 0.16710`  
y44p shanis5\_c44p 0.15159`  
y44m shanis5\_c44m 0.01386`  
y60 shanis5\_c60 0.45446`  
y62p shanis5\_c62p -0.06406`  
y62m shanis5\_c62m -0.16832`  
y64p shanis5\_c64p 0.27068`  
}

y64m shanis5\_c64m 0.22771`  
y66p shanis5\_c66p -0.07984`  
y66m shanis5\_c66m -0.03638`  
y80 shanis5\_c80 -0.17662`  
y82p shanis5\_c82p 0.74088`  
y82m shanis5\_c82m -0.07644`  
y84p shanis5\_c84p 0.13714`  
y84m shanis5\_c84m 0.40347`  
y86p shanis5\_c86p 0.29063`  
y86m shanis5\_c86m 0.00535`  
y88p shanis5\_c88p 0.08796`  
y88m shanis5\_c88m 0.09917`

exp\_conv\_const = (shanis5-1) Tan(Th);

PO\_Spherical\_Harmonics(shlac, 8 load sh\_Cij\_prm {

y00 !shlac\_c00 1.00000  
y20 shlac\_c20 -0.41746`  
y22p shlac\_c22p -0.83710`  
y22m shlac\_c22m -0.77515`  
y40 shlac\_c40 -0.19476`  
y42p shlac\_c42p -0.04151`  
y42m shlac\_c42m -0.70249`  
y44p shlac\_c44p 0.72588`  
y44m shlac\_c44m -0.64366`  
y60 shlac\_c60 -0.25428`  
y62p shlac\_c62p -0.10326`

y62m shlac\_c62m 0.08408`  
y64p shlac\_c64p 0.96068`  
y64m shlac\_c64m -0.41675`  
y66p shlac\_c66p -0.08168`  
y66m shlac\_c66m 0.42827`  
y80 shlac\_c80 -0.01156`  
y82p shlac\_c82p 0.31966`  
y82m shlac\_c82m 0.17178`  
y84p shlac\_c84p 0.03711`  
y84m shlac\_c84m -0.21257`  
y86p shlac\_c86p 0.39987`

y86m shlac\_c86m 0.28843`  
y88p shlac\_c88p -0.25667`  
})

y88m shlac\_c88m -0.15590`

}}

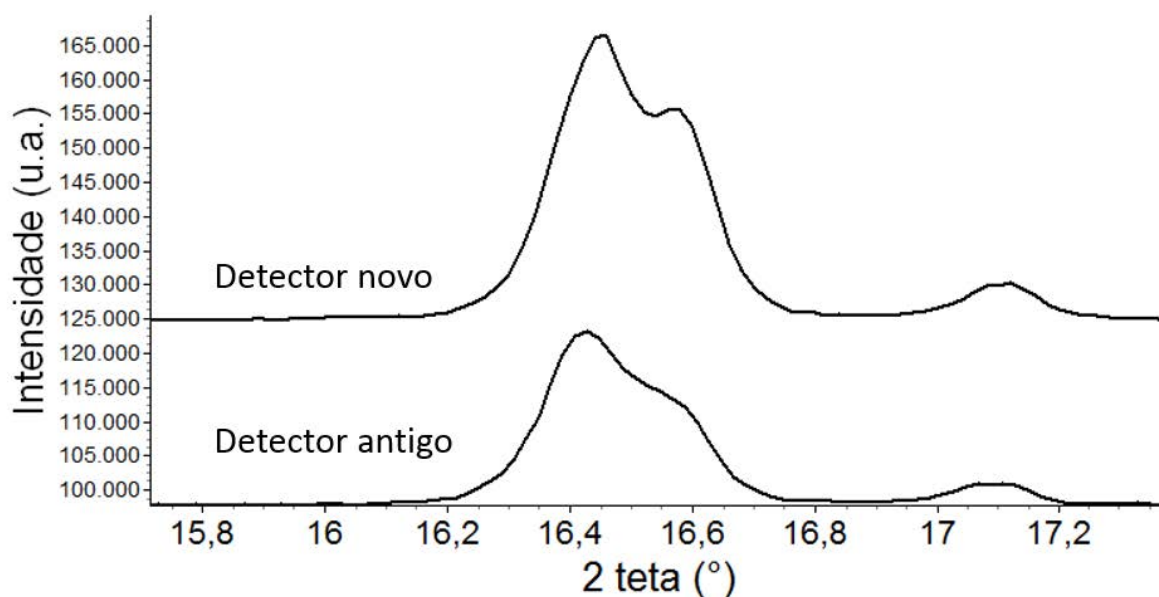
## APÊNDICE B – Mudanças no detector.

As mudanças ocorridas no detector melhoraram a resolução dos picos e diminuiriam o tempo necessário para obtenção das medidas.

Abaixo alguns exemplos de medidas antes e depois da mudança de detector.

Na Figura B-1, as intensidades foram ajustadas para fins de comparação da resolução dos picos, portando nas figuras as intensidades estão em unidades arbitrárias. Este é um exemplo do comprimido de hidroclorotiazida, no qual pode ser visto que no detector antigo o pico de intensidade menor parece ser um “ombro” do de intensidade maior, enquanto com o detector novo é bem visível que se trata de dois picos sobrepostos. Se a medida com o detector antigo fosse feita com mais tempo a resolução seria melhor.

**Figura B-1-** Difratomogramas do comprimido de hidroclorotiazida ( $\Delta\theta$  de 15,6 a 17,5°), medida obtida com detector antigo e com detector novo.

