

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais

VINÍCIUS DANILO NONATO BEZZON

DISPERSÕES SÓLIDAS DE CLORIDRATO DE VERAPAMIL EM MATRIZ  
POLIURETÂNICA PARA APLICAÇÃO EM SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA:  
CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E APLICAÇÃO DO MÉTODO PDF

ARARAQUARA

2017

VINÍCIUS DANILO NONATO BEZZON

DISPERSÕES SÓLIDAS DE CLORIDRATO DE VERAPAMIL EM MATRIZ  
POLIURETÂNICA PARA APLICAÇÃO EM SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA:  
CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E APLICAÇÃO DO MÉTODO PDF

Tese apresentada como requisito à obtenção do título de Doutor em Ciência e Tecnologia de Materiais à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais (POSMAT), área de concentração de Ciência de Materiais, sob a orientação do Prof. Dr. Carlos de Oliveira Paiva Santos e co-orientação do Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz.

ARARAQUARA

2017

## Ficha Catalográfica

Bezzon, Vinicius Danilo Nonato.

Dispersões sólidas de cloridrato de Verapamil em matriz poliuretânica para aplicação em sistema de liberação controlada: caracterização estrutural e aplicação do método PDF / Vinicius Danilo Nonato Bezzon, 2017  
130 f. : il.

Orientador: Carlos de Oliveira Paiva Santos  
Co-orientador: Humberto Gomes Ferraz

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista. Instituto de Química, Araraquara, 2017

1. Dispersões sólidas amorfas. 2. Sistemas de liberação controlada. 3. Matriz poliuretânica. 4. Cloridrato de Verapamil. 5. Difração de raios X por policristais. 6. Método *PDF*. I. Universidade Estadual Paulista. Instituto de Química. II. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Bauru



**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE VINÍCIUS DANILO NONATO BEZZON, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU**

Aos 23 dias do mês de março do ano de 2017, às 14:00 horas no(a) Sala de videoconferência - Instituto de Química de Araraquara, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. CARLOS DE OLIVEIRA PAIVA SANTOS - Orientador(a) do(a) Departamento de Físico-Química / Instituto de Química - UNESP - Araraquara, Prof. Dr. GABRIEL LIMA BARROS ARAUJO do(a) Departamento de Farmácia / Universidade de São Paulo, Prof. Dr. JOÃO CARDOSO DE LIMA do(a) Departamento de Física / Universidade Federal de Santa Catarina, Prof. Dr. ARIEL GOMEZ GONZALEZ do(a) Department of Physics / Canadian Light Source, University of Saskatchewan, Dr. ANDERSON ANDRE FELIX do(a) Departamento de Físico-Química / Instituto de Química - UNESP - Araraquara, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da TESE DE DOUTORADO de VINÍCIUS DANILO NONATO BEZZON, intitulada: *Dispersão sólida de cloidrato de Verapamil em matriz poliuretânica para aplicação em sistema de liberação controlada: caracterização estrutural e aplicação do método PDF*. Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

  
Prof. Dr. CARLOS DE OLIVEIRA PAIVA SANTOS

  
Prof. Dr. GABRIEL LIMA BARROS ARAUJO

  
Prof. Dr. JOÃO CARDOSO DE LIMA

  
Prof. Dr. ARIEL GOMEZ GONZALEZ

  
Dr. ANDERSON ANDRE FELIX

A meu avô Júlio Bezzon (*in memoriam*)

## AGRADECIMENTOS

A Deus por toda as oportunidades que me concedeu, me dando força nos caminhos que não tinham somente flores.

Às pessoas que participaram da minha caminhada, e que sem elas não seria possível o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Carlos de Oliveira Paiva Santos que conduziu a orientação deste trabalho, pela confiança dispensada a mim para o desenvolvimento da tese e a amizade ao longo desses anos.

Ao Prof. Dr. Ariel Gomez Gonzalez pelas conversas descontraídas e sobretudo por todo o conhecimento recebido por sua orientação.

Ao Prof. Dr. João Cardoso de Lima pelo acolhimento em seu laboratório, e que atenciosa e generosamente me abriu as portas ao aprofundamento do método *PDF*.

Ao Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz que co-orientou este trabalho e à Amanda Fortes, pelas trocas de ideias relativas à área farmacêutica e pela generosidade e confiança ao cederem as amostras para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Fábio Furlan Ferreira pelas medidas realizadas no Laboratório de Cristalografia e Caracterização Estrutural de Materiais (LCCEM/UFABC).

Ao síncrotron *Advanced Photon Source (APS)*, Estados Unidos, pela possibilidade de realizar as medidas das amostras utilizando alta energia.

Aos meus pais Lídia e Juscelino, e minhas avós Teresa e Isabel pelo amor incondicional. À toda a minha família: Ito, Julião, Kaita, tios e tias, primos e primas, e meus amados afilhados (Isi, Gu e Guzinho) por todo o apoio nessa jornada.

À minha companheira de caminhada Vanessa Rabatini pelo seu amor e doçura.

Aos amigos da vida Michael, Priscila, Juliane, Max, Bassora, Joãozão, Alecito, Bento e Ju, Brian e Marilyn (que me tiveram como filho brasileiro).

Aos companheiros de laboratório e IQ Neide, Diego, Simone, Isabella e Selma, Pedro, Ranilson, Modesto e Anderson.

Agradeço às agências de fomento Capes e CNPq pelo financiamento da minha pesquisa tanto no Brasil quanto no exterior, e ao *Canadian Light Source* e departamento de Física e Engenharia Física, Universidade de Saskatchewan, pela oportunidade de realizar o período sanduíche nesta estimada instituição.

“Eu nasci sem saber, e tive pouco tempo para mudar isso aqui e ali”

Richard Feynman

BEZZON, V. D. N. **Dispersões sólidas de Cloridrato de Verapamil em matriz poliuretânica para aplicação em sistema de liberação controlada: Caracterização estrutural e aplicação do método PDF**. 2017. 130. Tese (Doutor em Ciência e Tecnologia de Materiais) – UNESP, Instituto de Química, Araraquara, 2017.

## RESUMO

Medicamentos de liberação controlada (MLC) vêm ganhando destaque no mercado farmacêutico nacional e internacional pelos seus mais diversos benefícios, principalmente por manter a atividade do princípio ativo (PA) no organismo em uma faixa constante de eficiência. Dentre os sistemas MLC estão as dispersões sólidas amorfas (DSA), que possuem como componentes o fármaco e a matriz polimérica. Devido à complexidade da estrutura de liberação destas dispersões, são necessárias técnicas e metodologias analíticas mais sofisticadas para o controle e qualidade da formulação final. A técnica de espalhamento total de raios X (ETRX) e o método *Pair Distribution Function (PDF)* vêm sendo utilizados no estudo de materiais com estrutura com ordem de curto e intermediário alcance, incluindo fármacos amorfos e nanocristalinos, além de dispersões sólidas fármaco/polímero, sendo possível fazer a distinção entre as fases a nível intra e intermoleculares, o que representa as potencialidades do ETRX e o *PDF* para a caracterização estrutural de materiais. Nesse contexto, desenvolveu-se a análise estrutural das DSA's do cloridrato de Verapamil e resina poliuretânica derivada do óleo de mamona por meio das técnicas RMN, *FTIR* e difração de raios X convencional. Por meio dessas análises criou-se o embasamento necessário para aplicar o ETRX e método *PDF* e avaliar as potencialidades no estudo de sistemas complexos, como os que foram objetos de análise neste trabalho. Os resultados mostraram que fármaco e resina são miscíveis, e assim, formam sistemas de dispersão molecular, nos quais as moléculas do fármaco estão dispersas homogeneamente nas cadeias poliméricas da poliuretana. Devido às fortes interações entre os componentes por meio de ligações de hidrogênio, o PA é mantido amorfo na matriz. No entanto, o acréscimo da quantidade de fármaco resulta no aumento das distâncias entre os átomos nas ligações de hidrogênio, o que facilita sua difusão através da resina, promovendo assim o aumento da liberação do fármaco no processo de liberação controlada.

**Palavras-chave:** Dispersões sólidas amorfas; sistemas de liberação controlada; matriz poliuretânica; Cloridrato de Verapamil; Difração de raios X por policristais; método *PDF*;



## ABSTRACT

Controlled-Release Drugs (CRD) have increasingly been chased by the national and international pharmaceutical market because their different benefits, mostly by it can keep the activity of the Active Pharmaceutical Ingredient (API) in the body in a continuous range of efficiency. Among others, CRD systems are the amorphous solid state dispersions, which have API and polymer matrix as components of the systems. Due to complexity of the release structure of these dispersions, sophisticated analytical techniques and methodologies are required for the control and quality of the final formulation. The X-ray total scattering technique (XRTS) and the Pair Distribution Function (PDF) method have been used to study materials with short- and intermediate-range order structure, including amorphous and nanocrystalline drugs, as well as drug/polymer solid dispersions, making it possible to discriminate between phases at intra and intermolecular levels, which represents the potentialities of the XRTS and the PDF for the structural characterization of materials. In this context, the present work has developed the structural analysis of the amorphous solid dispersions of Verapamil Hydrochloride and polyurethane resin derived from castor oil using NMR, infrared spectroscopy and conventional X-ray diffraction techniques. Through this initial analysis, it was possible to create the necessary basis for the application of XRTS and PDF method and evaluate its potential to study complex systems, such as those objects of analysis. Overall, the results showed that drug and resin are miscible, and thus the systems represent molecular dispersions in which the API molecules are homogeneously dispersed in the polyurethane polymer chains. Due to the strong interactions between the components through hydrogen bonds, the API is kept amorphous in the matrix. However, to increase the proportion of the API increases the distances between the atomic species in the hydrogen bonds, which facilitates their diffusion through the resin, hence promoting the growth of the API release in the controlled release process.

**Key-words:** Amorphous solid dispersions; controlled-release systems; polyurethane matrix; Verapamil Hydrochloride; X-ray powder diffraction; PDF method.

## Lista de figuras

Figura 1: Exemplos de sistema de solvente ativado.....	24
Figura 2: Exemplos de sistema quimicamente controlado. ....	25
Figura 3: Exemplos de sistema de difusão controlada.....	26
Figura 4: Esquema da estrutura de dispersão sólida amorfa.....	27
Figura 5: Esquema de formação da poliuretana. ....	30
Figura 6: Tipos de interações possíveis entre cadeias poliméricas.....	31
Figura 7: Fórmula estrutural plana do CVRP.....	32
Figura 8: Em vermelho o padrão do CVRP corrigido para efeitos de polarização da radiação, espalhamento e absorção do porta-amostra e da amostra. Radiação Mo $K_{\alpha 1}$ $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .....	49
Figura 9: Curva referente a contribuição instrumental presente no padrão de difração. Radiação Mo $K_{\alpha 1}$ $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ . ....	50
Figura 10: Comparação entre o decaimento de $I_a^*$ e $\langle f^2 \rangle$ . Radiação Mo $K_{\alpha 1}$ $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ . ....	51
Figura 11: Influência do espalhamento inelástico para o ajuste da intensidade normalizada. Radiação Mo $K_{\alpha 1}$ $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ . ....	52
Figura 12: $S(K)$ 's obtidas sem e com correção para o espalhamento inelástico. Radiação Mo $K_{\alpha 1}$ $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ . ....	53
Figura 13: Funções PDF para as funções de estrutura apresentada na Figura 12. Radiação Mo $K_{\alpha 1}$ $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ . ....	54
Figura 14: Funções peso $W_{ij}$ para os pares atômicos que apresentam contribuição mais significativa para $S(K)$ . Radiação Mo $K_{\alpha 1}$ $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ . ....	55
Figura 15: (superior direito) função de estrutura para o CVRP cristalino; em vermelho o padrão PDF final. Radiação Mo $K_{\alpha 1}$ $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .....	56
Figura 16: Comparação entre o padrão PDF final (em vermelho) e o padrão somente com correções abs, pola e espalhamento inelástico (em preto). Radiação Mo $K_{\alpha 1}$ $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ . ....	57
Figura 17: Comparativo dos PDF's obtidos no difratômetro STADI-P (preto) e no APS (laranja). Radiação $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ e $\lambda = 0,2114 \text{ \AA}$ , respectivamente. ....	59

Figura 18: Perfil PDF para o CVRP cristalino obtido com os dados do difratômetro STADI-P (preto) padrão final e (verde) padrão corrigido para altos valores de K. Radiação Mo $K\alpha_1 \lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .....	59
Figura 19: Espectro RMN $^1\text{H}$ para o CompA.....	62
Figura 20: Formação do carbamato a partir da reação do grupo hidroxila com o isocianato. ....	63
Figura 21: Modelo para os possíveis monômeros formados na polimerização. ....	64
Figura 22: Espectro FTIR – resina pura (módulo <i>DRIFTS</i> ). ....	66
Figura 23: Micrografias da resina poliuretânica (a) x55000 e (b) x150000.....	67
Figura 24: Padrão de difração da resina poliuretânica.....	68
Figura 25: Difratograma do refinamento pelo MR. Radiação Mo $K\alpha_1 \lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .....	70
Figura 26: Estrutura reportada (esquerda) e estrutura obtida pelo refinamento (em magenta) sobreposta à reportada (direita). ....	70
Figura 27: Padrão de difração do CVRP amorfo. Radiação Mo $K\alpha_1 \lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .....	72
Figura 28: Espectros <i>FTIR</i> das amostras CVRP cristalina e amorfa (módulo <i>DRIFTS</i> ). ....	73
Figura 29: Tentativa de ajuste do padrão amorfo (CVRP) pelo refinamento MR variando tamanho de cristalito (a) 50nm, (b) 10nm e (c) menor do que 5nm. Radiação Mo $K\alpha_1 \lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .....	74
Figura 30: Padrão do CVRP amorfo (vermelho) e o padrão da mesma amostra coletado após 12 dias. Radiação Mo $K\alpha_1 \lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .....	75
Figura 31: Espectros <i>FTIR</i> das dispersões sólidas (módulo <i>ATR</i> ) para evidenciar a variação do grupo nitrila nas DSA's.....	76
Figura 32: Modelo molecular da interação entre resina e CVRP. ....	77
Figura 33: (a), (b), (c) Comparação entre os padrões <i>FTIR</i> das dispersões para avaliar influência das ligações de hidrogênio nos sistemas (módulo <i>DRIFTS</i> ); (d) Comparação entre <i>FTIR</i> da resina pura e da mistura física 1:10 fármaco:resina. ....	78
Figura 34: Variação do número de onda para o grupo -NH em função da proporção dos componentes no sistema.....	79
Figura 35: Perfis de dissolução para as amostras 5.0 e 7.5. ....	80
Figura 36: Padrões de difração das dispersões sólidas. Radiação Mo $K\alpha_1 \lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .....	81

Figura 37: Padrão de difração das dispersões sólidas – medidas realizadas com radiação de Cu, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ .	82
Figura 38: Influência da densidade na obtenção do perfil <i>PDF</i> .	84
Figura 39: <i>PDF</i> do CVRP cristalino; no topo foram inseridas as funções peso referente às correlações que mais contribuem para o espalhamento da radiação.	87
Figura 40: Modelo MER para o CVRP considerando todos os átomos (à esquerda); modelo estrutural (MCC) somente com os átomos de carbono nos respectivos sítios atômicos (à direita).	88
Figura 41: Modelos estruturais para as correlações C-H, C-O, C-N e C-Cl (da esquerda para a direita).	88
Figura 42: <i>PDF</i> do CVRP cristalino (em preto) sobreposto aos <i>PDF</i> 's individuais simulados para cada correlação.	90
Figura 43: (a) <i>PDF</i> 's do CVRP cristalino e amorfo e os <i>PDF</i> 's para o MCC completo e somente para a molécula (pares C-C); (b) <i>PDF</i> da molécula (pares C-C) e amostra amorfa (distância em $\text{\AA}$ ).	92
Figura 44: (a) <i>PDF</i> 's do CVRP cristalino e amorfo; (b) variação da coerência estrutural para o CVRP cristalino e amorfo.	94
Figura 45: Perfil <i>PDF</i> da resina pura.	96
Figura 46: <i>PDF</i> 's dos sistemas em proporção, juntamente com os componentes puros (escala arbitrária).	97
Figura 47: <i>PDF</i> 's dos sistemas em proporção e dos componentes puros utilizando escala real.	98
Figura 48: Pico em $3,8 \text{ \AA}$ ; o gráfico inserido representa a relação área integrada X proporção do CVRP na estrutura polimérica.	99
Figura 49: Comparação entre o <i>PDF</i> dos sistemas em proporção, colocados sequencialmente para se avaliar variações nas posições dos picos ( <i>APS</i> ).	100
Figura 50: Comparação entre o <i>PDF</i> dos sistemas em proporção dos dados coletados utilizando equipamento STOE.	101
Figura 51: (a) Combinação linear dos padrões <i>PDF</i> ; (b) diferença entre o padrão da resina e os padrões em combinação linear.	102

Figura 52: (a) Comparação entre os padrões reais e os padrões em combinação linear; (b) mudança na posição dos picos dos padrões reais.....	103
Figura 53: (a) Padrões real e CL da amostra 20.0 (topo) e padrão real deslocado para ajustar com o padrão da CL (base); (b) diferença entre os padrões da resina pura e os sistemas em proporção.....	104
Figura 54: Diferenças entre o <i>PDF</i> da combinação linear da amostra 20.0 e o <i>PDF</i> da amostra 20.0 real (marrom) e amostra 2.5 real (roxo).....	106

**Lista de tabelas**

Tabela 1: Massas utilizadas para a preparação das amostras em proporção...	41
Tabela 2: Primeira distância para cada par atômico da amostra. ....	55
Tabela 3: Proporção em massa considerando o monômero proposto para a formação da poliuretana. ....	65
Tabela 4: Proporção em massa dos elementos presentes na estrutura da poliuretana determinada por análise elementar. ....	65
Tabela 5: Distâncias médias intra e intercadeias poliméricas. ....	68
Tabela 6: Comparação entre distâncias para alguns pares atômicos dos modelos estruturais reportado e refinado. ....	71
Tabela 7: Fração atômica, coeficiente de absorção linear ( $\mu$ ), e densidades ( $\rho_a$ ) teórica e real. ....	83
Tabela 8: Distâncias interatômicas até 3,0 Å no padrão PDF do CVRP cristalino. ....	90

**Lista de abreviaturas e siglas**

MLC = medicamento de liberação controlada

DS = dispersão sólida

DSA = dispersão sólida amorfa

*API = Active Pharmaceutical Ingredient*

PA = princípio ativo

CVRP = cloridrato de Verapamil

DRXP = difração de raios X por policristais

ETRX = espalhamento total de raios X

*PDF = Pair Distribution Function*

*FTIR = espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier*

MEV = microscopia eletrônica de varredura

MER = modelo estrutural referência

MCC = modelo carbono-carbono

CL = combinação linear

*DRIFTS = Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy*

*ATR = Attenuated total reflectance*

## Sumário

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>Capítulo I - Medicamento de liberação controlada e análise estrutural: Introdução teórica .....</b>	<b>22</b>
<b>I-1 – Medicamentos de liberação controlada .....</b>	<b>23</b>
I-1.1 – Sistemas de liberação com polímeros como agente modulador .....	23
I-1.2 – Dispersões sólidas.....	26
I-1.3 – Resina poliuretânica derivada do óleo de mamona .....	28
<b>I-2 - Cloridrato de Verapamil.....</b>	<b>32</b>
<b>I-3 – Análise estrutural de compostos amorfos usando DRXP .....</b>	<b>33</b>
I-3.1 – Determinação da distância média intercadeias poliméricas .....	33
I-3.2 – Método <i>Pair Distribution Function (PDF)</i> .....	34
<b>Capítulo II - Preparação das amostras, equipamentos e programas utilizados .....</b>	<b>39</b>
<b>II-1 – Amostras.....</b>	<b>40</b>
II-1.1 - Cloridrato de Verapamil (CRVP).....	40
II-1.2 - Resina poliuretânica derivado do óleo de mamona .....	40
II-1.3 - Dispersões sólidas.....	41
<b>II-2 – Equipamentos, condições de análises e programas utilizados.....</b>	<b>42</b>
II-2.1 - Espectroscopia na região do Infravermelho com transformada de Fourier ( <i>FTIR</i> ) .....	42
II-2.2 - Microscopia eletrônica de varredura ( <i>MEV-FEG</i> ) .....	42
II-2.3 – DRXP – difratômetro de alta resolução.....	42
II-2.4 – DRXP de alta energia – sincrotron <i>APS</i> .....	43
II-2.5 – Picnometria .....	43
II-2.6 – Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	43



II-2.7 – Análise elementar .....	44
II-2.8 – Teste de dissolução .....	44
II-2.9 – Programas utilizados .....	44
<b>II-3 – Refinamento para o modelo estrutural.....</b>	<b>45</b>
<b>Capítulo III - Tratamento dos dados para obtenção dos padrões <i>PDF</i>.....</b>	<b>47</b>
<b>III-1 – Tratamento dos dados para se obter o padrão PDF .....</b>	<b>48</b>
III-1.1 – Correção para oscilações extras nos padrões PDF .....	57
<b>Capítulo IV - Caracterização estrutural das amostras .....</b>	<b>60</b>
<b>IV-1 – Resina poliuretânica.....</b>	<b>61</b>
<b>IV-2 – Cloridrato de Verapamil .....</b>	<b>69</b>
IV-2.1 – Cristalino .....	69
IV-2.2 – Amorfo.....	71
<b>IV-3 – Dispersões sólidas .....</b>	<b>75</b>
<b>IV-4 – Parâmetros físicos nas energias utilizadas.....</b>	<b>82</b>
<b>Capítulo V - Caracterização estrutural por PDF.....</b>	<b>85</b>
<b>V-1 – Análise do CVRP puro.....</b>	<b>86</b>
<b>V-2 – Análise da resina e das DSA's .....</b>	<b>95</b>
<b>Conclusões .....</b>	<b>107</b>
<b>Referências .....</b>	<b>111</b>
<b>Apêndice I .....</b>	<b>123</b>
<b>Apêndice II .....</b>	<b>127</b>

## INTRODUÇÃO

Medicamentos podem ser administrados ao paciente por meio de diferentes vias, na qual a via oral (por ingestão da droga) é a mais comumente utilizada<sup>1; 2; 3</sup>, e são disponibilizados nas formas farmacêuticas sólidas, semi-sólidas ou líquidas.

Os princípios ativos de medicamentos sólidos comercializados são encontrados, em sua maioria, na forma cristalina por razões de estabilidade físico-química. Variações nesta estrutura cristalina sem alteração da estrutura química ocasiona o fenômeno do polimorfismo<sup>4</sup>, que pode levar a variações de propriedades físicas e químicas entre polimorfos distintos. Também é relevante à indústria farmacêutica a utilização de matérias-primas no estado amorfo, como um meio de aumentar a solubilidade do medicamento. Em muitos casos, a fase amorfa surge no produto final advindo do próprio processo de síntese<sup>5</sup>. Quando comparado à forma cristalina<sup>6</sup>, pode ter um aumento na sua taxa de dissolução e na bioequivalência<sup>7</sup> por possuir maior energia interna. Assim, devido às diferenças físico-químicas entre fases cristalinas e amorfas, é desejável que haja uma efetiva caracterização dessas formas sólidas por questões de controle de qualidade do medicamento.

Algumas alternativas ao tratamento com medicamentos convencionais, nos mais variados sistemas de modulação da liberação do princípio ativo, podem ser encontradas na literatura<sup>8; 9; 10; 11</sup>. Resultam, no caso de sistemas de liberação via oral em partículas micro ou nano-encapsuladas, em mistura física entre o material modulador da liberação e a matéria-prima, ou em dispersões sólidas (DS).

Há muito tempo que DS's vêm sendo utilizadas como sistema para a modulação da taxa de liberação de fármacos no organismo<sup>12; 13; 14</sup>. Um tipo específico utilizado é a dispersão sólida amorfa (DSA), que é a dispersão das moléculas do fármaco nas cadeias poliméricas da matriz, as quais ao longo do tempo são liberadas no organismo<sup>15; 16</sup>. Os polímeros agem estabilizando o fármaco amorfo no estado sólido para que não ocorra a recristalização, e atuam controlando a taxa de difusão das moléculas do princípio ativo para o meio biorrelevante. Dentre os materiais utilizados como modulador da taxa de liberação controlada podem se destacar os polímeros<sup>17</sup>.

A aplicação dos polímeros naturais na indústria farmacêutica pode ser atribuída, entre outros aspectos, por se tratar de materiais advindos de fontes renováveis e

facilmente disponíveis, apresentando aspectos positivos no âmbito econômico e ambiental, além da inovação ao ser utilizado no desenvolvimento de formulações<sup>18</sup>. Na patente depositada por Ferraz e Caetano Jr.<sup>19</sup> é demonstrada que a resina poliuretânica derivada do óleo de mamona pode ser utilizada como agente modulador em medicamentos de liberação controlada.

Devido à complexidade de sistemas de liberação controlada de fármacos, a técnica de difração de raios X por policristais (DRXP) convencional, importante ferramenta para a caracterização e quantificação de polimorfos de fármacos cristalinos<sup>20; 21</sup>, não é suficiente para caracterizar estruturas amorfas que podem surgir em tais sistemas. O padrão de difração se torna muito alargado, e nesses casos não é útil para diferenciar arranjos de empacotamento locais<sup>22</sup>. Assim, a DRXP convencional é geralmente usada na literatura farmacêutica para classificar essas amostras como não cristalinas, e no caso de medicamentos de liberação controlada (MLC's) apresentar, muitas vezes equivocadamente, se o fármaco foi incorporado à matriz (geralmente amorfa)<sup>8; 23</sup>.

Uma possibilidade para caracterizar esses medicamentos, em se tratando de técnica de difração de raios X, está na utilização do espalhamento total de raios X (ETRX) juntamente com o método *Pair Distribution Function (PDF)*. Este método fornece a probabilidade de encontrar um átomo a uma distância  $R$  de algum átomo referência proporcionando informação da estrutura local no espaço real<sup>22; 24; 25</sup>. É possível avaliar a miscibilidade da dispersão sólida fármaco/polímero<sup>17</sup>, de modo que situações em que a dispersão sólida seja imiscível podem estar relacionadas a misturas puramente físicas entre fármaco e polímero, sem que haja a incorporação do primeiro na matriz.

Com base nestas premissas, o objetivo geral deste trabalho é investigar a implementação do método *PDF* no estudo da dispersão sólida amorfa composta pelo cloridrato de Verapamil (CVRP) e pela resina poliuretânica derivada do óleo de mamona, identificando o mecanismo de interação desta resina na sua ação como agente modulador do fármaco.

Os objetivos específicos são:

(i) Realizar a caracterização preliminar dos componentes puros e das dispersões sólidas pelas técnicas de espectroscopia na região do infravermelho com

transformada de Fourier (*FTIR*), Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e DRXP convencional como suporte à aplicação do método *PDF*;

(ii) Determinar os modelos moleculares estruturais de cada componente e identificar o mecanismo de interação entre fármaco e matriz;

(iii) Coletar os padrões de difração utilizando difratômetro de alta resolução (radiação de molibdênio) e radiação sincrotron de alta energia, e definir metodologia para correção das contribuições instrumentais, afim de obter os perfis *PDF* característicos de cada sistema;

(iv) Avaliar a incorporação do fármaco na resina por meio dos padrões *PDF* obtidos, determinando as variações estruturais dos sistemas à medida em que a proporção de fármaco carregado é alterada;

(v) Evidenciar as potencialidades do método *PDF* na caracterização estrutural de sistemas de dispersões sólidas amorfas;

A tese possui alguns termos e nomenclaturas que foram mantidas em inglês para facilitar a leitura, uma vez que remete à maneira com que são utilizadas na literatura científica específica. Todos os termos em inglês foram grafados em itálico.

Esta tese está dividida em cinco capítulos. No Capítulo I foi realizada uma revisão da literatura sobre os compostos dos sistemas estudados (CVRP e resina) e sobre os tipos de sistema de liberação, além de ser apresentada a fundamentação matemática do método *PDF*. Para essa abordagem, foram expostas as principais equações que compõem o método, além de algumas outras para correção do padrão de difração para artefatos não-estruturais.

No Capítulo II é mostrado como foram obtidas as amostras dos componentes puros e das dispersões sólidas. Foi apresentado os equipamentos, programas utilizados e as condições de análise para a aplicação das técnicas analíticas.

No Capítulo III foi apresentada a metodologia para o tratamento dos dados de ETRX para a aplicação do método *PDF*, evidenciando as principais correções usadas para se obter os padrões *PDF* finais.

No Capítulo IV realizou-se a caracterização estrutural inicial das amostras, na qual foi analisado individualmente os compostos que formam os sistemas (resina e CVRP) e as dispersões preparadas em diferentes proporções. A caracterização estrutural inicial foi o suporte para a aplicação da análise por *PDF*, sendo possível avaliar o comportamento estrutural das amostras e as respectivas interações.

Para finalizar, o Capítulo V foi dedicado à aplicação do método *PDF* na análise das amostras, dos componentes puros às dispersões sólidas. Os resultados obtidos por *PDF* foram correlacionados com os obtidos pelas demais técnicas de análise estrutural utilizadas neste trabalho.

# Capítulo I

**Medicamento de liberação controlada e análise estrutural: Introdução teórica**

## **I-1 – Medicamentos de liberação controlada**

O desenvolvimento de novos fármacos, que apresentam propriedades físico-químicas apropriadas é um desafio à pesquisa em ciências farmacêuticas. Quando não adequadas *à priori*, suas propriedades como dissolução e solubilidade podem ser melhoradas utilizando diferentes recursos que facilitam à liberação do princípio ativo no organismo. Diversas tecnologias que possibilitam superar os problemas relacionados com a segurança e eficiência do medicamento afim de maximizar seu potencial terapêutico estão disponíveis à indústria farmacêutica.

Dentre os recursos utilizados para adequação de algumas propriedades físico-químicas estão<sup>26</sup>: compostos formulados em suspensões, que podem variar parâmetros como pH e tamanho de partícula; preparação das matérias-primas na forma de sais e co-cristais; produção de nanosuspensões para a melhoria das taxas de dissolução e biodisponibilidade.

A classificação dos medicamentos na forma sólida pode ser feita em relação à maneira como o princípio ativo é liberado no organismo a partir da forma farmacêutica utilizada, podendo ser de liberação convencional ou controlada<sup>2</sup>. Na convencional o princípio ativo é liberado rapidamente após a ingestão ocorrendo picos da sua concentração na corrente sanguínea. Já medicamentos com liberação controlada (estendida ou retardada) têm a liberação do princípio ativo controlada utilizando determinado material para realizar essa modulação. O termo liberação controlada é aplicado à formas farmacêuticas que liberam o fármaco gradualmente, mantendo a concentração plasmática em níveis terapêuticos em um período retardado ou prolongado de tempo<sup>2</sup>, e o interesse nas pesquisas relacionadas a esses medicamentos se deve a seu valor terapêutico e econômico<sup>1</sup>.