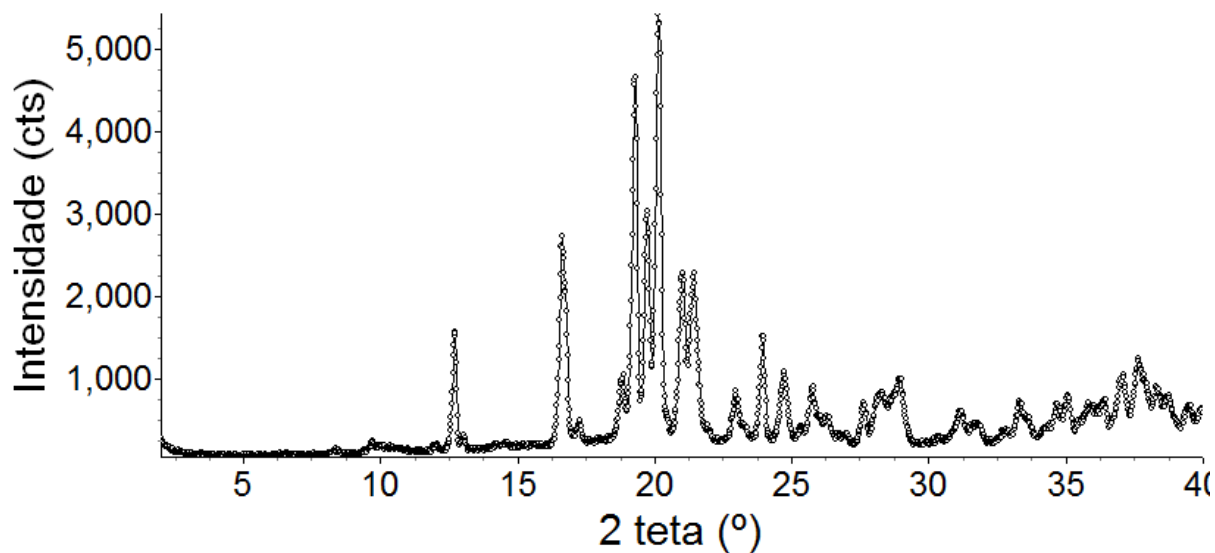


Fonte: Elaboração do autor.

## APÊNDICE C – Ilustração de um refinamento pelo método de Rietveld.

Obtenção dos dados de difração de raios X, plotados na Figura C-1.

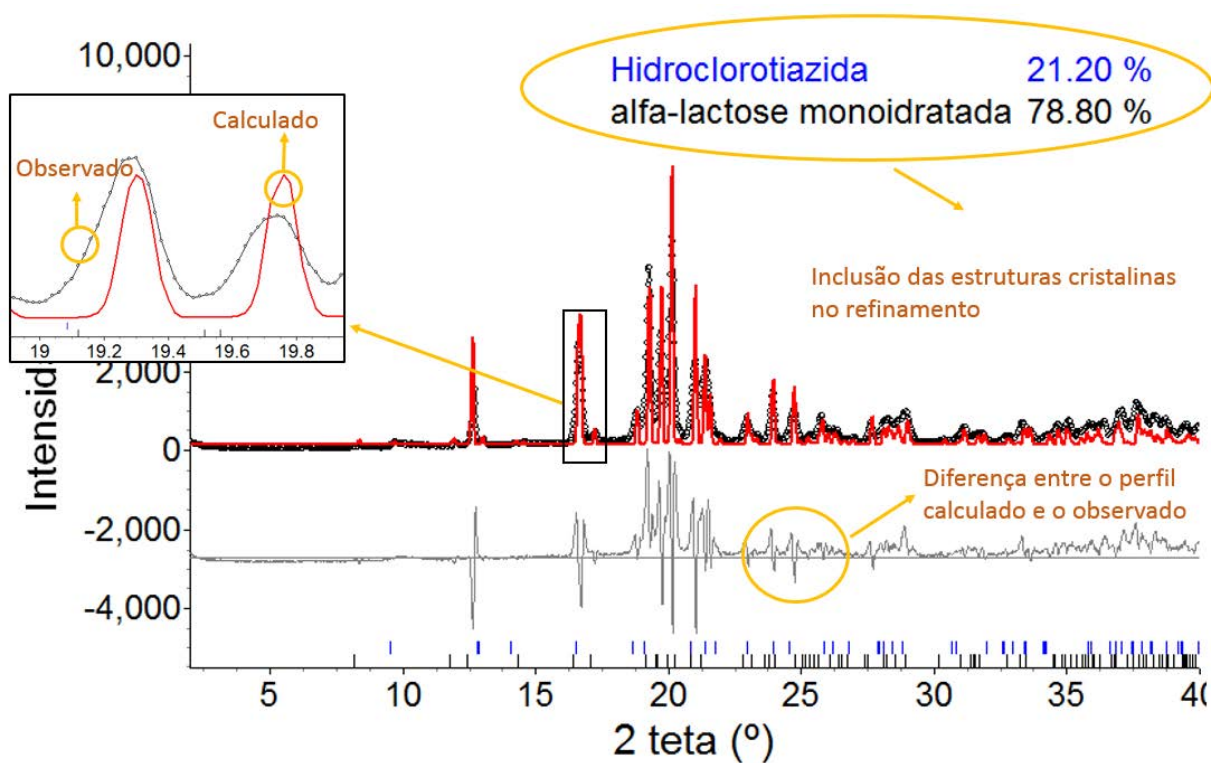
Figura C-1 – Difratoograma de raios X.



Fonte: elaboração do autor.

Após considerar as fases presentes no difratograma, incluir as fases nos refinamentos e refinar. O programa usa as informações dos parâmetros instrumentais e informações das estruturas cristalinas para gerar o perfil calculado (linha vermelha), Figura C-2.