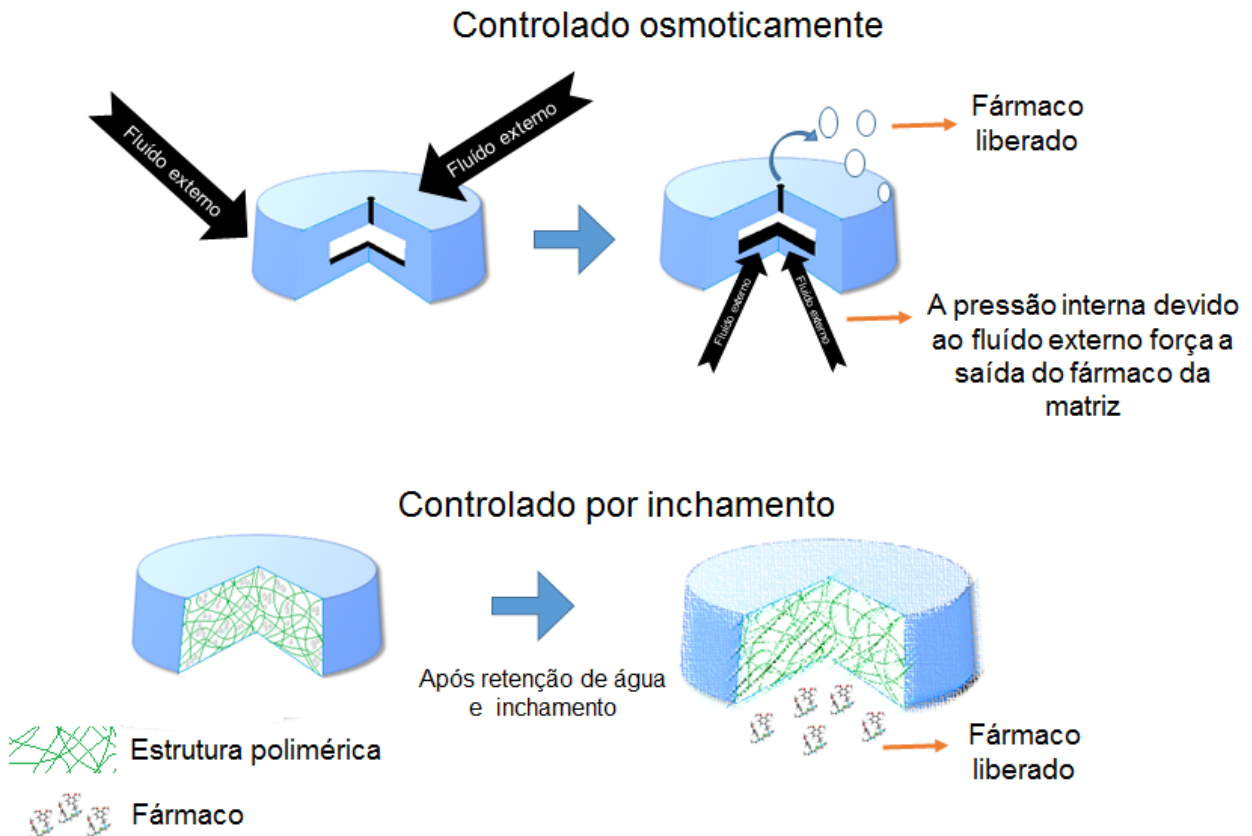
### I-1.1 – Sistemas de liberação com polímeros como agente modulador

Ranade e Hollinger<sup>1</sup> organizaram em algumas categorias os sistemas que utilizam polímeros para aplicação em sistemas de liberação controlada, das quais duas delas são destacadas a seguir:

### Sistema de solvente ativado

Esta categoria é dividida em dois tipos, os controlados osmoticamente e os controlados por inchamento. No primeiro, um fluido externo que contém baixa concentração do fármaco se move através de uma membrana semipermeável em direção ao núcleo, que contém uma alta concentração. Esta membrana possui um pequeno orifício, e devido à diferença de pressão osmótica entre os lados da membrana, ocorre a liberação do fármaco dissolvido. No segundo tipo, o polímero retém uma grande quantidade de água sem dissolver, provocando um inchamento da matriz ocasionando a liberação do fármaco<sup>1; 2</sup>.

Figura 1: Exemplos de sistema de solvente ativado.



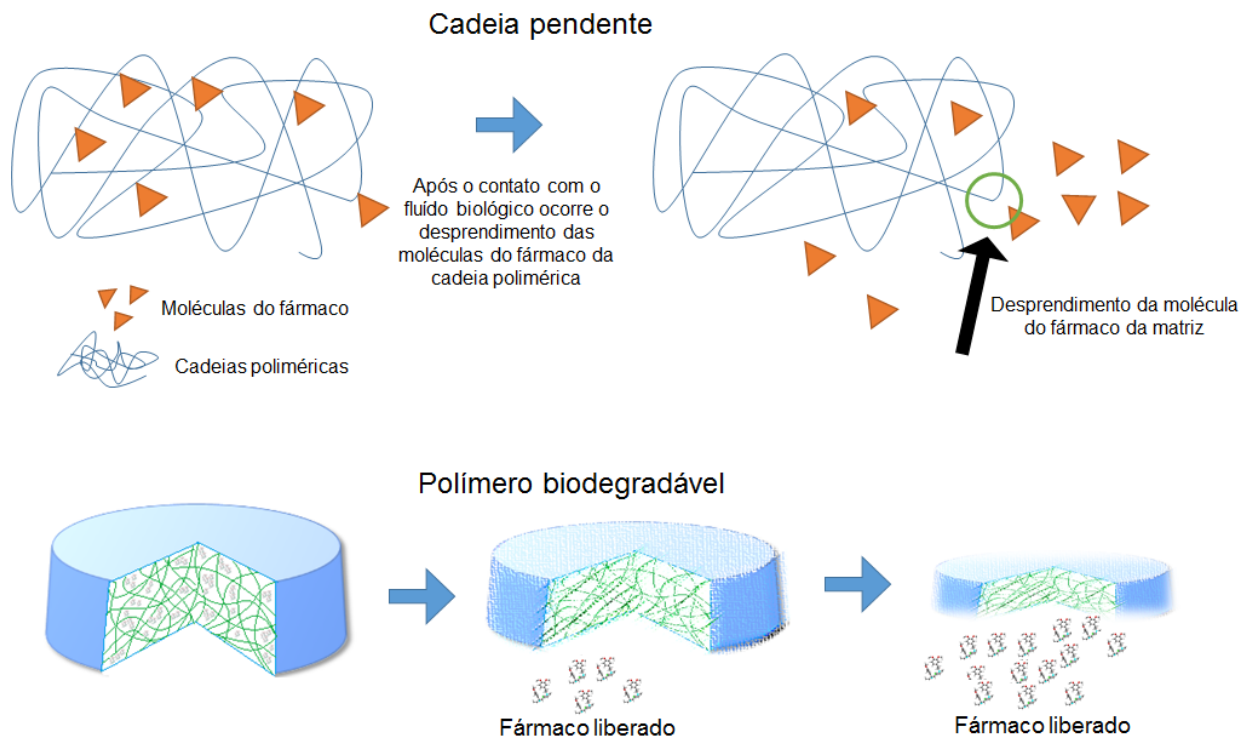
Fonte: Adaptado de Pezzini *et al.*<sup>2</sup>.



### Sistema quimicamente controlado

Esta categoria também se divide em dois tipos, de cadeia pendente e biodegradável. No primeiro, a molécula do fármaco é quimicamente ligada à cadeia principal da estrutura polimérica e na presença de enzimas e fluidos biológicos ocorrem reações químicas que levam a liberação da molécula no organismo. No segundo tipo, a liberação do fármaco está sujeita à decomposição gradual do polímero.

**Figura 2: Exemplos de sistema quimicamente controlado.**



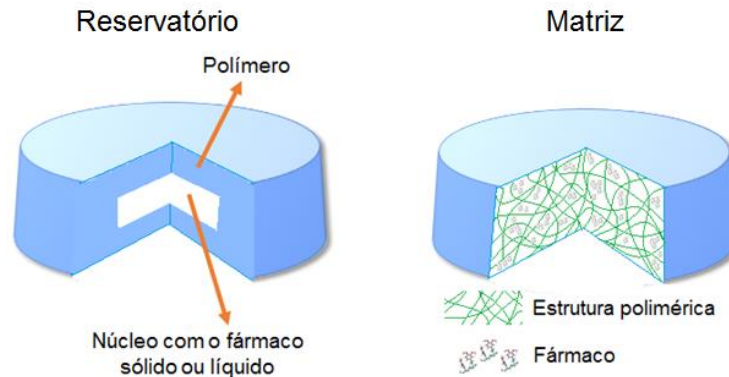
Fonte: Próprio autor.

### Sistema de difusão controlada

Estão inseridos nesta categoria dois tipos de sistemas que são: no tipo reservatório existe um núcleo (líquido ou pó) que difunde através de uma matriz polimérica não biodegradável. No tipo matriz, o fármaco é disperso na matriz polimérica e é liberado em

uma taxa uniforme à medida que as moléculas do fármaco se desprendem da estrutura polimérica ocorrendo um processo de difusão do fármaco pela matriz.

**Figura 3: Exemplos de sistema de difusão controlada.**



Fonte: Próprio autor.

Ressalta-se que na categoria sistema de difusão controlada do tipo matricial, principal foco deste trabalho, existe uma grande variedade de formas farmacêuticas que podem ser usadas para a liberação. Entre elas podem ser destacadas as dispersões sólidas que têm sido utilizadas principalmente para melhorar a taxa de dissolução de fármacos que possuem baixa solubilidade<sup>13</sup>. Os polímeros utilizados para a produção de dispersões sólidas podem ser tanto biodegradáveis quanto não-biodegradáveis.

### I-1.2 – Dispersões sólidas

No organismo, uma vez que o limite de solubilidade é alcançado, não ocorrerá mais dissolução do fármaco até que o princípio ativo dissolvido seja absorvido. Para moléculas com reduzida solubilidade, este processo pode se tornar um problema, uma vez que o fármaco dissolvido pode precipitar influenciando o processo de absorção pelo organismo<sup>26</sup>. A utilização da forma amorfa do fármaco contribui para o aumento da solubilidade do mesmo. No entanto, esta forma é metaestável, podendo se recrystalizar ao longo do tempo. Com isto, polímeros são adicionados no processo de obtenção do medicamento para que ocorra a estabilização da forma amorfa, para controlar a nucleação ou para modificar o hábito cristalino do fármaco recrystalizado<sup>27</sup>. Moléculas que

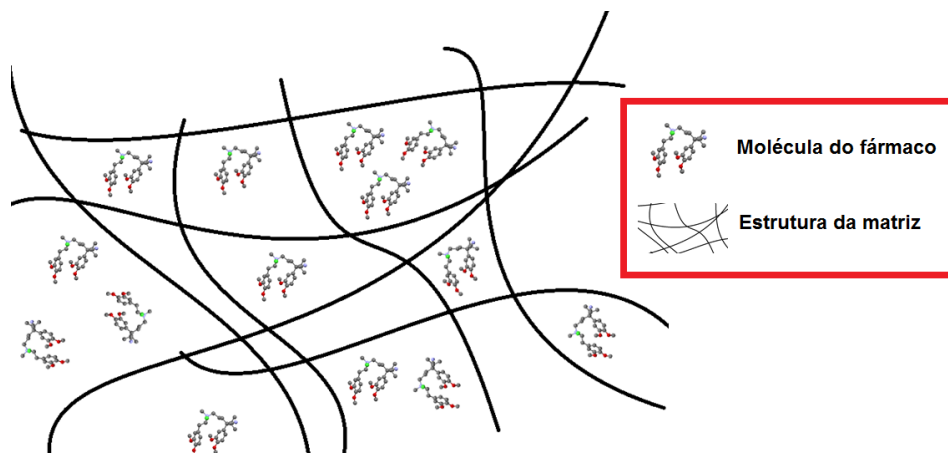
possuem alta solubilidade também podem ser utilizadas em sistemas de DS's com matrizes poliméricas para que a taxa de dissolução seja controlada. Nestes casos, a matriz também promove a estabilização do fármaco amorfo e controla sua liberação no organismo por meio de processos de difusão.

O termo dispersão sólida relaciona-se à dispersão de princípios ativos (fármacos) em matrizes no estado sólido, excetuando-se misturas puramente mecânicas entre os pós do fármaco e da matriz<sup>12</sup>. Algumas metodologias têm sido propostas para a preparação de dispersões sólidas, como os métodos de fusão e de evaporação de solvente<sup>12; 14</sup>.

Podem ser destacados alguns sistemas que representam a dispersão do princípio ativo nos carreadores como as misturas eutéticas<sup>12; 13</sup>, soluções sólidas (contínua, descontínua, substitucional e intersticial)<sup>13; 28</sup> e as dispersões sólidas amorfas (DSA)<sup>12; 13</sup>.

Nas DSA's o princípio ativo cristalino é convertido na forma amorfa e estabilizado em uma matriz (geralmente polimérica), de modo que as moléculas do soluto são dispersas molecularmente dentro da estrutura amorfa do solvente. Pode-se formar uma dispersão sólida miscível ou uma dispersão sólida imiscível, de modo que a miscibilidade vai depender da saturação da solubilidade do fármaco na resina (polímero). Na Figura 4 está representado o esquema de uma dispersão sólida amorfa.

**Figura 4: Esquema da estrutura de dispersão sólida amorfa.**



Fonte: Adaptado de Leuner e Dressman<sup>13</sup>.

Manter o medicamento na forma de DSA's exige manter o controle da forma amorfa para que não ocorra qualquer recristalização do fármaco. A inibição da nucleação, que ocasiona a recristalização do fármaco amorfo quando inserido em matriz polimérica, é o resultado de interações intermoleculares do sistema como por exemplo, ligações de hidrogênio<sup>27</sup>. Para que a nucleação ocorra em DSA's é necessário que as ligações de hidrogênio existentes entre resina e fármaco sejam quebradas de modo que as moléculas possam difundir-se dentro da matriz.

Uma matriz que inibe efetivamente o processo de nucleação deve ter grande interação com o fármaco disperso, evitando que o mesmo retome a periodicidade estrutural a partir da nucleação<sup>29</sup>. No modelo de nucleação<sup>26; 30</sup> é sugerido que um *cluster* desordenado de moléculas é formado, seguido pela reorganização deste em uma estrutura ordenada a longo alcance. Assim, pode ser assumido que em um sistema de liberação fármaco/resina com os compostos possuindo razoável interação, o polímero pode afetar a nucleação pela dificuldade que causa na reorganização do *cluster* das moléculas do fármaco em uma estrutura ordenada.

Alguns polímeros são comumente utilizados para aplicação em liberação de fármacos, como a hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, polivinilpirrolidona e polietilenoglicol<sup>15; 16; 27; 31</sup>. Outra possibilidade é a utilização de polímero derivado do óleo da mamona<sup>19</sup>.

### I-1.3 – Resina poliuretânica derivada do óleo de mamona

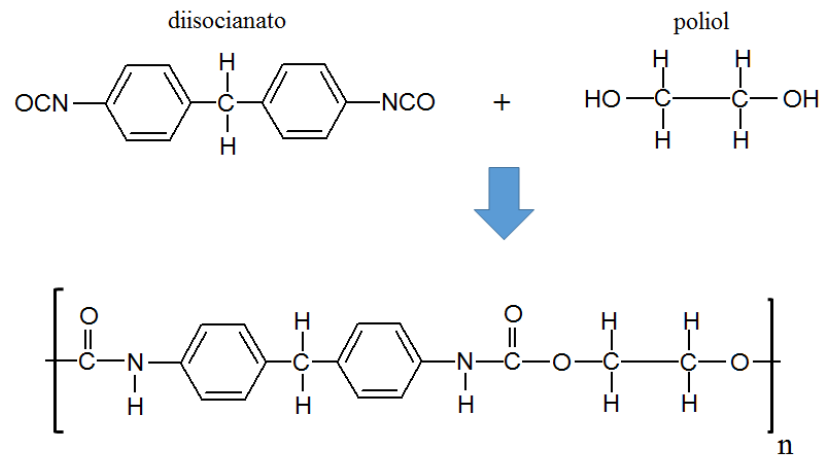
Materiais produzidos por meio de fontes renováveis, em especial os polímeros, apresentam um alto potencial para substituir outros à base de petróleo, superando-os no que diz respeito ao custo de produção e performance, e principalmente, no impacto ambiental causado<sup>32</sup>. Como fonte renovável, os óleos vegetais representam uma expressiva possibilidade para a obtenção de novos materiais de grande eficiência, tanto em propriedades físicas quanto químicas<sup>32; 33; 34; 35</sup>. Estes óleos possuem em sua composição elevada quantidade de triglicerídeos de alta funcionalidade química devido aos sítios reativos presentes em suas estruturas, como hidroxilas, ácidos carboxílicos e duplas ligações. Podem ser extraídos de plantas como canola, soja, algodão, oliva,

girassol e mamona (*Ricinus communis L.*), e quando manufaturadas podem produzir resinas como poliésteres, poliamidas, poliesteramidas e poliuretanas<sup>32</sup>.

As resinas poliuretânicas são materiais poliméricos com amplas possibilidades de aplicações, como agentes para ligação adesiva<sup>36</sup>, filmes para recobrimento de superfícies<sup>37</sup>, produção de biomateriais para tratamentos clínicos<sup>38</sup>, aplicação em medicamentos de liberação controlada<sup>39; 40</sup>, entre outras aplicações. Pode-se obter uma poliuretana pela reação de um isocianato (di ou poli) e um polioliol (éster contendo uma ou mais hidroxilas), por exemplo<sup>33</sup>. Frequentemente o composto 4,4' - diisocianato de difenilmetano (MDI) é utilizado na síntese de poliuretanas, por conter o grupo isocianato.

O óleo de mamona ou óleo de rícino é composto por aproximadamente 90% do triglicerídeo do ácido ricinoléico, que contém uma hidroxila no 12<sup>o</sup> carbono e uma dupla ligação entre o 9<sup>o</sup> e o 10<sup>o</sup> carbono<sup>41</sup>. A molécula do triglicerídeo do ácido ricinoléico possui uma versatilidade química muito elevada, devido à formação de grupos orgânicos (hidroxilas e carboxilas) e de duplas ligações, o que proporciona diferentes possibilidades na síntese de materiais e compostos derivados<sup>41</sup>. A partir do óleo da mamona é possível obter polioliol para futura obtenção de poliuretanas, por exemplo, pela transesterificação do triglicerídeo<sup>41</sup> ou pela própria utilização do triglicerídeo que, por si só, é um polioliol, por possuir hidroxilas na estrutura<sup>42</sup>. As poliuretanas podem ter estrutura flexível, exibindo longas cadeias lineares flexíveis constituídas pelos polióis, unidos pelos segmentos rígidos que possuem anéis aromáticos. Uma representação da reação entre o diisocianato e o polioliol e a estrutura da resina poliuretânica é mostrada na Figura 5.

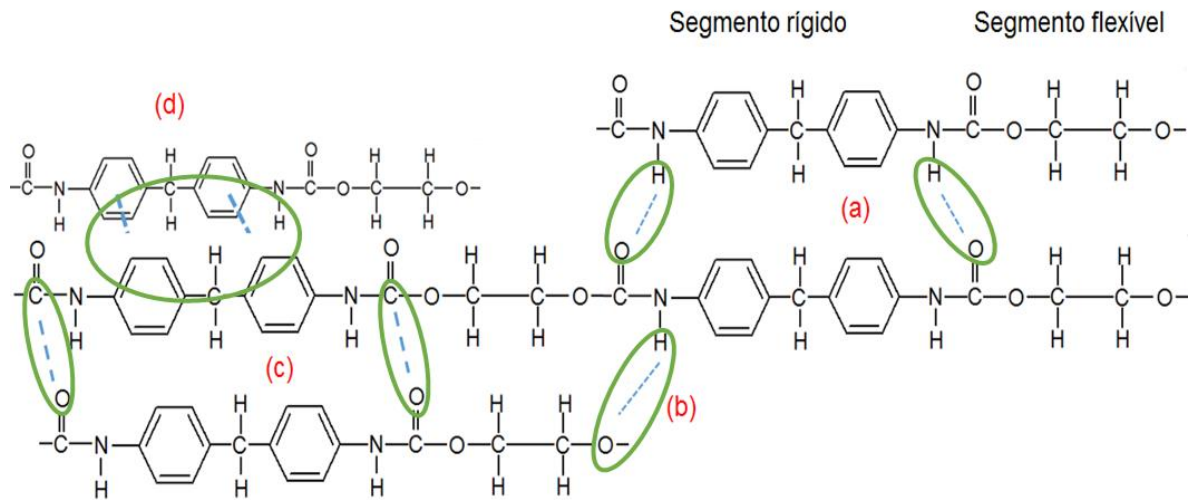
**Figura 5: Esquema de formação da poliuretana.**



Fonte: Próprio autor.

As cadeias poliméricas podem se manter ligadas por ligações de hidrogênio que são formadas entre grupos doadores de prótons (N-H) e grupos receptores de prótons, como as carbonilas e os ésteres. Existem algumas possibilidades de interações entre as cadeias poliméricas da poliuretana com segmentos rígidos compostos pela estrutura do MDI<sup>43</sup>. Pode ocorrer ligação de hidrogênio entre segmentos rígidos por meio do grupo carbonila e NH (Figura 6, situação a). O grupo NH também pode formar ligações de hidrogênio entre segmentos rígidos e flexíveis, como mostrado na Figura 6, situação b. Outra possibilidade é a interação dipolo-dipolo entre as carbonilas da estrutura (Figura 6, situação c) e dipolo-dipolo induzido entre os anéis aromáticos (Figura 6, situação d).

**Figura 6: Tipos de interações possíveis entre cadeias poliméricas.**



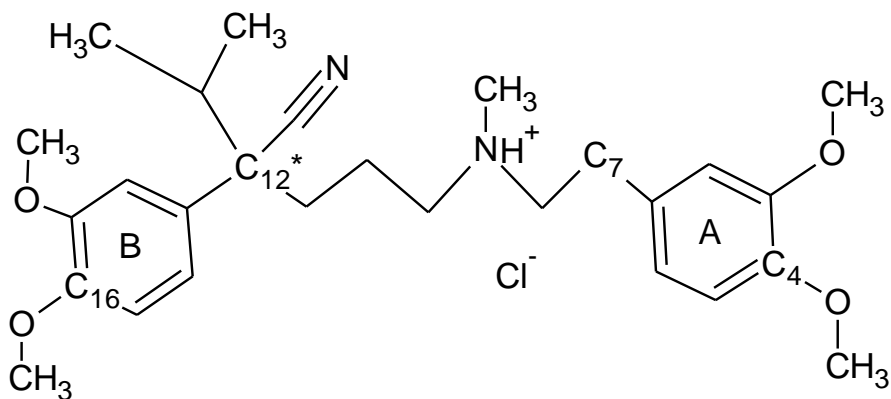
Fonte: Adaptado de Zhang *et al.*<sup>43</sup>.

A influência das ligações de hidrogênio pode ser verificada usando espectroscopia na região do infravermelho<sup>44; 45; 46</sup>. O trabalho teórico de Zhang *et al.*<sup>43</sup> sobre resinas à base de MDI mostrou que para avaliar as interações em decorrência das ligações de hidrogênio, é necessário considerar as regiões referentes aos estiramentos N-H, entre 3150 a 3600  $\text{cm}^{-1}$ , carbonila (-C=O) entre 1600 a 1800  $\text{cm}^{-1}$  e éster (C-O-C) entre 1000 e 1300  $\text{cm}^{-1}$ . O estiramento relacionado com ligação de hidrogênio formada entre os grupos N-H e carbonila aparece em cerca de 3380  $\text{cm}^{-1}$  e entre os grupos N-H e éster aparece em cerca de 3390  $\text{cm}^{-1}$ . Os valores para o estiramento do grupo N-H livre, sem contribuição de ligações de hidrogênio ocorre em cerca de 3480  $\text{cm}^{-1}$ . A banda em cerca de 1718  $\text{cm}^{-1}$  refere-se ao grupo carbonila com a influência de ligações de hidrogênio, enquanto a banda em cerca de 1755  $\text{cm}^{-1}$  é atribuída ao grupo funcional carbonila livre, sem a influência de ligações de hidrogênio. A banda em cerca de 1055  $\text{cm}^{-1}$  refere-se ao grupo éster devido à ligação de hidrogênio e em cerca de 1065  $\text{cm}^{-1}$ , a este grupo funcional livre de influência de ligação de hidrogênio. Dessa forma, ligações de hidrogênio, quando presentes, deslocam as bandas de absorção de grupos funcionais para menores valores do número de onda.

## I-2 - Cloridrato de Verapamil

O Cloridrato de Verapamil (CVRP), fórmula molecular  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ , Cloridrato de  $\alpha$ -[3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]propil]-3,4-dimetoxi- $\alpha$ -(1-metiletil)-benzenoacetonitrila (1:1), é um antagonista dos canais de cálcio pertencente ao grupo das fenilalquilaminas, usado no tratamento da hipertensão, taquicardia supraventricular, angina do peito e infecção miocárdial<sup>47; 48; 49</sup>. O CVRP é descrito como um pó branco, cristalino, sem odor; é livremente solúvel em metanol, ácido acético e clorofórmio, solúvel em etanol e em anidrido acético, moderada solubilidade em água e praticamente insolúvel em éter dietílico<sup>50; 51</sup> e não possui polimorfos reportados na literatura<sup>48</sup>. Ele está inserido na Classe I (alta permeabilidade e alta solubilidade) do “Biopharmaceutics Classification System (BCS)”, com solubilidade de 83 mg/ml em um pH de 6,35 e biodisponibilidade entre 10-20% com pico da concentração plasmática sendo alcançado após 1-2h a partir da administração do medicamento<sup>48; 52; 53</sup>. Por causa da necessidade de uma alta frequência de administração do medicamento (até três vezes ao dia) e a rápida absorção pelo organismo, o CVRP pode ser considerado para a elaboração de MLC, como princípio ativo<sup>54</sup>. A Figura 7 representa a molécula do CVRP.

Figura 7: Fórmula estrutural plana do CVRP.



Fonte: Próprio autor.



O CVRP possui estrutura cristalina com simetria triclinica (grupo espacial  $P\bar{1}$ ) reportada por Carpy *et al.*<sup>55</sup> e disponibilizada no banco de dados de estruturas cristalinas *Cambridge Structural Database (CSD)*<sup>56</sup> com o código CURHOM. Este fármaco apresenta ponto de fusão entre 140°C e 144°C<sup>51; 57</sup>, dependendo da taxa de aquecimento utilizada.

O CVRP possui uma molécula complexa e flexível, com dois anéis aromáticos (A e B) e um nitrogênio protonado (NH<sup>+</sup>). Como reportado por Carpy *et al.*<sup>55</sup>, a distância entre NH<sup>+</sup> e o centro do anel A é de 5,18(1) Å, e entre NH<sup>+</sup> e o centro do anel B é de 5,09(1) Å, sendo o ângulo entre os referidos anéis de 69°. As distâncias para a ligação de hidrogênio que auxiliam na coesão cristalina equivalem a N-H = 0,98(7) Å, N-Cl = 3,031(7) Å e o ângulo entre as espécies atômicas N-H-Cl = 166(6)°. Assinalado em C<sub>12</sub> (asterisco) na Figura 7 está o centro quiral da molécula.

### I-3 – Análise estrutural de compostos amorfos usando DRXP

A análise de compostos amorfos ou nanocristalinos utilizando DRXP é complexa devido ao reduzido ordenamento tridimensional da estrutura atômica. A seguir, são apresentados desde um método mais simples (I-3.1) usualmente utilizado em análises de polímeros, até o mais robusto (I-3.2) para a caracterização de resina poliuretânica, de fármacos e de dispersões sólidas utilizando a DRXP (convencional e o ETRX).

#### I-3.1 – Determinação da distância média intercadeias poliméricas

Polímeros amorfos apresentam halos nos perfis de difração que podem corresponder às correlações estruturais intra ( $K > 2,5 \text{ \AA}^{-1}$ ) e intercadeias ( $K < 2,5 \text{ \AA}^{-1}$ ) poliméricas<sup>58</sup>. Para o cálculo da distância média intercadeias  $\langle R_{\text{int}} \rangle$  para polímeros orientados aleatoriamente pode ser utilizada uma aproximação dada por<sup>59; 60</sup>:

$$\langle R_{\text{int}} \rangle = \frac{5}{4} \times \frac{\lambda}{2 \sin \theta} = \frac{5\pi}{2K} \quad (\text{E-1}),$$

onde  $\theta$  representa a posição do máximo valor para o halo considerado.  $K$  é o momento de transferência de energia da radiação utilizado ( $K = 4\pi\sin\theta/\lambda$ ), que está relacionado com o ângulo de Bragg,  $\theta$ , e o comprimento de onda da radiação utilizada,  $\lambda$ . A largura a meia altura (L-MA) do halo pode expressar a distribuição de distâncias de  $\langle R_{\text{int}} \rangle$ , de modo que a diferença entre o valor de  $R_{\text{int}}$  calculado nos dois pontos em L-MA equivale a esta distribuição<sup>60</sup>.

### I-3.2 – Método *Pair Distribution Function (PDF)*

Em geral, o estudo estrutural de materiais por difração de raios X é baseado na análise das intensidades de Bragg, o que fornece a informação da estrutura global média, expressa por informações sobre parâmetros de rede, coordenadas de sítios atômicos e a ocupação dos átomos nestes sítios. As informações sobre desvios da estrutura média manifestada pelo espalhamento difuso pode ser também levada em consideração na análise estrutural por meio de dados de espalhamento total, que inclui tanto informações das intensidades de Bragg como da estrutura local<sup>61</sup>. Em medidas de pó, o espalhamento difuso forma um *background* contínuo que é geralmente descartado em análises cristalográficas.

No entanto, o espalhamento difuso fornece informação importante relacionada com desvios locais da estrutura média. Para se extrair informações do espalhamento total é utilizado o método *Pair Distribution Function (PDF)*, que fornece informações do espaço real através da transformada de Fourier dos dados da difração. O *PDF* fornece a probabilidade de encontrar dois átomos separados por uma distância  $R$ , e pode ser considerado como uma distribuição ponderada de comprimentos de ligações<sup>25; 61; 62</sup>. No entanto, a aplicação do método é limitada pelo valor de  $K_{\text{máx}}$ <sup>24; 25; 63</sup>, e a própria quantidade de distribuições de distâncias que a estrutura pode fornecer.

O método *PDF* há muito tempo tem sido utilizado na análise de materiais inorgânicos, e vem ganhando grande relevância também na análise de materiais orgânicos, em especial fármacos amorfos ou nanocristalinos. A resolução espacial da técnica é limitada pelo máximo valor possível de  $K$  ( $K_{\text{máx}}$ ) obtido no experimento. Segundo trabalho de Dykhne *et al.*<sup>64</sup>, a utilização de radiação de cobre, molibdênio ou prata pode

fornecer no máximo resolução média nas medidas de *PDF* para fármacos amorfos. O mais indicado é a utilização de radiação síncrotron por ser possível obter um elevado valor de *K*, e principalmente uma reduzida contribuição não-estrutural, baixo ruído e baixo alargamento instrumental. Mesmo com a baixa resolução espacial obtida principalmente quando utilizada radiação de cobre, trabalhos tem sido reportados na literatura utilizando tal radiação<sup>65; 66; 67</sup>.

Newman *et al.*<sup>17</sup> reportou o uso do método *PDF* na avaliação da miscibilidade entre polímeros e fármacos na formulação de dispersões sólidas amorfas utilizando radiação de cobre, apresentando resultados significativos. Quando um sistema é simplesmente uma mistura física entre fármaco e matriz, o padrão *PDF* da amostra da dispersão medida pode ser descrito como a combinação linear dos *PDF*'s dos componentes individuais. Se ocorre a formação de uma dispersão sólida amorfa miscível entre fármaco e resina o padrão da dispersão é característico da amostra sem referência aos padrões dos componentes individuais. Nollenberg *et al.*<sup>68</sup> desenvolveu um outro trabalho em que se utilizou um difratômetro de alta resolução Stoe STADI-P, também com radiação de cobre, para obter os padrões *PDF* de sistemas de dispersões sólidas amorfas produzidas pelo método de extrusão. Avaliou-se a influência da estrutura local no processo de liberação controlada das amostras compostas pelo fármaco felodipina e a matriz EUDRAGIT®.

Para a obtenção de padrões com a menor contribuição instrumental possível, são necessárias a aplicação de diversas correções ao padrão de difração medido, como apresentado a seguir.

### I-3.2.1 – Correções para absorção e polarização

A intensidade corrigida ( $I_c$ ) para efeitos de absorção e polarização considerando a geometria de transmissão pode ser calculada por<sup>69; 70</sup>:

$$I_c(2\theta) = [P(2\theta) \times A_{a,ap}(2\theta)]^{-1} \times \{I_{pa}(2\theta) - \left[ \frac{A_{p,ap}(2\theta)}{A_{p,p}(2\theta)} \right] \times I_p(2\theta)\} \quad (E-2)$$

em que o fator de polarização pode ser corrigido utilizando a equação:

$$P(2\theta) = \frac{(1+|\cos 2\alpha|\cos^2 2\theta)}{(1+|\cos 2\alpha|)} \quad (\text{E-3})$$

sendo  $\alpha = \sin^{-1}\left(\frac{\lambda}{d}\right)$ , com  $d$  igual a distância interplanar do cristal do monocromador utilizado. Os demais termos da equação E-2 são dados por:

$$\frac{A_{p,ap}(2\theta)}{A_{p,p}(2\theta)} = \exp\left(\frac{-\mu_a t_a}{\cos\theta}\right) \quad (\text{E-4})$$

$$A_{a,ap}(2\theta) = \left(\frac{t_a}{\cos\theta}\right) \exp\left[-\frac{(\mu_p t_p + \mu_a t_a)}{\cos\theta}\right] \quad (\text{E-5})$$

Os valores  $t_a$ ,  $t_p$ ,  $\mu_a$ ,  $\mu_p$  são a espessura e o coeficiente linear de absorção da amostra e do porta-amostra; os subscritos “x, xy” correspondem ao espalhamento no meio x com absorção no meio x e y.

### I-3.2.2 – Formalismo matemático do método *PDF*

A função de estrutura total  $S(K)$  é obtida por meio da equação<sup>71; 72</sup>:

$$S(K) = \frac{I_a(K) - [\langle f^2 \rangle - \langle f \rangle^2]}{\langle f \rangle^2} \quad (\text{E-6})$$

$I_a$  é a intensidade espalhada normalizada para unidades de elétrons, considerando a intensidade corrigida  $I_c$ , e pode ser calculada usando a equação a seguir:

$$I_a = (\beta * I_c) - I_{cpt} \quad (\text{E-7})$$

em que  $\beta$  é a constante de normalização determinada usando o método Krogh-Moe-Norman<sup>73; 74</sup>, e  $I_{\text{opt}}$  é a contribuição para o espalhamento inelástico (Compton). Na equação (E-6),  $f(K)$  é o fator de espalhamento atômico na radiação utilizada<sup>75; 76</sup>, em que “< >” representa o valor médio para as espécies atômicas na amostra, calculado como em E-8 e E-9, a seguir.

$$\langle f^2(K) \rangle = \sum_{i=1}^2 c_i f_i^2(K) \quad (\text{E-8})$$

$$\langle f(K) \rangle^2 = \left[ \sum_{i=1}^2 c_i f_i(K) \right]^2 \quad (\text{E-9})$$

$c_i$  é a fração atômica dos átomos na molécula.

$S(K)$  também pode ser obtida pelo somatório das funções de estrutura individuais ponderadas para cada par atômico dada por:

$$S(K) = \sum_{i,j=1}^2 W_{ij}(K) S_{ij}(K) \quad (\text{E-10})$$

em que  $W_{ij}(K)$  é a função peso que fornece a proporção de espalhamento da radiação para cada correlação e é representada pela equação:

$$W_{ij}(K) = \frac{c_i c_j f_i(K) f_j(K)}{\langle f(K) \rangle^2} \quad (\text{E-11})$$

A intensidade  $I_a$  deve seguir o perfil de decaimento do fator de espalhamento atômico quadrático médio  $\langle f^2 \rangle$  das espécies atômicas da amostra, de modo que variações do decaimento de  $I_a$  em relação a  $\langle f^2 \rangle$  podem estar relacionadas a fatores não-estruturais.

Fazendo a transformada de Fourier da função de estrutura total é obtida a função *PDF* reduzida total dada por:

$$\gamma(R) = \left(\frac{2}{\pi}\right) \int_0^{K_{\max}} K[S(K) - 1] \sin(KR) dK \quad (\text{E-12})$$

que está relacionada com a função de distribuição total  $G(R)$  por<sup>72</sup>:

$$\gamma(R) = 4\pi\rho_0 R[G(R) - 1] \quad (\text{E-13})$$

sendo  $\rho_0$  a densidade média de átomos da amostra.

O valor limitado de  $K$  ( $K_{\max}$ ) em (E-12) induz o surgimento de ondulações no padrão, que são corrigidas utilizando a função de Lorch<sup>77</sup>.

### I-3.2.3 - Contribuição instrumental corrigida pela reta $\gamma(R) = 4\pi\rho_0 R$ <sup>59; 78</sup>

No *PDF* final as regiões de baixos valores de  $R$  possuem uma grande influência das contribuições instrumentais, e a correção pode ser feita substituindo esta região afetada pela reta  $\gamma(R) = 4\pi\rho_0 R$ , uma vez que a densidade real seja conhecida.

$\rho_0$ , que representa a densidade média de átomos na amostra pode ser calculado a partir da densidade real do material, por meio da equação:

$$\rho_0 = \frac{N\rho_a}{A \times 10^{24}} \quad (\text{E-14})$$

sendo  $N$  o número de Avogadro,  $\rho_a$  a densidade da amostra e  $A$  a massa atômica.

Feito isso, realiza-se a transformada de Fourier inversa para se obter a  $S(K)$  mais adequada.

# Capítulo II

**Preparação das amostras, equipamentos e programas utilizados**

Neste capítulo é descrito as metodologias para a preparação das amostras utilizadas neste trabalho, além de ser apresentados os equipamentos e programas que foram usados para o desenvolvimento da pesquisa, sendo explicitados os objetivos com a utilização de cada técnica e método.

## **II-1 – Amostras**

### II-1.1 - Cloridrato de Verapamil (CRVP)

#### II-1.1.1 – Cristalino

A amostra, um pó branco, cristalino, sem odor, solúvel em etanol, foi fornecida por uma indústria farmacêutica brasileira, em parceria com a Faculdade de Ciências Farmacêuticas, departamento de farmácia da Universidade de São Paulo.

#### II-1.1.2 – Amorfo

Uma quantidade de 0,5g de CVRP cristalino foi solubilizada em 30 ml de etanol. A solução etanólica foi aquecida por 1h a 80 °C até a total evaporação do solvente, e a massa resultante foi pulverizada em almofariz de ágata.

### II-1.2 - Resina poliuretânica derivado do óleo de mamona

A resina utilizada é comercializada pela Proquinor (Produtos Químicos do Nordeste), empresa do grupo Rícino Química S/A. A empresa forneceu dois frascos de líquidos viscosos para a obtenção da resina, denominados **CompA** e **CompB**.

O **CompA** é composto por polióis obtidos a partir do óleo da mamona, e o **CompB** é um 4,4' - diisocianato de difenilmetano modificado (MDI), pré-polimerizado com polioliol com teor de NCO de  $23,0 \pm 1,0\%$ , segundo boletim técnico do produto fornecido pela empresa. Para a preparação da resina pura pesou-se o **CompA** em um frasco de vidro e misturou-o em 15 ml de etanol a 70 °C. Na sequência a solução foi submetida a rotoevaporação a 40 °C, rotação de 50 rpm e pressão de 180 mbar, sendo 11 ml de etanol



recuperados. Por fim, reagiu-se a solução resultante com o **CompB** na proporção de 1:1. Após 25 dias a formulação foi pulverizada e tamisada em peneira com abertura de 500 $\mu$ m.

### II-1.3 - Dispersões sólidas

Para a preparação de cada amostra em proporção pesou-se o fármaco na respectiva proporção apresentada na Tabela 1 e, em seguida, o mesmo foi solubilizado em 15 ml de etanol a 70 °C. Na sequência pesou-se o **CompA** e **CompB** em recipientes separados. A solução etanólica foi vertida no **CompA**, ambos a 70 °C, e homogeneizou-se essa mistura por 5 min. Logo após, a solução foi transferida para um balão de fundo redondo e submetida a rotoevaporação a 40 °C, rotação de 50 rpm e pressão de 180 mbar, sendo 11 ml de etanol recuperados. Por fim, transferiu-se o conteúdo do balão volumétrico para uma forma de silicone e, em seguida, verteu-se o **CompB** (70 °C) misturando-o com a solução anterior. Após 25 dias as formulações foram pulverizadas e tamisadas utilizando uma peneira com abertura de 500  $\mu$ m. A massa dos componentes para as amostras utilizadas neste trabalho é apresentada na tabela a seguir.

**Tabela 1: Massas utilizadas para a preparação das amostras em proporção.**

	Nomes das amostras					
	2.5	5.0	7.5	10.0	15.0	20.0
Componentes	Massa de cada componente (g)					
CVRP	0,51	1,02	1,50	2,00	2,50	3,01
CompA	9,78	9,52	9,28	9,00	7,08	6,06
CompB	9,78	9,52	9,27	9,00	7,08	6,08
%em massa real (CVRP)	2,52	5,07	7,50	10,02	15,02	19,87
%em massa real da resina	97,48	94,93	92,5	89,98	84,98	80,13

Fonte: Próprio autor.

## **II-2 – Equipamentos, condições de análises e programas utilizados**

### II-2.1 - Espectroscopia na região do Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros *FTIR* das amostras foram coletados utilizando espectrômetro de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier *Vertex 70 mid-FTIR* acoplado com acessórios para medidas em transmitância/absorbância (*DRIFTS* e *ATR*). Foram coletados 128 padrões por medida no intervalo de varredura de 450-4000  $\text{cm}^{-1}$  com resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ . Essa técnica foi utilizada para identificar os principais grupos funcionais presentes nas estruturas dos componentes individuais para diferenciá-los quando em interação nas DSA's.

### II-2.2 - Microscopia eletrônica de varredura (MEV-FEG)

Foi utilizado microscópio *JEOL* modelo *JSM 7500 – F*, com canhão por emissão de campo (*FEG*). Para a preparação das amostras, o pó da resina foi disperso em fita dupla face de carbono, sendo a fita colada em suporte metálico (*stub*). Logo após, foi realizado o recobrimento dessa amostra com ouro utilizando um tempo de 5s para o procedimento. A técnica foi utilizada para avaliar a estrutura polimérica da matriz poliuretânica.

### II-2.3 – DRXP – difratômetro de alta resolução

Os dados foram coletados utilizando difratômetro *Stoe STADI-P*, operando em modo de transmissão, usando radiação  $\text{MoK}\alpha_1$  ( $\lambda = 0,7093\text{\AA}$ ) com monocromador curvo de  $\text{Ge}(111)$  ( $d = 3,27\text{\AA}$ ) no feixe primário, com fenda circular de espalhamento de 0,3mm. Foi utilizado detector linear *Dectris Mythen 1K*. As amostras foram colocadas entre duas folhas de acetato-celulose com 0,014mm de espessura e densidade de 1,3  $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$  e a coleta de dados foi feita com o porta-amostra girando. As medidas foram realizadas no intervalo angular de  $1,5^\circ$  a  $120,0^\circ$  ( $2\theta$ ), com passo de  $0,015^\circ$ , com  $K_{\text{máx}} = 15,23 \text{\AA}^{-1}$ .

Técnica utilizada para a caracterização das amostras utilizando a difração de raios X convencional, o espalhamento total de raios X e o método *PDF*.

#### II-2.4 – DRXP de alta energia – sincrotron APS

Os experimentos foram realizados na linha 11-ID-B dedicada à aplicação do método *PDF*, no síncrotron *Advanced Photon Source (APS)*, localizado em *Illinois*, EUA. A energia utilizada para as medidas foi de 58,65 keV ( $\lambda = 0,2114 \text{ \AA}$ ) com monocromador de Si(311). Foi utilizado para a coleta dos dados um detector de área Perkin Elmer com 2300 X 2300 pixels. As amostras foram acondicionadas em capilar de 1 mm de diâmetro. Os dados foram coletados no espaço K, com passo de  $\Delta K = 0,01 \text{ \AA}^{-1}$ , com  $K_{\text{máx}} = 23,72 \text{ \AA}^{-1}$ . Técnica utilizada para a aplicação da análise por espalhamento total de raios X e método *PDF*.

#### II-2.5 – Picnometria

Foram realizadas medidas das densidades reais das amostras utilizando picnômetro Micrometrics AccuPyc 1330 com fluxo de hélio para as análises, à temperatura ambiente. A determinação da densidade das amostras foi necessária para a modelagem mais precisa pelo método *PDF*, pela utilização na equação E-14.

#### II-2.6 – Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Utilizou-se espectrômetro Bruker Avance III HD 600 equipado com sonda criogênica de 5mm, e três canais para medição ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$ ). Os espectros foram coletados à temperatura ambiente e foram utilizados 15mg de amostra (**CompA**) diluída em Acetona-d<sub>6</sub>. Essa análise foi necessária para se estimar a estequiometria do monômero da resina poliuretânica utilizada neste trabalho.

### II-2.7 – Análise elementar

Utilizou-se analisador elementar Flash 2000 que determina teores de carbono, hidrogênio, nitrogênio e oxigênio em amostras sólidas e líquidas. A análise foi realizada a temperatura de 900 °C, sendo a amostra carbonizada em um fluxo de hélio de 140 ml/min e fluxo de oxigênio de 250 ml/min. O sistema de detecção utilizado é um *TCD* (Detector de Condutividade Térmica). Essa técnica foi utilizada para comparar a consistência do modelo estimado para o monômero.

### II-2.8 – Teste de dissolução

Analisaram-se cápsulas contendo as amostras 5.0 e 7.5. Foi utilizado o equipamento de dissolução modelo 709-DS Direct Vessel Heating (Agilent®, Estados Unidos) acoplado a um amostrador automático VK 8000 (Varian®, Estados Unidos), utilizando o aparato 2 (pá) a 50rpm com suporte (*sinker*) para as cápsulas não flutuarem. Para o meio de dissolução usou-se 900 ml de HCl 0,1 N a 37 °C e a quantificação foi realizada utilizando espectrofotômetro Varian® Cary 50 UV-VIS com comprimento de onda de 278 nm. O teste de dissolução é importante para avaliar o perfil de liberação das DSA's analisadas.

### II-2.9 – Programas utilizados

#### Programa Topas Academic V. 5

O programa possibilita<sup>79</sup> realizar o refinamento pelo método de Rietveld<sup>80</sup> (MR) com a utilização dos Parâmetros Fundamentais (PF)<sup>81</sup>, um recurso para o ajuste de perfil do padrão de difração de raios X que emprega modelos físicos para gerar a forma do padrão de difração de determinado composto, baseado em informações instrumentais da análise e estruturais da amostra.

### Programa Mercury CSD 3.5.1

Utilizado para a visualização da estrutura cristalina de materiais<sup>82; 83</sup> geradas a partir do arquivo *CIF* (*Crystallographic Information File*)<sup>84; 85</sup>.

### Programa Mogul 1.7

O programa Mogul pode ser empregado para determinar comprimentos de ligação, ângulos entre átomos, ângulos de torção a partir de dados da geometria molecular<sup>86</sup>, que no caso do presente trabalho foi obtida pelo arquivo *CIF* do CVRP.

### Programa Bond Str

Este programa é usado para calcular distâncias entre as espécies atômicas do material utilizando dados da estrutura cristalina<sup>87</sup>.

### Programas para obtenção dos padrões PDF

Os programas para aplicação de correções instrumentais, cálculo dos fatores de espalhamento atômico, obtenção das funções peso e funções de estrutura totais, simulação dos padrões *PDF* a partir de dados cristalográficos e cálculo das funções  $\gamma(R)$  (*PDF*) foram desenvolvidos pelo Prof. Dr. João Cardoso de Lima (Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC) e cedidos para o desenvolvimento deste trabalho.

## **II-3 – Refinamento para o modelo estrutural**

Realizou-se refinamento pelo MR<sup>80</sup> utilizando o arquivo *CIF* reportado por Carpy *et al.*<sup>55</sup>. Esse arquivo inicial foi usado para o cálculo das possíveis distâncias, ângulos e ângulos de torção máximos e mínimos entre átomos na estrutura (programa Mogul 1.7<sup>86</sup>). Em seguida essas relações foram inseridas na rotina de refinamento (programa *Topas Academic V5*<sup>79</sup>) criando-se *constraints* para que os parâmetros relacionados à elas pudessem ser refinados. Além disso, foram incluídas informações instrumentais (radiação, fendas, polarização) para a utilização dos PF's<sup>81</sup> na correção do alargamento

instrumental e a geração da função de perfil. Ao final do refinamento foi gerado um arquivo *CIF* e utilizado como modelo estrutural referência do fármaco (CVRP) ao longo do trabalho.

# Capítulo III

Tratamento dos dados para obtenção dos padrões *PDF*

Neste capítulo é apresentada a metodologia desenvolvida para o tratamento dos dados de espalhamento total de raios X afim de se obter os padrões *PDF* de cada amostra utilizada neste trabalho. Dessa forma, priorizou-se a aplicação de correções para eliminar a contribuição instrumental que pode aparecer nos padrões.

### **III-1 – Tratamento dos dados para se obter o padrão *PDF***

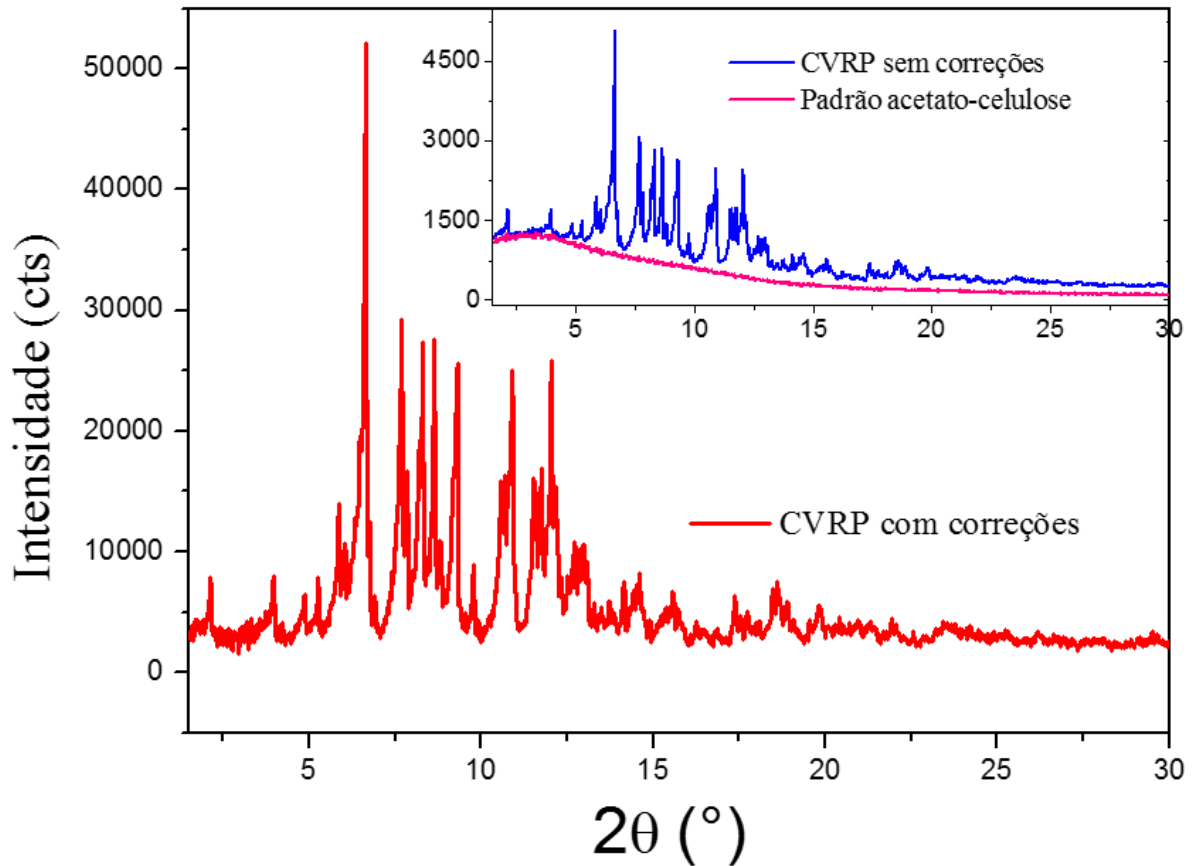
A seguir é descrito como foram obtidas as funções de estrutura totais e a consequente função *PDF* pela aplicação de correções para o espalhamento e absorção do porta-amostra e amostra, para a polarização do feixe na geometria utilizada, entre outras. Como exemplo, foi apresentado o tratamento de dados para o CVRP cristalino medido no equipamento STOE STADI-P pelo fato dos dados advindos deste difratômetro requererem atenção devido a maior contribuição do aparato instrumental na medida. Embora tal procedimento seja descrito para o caso da amostra pura do fármaco cristalino, foi aplicado também no tratamento dos dados das demais amostras abordadas no presente trabalho, tanto para dados coletados no STADI-P quanto no *APS*.

Na Figura 8 é mostrado o difratograma do CVRP cristalino corrigido para efeitos instrumentais (vermelho), que representa a intensidade corrigida  $I_c$  (descrita no Capítulo I). Em azul está o difratograma inicial do CVRP, sendo inserido neste mesmo difratograma, em magenta, o padrão amorfo para as folhas de acetato-celulose. Essa contribuição na intensidade é considerável e retirá-la se torna fundamental para lidar apenas com informações estruturais.

Além da contribuição das folhas de acetato-celulose utilizadas, o arranjo instrumental ocasionou o surgimento de uma curva para altos ângulos caracterizada como um aumento de intensidade, como indicado na ampliação da Figura 9.



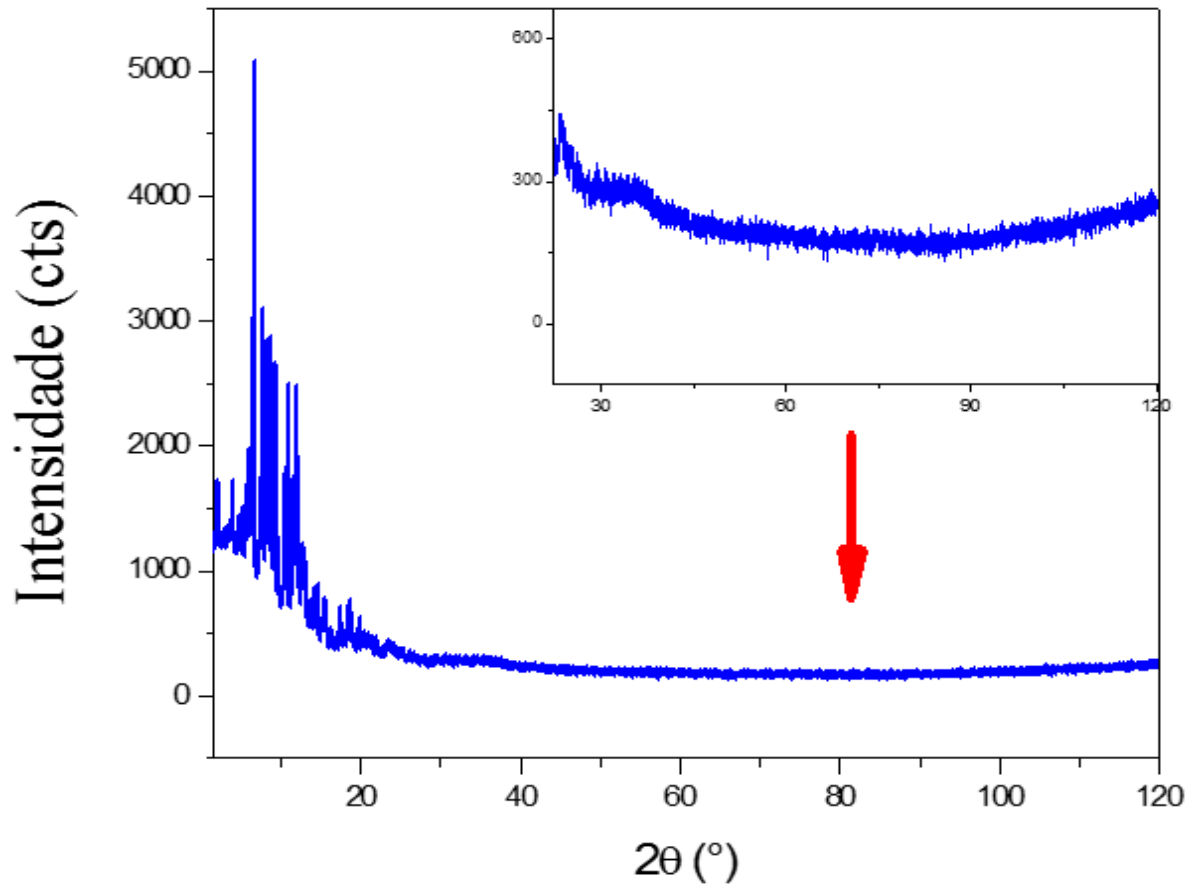
Figura 8: Em vermelho o padrão do CVRP corrigido para efeitos de polarização da radiação, espalhamento e absorção do porta-amostra e da amostra. Radiação  $\text{Mo K}\alpha_1 \lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .



Fonte: Próprio autor.

A obtenção da intensidade  $I_c$ , com correção para efeitos da polarização da radiação, do espalhamento e absorção do porta-amostra e da amostra é feita conforme as equações E-2 a E-5 (Cap. I). Empregou-se a correção aplicada à geometria de transmissão com monocromador no feixe primário. Após se obter  $I_c$ , realizou-se a normalização desta, chegando-se à intensidade normalizada em unidade atômica, inicialmente sem aplicar a correção para o espalhamento inelástico (Compton) para avaliar a influência desta correção na obtenção do padrão ( $I_a^*$ ).

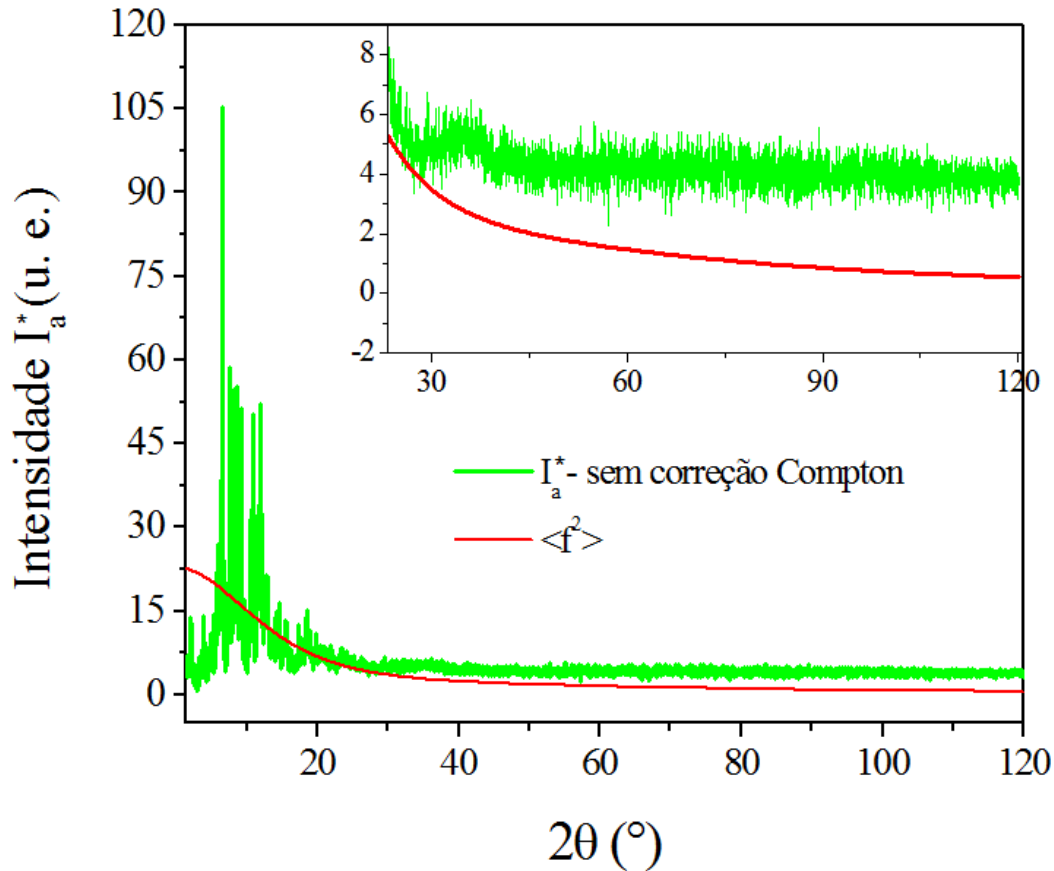
Figura 9: Curva referente a contribuição instrumental presente no padrão de difração. Radiação  $\text{Mo K}\alpha_1$   $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .



Fonte: Próprio autor.

Na Figura 10 é apresentada a comparação entre  $I_a^*$  e  $\langle f^2 \rangle$  da amostra CVRP cristalino e verifica-se um desvio entre os padrões, como evidenciado na ampliação desta mesma figura. Este distanciamento no decaimento dos padrões induz erros na oscilação de  $S(K)$  no intervalo de  $K$  da medida.

Figura 10: Comparação entre o decaimento de  $I_a^*$  e  $\langle f^2 \rangle$ . Radiação  $\text{Mo } K\alpha_1$ ,  $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .