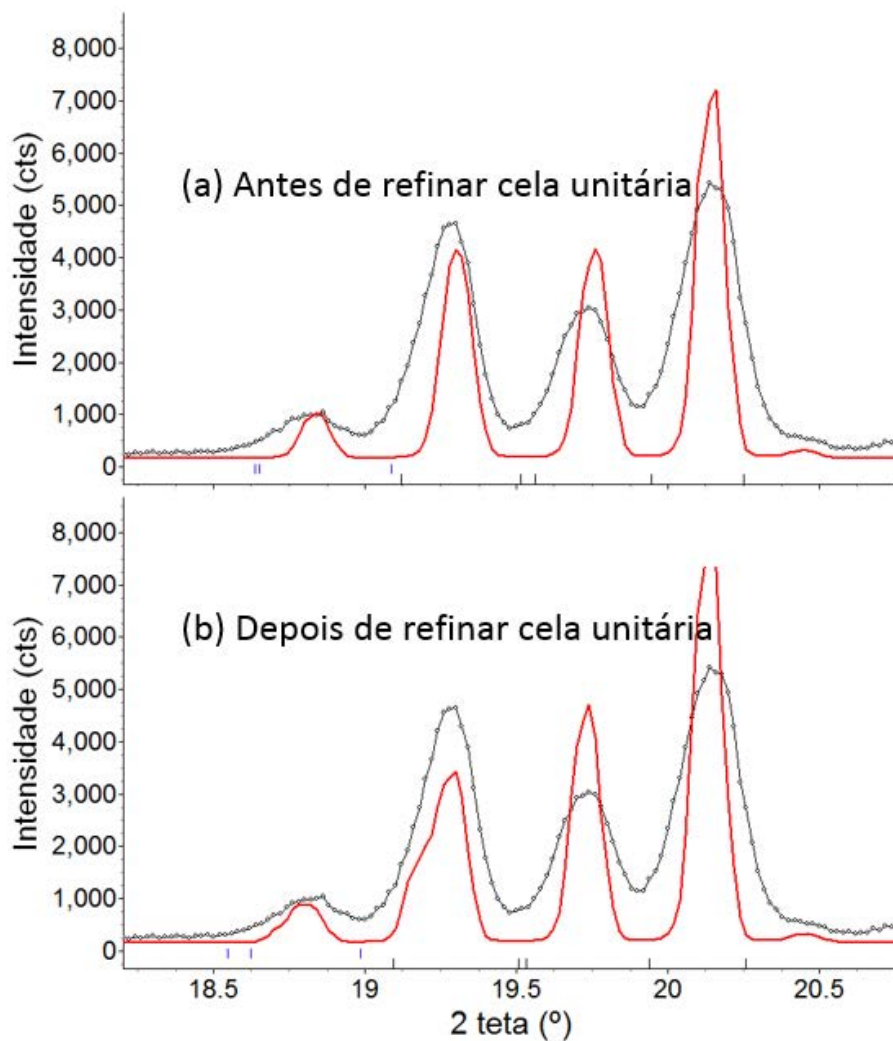
Figura C-2– Ilustração de um típico gráfico de Rietveld.



Fonte: elaboração do autor.

Correção das posições dos picos de Bragg refinando os parâmetros de cela unitária. Note na Figura C-3 (a) que os picos estão deslocados, fora de posição. Depois de refinar a cela unitária, em Figura C-3 (b) os picos estão nas posições adequadas. Aqui a diferença será omitida para que a figura ficasse mais limpa.

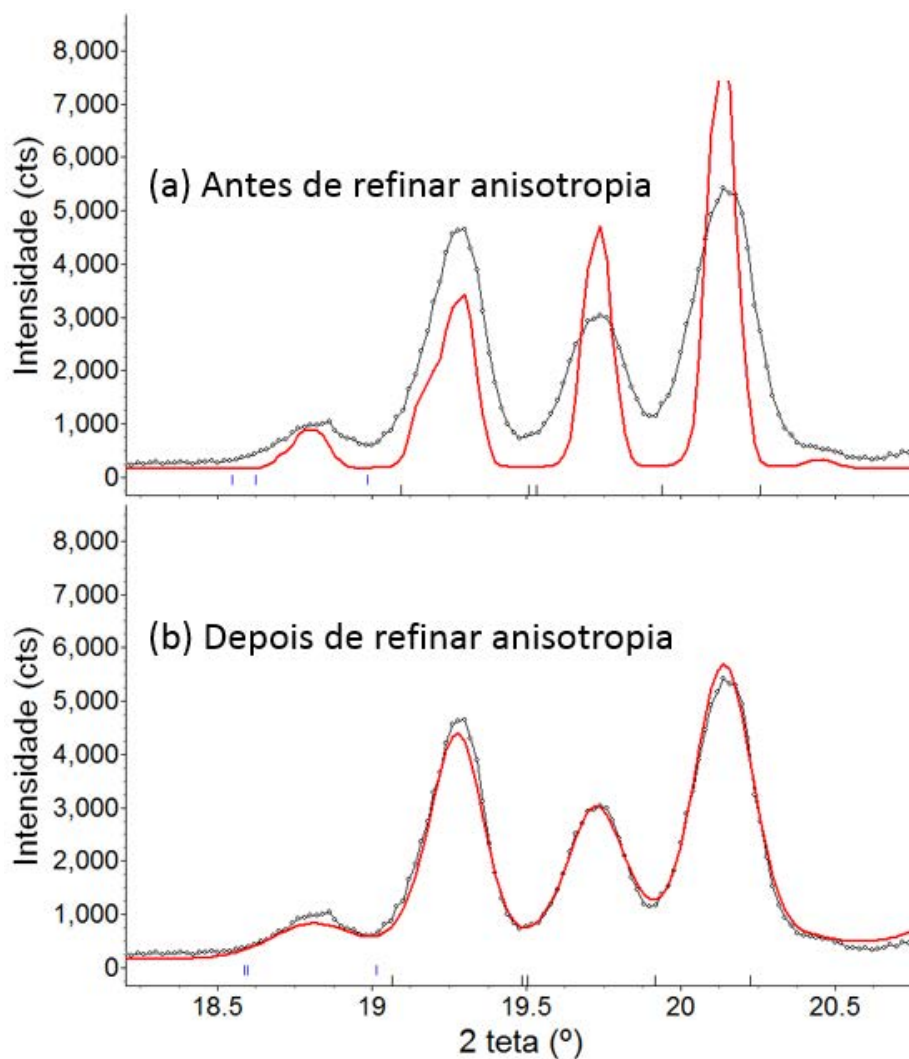
**Figura C-3** – Região entre  $2\theta \sim 18$  a  $21^\circ$ , mostrando o ajuste dos picos (a) antes de refinar cela unitária e (b) depois de refinar cela unitária.