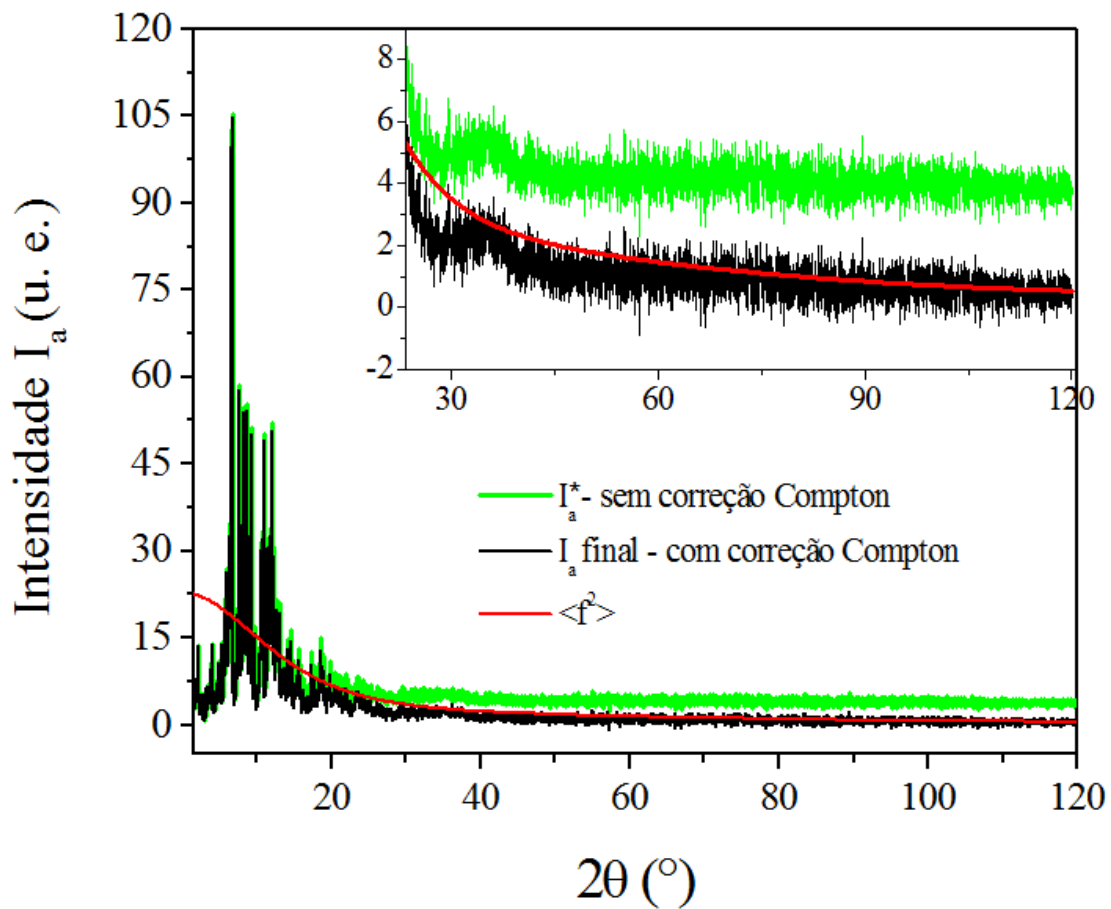
Fonte: Próprio autor.

A correção para o espalhamento Compton, que tem significativa influência para altos ângulos, foi então aplicada e a intensidade  $I_a$  final foi obtida. O melhor ajuste possível quando aplicada a correção Compton é apresentado a seguir, na Figura 11. Esse procedimento reduz significativamente a curva mostrada na Figura 9.

A partir da obtenção de  $I_a$  é calculada a função de estrutura total  $S(K)$  para a amostra utilizando a equação E-6. A oscilação de  $S(K)$  ao longo do intervalo de  $K$  deve ser em torno de 1 e assim, quanto mais próximo desse perfil de oscilação, mais adequada será a função. Foram calculadas as funções de estrutura para os dois casos, com aplicação da correção Compton e sem esta correção, como pode ser visto na Figura 12.

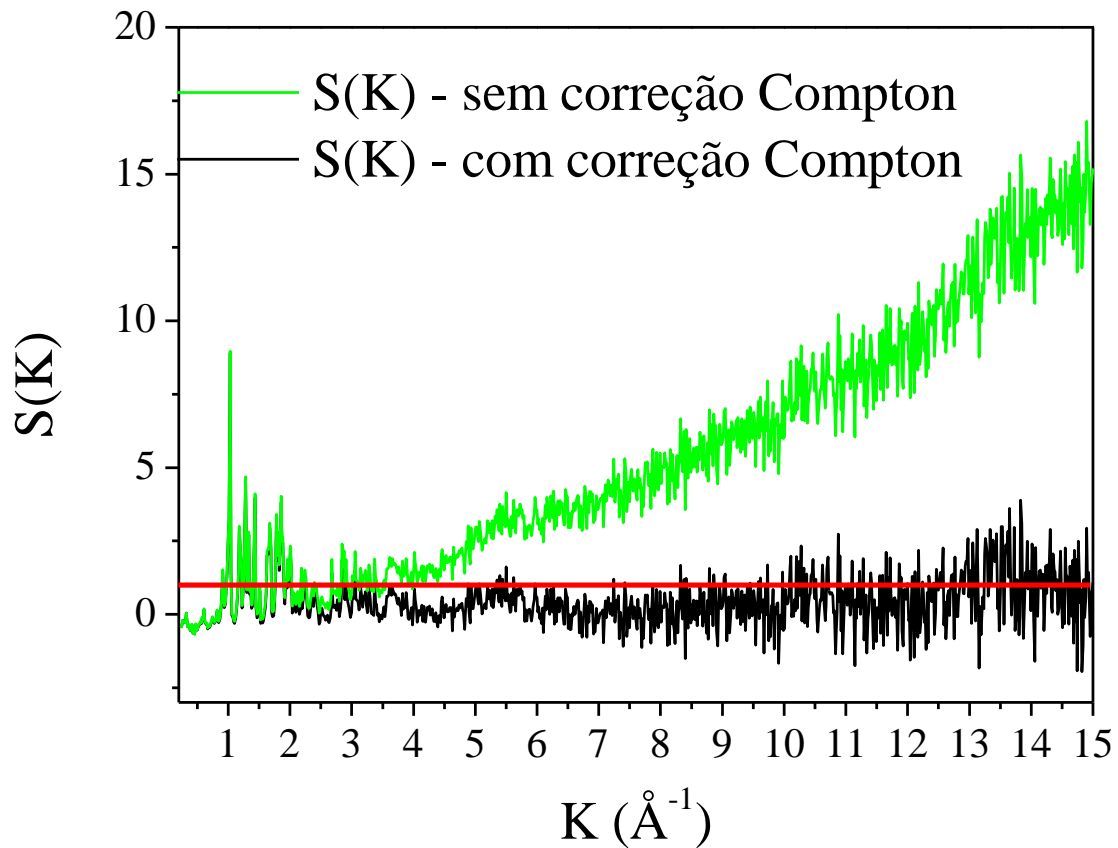
Comparativamente o perfil é melhorado significativamente, mesmo a função não oscilando em torno de 1 (linha vermelha na figura).

Figura 11: Influência do espalhamento inelástico para o ajuste da intensidade normalizada.  
Radiação  $\text{Mo } K\alpha_1$   $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .



Fonte: Próprio autor.

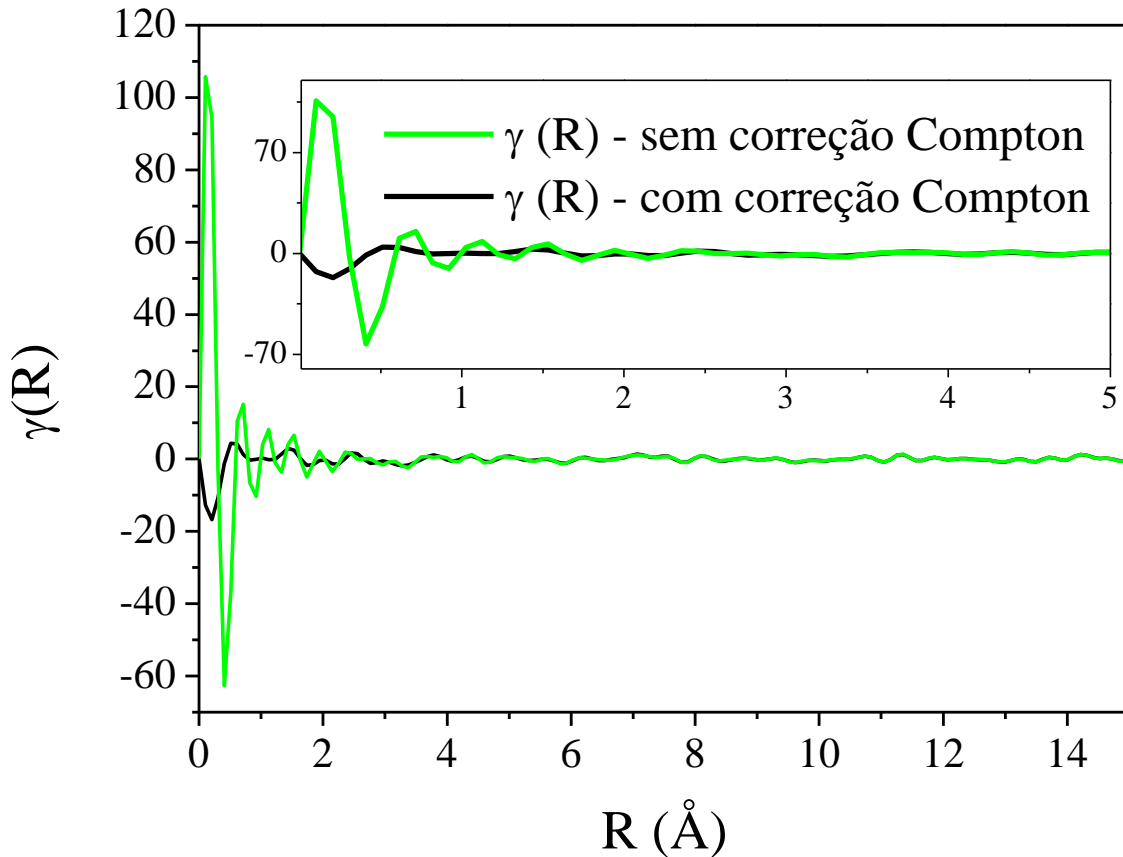
Figura 12:  $S(K)$ 's obtidas sem e com correção para o espalhamento inelástico. Radiação  $\text{Mo } K\alpha_1 \lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .



Fonte: Próprio autor.

A transformada de Fourier da função  $S(K)$  destas duas funções de estrutura gera as funções  $PDF$  ( $\gamma(R)$ ) apresentadas na Figura 13. Surgem picos com intensidades e posições diferentes e que durante a análise estrutural podem induzir a erros elevados.

Figura 13: Funções *PDF* para as funções de estrutura apresentada na Figura 12. Radiação Mo  $K\alpha_1 \lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .



Fonte: Próprio autor.

A região abaixo de  $1,00 \text{ \AA}$  possui grande influência do aparato instrumental, e a correção foi feita substituindo a região afetada pela reta  $\gamma(R) = 4\pi\rho_0R$  (E-13), estendendo-a do ponto referente ao valor  $0,82 \text{ \AA}$  ao eixo y. Para definir esse ponto, foi simulada as funções peso  $W_{ij}$ , que representa a contribuição do espalhamento (em proporção) de cada par atômico entre as 15 correlações de pares possíveis. Estas funções foram colocadas em comparação na Figura 14, sendo as correlações mais significativas em termos de espalhamento apresentadas na Figura 14a e as demais nas Figura 14b e c. À exceção da correlação C-H que apresenta contribuição máxima em cerca de 18%, as correlações com hidrogênio, embora em grandes proporções, podem ser negligenciadas por espalharem fracamente os raios X. Uma vez que a menor distância possível é para o

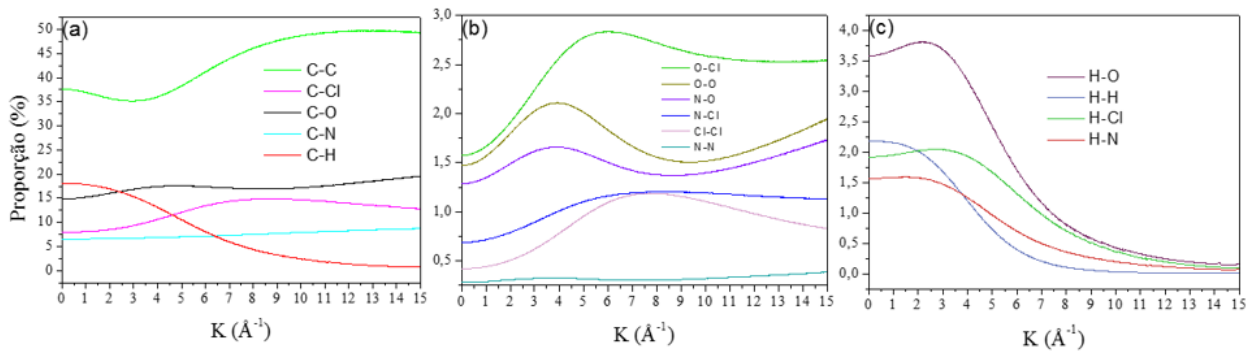
par C-H, os picos que aparecem abaixo desta região estão relacionados com artefatos instrumentais. Caso esta correlação não fosse significativa em termos de espalhamento da radiação, seria possível excluí-la, estendendo a reta supracita do ponto referente a próxima correlação significativa até o eixo y. A menor distância calculada para cada par atômico, com base no modelo estrutural obtido com o refinamento (arquivo *CIF*) é mostrada na tabela a seguir.

**Tabela 2: Primeira distância para cada par atômico da amostra.**

C-C	C-H	C-O	C-N	C-Cl	H-H	H-O	H-N	H-Cl	O-O	O-N	O-Cl	N-N	N-Cl	Cl-Cl
1,33	0,82	1,31	1,08	3,60	1,64	1,76	1,01	2,07	2,57	5,74	4,65	4,57	3,07	5,34

Fonte: Próprio autor.

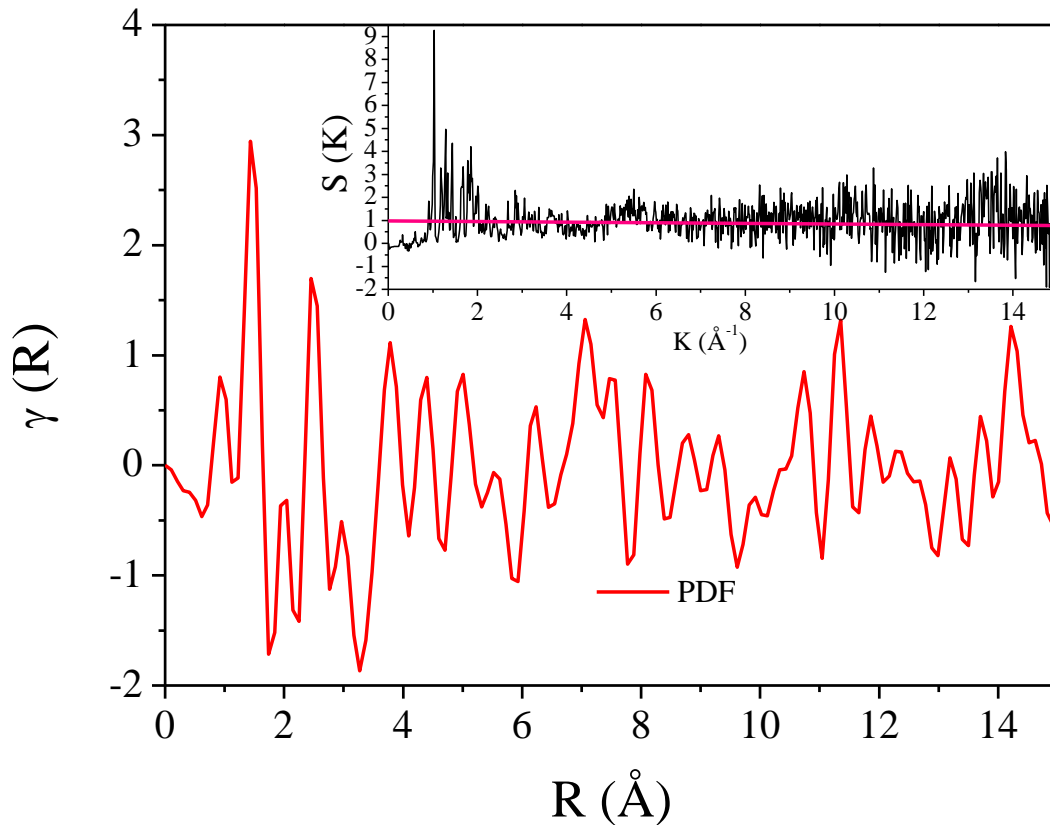
**Figura 14: Funções peso  $W_{ij}$  para os pares atômicos que apresentam contribuição mais significativa para  $S(K)$ . Radiação  $\text{Mo } K\alpha_1 \lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .**



Fonte: Próprio autor.

Com a região afetada por artefatos instrumentais substituída pela reta, voltou-se ao espaço recíproco pela transformada de Fourier inversa, sendo possível com isso se obter a função  $S(K)$  mais adequada, apresentada no topo direito da Figura 15 (em preto), na qual  $S(K)$  oscila em torno de 1. Nesta mesma figura, foi colocado o padrão *PDF* final (em vermelho) para essa amostra, sendo as distâncias apresentadas até 15  $\text{\AA}$ .

Figura 15: (superior direito) função de estrutura para o CVRP cristalino; em vermelho o padrão PDF final. Radiação Mo  $K\alpha_1$   $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .



Fonte: Próprio autor.

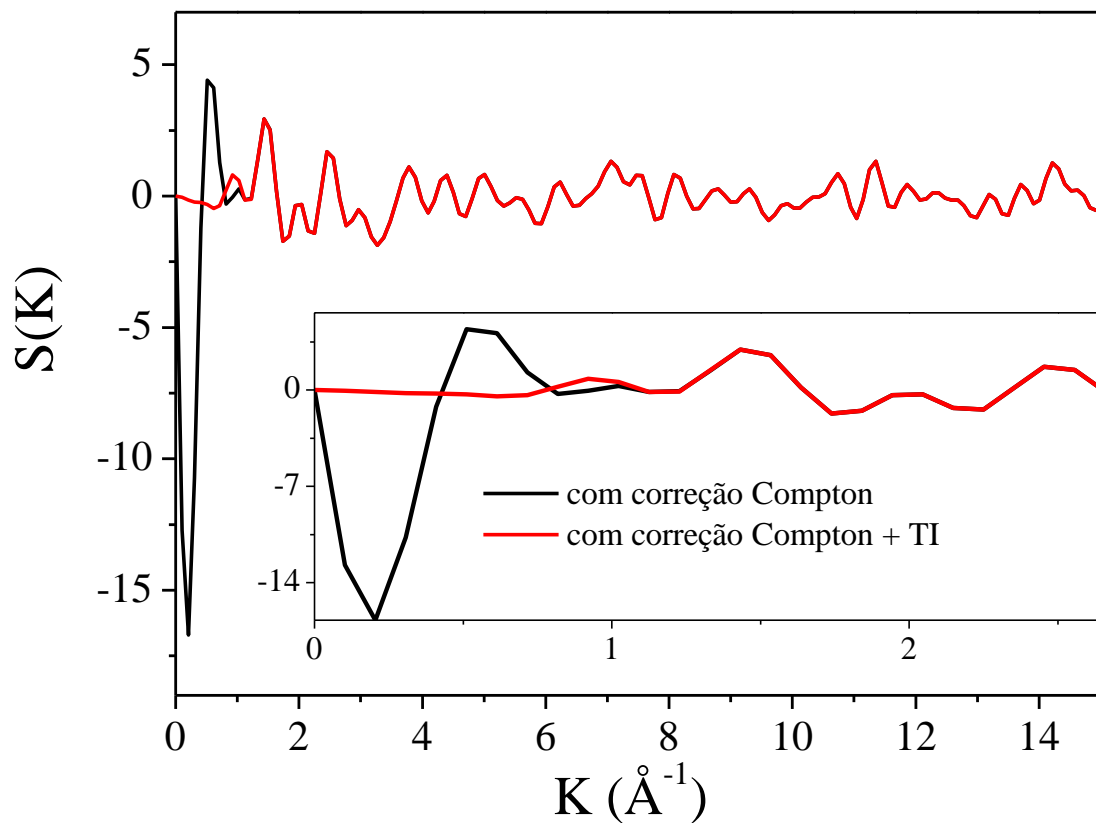
Por fim, o *PDF* final foi colocado em comparação, na Figura 16, com o *PDF* que possui correções para absorção (abs), polarização do feixe (pola) e correção para o espalhamento Compton, referente à  $S(K)$  apresentada em preto na Figura 12. O termo TI que aparece na figura refere-se ao processo de obtenção da reta  $4\pi\rho_0R$  e a consequente transformada inversa para obter  $S(K)$ , representando que a esse padrão foi aplicado tal procedimento.

Na ampliação está a região mais afetada pela contribuição instrumental. Nota-se que pode ocorrer o surgimento de alguns picos se as correções como as que foram apresentadas não forem aplicadas. Isto pode induzir a erros elevados na análise das



distâncias dos pares atômicos, e conseqüentemente à inadequada interpretação dos dados.

**Figura 16: Comparação entre o padrão *PDF* final (em vermelho) e o padrão somente com correções abs, pola e espalhamento inelástico (em preto). Radiação  $\text{Mo K}\alpha_1$   $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$ .**



Fonte: Próprio autor.

### III-1.1 – Correção para oscilações extras nos padrões *PDF*

O maior problema encontrado nos padrões *PDF* obtidos com dados coletados no difratômetro STADI-P surge em regiões com altos valores de  $R$ . Sabe-se que o alargamento dos picos está relacionado com o deslocamento das espécies atômicas em relação às respectivas posições médias<sup>88</sup>.

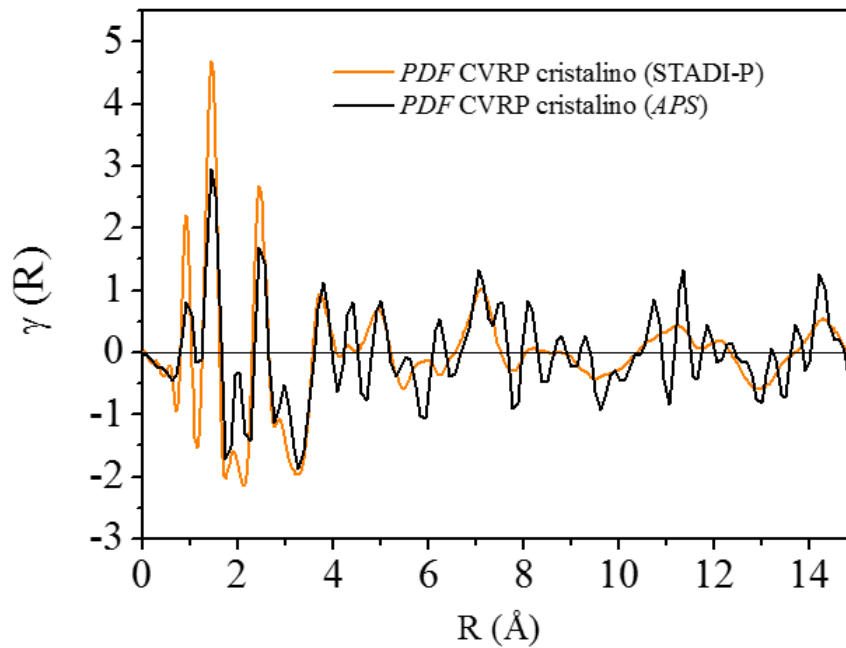
Em sistemas moleculares, existe uma grande variedade de interações, cada uma apresentando diferentes propriedades. Dentre as possíveis interações entre e nas moléculas do sistema, estão ligações covalentes, ligações de hidrogênio, e interações van der Waals. Valores abaixo de 4 Å estão relacionados com distâncias intramoleculares, enquanto valores acima de 4 Å referem-se às distâncias intra e intermoleculares.

Como apresentado no trabalho de Rademacher *et al.*<sup>89</sup>, nas regiões intramoleculares dominadas por ligações covalentes fortes, o deslocamento das espécies atômicas é muito pequeno, ocasionando picos estreitos no padrão *PDF*. Para regiões acima de 4 Å, como existe uma sobreposição de distâncias intra e intermoleculares devido as interações mais fracas devem surgir picos mais alargados no padrão.

Com base nessas informações, observou-se que os padrões obtidos com os dados do equipamento STOE apresentaram muitos picos estreitos acima da região de 4 Å, mesmo após a correção de Lorch para retirar as ondulações causadas pelo valor limite de  $K_{max}$ . O mesmo problema pode ser encontrado em trabalhos publicados utilizando baixas energias para a obtenção dos padrões *PDF* de materiais orgânicos<sup>66; 90</sup>. Em outros trabalhos, obtidos utilizando radiação síncrotron<sup>91; 92</sup>, os padrões obtidos seguem o comportamento esperado para compostos moleculares. Com isso, o padrão do CVRP obtido com o STADI-P foi comparado com o obtido com o *APS* para avaliar quais picos estavam relacionados com os problema de oscilação de  $S(K)$ . O comparativo é mostrado na Figura 17.

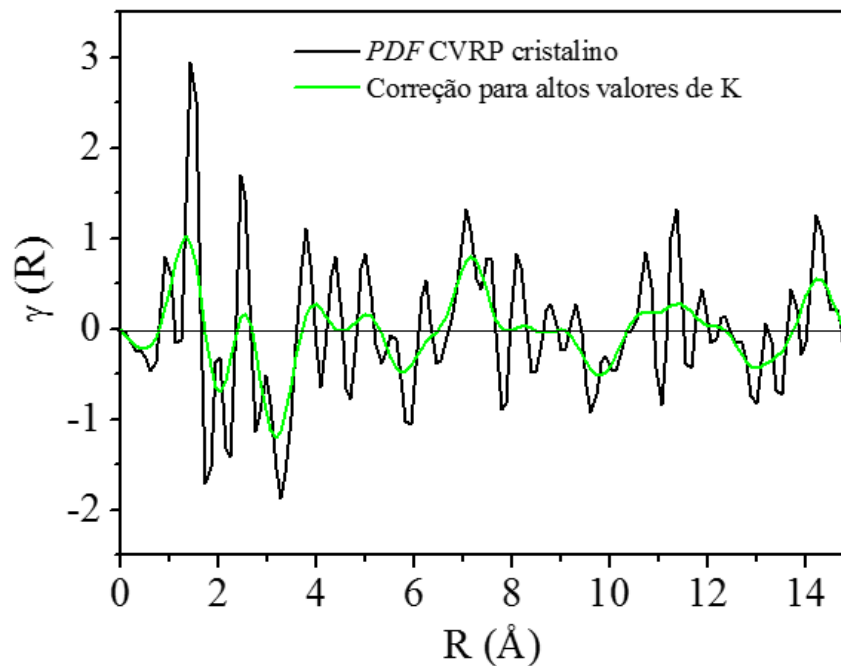
A partir dessa análise, verificou-se que valores acima de  $K = 8 \text{ \AA}^{-1}$  na função de estrutura dos dados do STADI-P ocasionavam o surgimento de oscilações não relacionadas com a estrutura, como verificadas na Figura 17. Assim, valores acima de  $K = 8 \text{ \AA}^{-1}$  foram excluídos na  $S(K)$  e o padrão *PDF* foi novamente calculado e sobreposto ao padrão original e é mostrado na Figura 18. Este mesmo procedimento de correção foi aplicado aos padrões das demais amostras.

Figura 17: Comparativo dos *PDF*'s obtidos no difratômetro STADI-P (preto) e no APS (laranja). Radiação  $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$  e  $\lambda = 0,2114 \text{ \AA}$ , respectivamente.



Fonte: Próprio autor.

Figura 18: Perfil *PDF* para o CVRP cristalino obtido com os dados do difratômetro STADI-P (preto) padrão final e (verde) padrão corrigido para altos valores de  $K$ . Radiação  $\text{Mo K}\alpha_1 \lambda = 0,7093 \text{ \AA}$



Fonte: Próprio autor.

# Capítulo IV

**Caracterização estrutural das amostras**

As amostras dos componentes individuais e interação (DSA's) foram analisadas neste capítulo utilizando as técnicas de caracterização RMN, *FTIR*, MEV e DRXP convencional, afim de se criar os modelos moleculares dos componentes (fármaco e resina) e determinar o possível mecanismo de interação entre ambos nos sistemas DSA's.

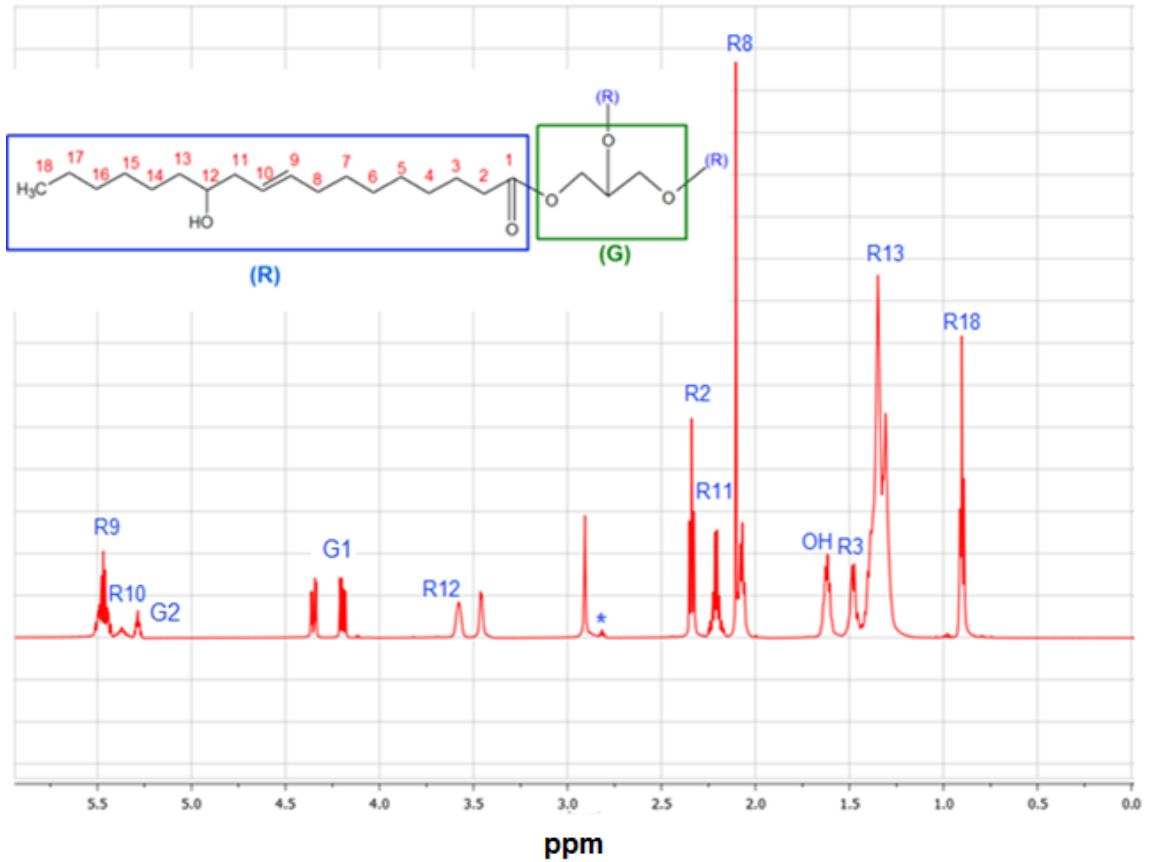
#### IV-1 – Resina poliuretânica

O óleo de mamona possui entre 87 e 90% do ácido ricinoléico, sendo o restante composto por ácidos não-hidroxilados como o linoleico (~4%), oleico (~3%), esteárico (~1%) e linolênico (~0.3%)<sup>93</sup>. Desse total, cerca de 70% corresponde aos triglicerídeos (funcionalidade 3), 27% aos diglicerídeos (funcionalidade 2) e 3% aos monoglicerídeos do ácido ricinoléico, compondo uma funcionalidade de 2,7<sup>93; 94</sup>.

A empresa que comercializa a resina utilizada neste trabalho fornece informações composicionais para o **CompB** (MDI). No entanto, a especificação do polioli em termos de funcionalidade não é informada, fazendo-se necessária a análise do **CompA** para que fosse possível realizar uma estimativa do monômero da resina. Assim, foi realizada análise por RMN do polioli para determinação da funcionalidade do mesmo.

O espectro <sup>1</sup>H de RMN (Figura 19) do polioli (**CompA**) utilizado neste trabalho, apresenta todas as regiões referentes ao triglicerídeo, como representado na figura. Os deslocamentos devido aos prótons do glicerol (G) aparecem em 5,28, 4,34 e 4,20 ppm. A região assinalada com asterisco é referente aos prótons linoleil e linolenil.

Figura 19: Espectro RMN  $^1\text{H}$  para o CompA.



Fonte: Próprio autor.

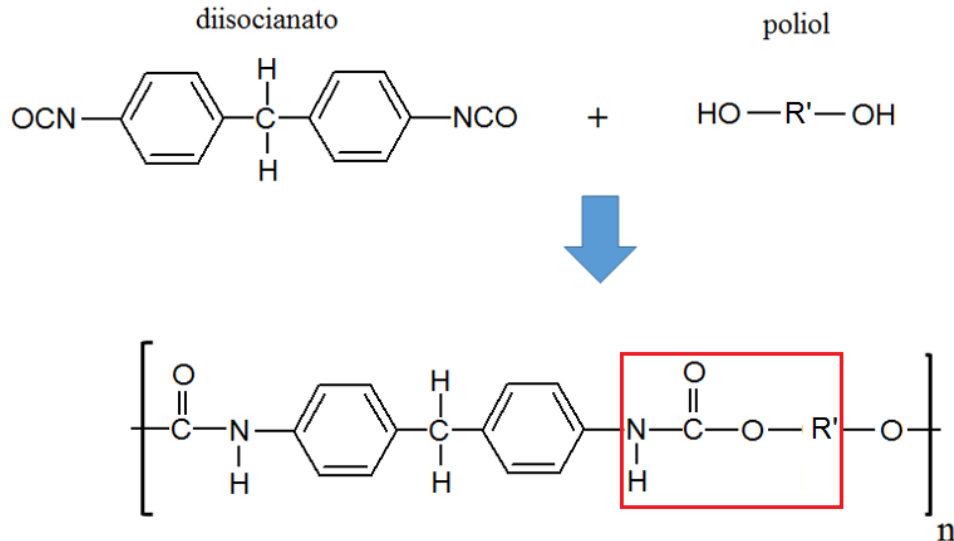
Somente a região dos grupos funcionais R possui a função hidroxila, de modo que a razão molar entre R e G fornece a média de hidroxilas por mol de glicerídeo. Então, por meio das intensidades relativas, a razão encontrada vale:

$$\frac{R}{G} = \frac{R_{12}}{(G_{1/4})} \approx 2,7$$

O valor 2,7 representa a funcionalidade do polioli. Isso evidencia que, embora tenha-se utilizado a molécula do triglicerídeo para a análise por RMN, estão presentes tri, di e monoglicerídeos.

Após a reação entre a hidroxila no próton R12 em 3,58 ppm e o grupo isocianato presente no 4,4' - diisocianato de difenilmetano modificado (MDI), ocorre a formação do carbamato (assinalado na Figura 20).

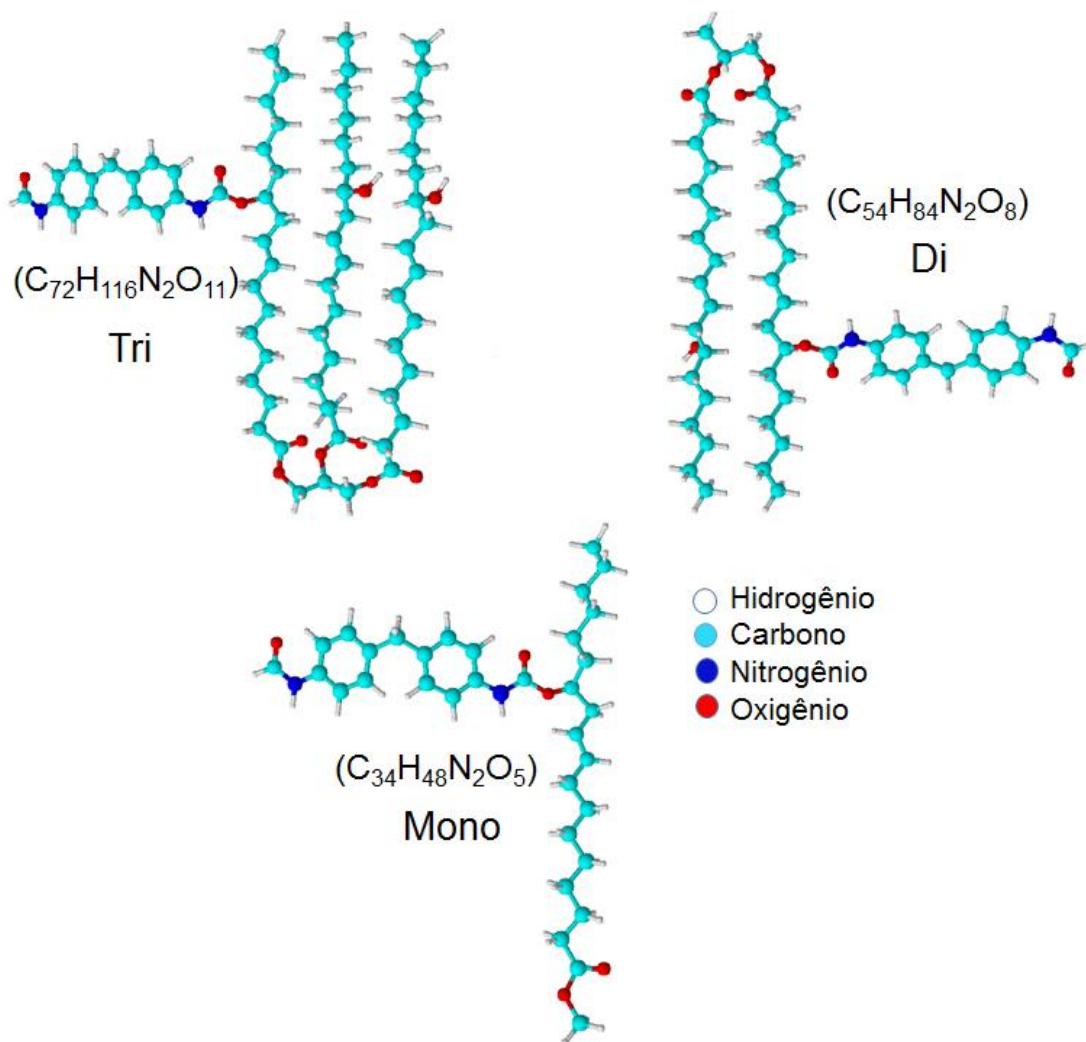
**Figura 20: Formação do carbamato a partir da reação do grupo hidroxila com o isocianato.**



Fonte: Próprio autor.

Afim de propor um monômero para a resina analisada, foi considerada a funcionalidade do poliol e as respectivas proporções entre as cadeias de glicerídeos, ou seja, 70% triglicerídeos, 27% de diglicerídeos e 3% de monoglicerídeos. Na Figura 21 são apresentados os possíveis monômeros, caso o monômero fosse composto unicamente por mono, di ou triglicerídeo. Com base nas proporções referentes à funcionalidade do poliol foi calculado o valor médio para o monômero. Por exemplo, para determinar o número de carbonos do monômero ( $N_c$ ) foi feito  $N_c = (0,70 \times 72) + (0,27 \times 54) + (0,03 \times 34) = 66$ . O mesmo processo foi realizado para as demais espécies atômicas e a estequiometria calculada para o monômero equivale a  $(\text{C}_{66}\text{H}_{105}\text{N}_2\text{O}_{10})_n$ .

Figura 21: Modelo para os possíveis monômeros formados na polimerização.



Fonte: Próprio autor.

Para essa estequiometria proposta, a proporção em massa para cada elemento é apresentada na Tabela 3. Esses resultados estão próximos dos encontrados por meio da análise elementar, apresentados na Tabela 4.



**Tabela 3: Proporção em massa considerando o monômero proposto para a formação da poliuretana.**

<b>Proporção em massa – monômero proposto</b>				
<b>C</b>	<b>H</b>	<b>N</b>	<b>O</b>	
66,00	105,00	2,00	10,00	n° de átomos
12,01	1,01	14,01	16,00	Massa atômica individual
792,77	105,84	28,01	160,00	Massa atômica por elemento
72,96	9,74	2,58	14,73	% em massa

Fonte: Próprio autor.

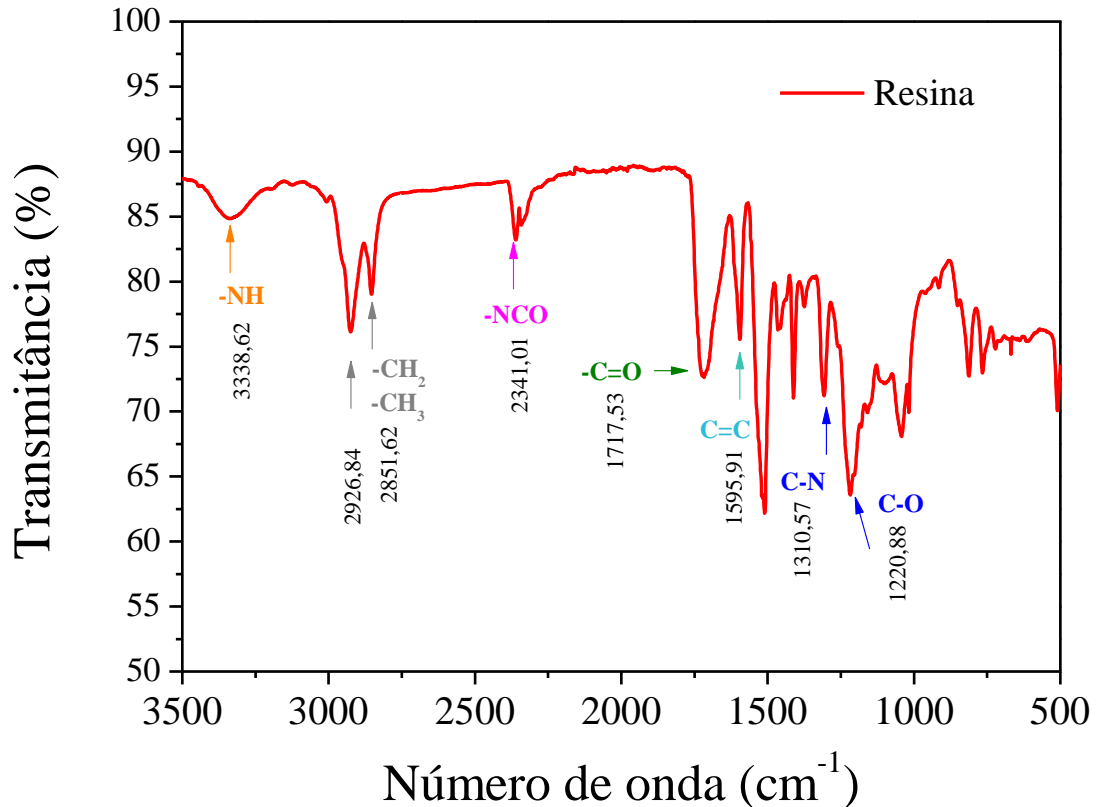
**Tabela 4: Proporção em massa dos elementos presentes na estrutura da poliuretana determinada por análise elementar.**

<b>Proporção em massa – análise elementar (%)</b>			
<b>C</b>	<b>H</b>	<b>N</b>	<b>O</b>
73,33	9,38	4,15	13,14

Fonte: Próprio autor.

Foi realizada a análise por *FTIR* da resina e foram identificadas as bandas principais (Figura 22) em:  $3338,62\text{ cm}^{-1}$  devido ao estiramento  $\text{-NH}$ ;  $2851,62\text{ cm}^{-1}$  e  $2926,84\text{ cm}^{-1}$  devido aos estiramentos  $\text{-CH}_2$  e  $\text{-CH}_3$ ;  $2341,01\text{ cm}^{-1}$  referente ao grupo  $\text{-NCO}$ ,  $1717,53\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento  $\text{-C=O}$ ;  $\text{C=C}$  em  $1595,91\text{ cm}^{-1}$  e estiramento  $\text{C-N}$  e  $\text{C-O}$  em  $1310,57\text{ cm}^{-1}$  e  $1220,88\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. O alargamento da banda referente ao grupo  $\text{N-H}$  abarca tanto a contribuição para as possíveis interações de hidrogênio  $\text{N-H}\dots\text{O}$  e  $\text{N-H}\dots\text{O=C}$  quanto para o estiramento do grupo  $\text{N-H}$  livre, previstas pelo trabalho de Zhang *et al.*<sup>43</sup>. O mesmo alargamento ocorre para os demais grupos passíveis de formar ligações de hidrogênio, ou seja, carbonila e éster.

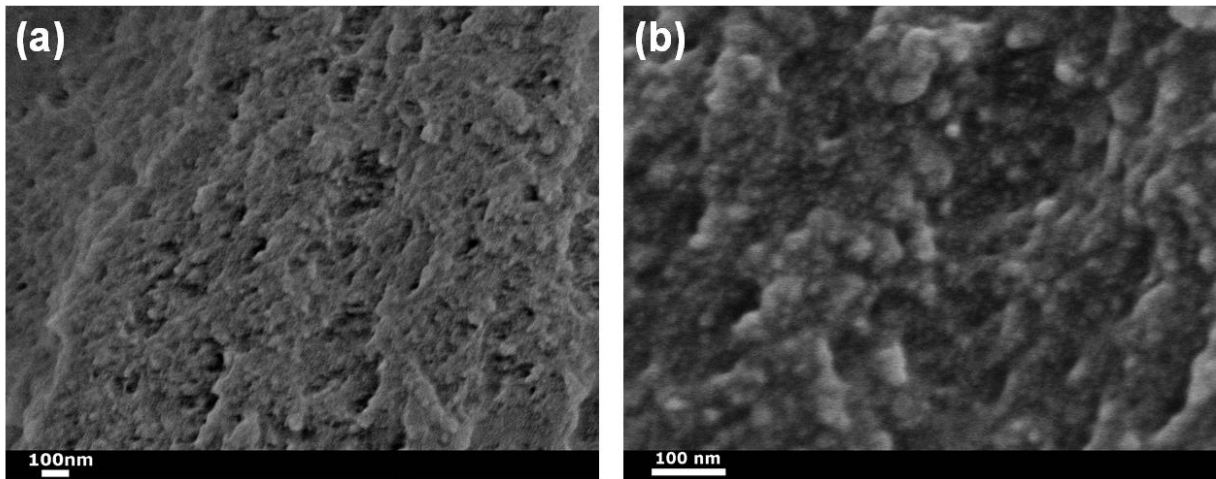
Figura 22: Espectro FTIR – resina pura (módulo DRIFTS).



Fonte: Próprio autor.

Na Figura 23a e b são apresentadas as micrografias obtidas por MEV. Foi identificado que a resina possui poros da ordem de nanômetros, menores do que 100 nm. Esses poros podem aprisionar moléculas, conjuntos de moléculas ou mesmo nanocristais do CVRP, considerando a ordem de grandeza dos mesmos. No desenvolvimento de medicamentos utilizando novos polímeros para a aplicação de MLC, é importante se conhecer a miscibilidade entre os componentes, ou seja, é importante se conhecer a proporção máxima de fármaco que a matriz pode receber para que o sistema continue a se comportar como uma dispersão sólida amorfa. Isso devido ao fato de que pode ocorrer recristalização indesejada ao se variar o doseamento do princípio ativo na dispersão sólida.

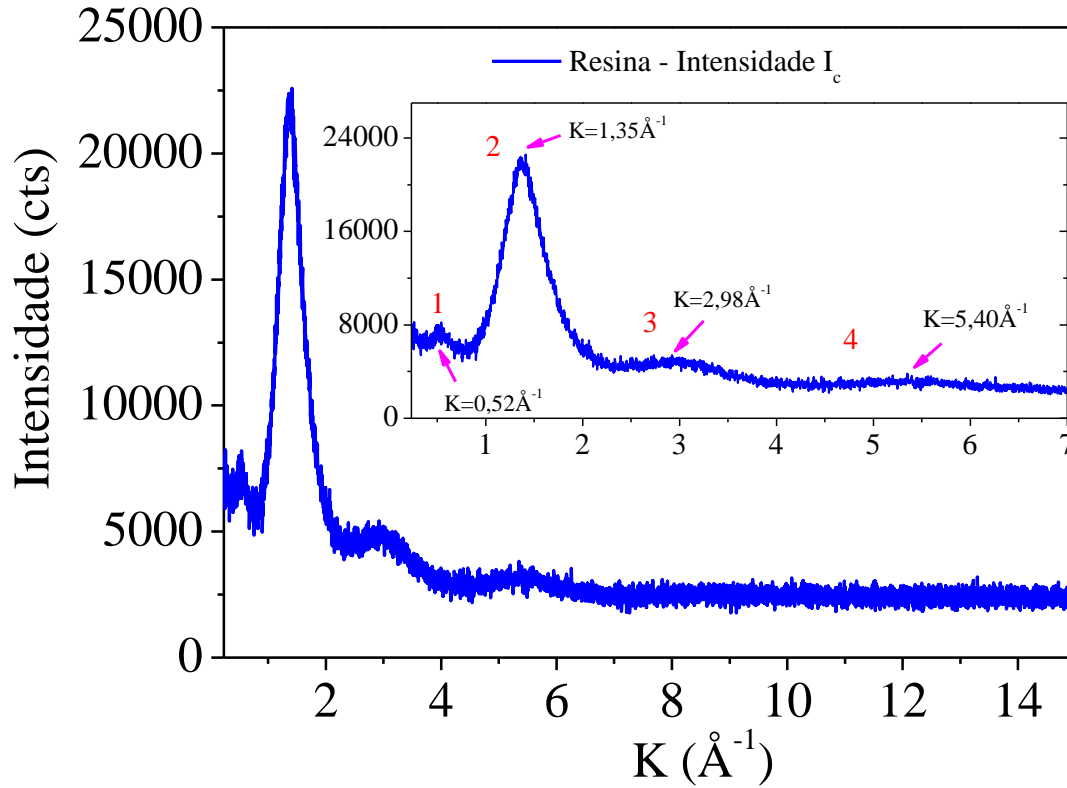
Figura 23: Micrografias da resina poliuretânica (a) x55000 e (b) x150000.



Fonte: Próprio autor.

Na Figura 24 está o padrão de DRPX para a resina poliuretânica que apresenta quatro halos em  $K \approx 0,52 \text{ \AA}^{-1}$ ,  $1,35 \text{ \AA}^{-1}$ ,  $2,98 \text{ \AA}^{-1}$  e  $5,40 \text{ \AA}^{-1}$ . Abaixo de  $K = 2 \text{ \AA}^{-1}$  estão os dois primeiros halos que representam as distâncias médias intercadeias poliméricas<sup>58</sup>, sendo o segundo o mais intenso. Acima de  $K = 2 \text{ \AA}^{-1}$  constam as contribuições para as distâncias intracadeias e os valores para as distâncias calculadas<sup>58; 59; 60</sup> são apresentados na Tabela 5.

Figura 24: Padrão de difração da resina poliuretânica.



Fonte: Próprio autor.

Tabela 5: Distâncias médias intra e intercadeias poliméricas.

Halos	K (Å <sup>-1</sup> )	<R <sub>int</sub> > (Å)
1	0,52	15,10
2*	1,35	5,82
3	2,98	2,63
4	5,40	1,45

\*Halo principal, com maior intensidade.

Fonte: Próprio autor.

A principal contribuição é referente ao segundo halo com  $\langle R_{\text{int}} \rangle = 5,82 \text{ \AA}$ , e uma distribuição de distâncias de  $1,93 \text{ \AA}$  (calculada na largura a meia altura). Na estrutura da resina, as cadeias poliméricas estão aleatoriamente organizadas, e se interpenetram ao longo de todo o sistema. Dessa forma, para o caso da aplicação da resina em sistema de dispersão sólida, as moléculas do fármaco podem estar entremeadas pelas cadeias do polímero. Além disso, domínios amorfos ou nanocristalinos podem ser formados na região dos poros e a saturação da miscibilidade entre componentes pelo acréscimo de soluto no solvente pode promover a nucleação do fármaco e a sua consequente recristalização<sup>17; 95</sup>.

## IV-2 – Cloridrato de Verapamil

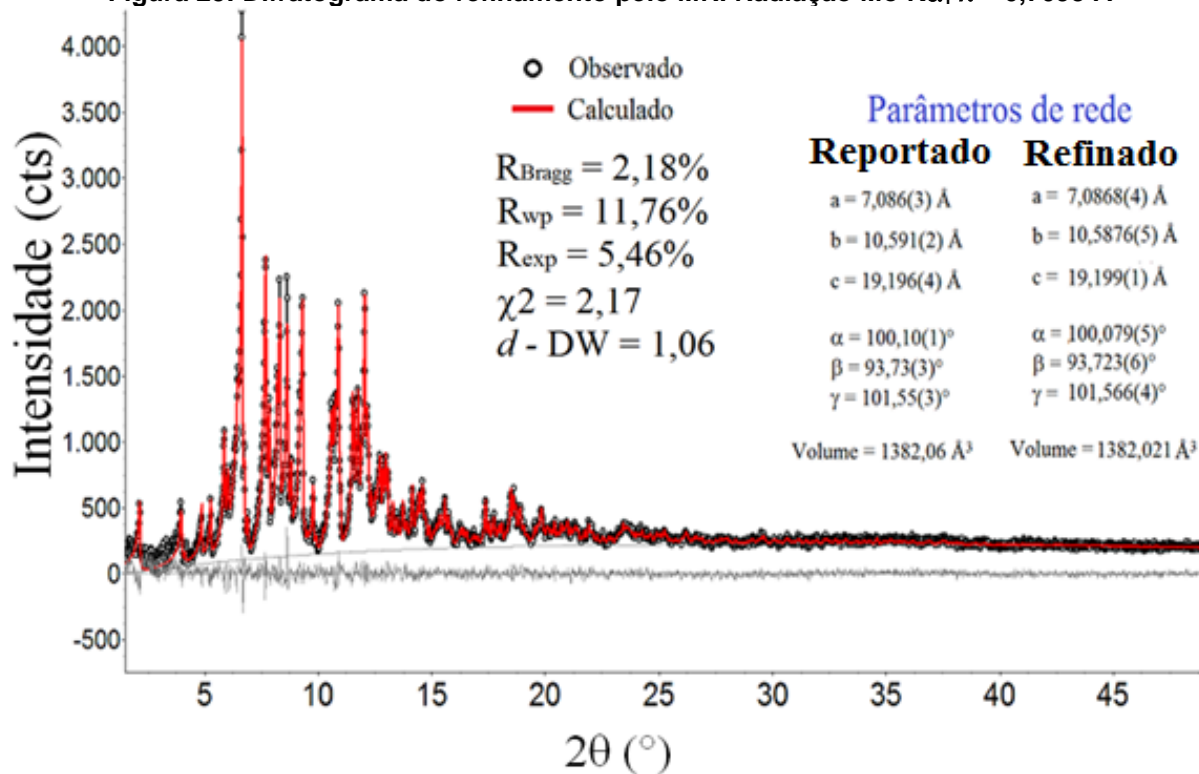
Realizou-se o estudo do fármaco CVRP nas suas fases cristalina e amorfa. A estrutura da fase amorfa é mais adequada para descrever os sistemas de dispersão sólida, uma vez que estes são obtidos pelo método de evaporação do solvente, assim como a fase amorfa em estudo.

### IV-2.1 – Cristalino

Com base no ajuste gráfico e nos índices de qualidade de refinamento, verificou-se a obtenção de um bom ajuste entre padrão calculado e observado, apresentados na Figura 25. Nesta mesma figura estão os valores para os parâmetros de rede, do modelo inicial (reportado na literatura) e os obtidos pelo MR (Refinado). O *CIF* gerado ao final do refinamento foi utilizado como modelo estrutural referência do CVRP.

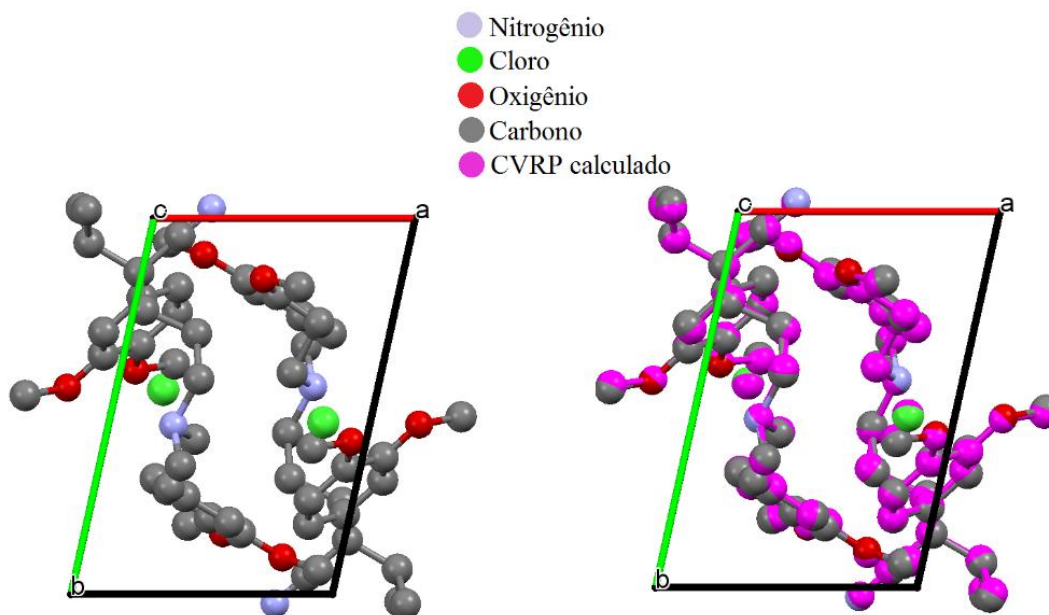
Na Figura 26 foi colocada ambas estruturas, reportada na literatura e refinada, para comparação da variação das posições atômicas, e nota-se apenas sutis diferenças. Utilizando o programa *Bond\_Str*<sup>87</sup>, calculou-se algumas distâncias atômicas entre os modelos, apresentadas na Tabela 6.

Figura 25: Difratograma do refinamento pelo MR. Radiação  $\text{Mo K}\alpha_1$   $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$



Fonte: Próprio autor.

Figura 26: Estrutura reportada (esquerda) e estrutura obtida pelo refinamento (em magenta) sobreposta à reportada (direita).



Fonte: Próprio autor.

**Tabela 6: Comparação entre distâncias para alguns pares atômicos dos modelos estruturais reportado e refinado.**

<b>Distância</b>		
<b>Par atômico</b>	<b>Reportado</b>	<b>Refinado</b>
C1-C2	1,406(16)	1,53(13)
C1-C3	2,435(16)	2,50(11)
C1-C4	2,792(13)	2,84(11)
C1-C5	2,378(13)	2,41(11)
C1-C6	1,407(13)	1,33(12)
C1-C7	1,539(13)	1,43(12)
C1-C8	2,492(13)	2,44(10)

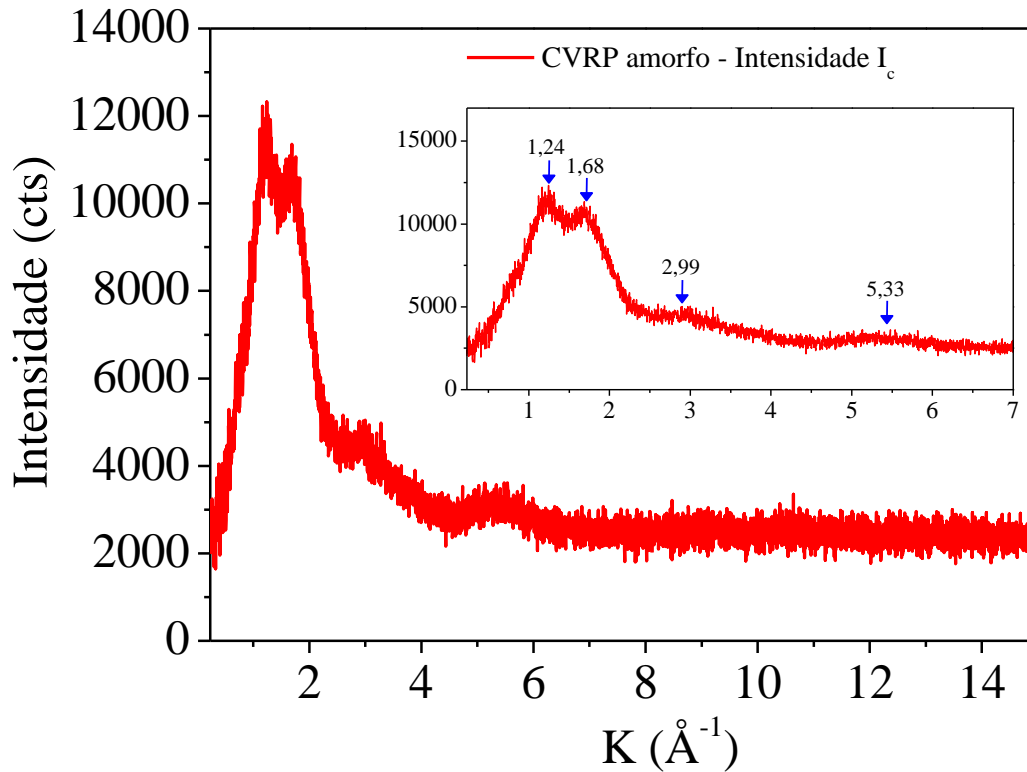
Fonte: Próprio autor.

A distância entre o par  $\text{NH}^+$  e o centro do anel A (*vide* Capítulo I para o modelo teórico) vale 5,22 Å e entre  $\text{NH}^+$  e o centro do anel B, 5,07 Å. As distâncias  $\text{N-H} = 1,01$  Å,  $\text{N-Cl} = 3,07$  Å e o ângulo entre as espécies atômicas  $\text{N-H-Cl} = 168^\circ$ . Os valores encontrados para o modelo refinado comparado com o modelo teórico possuem uma diferença relativamente baixa.

#### IV-2.2 – Amorfo

O estado amorfo do CVRP está presente nas dispersões sólidas, o que justifica o estudo da referida fase e sua comparação com a fase cristalina. A intensidade  $I_c$  para o CVRP amorfo é apresentada na Figura 27. O padrão de difração contém 4 halos, em  $K \approx 1,24 \text{ \AA}^{-1}$ ,  $1,68 \text{ \AA}^{-1}$ ,  $2,99 \text{ \AA}^{-1}$  e  $5,33 \text{ \AA}^{-1}$ , como pode ser visto na figura.

Figura 27: Padrão de difração do CVRP amorfo. Radiação Mo  $K\alpha_1$   $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$



Fonte: Próprio autor.