Fonte: elaboração do autor.

Inclusão de um modelo de anisotropia para a correção das larguras dos picos, Figura C-4.

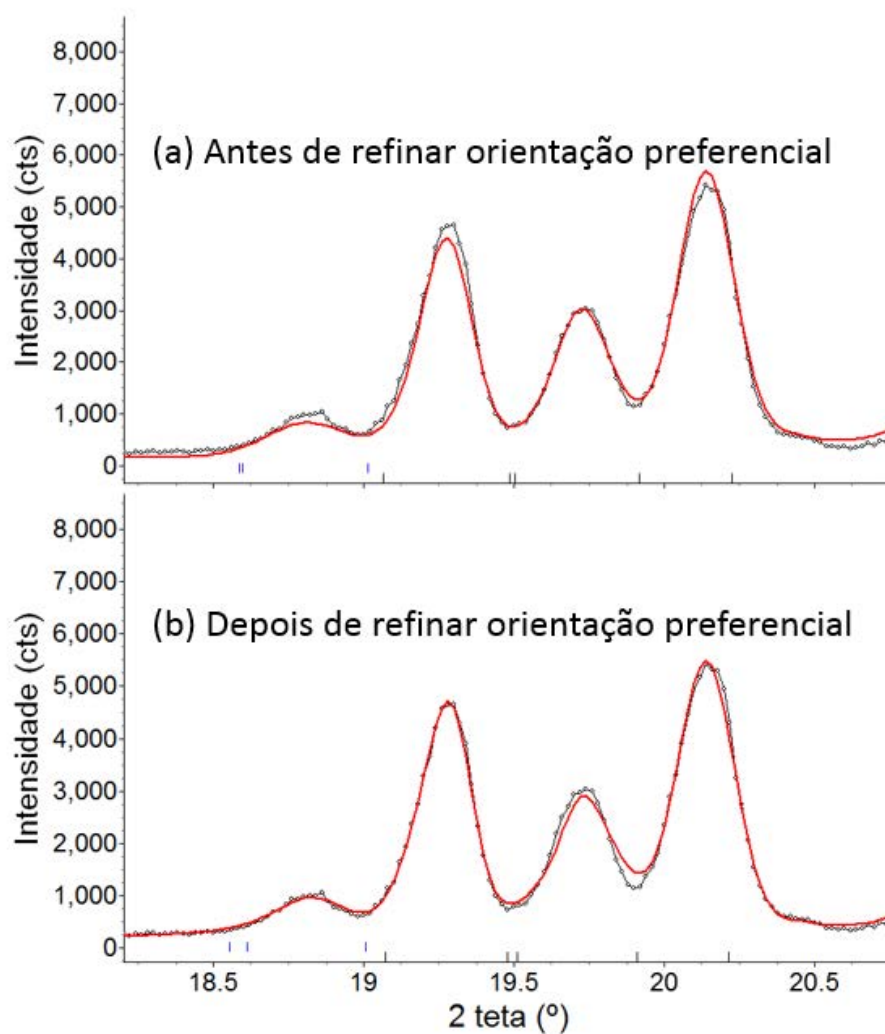
**Figura C-4** – Região entre  $2\theta \sim 18$  a  $21^\circ$ , mostrando o ajuste dos picos (a) antes de refinar anisotropia e (b) depois de refinar anisotropia.



Fonte: elaboração do autor.

Inclusão do modelo dos esféricos harmônicos para a correção da orientação preferencial, Figura C-5.

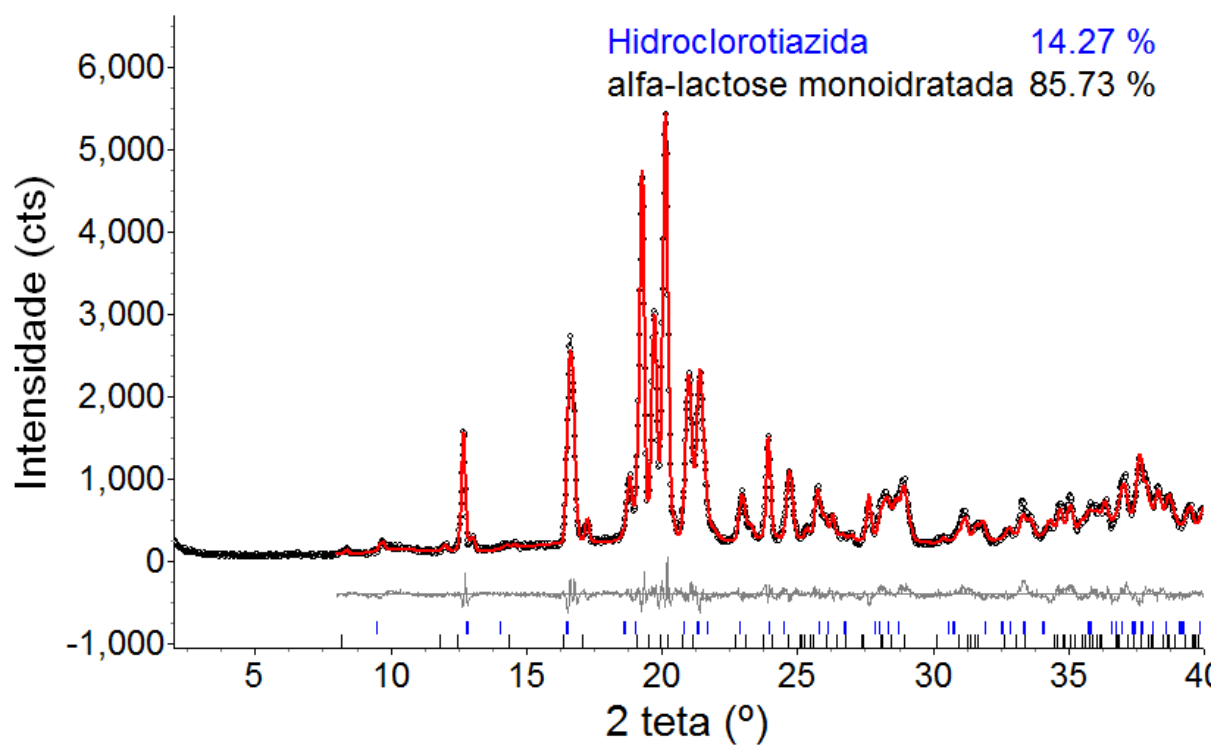
**Figura C-5** – Região entre  $2\theta \sim 18$  a  $21^\circ$ , mostrando o ajuste dos picos (a) antes de refinar orientação preferencial e (b) depois de refinar orientação preferencial.



Fonte: elaboração do autor.

Observando a Figura C-6 o refinamento pode ser considerado acabado. Os picos são bem ajustados e a diferença é pequena.



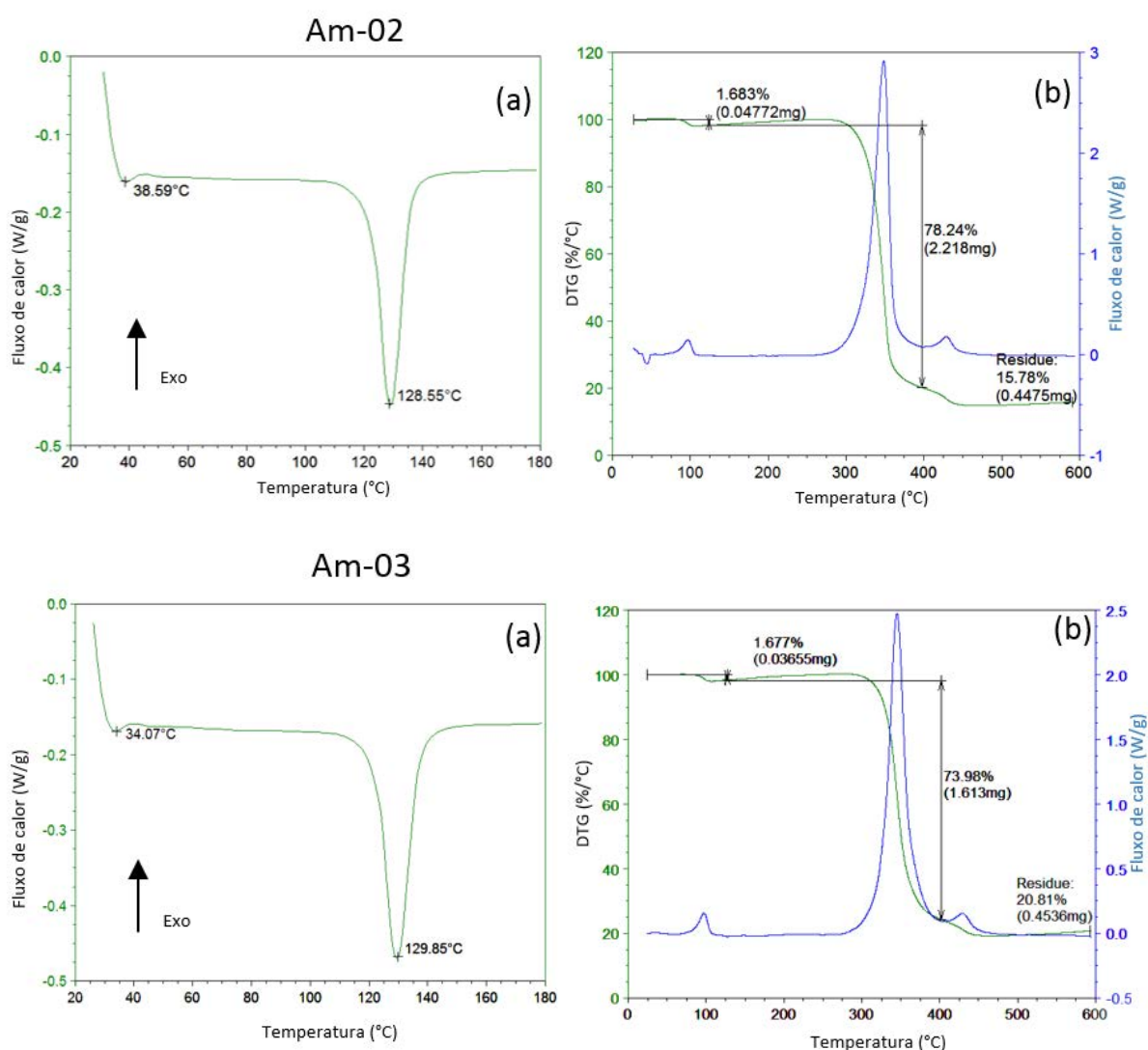
**Figura C-6** – Gráfico de Rietveld do comprimido.