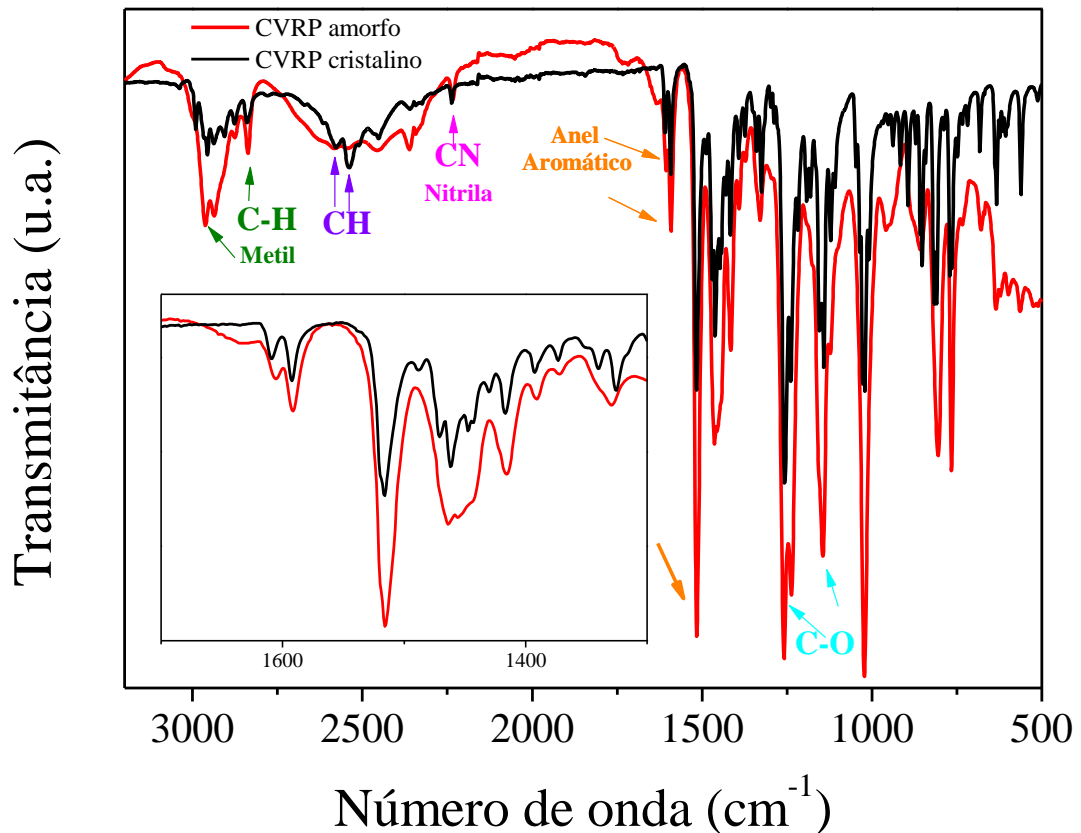
Para a caracterização das ligações da estrutura do CVRP, foi realizado medidas de espectroscopia na região do infravermelho (*FTIR*). Foram identificadas as principais bandas referentes aos grupos funcionais como se segue: estiramento C-H referente ao grupo metil em  $2957,70 \text{ cm}^{-1}$  e  $2841,97 \text{ cm}^{-1}$ ; estiramento C-H em  $2540,40 \text{ cm}^{-1}$ ; estiramento  $\text{C}\equiv\text{N}$  devido ao grupo nitrila em  $2237,32 \text{ cm}^{-1}$ ; bandas em  $1609,52 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1592,16 \text{ cm}^{-1}$  e  $1518,87 \text{ cm}^{-1}$  referente ao anel aromático; estiramento C-O em  $1261,38 \text{ cm}^{-1}$  e  $1156,27 \text{ cm}^{-1}$ .

Por meio da comparação entre os espectros *FTIR* das amostras cristalina e amorfa (Figura 28), verificou-se uma redução da definição das bandas e o consequente alargamento das mesmas para o espectro da amostra amorfa, como pode ser visto na ampliação da figura. No entanto, as bandas referentes aos grupos funcionais foram mantidas. Toda essa variação na definição das bandas com a preservação dos grupos



funcionais, está relacionada com o fato da estrutura estar no estado amorfo<sup>92</sup>. Dessa forma, considerou-se que após o processo de amorfização, a estrutura molecular não foi alterada, mesmo tendo sido produzida a desordem no sistema.

Figura 28: Espectros *FTIR* das amostras CVRP cristalina e amorfa (módulo *DRIFTS*).



Fonte: Próprio autor.

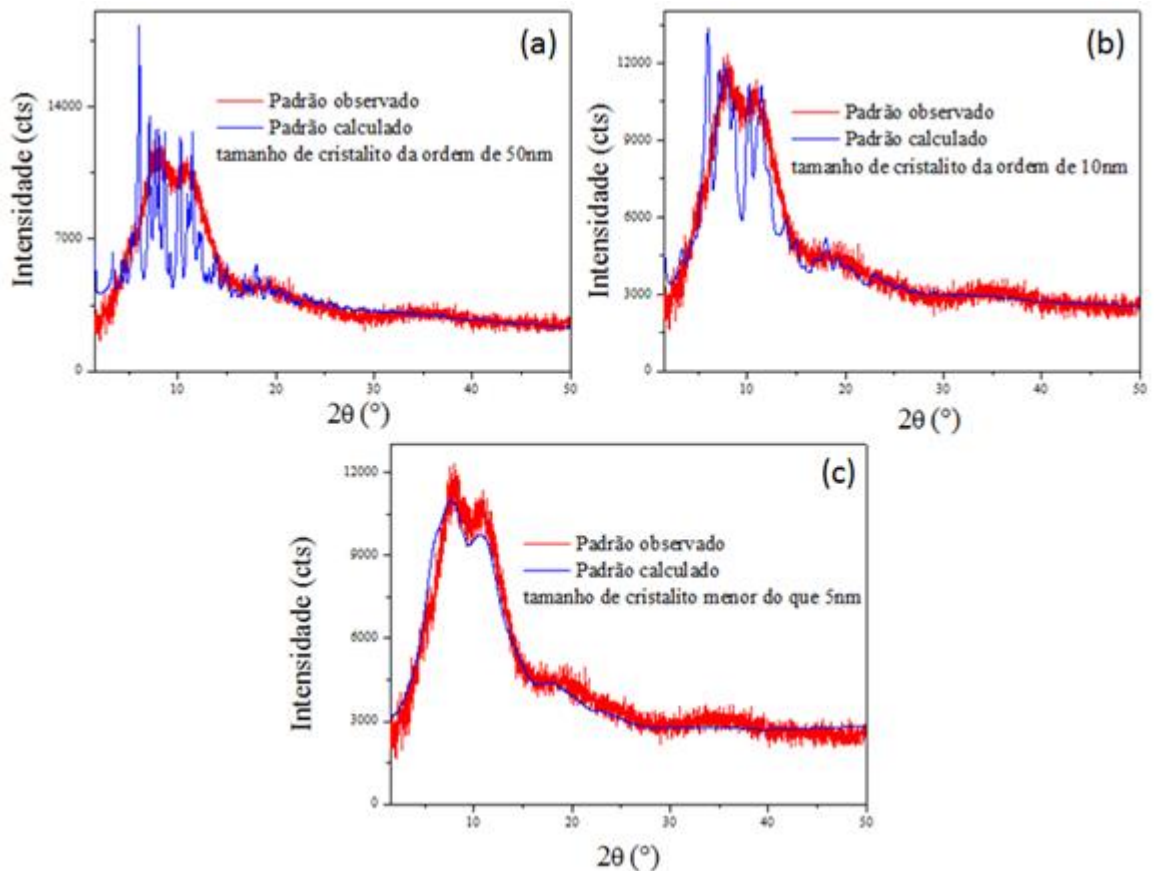
No processo de amorfização pode ocorrer tanto a formação de material amorfo quanto a formação de material nanocristalino desordenado<sup>96</sup>. Uma estrutura nanocristalina desordenada estaria relacionada com a microestrutura do CVRP cristalino (tamanho de cristalito, microdeformação e defeitos).

Para determinar a qual tipo de estrutura o processo de amorfização do CVRP cristalino produziu, realizou-se um refinamento pelo MR utilizando o *CIF* gerado a partir do refinamento da estrutura cristalina. Caso houvesse a formação de domínios

nanocristalinos, seria possível modelar adequadamente o perfil do padrão amorpho utilizando o MR, variando o tamanho de cristalino.

Na Figura 29(a-c) são mostrados os passos utilizados no modelamento pelo MR para o CVRP amorpho, e na Figura 29c é apresentado o melhor ajuste possível com tamanho de cristalito menor do que 5 nm. O valor encontrado é da ordem de grandeza de angstroms, ou seja, de celas unitárias, o que sugere que a modelagem, não foi adequada. Dessa forma, como não foi possível modelar diretamente o padrão de difração, indica-se a obtenção do CVRP amorpho.

**Figura 29: Tentativa de ajuste do padrão amorpho (CVRP) pelo refinamento MR variando tamanho de cristalito (a) 50nm, (b) 10nm e (c) menor do que 5nm. Radiação Mo  $K\alpha_1$   $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$**

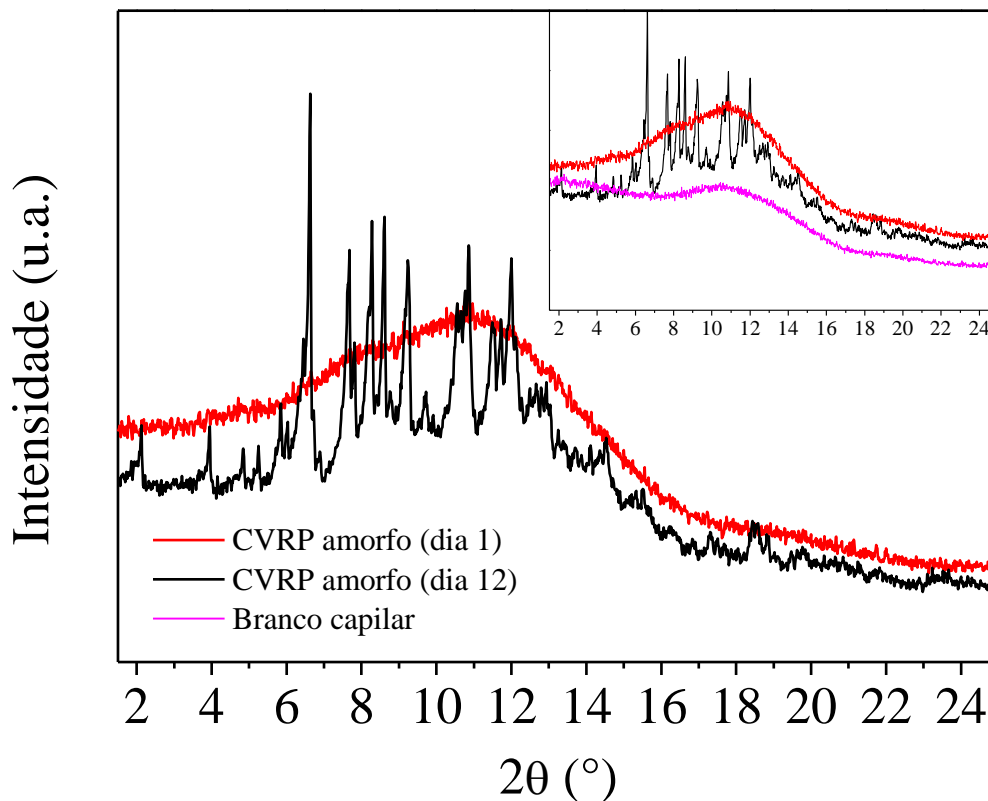


Fonte: Próprio autor.

Em um intervalo de 12 dias, verificou-se que a amostra recristaliza consideravelmente, como pode ser visto na Figura 30. Na cor vermelha está o padrão do

CVRP amorfo no primeiro dia; em preto, a mesma amostra passados 12 dias e em magenta o padrão amorfo do capilar utilizado como porta-amostra. Devido a esse período de recristalização, todas as análises envolvidas neste trabalho foram realizadas logo em seguida à preparação para evitar qualquer possível processo de formação de núcleos cristalinos.

**Figura 30: Padrão do CVRP amorfo (vermelho) e o padrão da mesma amostra coletado após 12 dias. Radiação Mo  $K\alpha_1$   $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$**



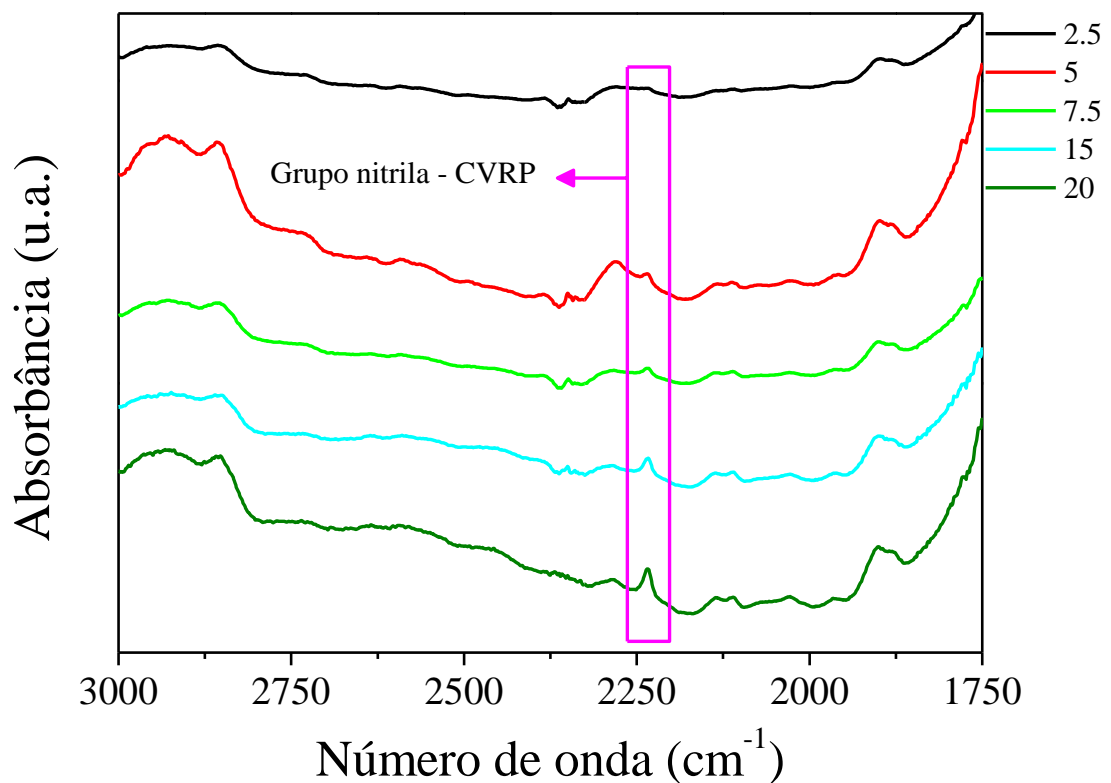
Fonte: Próprio autor.

### IV-3 – Dispersões sólidas

Os espectros *FTIR* das dispersões sólidas são mostrados na Figura 31. A região assinalada em magenta representa o estiramento referente ao grupo nitrila presente na estrutura do CVRP. Esta banda varia em intensidade devido à mudança de concentração do CVRP em cada amostra. Dessa forma, certificou-se que o fármaco se manteve nas

amostras após o processo de cura da resina. A análise qualitativa das intensidades da referida banda sugere que a proporcionalidade mantida com a concentração do fármaco está relacionada com a distribuição homogênea do fármaco ao longo da estrutura do sistema e não segregada em regiões específicas.

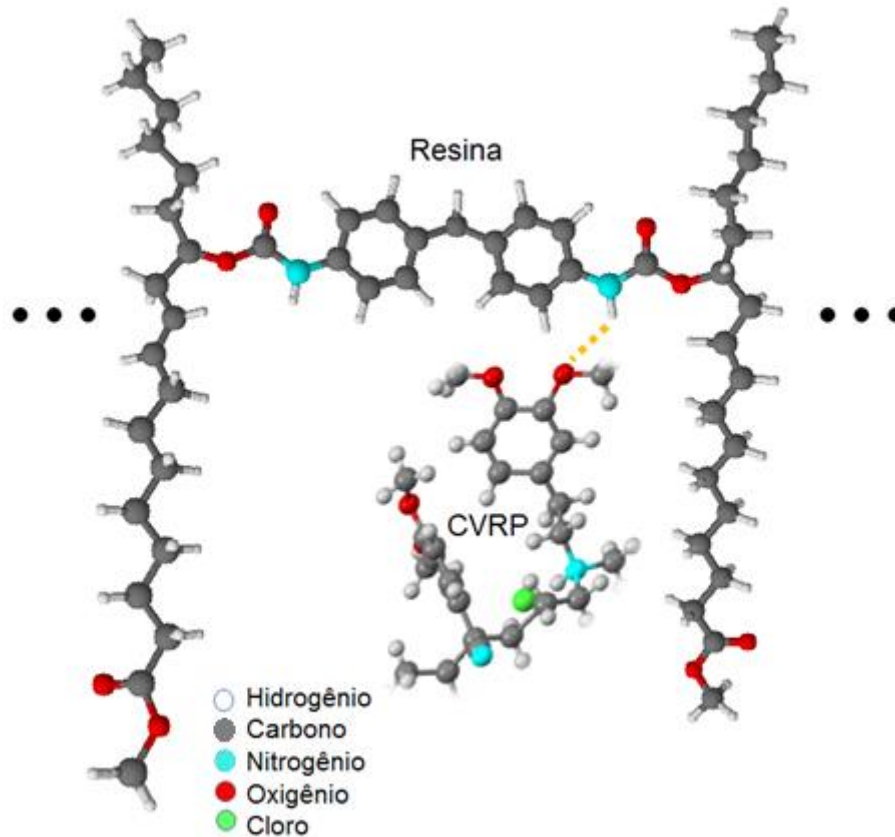
**Figura 31: Espectros *FTIR* das dispersões sólidas (módulo *ATR*) para evidenciar a variação do grupo nitrila nas DSA's.**



Fonte: Próprio autor.

As moléculas do fármaco distribuídas pela matriz, podem interagir por meio dos grupos funcionais presentes nas estruturas moleculares dos compostos. As interações possíveis podem ocorrer como fortes ligações de hidrogênio. No modelo apresentado na Figura 32, o grupo NH da resina interage com o oxigênio na estrutura do fármaco.

Figura 32: Modelo molecular da interação entre resina e CVRP.



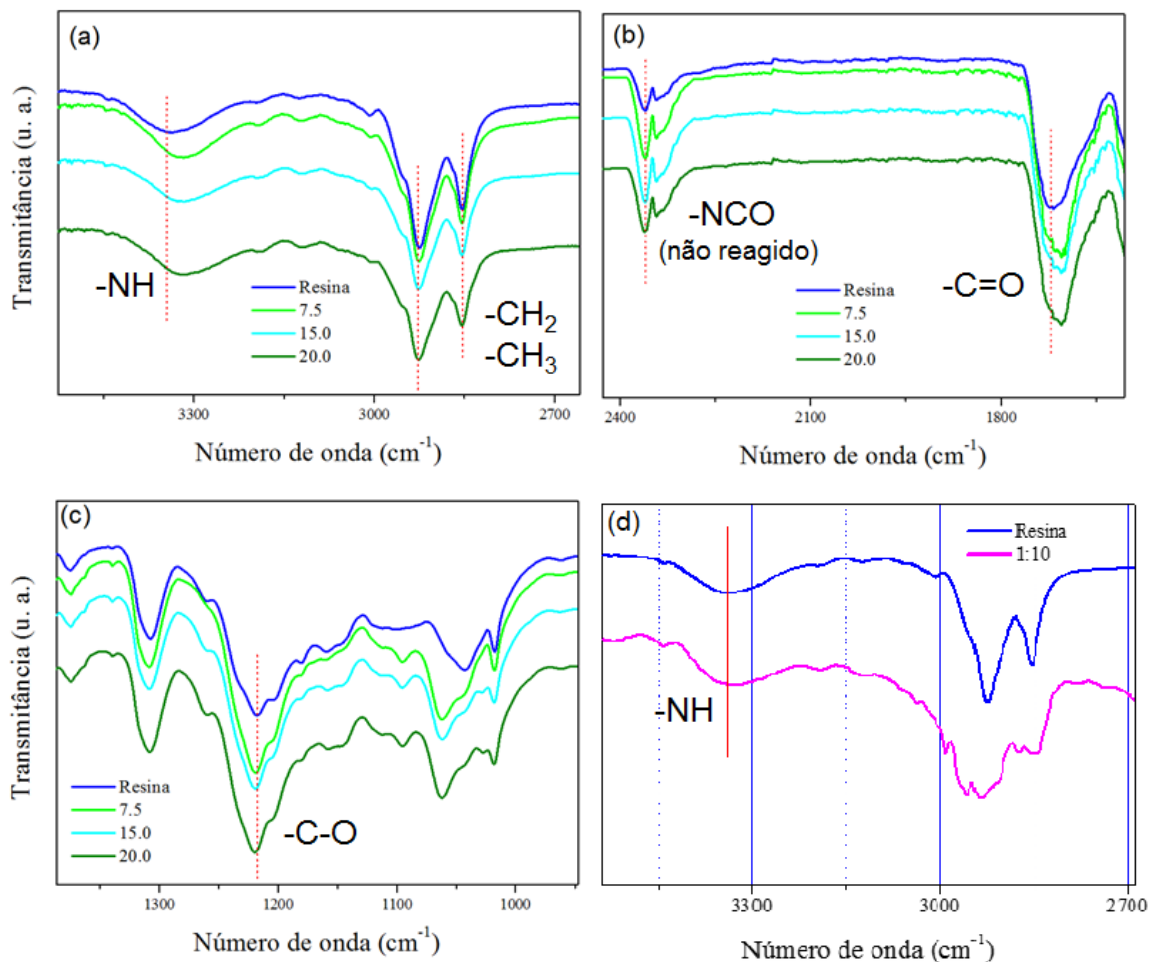
Fonte: Próprio autor.

Para avaliar as interações entre os grupos funcionais da resina e fármaco por meio de ligações de hidrogênio, comparou-se as bandas no padrão *FTIR* referentes aos grupos N-H, C=O e C-O. Na Figura 33a é apresentada a região referente ao grupo NH, e a linha tracejada foi incluída como referência para avaliar a posição da banda. Como pode ser visto, à medida em que a proporção de CVRP é aumentada na matriz, ocorre um deslocamento da posição da banda para menores valores de número de onda. O mesmo não é visto para as outras duas bandas entre  $2850\text{ cm}^{-1}$  e  $2950\text{ cm}^{-1}$ , indicando que tal deslocamento não está relacionado com influência instrumental. O deslocamento desta banda entre os padrões da resina pura e da amostra 20.0 foi de cerca de  $22\text{ cm}^{-1}$ , e está relacionada com a interação do grupo NH por ligação de hidrogênio com o oxigênio na estrutura do CVRP. Para corroborar com esta interpretação, foi preparada uma amostra com mistura física entre CVRP e resina na proporção 1:10 (Figura 33d). Não é verificado

deslocamento desta banda no espectro, mostrando que a influência das ligações de hidrogênio ocorre para os sistemas de dispersão sólida.

Na Figura 33b é apresentada a variação da posição da banda referente ao grupo C=O de cerca de  $12\text{ cm}^{-1}$  entre o padrão da resina e da amostra 20.0. Por fim, na Figura 33c é visto que não ocorreu mudança na posição da banda referente ao grupo C-O. O estiramento do grupo NH é mais evidente para identificar no espectro de absorção, e em muitos casos é muito sensível à formação de ligações de hidrogênio<sup>97</sup>. Outros trabalhos mostrando interação entre fármaco e resina polimérica por meio de ligações de hidrogênio podem ser encontrados na literatura<sup>98; 99</sup>.

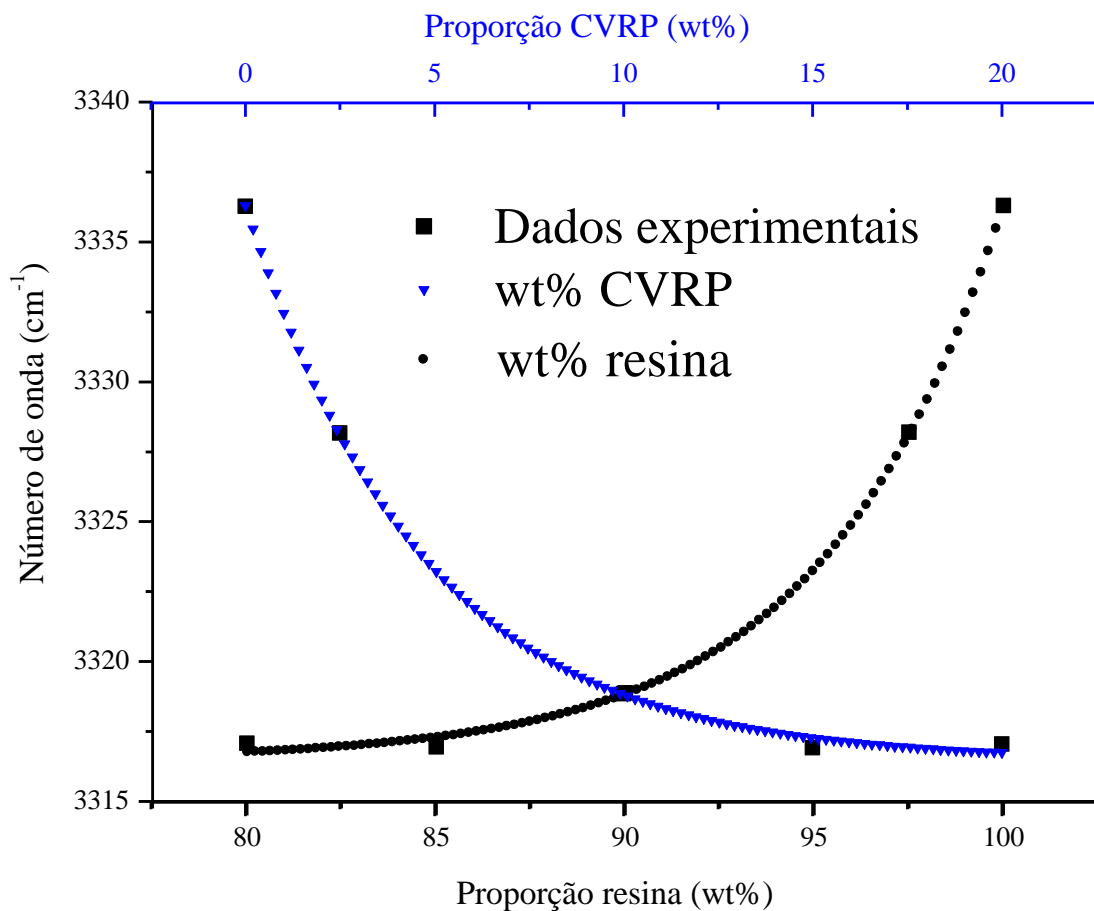
**Figura 33:** (a), (b), (c) Comparação entre os padrões *FTIR* das dispersões para avaliar influência das ligações de hidrogênio nos sistemas (módulo *DRIFTS*); (d) Comparação entre *FTIR* da resina pura e da mistura física 1:10 fármaco:resina.



Fonte: Próprio autor.

O comportamento do deslocamento do número de onda em função da variação da proporção dos componentes dos sistemas é mostrado na Figura 34. À medida que o CVRP é acrescentado na matriz (gráfico em azul), o número de onda decai exponencialmente. Isto indica que ocorre uma diminuição da frequência de oscilação, relacionada com o aumento na distância entre as espécies atômicas do grupo funcional. Lippincott e Schroeder<sup>16</sup> deduziram em seu trabalho uma relação entre distâncias em ligações de hidrogênio com frequências de absorção de infravermelho, com comportamento de variação exponencial<sup>100; 101</sup>.

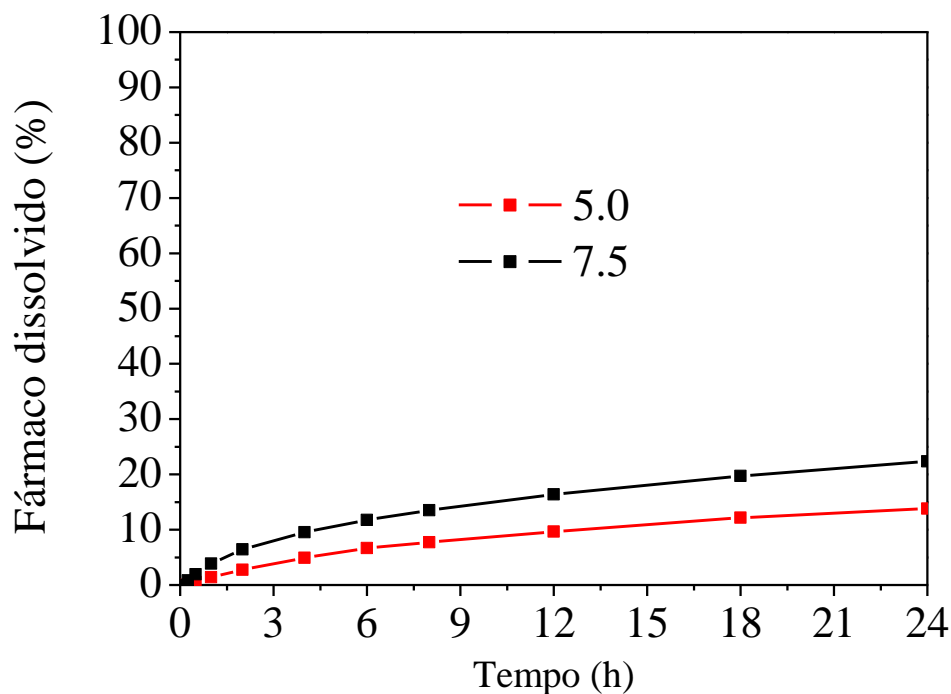
**Figura 34: Variação do número de onda para o grupo -NH em função da proporção dos componentes no sistema.**



Fonte: Próprio autor.

Na Figura 35, são apresentados os perfis de liberação das amostras 5.0 e 7.5. O perfil da amostra 7.5 é mais pronunciado do que da amostra 5.0, ou seja, mais fármaco é liberado no meio considerando o mesmo intervalo de tempo. Esses resultados indicam que o aumento na distância dos átomos que participam das ligações de hidrogênio pode facilitar a difusão das moléculas do fármaco através das cadeias poliméricas.

**Figura 35: Perfis de dissolução para as amostras 5.0 e 7.5.**



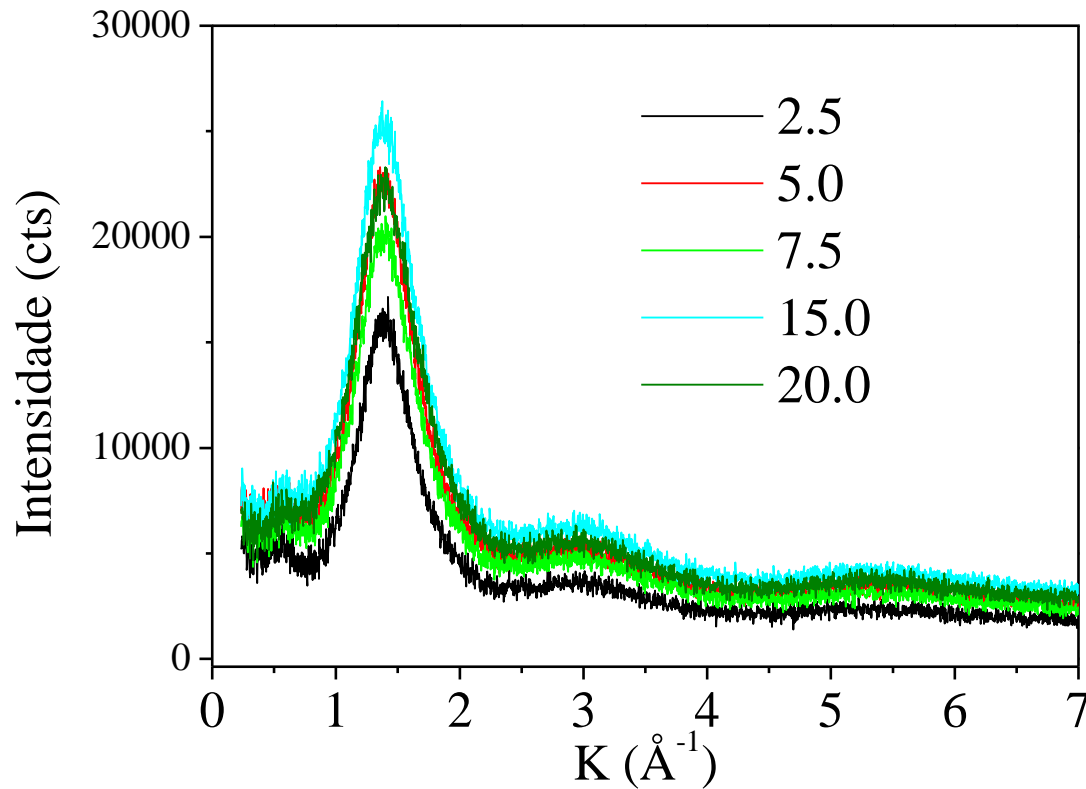
Fonte: Próprio autor.