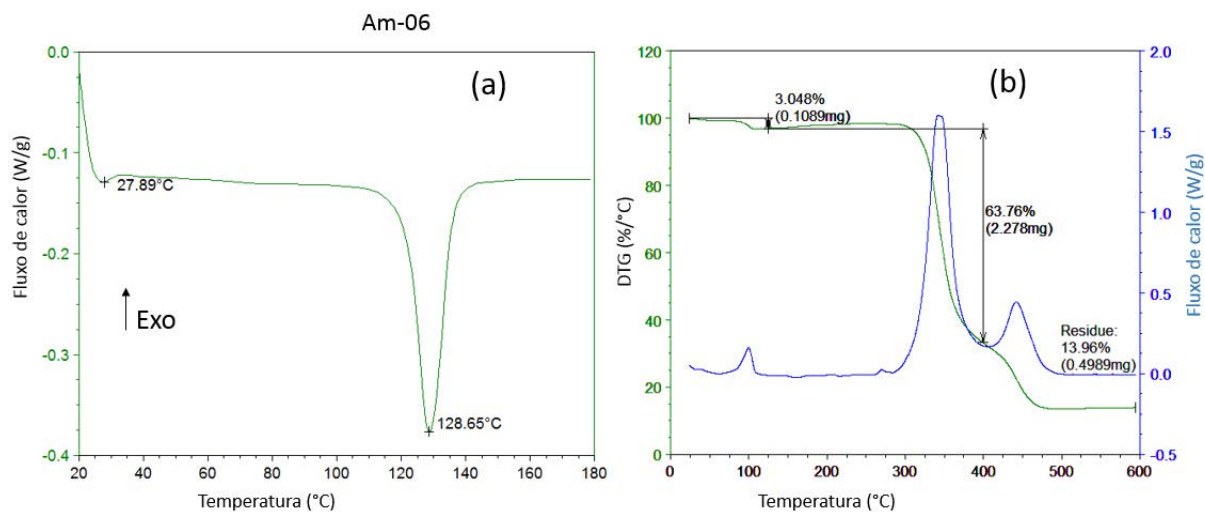
Fonte: elaboração do autor.

## APÊNDICE D – Análise térmica, TG-DTG e DSC das amostras de estearato de magnésio.

Aqui são mostradas as curvas TG-DTG e DSC das amostras que apresentaram semelhanças na análise por DRXP. Sendo apresentados os dados das amostras 02, 03 e 06 na Figura D-1. Dados das amostras 04 e 08 na Figura D-2. E na Figura D-3, os dados das amostras 12, 13, 14, 16, 17, 18 e 19 (19 corresponde a amostra vegetal).

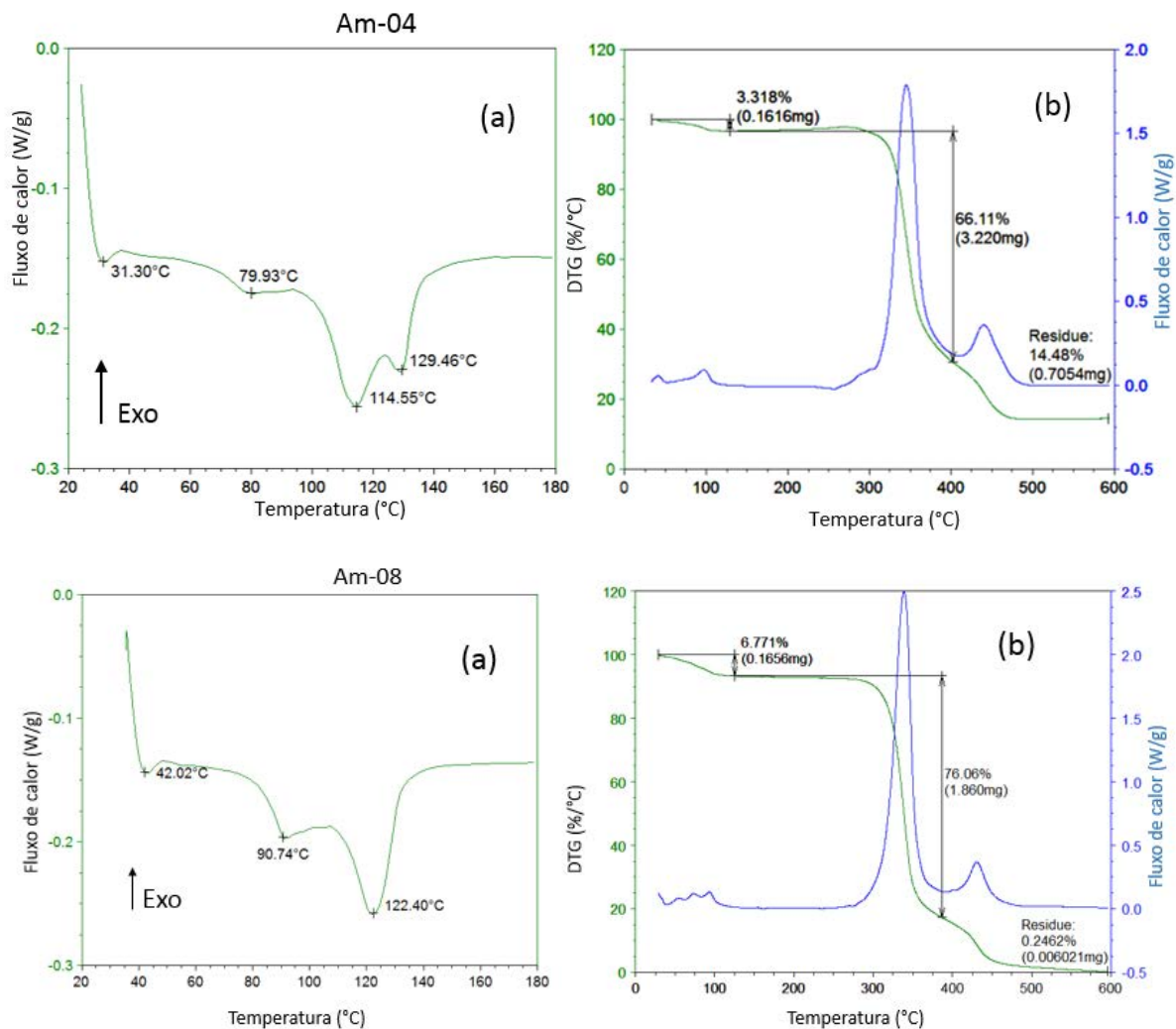
**Figura D-1** - Amostras 02, 03 e 06.





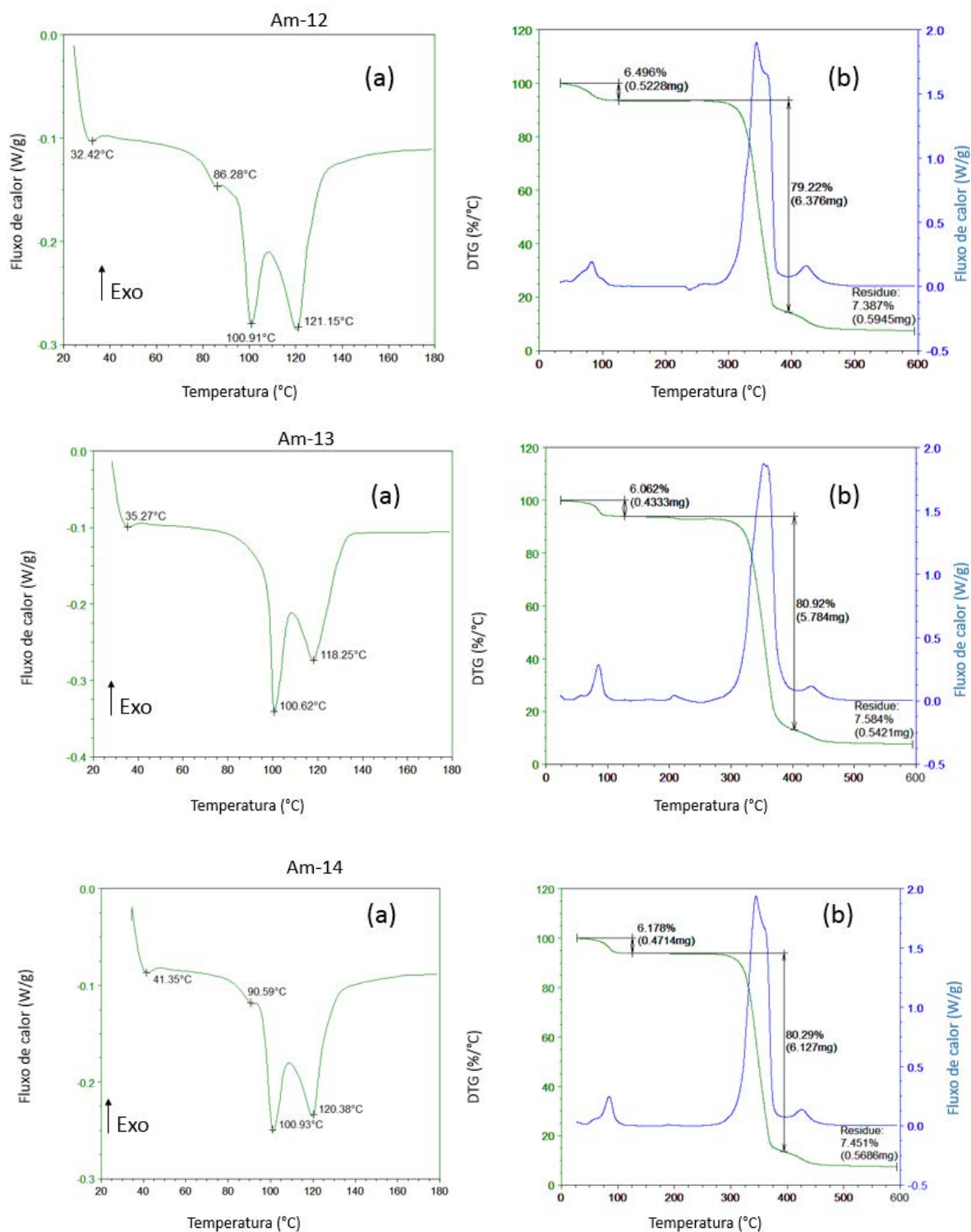
Fonte: elaboração do autor.