A análise aplicada à resina pura para estimar as distâncias médias entre cadeias poliméricas foi também aplicada às amostras em dispersão sólida. A posição do halo principal foi mantida, indicando que não ocorreu o surgimento de novas distâncias entre as cadeias do polímero (Figura 36). A distribuição média das distâncias intercadeias para esse referido pico não variou significativamente, mantendo-se próximo ao valor encontrado para a resina pura que foi de cerca de 1,93 Å. Sugere-se, dessa forma, que a análise por DRXP inicial direta das amostras indica que as distâncias entre as cadeias



até a distância referente ao halo maior não foram influenciadas pelo acréscimo de fármaco.

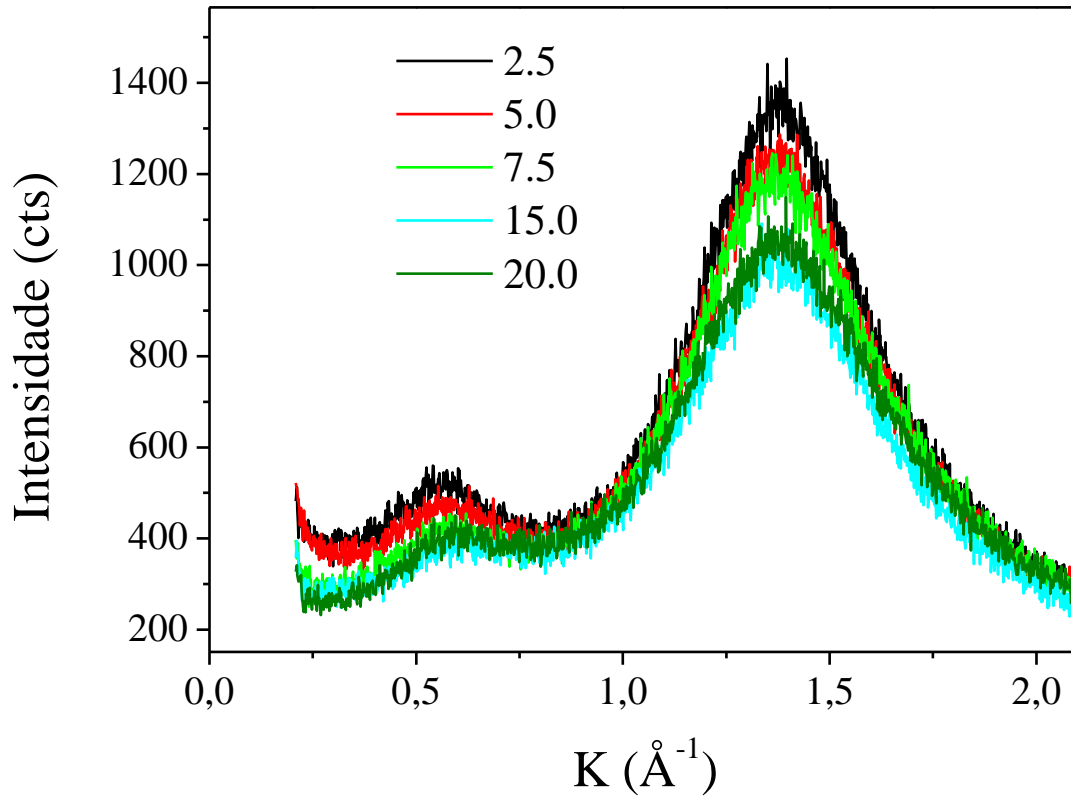
Figura 36: Padrões de difração das dispersões sólidas. Radiação  $\text{Mo K}\alpha_1$   $\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$



Fonte: Próprio autor.

Para avaliar o potencial da resina em manter os sistemas como dispersões moleculares sem que ocorresse recristalização do fármaco, as mesmas amostras passaram por análise por DRXP após cinco meses armazenadas. Como mostrado na Figura 37 não foi identificado indício de que tenha ocorrido a recristalização do fármaco no sistema quando incorporado à resina.

Figura 37: Padrão de difração das dispersões sólidas – medidas realizadas com radiação de Cu,  $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ .



Fonte: Próprio autor.

#### IV-4 – Parâmetros físicos nas energias utilizadas

Os parâmetros físicos das amostras como massa atômica, a densidade ( $\rho_{\text{teórica}}$ ), fração das espécies atômicas, necessários para a obtenção dos padrões *PDF* foram calculados. As frações atômicas utilizadas nas equações E-8, E-9 e E-11 foram calculadas considerando as estequiometrias da molécula do CVRP e o monômero médio da resina, nas respectivas proporções das amostras. Também foi calculado o coeficiente de absorção linear para a energia utilizada nas medidas por meio dos dados encontrados no compilado baseado nas tabelas de McMaster *et al.*<sup>102</sup>. Além disso, a densidade real ( $\rho_{\text{medida}}$ ) de cada amostra foi obtida por picnometria. Os resultados são mostrados na Tabela 7.

Tabela 7: Fração atômica, coeficiente de absorção linear ( $\mu$ ), e densidades ( $\rho_a$ ) teórica e real.

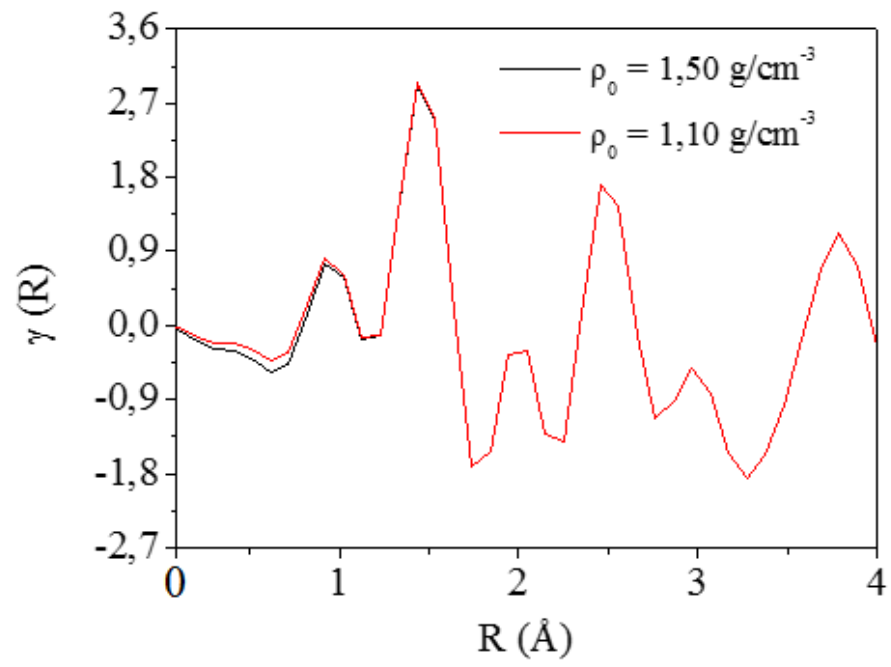
Átomo	Resina	Amostras – Fração atômica (%)						
		2.5	5.0	7.5	10.0	15.0	20.0	CVRP
C	36,07	37,09	37,11	36,13	36,16	36,20	36,25	36,99
H	57,38	57,28	57,18	57,08	56,98	56,78	56,59	53,42
N	1,09	1,13	1,18	1,22	1,26	1,34	1,42	2,74
O	5,46	5,46	5,47	5,47	5,47	5,47	5,47	5,48
Cl	-----	0,03	0,07	0,10	0,14	0,21	0,27	1,37
$\mu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	0,50	0,65	0,65	0,66	0,66	0,67	0,68	0,86
$\rho_{\text{teórica}}$ ( $\text{g}/\text{cm}^{-3}$ )	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40	1,39
$\rho_{\text{medida}}$ ( $\text{g}/\text{cm}^{-3}$ )	1,15	1,15	1,18	1,16	1,14	1,19	1,18	1,18

Fonte: Próprio autor.

Os valores encontrados para a densidade real das amostras oscilam entre 1,15 e 1,19  $\text{g}/\text{cm}^3$ . Como esse parâmetro é levado em consideração para calcular a reta  $4\pi\rho R$ , obteve-se o padrão *PDF* para o CVRP puro variando  $\rho_a$  entre os extremos 1,50 a 1,10  $\text{g}/\text{cm}^3$ , para avaliar a influência dessa variação.

Verificou-se um pequeno aumento do coeficiente angular da reta à medida que se aumenta o valor da densidade, de modo que não ocorreu mudança significativa no padrão *PDF* da amostra, como pode ser visto na Figura 38. Assim, os valores medidos puderam ser utilizados sem maiores problemas para a obtenção dos padrões *PDF*.

Figura 38: Influência da densidade na obtenção do perfil *PDF*.



Fonte: Próprio autor.

# Capítulo V

Caracterização estrutural por *PDF*

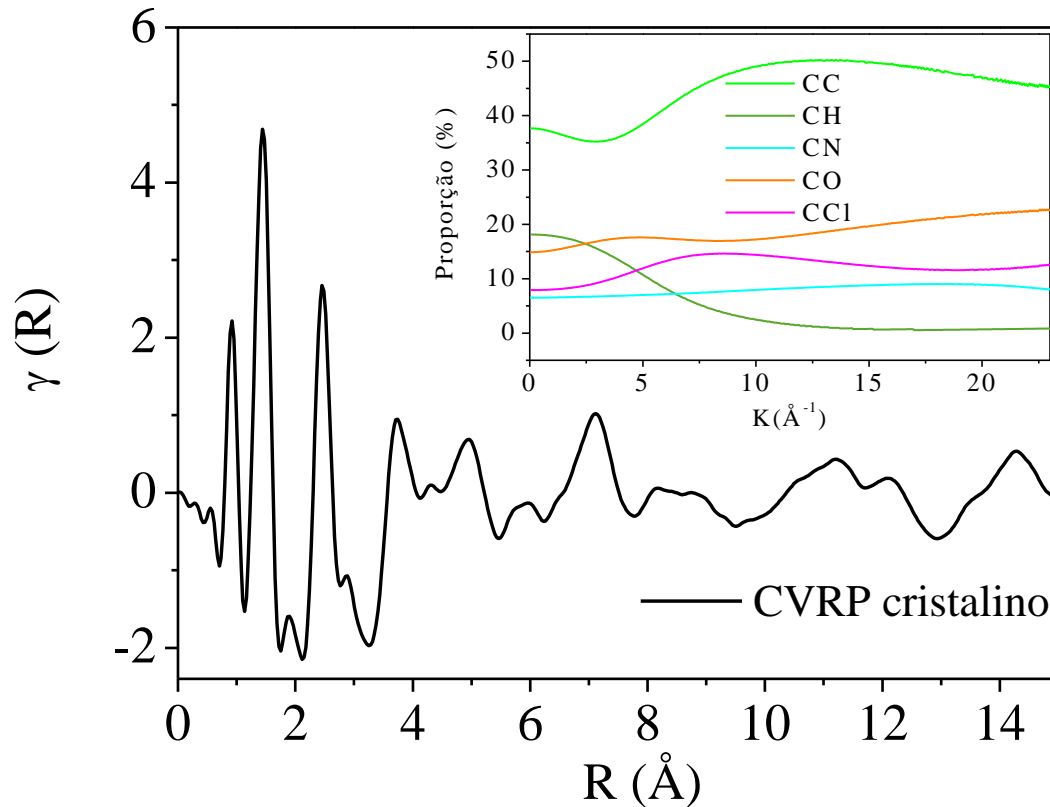
Neste capítulo são apresentadas as análises estruturais pelo método *PDF* dos componentes individuais (CVRP e resina poliuretânica) e dos sistemas de dispersão sólida. Devido à complexidade dos sistemas estudados, as caracterizações estruturais e correções instrumentais mostradas nos capítulos anteriores foram necessárias para respaldarem a interpretação dos resultados obtidos neste capítulo, auxiliando na análise dos dados quando estes se aproximam dos erros experimentais existentes.

Iniciou-se o estudo pelo CVRP cristalino, por ser possível comparar os resultados por *PDF* com a estrutura cristalina ordenada, utilizando as funções peso e os padrões *PDF* simulados dos pares individuais na estrutura cristalina. Assim, estendeu-se a análise para a estrutura amorfa do CVRP, comparando os ordenamentos intra e intermoleculares. E, por fim, realizou-se a análise da resina pura e dispersões sólidas, evidenciando as possíveis influências na estrutura dos sistemas de liberação à medida em que é aumentada a proporção de fármaco na matriz polimérica.

### **V-1 – Análise do CVRP puro**

O padrão *PDF* do CVRP cristalino é mostrado na Figura 39, também são apresentadas as funções peso  $W_{ij}$  para as correlações que contribuem mais efetivamente para o espalhamento da radiação, no intervalo do espaço recíproco no qual as medidas foram realizadas. Embora o cloro apresente um elevado número atômico ( $Z_{Cl} = 17$ ), sua concentração é muito reduzida na estrutura do fármaco (menor que 2%), o que representa uma pequena contribuição em termos de espalhamento. Dessa forma, com base nas funções pesos, é evidente que a maior contribuição para a difração é dominada pelas interações relacionadas com carbono, em especial a correlação C-C, que contribui entre 35% e 50%. A correlação C-O varia em torno de 20%, seguida pela C-Cl em cerca de 10% e C-N em cerca de 7%. A correlação C-H possui um espalhamento inicial de cerca de 18% e com o aumento de  $K$  essa contribuição decai exponencialmente.

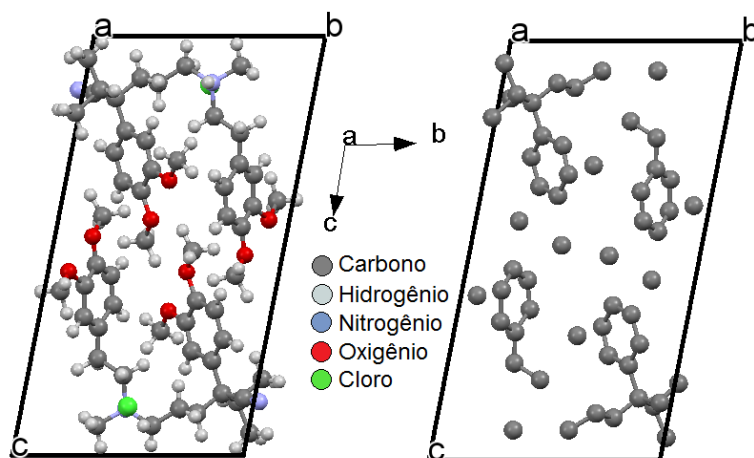
Figura 39: *PDF* do CVRP cristalino; no topo foram inseridas as funções peso referente às correlações que mais contribuem para o espalhamento da radiação.



Fonte: Próprio autor.

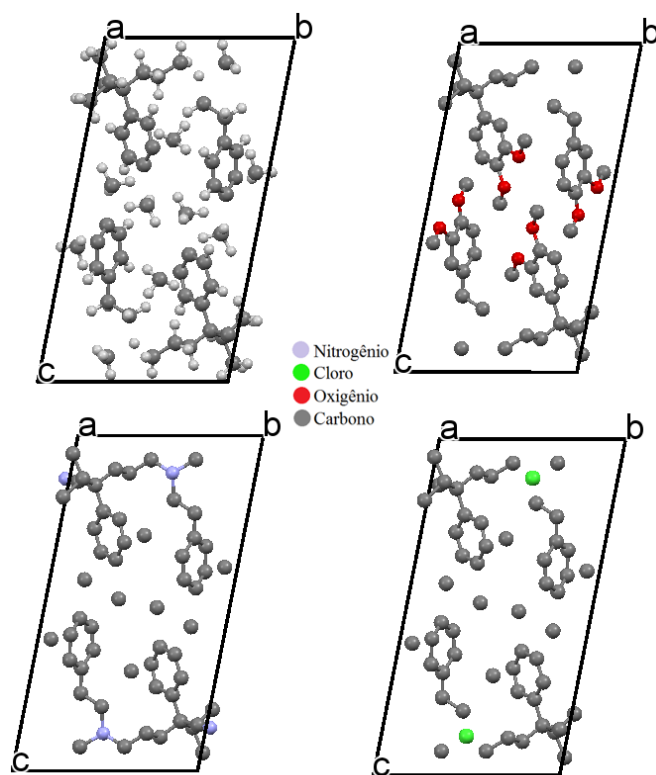
Com a definição das principais correlações espalhadoras (C-C, C-H, C-N, C-O e C-Cl) foram criados modelos de células unitárias baseado no modelo estrutural referência (MER) utilizado neste trabalho. Nesses modelos foram mantidos apenas os átomos referente à cada correlação em seus respectivos sítios atômicos. O modelo para a correlação C-C (denominado MCC) e o modelo MER são apresentados na Figura 40 e os modelos para as demais correlações são mostrados na Figura 41. Os *CIF's* para MER e MCC foram incluídos no Apêndice I. Assim, a utilização desses modelos auxiliam na análise estrutural do fármaco por ser possível, dentre outras possibilidades, calcular as distâncias e as funções *PDF* dos pares atômicos.

Figura 40: Modelo MER para o CVRP considerando todos os átomos (à esquerda); modelo estrutural (MCC) somente com os átomos de carbono nos respectivos sítios atômicos (à direita).



Fonte: Próprio autor.

Figura 41: Modelos estruturais para as correlações C-H, C-O, C-N e C-Cl (da esquerda para a direita).



Fonte: Próprio autor.

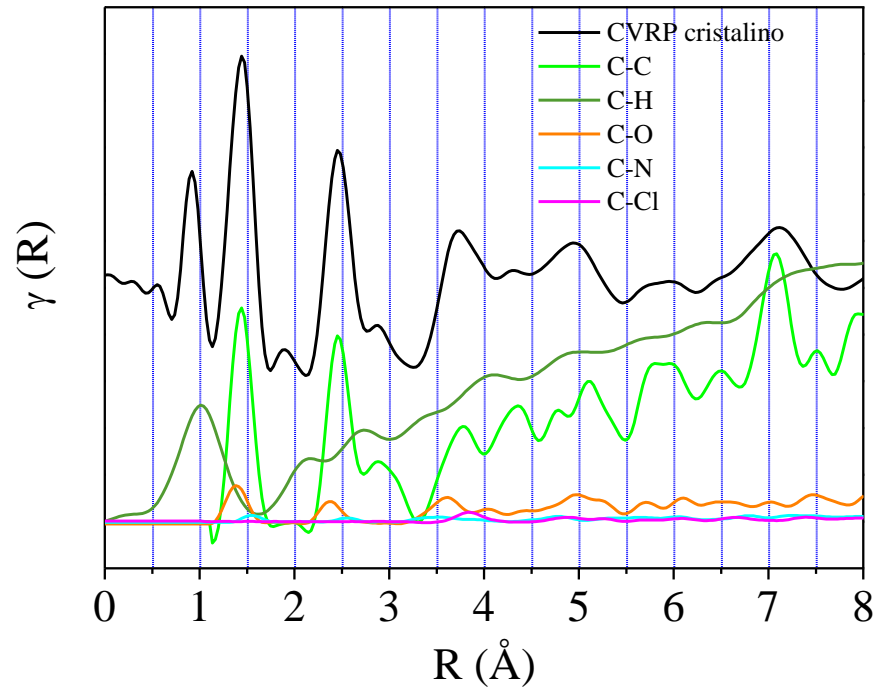


Para avaliar as distribuições de distâncias dos pares no padrão final, foram calculadas aproximações dos *PDF's* (Figura 42) utilizando os modelos individuais. Acima de 3,00 Å, como pode se observar nesta figura, as demais correlações não contribuem expressivamente com picos no padrão, e a influência do par C-C fica ainda mais evidente. Cada um destes padrões simulados foi multiplicado pela respectiva função peso, para que se pudesse obter uma intensidade com escala relativa para cada pico. À estas simulações foi inserido o *PDF* do CVRP cristalino, e assim os picos deste padrão foram comparados com os picos dos padrões individuais.

No padrão do CVRP cristalino os primeiros picos observados até 3,00 Å são de distâncias interatômicas referentes às ligações C-C, C-H e C-O, com significativa contribuição para as duas primeiras. Na Figura 42, o primeiro pico em cerca de 0,90 Å é referente à correlação C-H e os dois picos intensos que seguem (em cerca de 1,44 Å e 2,49 Å) referem-se ao par C-C. O segundo pico (1,44 Å) também possui uma pequena contribuição da correlação C-O. Entre os mais intensos (2° e 4°) existe um pequeno pico em 1,89 Å referente à contribuição C-H e após o 4° pico, em 2,89 Å, uma contribuição de pares C-C e C-H. As distâncias para os vizinhos mais próximos e os próximos vizinhos mais próximos até 3,00 Å são mostradas na Tabela 8.

O intervalo de distâncias assinalado com asterisco corresponde ao anel aromático presente na estrutura molecular do fármaco. Um estudo semelhante pode ser encontrado no trabalho de Idziak *et al.*<sup>91</sup>, onde é analisada a estrutura molecular da porfirina utilizando o método *PDF*. Embora apresentem as respectivas distâncias para cada pico relacionando-as à estrutura molecular, os autores não especificam qual a contribuição de cada par atômico no padrão. Ou seja, não definem qual correlação contribui mais significativamente para a composição do padrão final. Já no trabalho de Atassi *et al.*<sup>92</sup> é feita uma comparação entre os padrões *PDF* dos pares individuais presentes na estrutura do cetoprofeno, para avaliar as diferenças entre fases amorfa e mesoamorfa por meio da contribuição de cada correlação no padrão final.

Figura 42: PDF do CVRP cristalino (em preto) sobreposto aos PDF's individuais simulados para cada correlação.



Fonte: Próprio autor.

Tabela 8: Distâncias interatômicas até 3,0 Å no padrão PDF do CVRP cristalino.

Posição do pico (Å)	Correlações (Å)
0,92	0,81 – 1,10 C-H
1,47	1,33 – 1,68 C-C* 1,31 – 1,52 C-O
1,90	1,95 – 2,18 C-H
2,45	2,28 – 2,60 C-C 2,31 – 2,56 C-O
2,88	2,65 – 3,24 C-C 2,66 – 3,27 C-H

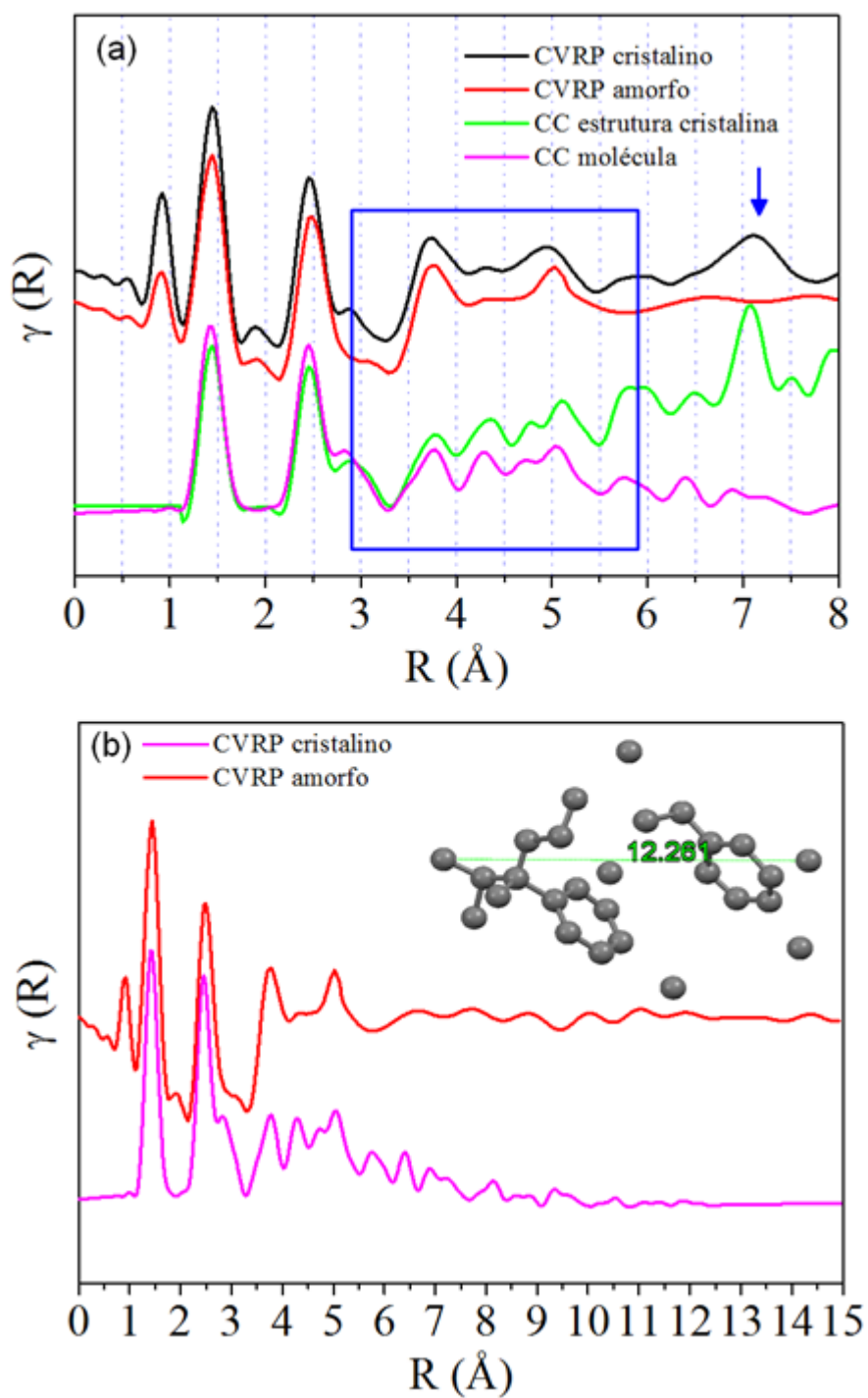
\* Anel aromático

Fonte: Próprio autor.

No intervalo entre 3 Å e 6 Å existem distâncias que poderiam ser associadas tanto à regiões intra quanto intermoleculares, levando em consideração as dimensões da fórmula unitária da cela unitária (molécula). Para identificar a ordem estrutural da distribuição de distâncias neste intervalo, ou seja, se é um ordenamento local (intramolecular) ou global (intermolecular), foi realizada a simulação do *PDF* referente a apenas uma fórmula unitária, dentre as duas presentes na cela unitária do MCC. O resultado da simulação é mostrado na Figura 43a (em magenta). Nesta figura, além do *PDF* referente aos pares C-C considerando somente uma molécula, foram também inseridos outros três padrões. O *PDF* dos pares C-C calculado por meio do MCC completo (em verde), e os padrões do CVRP cristalino e amorfo das amostras medidas (nas cores preta e vermelha, respectivamente). Dessa forma, comparando os padrões, é visto que a região assinalada pelo retângulo azul é notadamente característica de interações intramoleculares, uma vez que esta região coincide com o *PDF* da molécula unitária, estando também presente nos demais padrões.

Na Figura 43b são apresentados os *PDF's* da molécula unitária e da amostra amorfa. Acima de 5,50 Å, a contribuição das distâncias na molécula unitária decai consideravelmente, e como esperado só são observadas oscilações até cerca de 12,00 Å, que corresponde a maior distância entre os átomos de carbono na molécula. As intensidades do *PDF* da amostra amorfa decaem quando comparadas ao cristalino, indicando a redução na coerência da estrutura, e coincide com o comportamento da distribuição de distâncias para a molécula unitária. A ocorrência de oscilações acima de 12,00 Å no *PDF* da amostra amorfa indica que moléculas distribuídas aleatoriamente próximas contribuem para a formação do *PDF*. Acima de 6 Å surgem variações entre os *PDF's* das amostras cristalina e amorfa relacionadas com distâncias intermoleculares, ou seja, distâncias entre as espécies atômicas de diferentes moléculas.

Figura 43: (a) *PDF's* do CVRP cristalino e amorfo e os *PDF's* para o MCC completo e somente para a molécula (pares C-C); (b) *PDF* da molécula (pares C-C) e amostra amorfa (distância em Å).



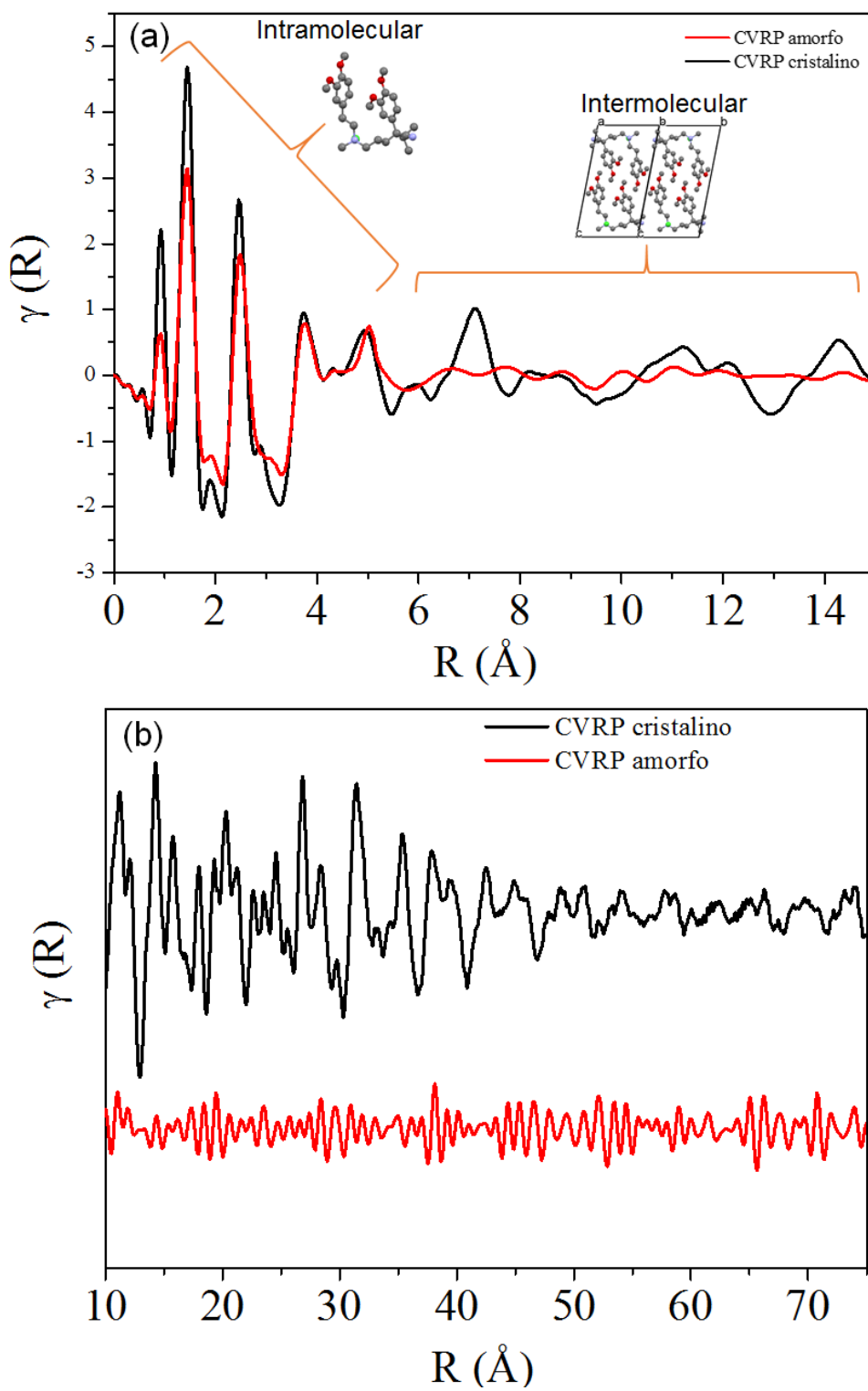
Fonte: Próprio autor.