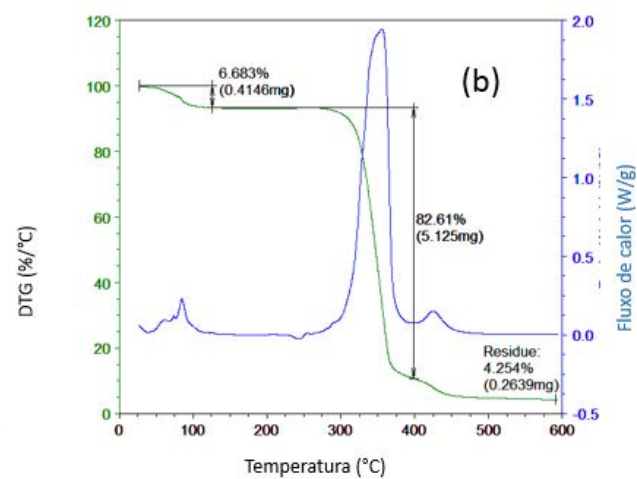
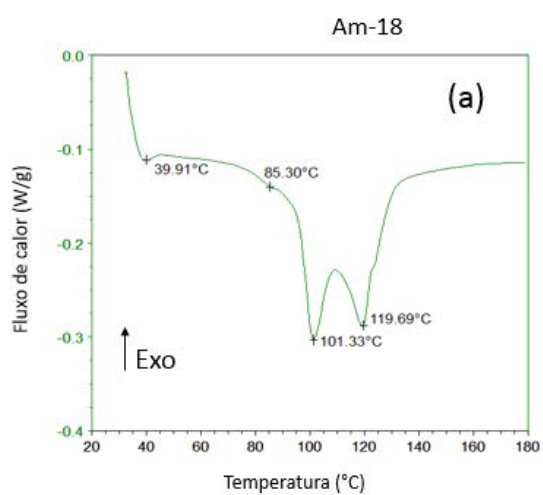
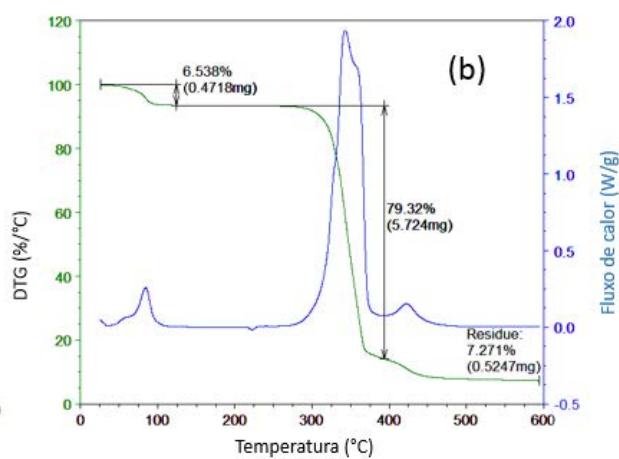
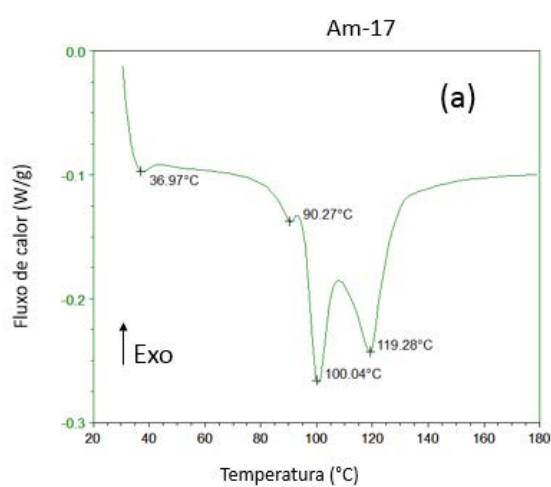
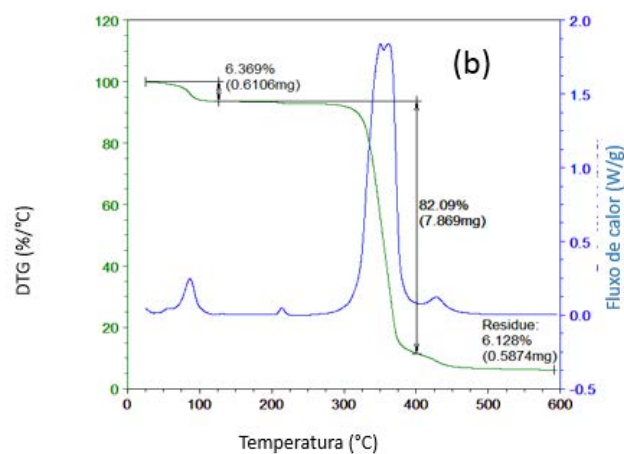
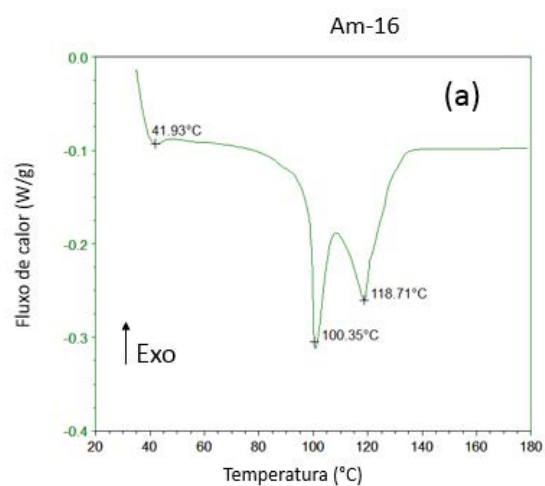
Figura D-2 - Amostras 04 e 08.

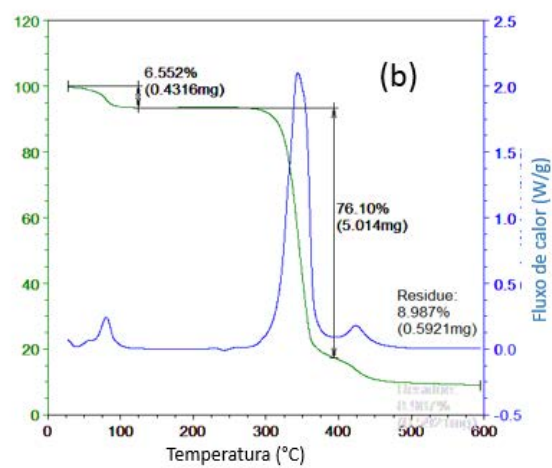
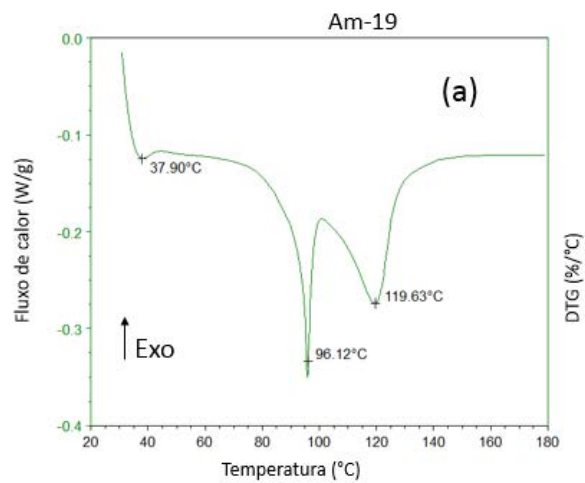


Fonte: elaboração do autor.

Figura D-3 - Amostras 12, 13, 14, 16, 17, 18 e 19 (19 corresponde a amostra vegetal).







Fonte: elaboração do autor.