Os *PDF*'s das amostras amorfa e cristalina do CVRP são apresentados na Figura 44a. Os picos relacionados com as distâncias intramoleculares não mudam consideravelmente a posição (região até 6 Å). As regiões acima de 6 Å apresentam variação tanto na posição quanto na intensidade. A principal diferença está no pico em cerca de 7 Å, o qual não está presente no padrão do fármaco amorfo. É visto nos padrões simulados anteriormente na Figura 42, que este pico em cerca de 7 Å se refere à correlação C-C. Além disso, das simulações na Figura 43, depreende-se que o mesmo pico (marcado com uma seta) está relacionado com o ordenamento de átomos de carbono arranjados tridimensionalmente e em longo alcance (como na estrutura cristalina), uma vez que o mesmo pico não aparece no *PDF* da molécula unitária. As possíveis distâncias para os pares C-C do MCC foram calculadas por meio do programa *Bond\_Str*<sup>87</sup>. Verificou-se que esta região do pico em cerca de 7 Å está majoritariamente relacionada com espécies atômicas presentes em celas unitárias diferentes, ou seja, as distâncias intermoleculares é que compõem essa contribuição. Para essa análise considerou-se um intervalo de distâncias entre 6,22 Å e 7,81 Å que corresponde ao alargamento do referido pico. Esse resultado corrobora com o obtido graficamente, em que o pico alude às distâncias intermoleculares do modelo cristalino.

Na Figura 44b os padrões *PDF* para cristalino e amorfo são estendidos até elevados valores de *R* para avaliar a coerência da estrutura. No cristalino, as intensidades decaem com o aumento de *R* até um valor de aproximadamente 80,00 Å, mostrando a extensão da coerência estrutural (organização a longo alcance). No padrão do CVRP amorfo o sinal decai mais rapidamente, em intervalos de oscilações máximos e mínimos menores do que 20 Å. Isso significa que a estrutura é mais desordenada e existe menos coerência estrutural, e pela ordem de grandeza da coerência, verifica-se que de fato o CVRP que passou pelo processo de amorfização encontra-se no estado amorfo, e não remete ao surgimento de núcleos cristalinos.

Portanto, por meio do *PDF* é possível assegurar que o método de evaporação de solvente aplicado ao CVRP cristalino foi suficiente para amorfizar o fármaco, e garantir que a amostra obtida não fosse constituída de núcleos cristalinos. Esses dados corroboram com o que havia sido determinado pelo refinamento realizado e os resultados por *FTIR* (conforme apresentado no Capítulo IV).

Figura 44: (a) PDF's do CVRP cristalino e amorfo; (b) variação da coerência estrutural para o CVRP cristalino e amorfo.



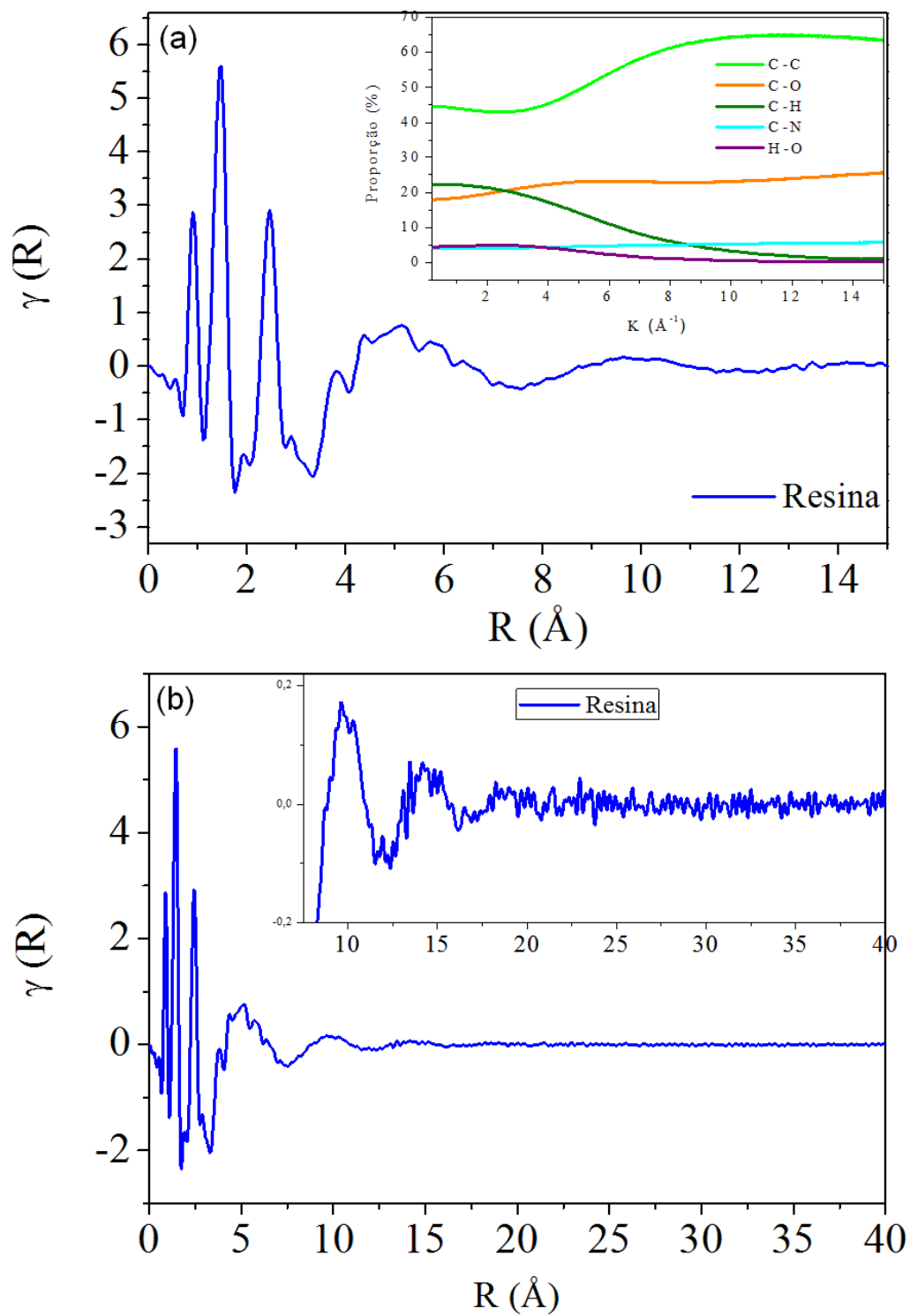
Fonte: Próprio autor.

## V-2 – Análise da resina e das DSA's

O padrão *PDF* da resina é mostrado na Figura 45a. Para valores de  $R$  até 3,0 Å o comportamento do padrão é muito semelhante ao *PDF* do CVRP. Em termos de espalhamento, os pares que possuem maior contribuição são C-C (entre 45% e 65%), C-H (decaimento exponencial começando em cerca de 23%), C-O (em cerca de 22%), e C-N e H-O em cerca de 5%, como mostrado pelas funções peso inseridas na mesma figura. Os picos referentes aos pares C-C aparecem em cerca de 1,44 Å e 2,46 Å, com contribuição dos carbonos dos anéis aromáticos dos segmentos rígidos da resina e dos segmentos flexíveis advindos do polioli. O primeiro pico (0,91 Å) está relacionado com a correlação C-H.

Por possuir um comportamento de espalhamento similar ao do CVRP, como pode ser observado pela comparação das funções peso e os próprios *PDF's*, determinar as variações estruturais entre ambos componentes nos sistemas é uma análise complexa. Como visto no Capítulo IV, a principal contribuição para o espalhamento da resina está na região de 5,82 Å, halo mais intenso em  $K = 1,35$  Å apresentado na Figura 24. Esta região abrange contribuições internas na estrutura molecular e distâncias entre as cadeias poliméricas da resina, coincidindo com a região de contribuição intramolecular do fármaco. Na Figura 45b é apresentado o *PDF* da resina para altos valores de  $R$ , para evidenciar como ocorre a diminuição do sinal do padrão. Todas as regiões anteriormente observadas no Capítulo IV estão presentes no *PDF* e como pode ser visto, acima de 15 Å já não existem picos indicando as distâncias na estrutura.

Figura 45: Perfil *PDF* da resina pura.

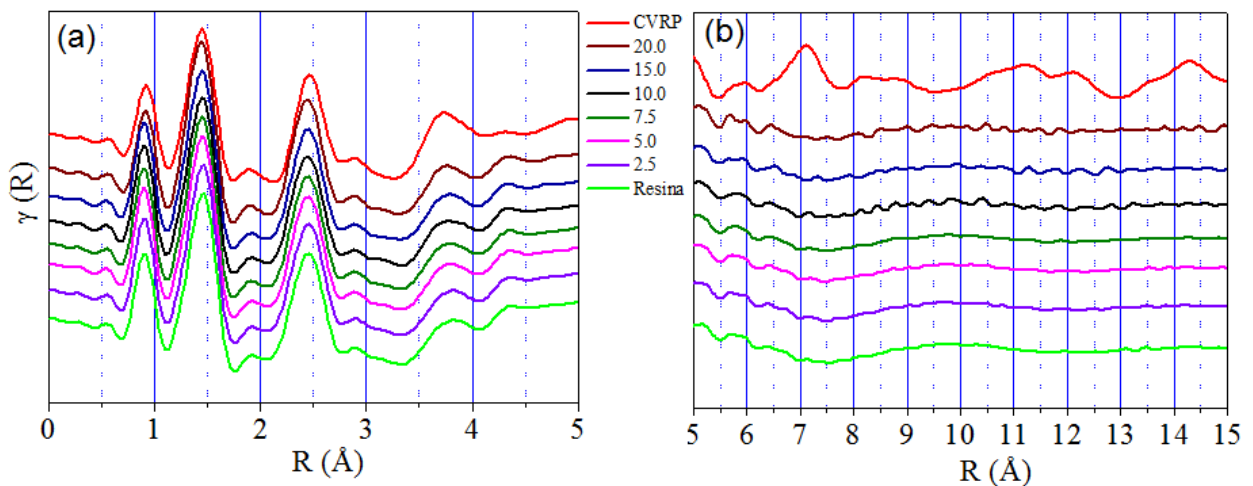


Fonte: Próprio autor.



Os *PDF's* dos sistemas juntamente com os componentes puros (resina e fármaco), utilizando escala arbitrária, são apresentados na Figura 46. Em (a) está a região para contribuições intramoleculares e em (b) região intermolecular, em referência à estrutura do CVRP. A princípio nenhuma mudança significativa das posições dos picos é notada entre os padrões, principalmente para distâncias até 5 Å. Porém, surgem diferenças sutis acima desse valor à medida que a proporção de fármaco varia na matriz.

**Figura 46: *PDF's* dos sistemas em proporção, juntamente com os componentes puros (escala arbitrária).**

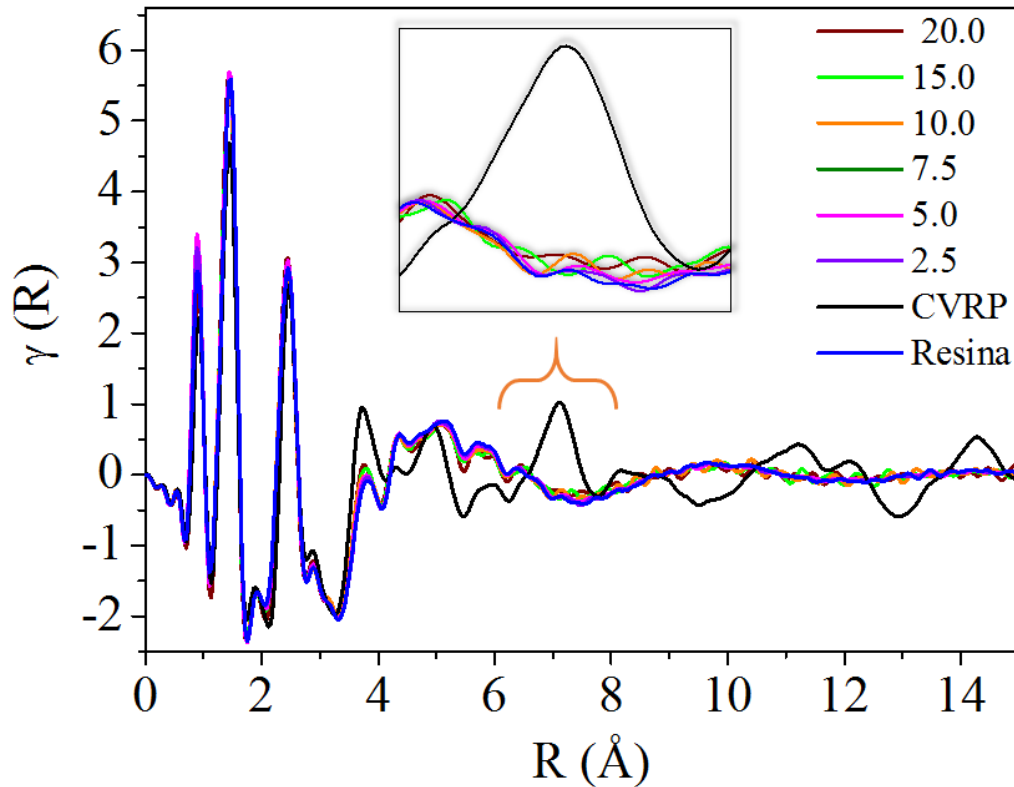


Fonte: Próprio autor.

Para avaliar mais detidamente as diferenças entre os padrões, os mesmos foram colocados em conjunto na Figura 47, desta vez utilizando escala real. A ausência do pico em 7 Å (região ampliada), relacionado com a estrutura cristalina, evidencia que a matriz poliuretânica foi capaz de manter o sistema como dispersão molecular amorfa pelo menos até a proporção de 20% do CVRP.

Variações na intensidade integrada do padrão *PDF* se relacionam à mudança da proporção entre soluto e solvente, posto que esta intensidade está relacionada com o número de coordenação de pares atômicos. Para as DSA's em estudo, aumentando-se o fármaco na matriz, por consequência, o número de coordenação é alterado resultando na variação da intensidade dos picos no padrão.

Figura 47: *PDF's* dos sistemas em proporção e dos componentes puros utilizando escala real.



Fonte: Próprio autor.

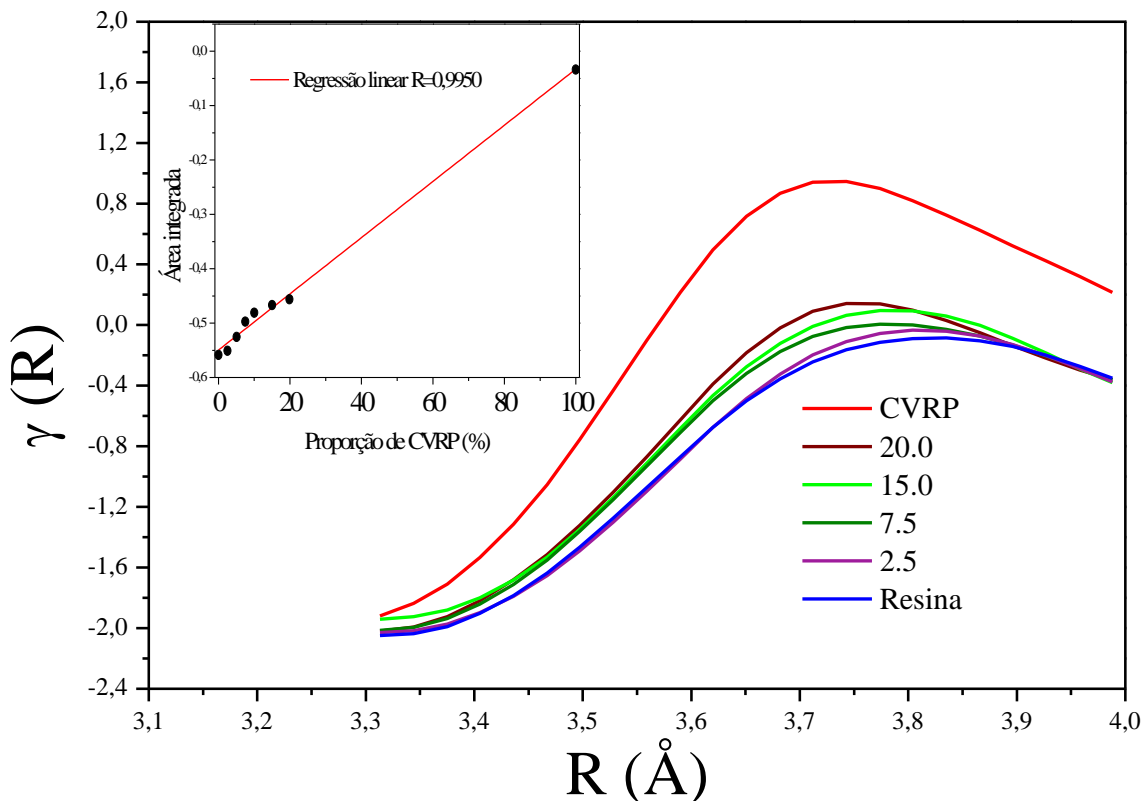
Pelas análises por espectroscopia na região do infravermelho foi visto que o CVRP está presente na estrutura da matriz disperso homogeneamente. Considerando que a composição do padrão *PDF* é feita pelas contribuições das correlações estruturais espalhadoras da radiação, foi realizado o estudo a seguir para se certificar por meio do método *PDF* a homogeneidade da distribuição molecular dos sistemas.

O pico em cerca de 3,8 Å, presente na região intramolecular do CVRP (Figura 47), foi utilizado para avaliar a variação do CVRP na estrutura polimérica. Embora a resina também possua picos nesta região, a intensa contribuição das distâncias intramoleculares do CVRP é perceptível no aumento da intensidade desta região, resultado do acréscimo do fármaco na matriz. Além do aumento da intensidade é

verificado um deslocamento da posição do pico que acompanha o padrão do CVRP. A área integrada desse pico (intervalo entre 3,30 Å e 4,00 Å) mostrado na Figura 48 foi colocada em função da proporção real do CVRP na resina polimérica (*insert* na figura). São apresentadas somente as amostras dos componentes puros (resina e CVRP amorfo) e amostras 2.5, 7.5, 15.0 e 20.0 para facilitar a visualização da análise.

Fazendo-se a regressão linear entre os resultados encontrados determinou-se um valor de 0,9950 para o índice R, o que indica um bom ajuste. Esse resultado mostra a relação linear entre o aumento da proporção em massa do CVRP dentro da matriz com aumento da coordenação das espécies atômicas da estrutura do fármaco. Indica também que a dispersão molecular é homogênea devido a proporcionalidade com que o fármaco contribui para a composição do padrão. Esse resultado está respaldado na análise feita por *FTIR* apresentada no Capítulo IV.

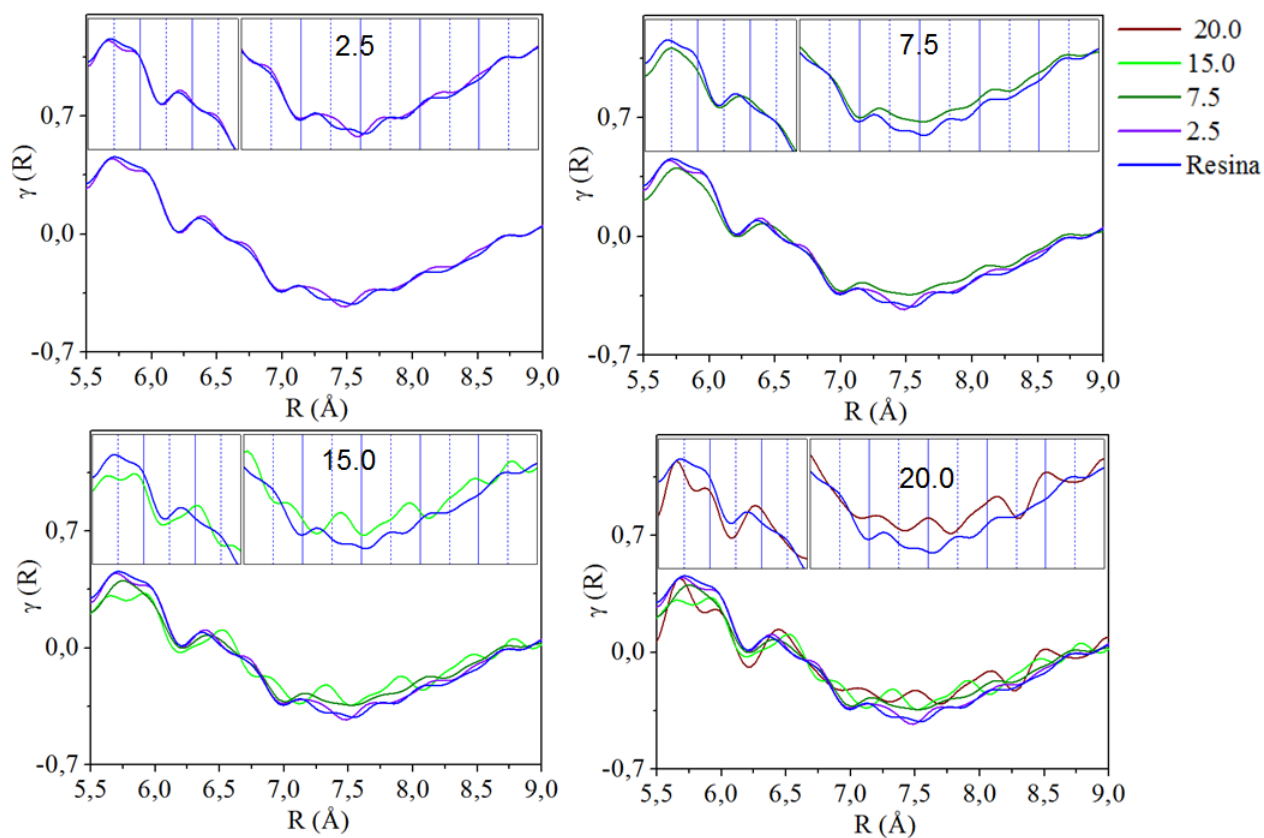
**Figura 48: Pico em 3,8 Å; o gráfico inserido representa a relação área integrada X proporção do CVRP na estrutura polimérica.**



Fonte: Próprio autor.

As regiões acima de 6,00 Å que representam distâncias intermoleculares, são apresentadas na figura a seguir (Figura 49) com os dados obtidos no APS. Cada gráfico é composto por duas partes. Na parte inferior foi inserido a comparação entre o *PDF* da resina e da amostra em questão, começando por 2.5. Os demais padrões são inseridos sequencialmente até a amostra 20.0, ficando sobrepostos. Na parte superior está a comparação do *PDF* de cada amostra com o *PDF* da resina pura. Como pode ser visto, as pequenas oscilações no intervalo entre 6,50 Å e 8,50 Å são deslocadas para maiores valores de *R*.

**Figura 49: Comparação entre o PDF dos sistemas em proporção, colocados sequencialmente para se avaliar variações nas posições dos picos (APS).**

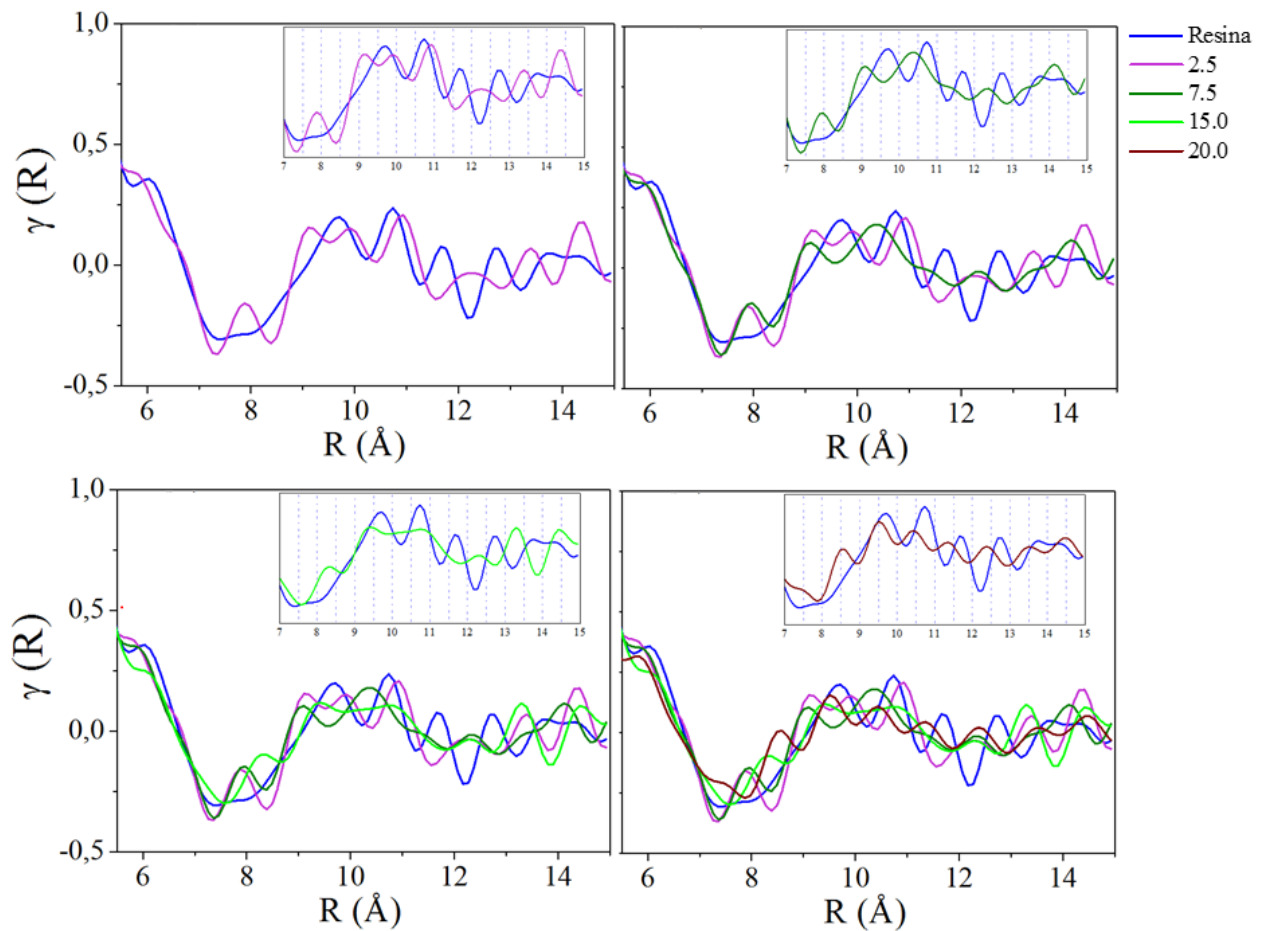


Fonte: Próprio autor.

O mesmo comportamento é visto nos padrões obtidos com dados do STOE Stadi-P e apresentados na Figura 50. À medida que o CVRP é acrescentado no sistema, ocorre

o deslocamento das pequenas oscilações no intervalo considerado, para maiores valores da distância entre pares ( $R$ ).

**Figura 50: Comparação entre o PDF dos sistemas em proporção dos dados coletados utilizando equipamento STOE.**



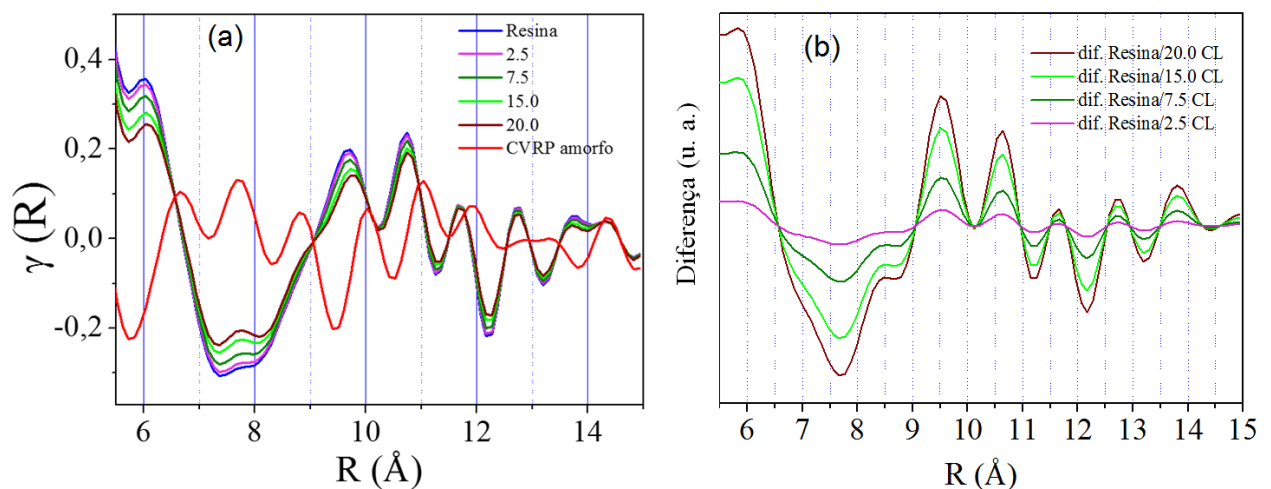
Fonte: Próprio autor.

Estas diferenças e variações podem ser avaliadas em termos do que se é esperado para DS's miscíveis e imiscíveis. Para sistemas imiscíveis os padrões *PDF* se comportam como a combinação linear (CL) dos padrões individuais dos componentes puros, nas respectivas proporções. Esse comportamento é esperado para sistemas em que ocorre uma heterogeneidade na formação da dispersão do fármaco na matriz de liberação, sem influência na interação entre eles. Com base nisto, utilizou-se o padrão amorfo do CVRP

(já que o fármaco é preservado neste estado nos sistemas de dispersão sólida) e o padrão da resina para se obter os *PDF's* por CL e comparar aos padrões reais.

Na Figura 51a são mostradas as CL's referente à cada amostra. A variação relativa dos padrões ocorre em termos de intensidade, e não surgem mudanças significativas das posições dos picos. Em (b) foi realizada a diferença entre o padrão da resina pura e o padrão em combinação linear de cada amostra. Isto foi realizado para evidenciar que a diferença mais significativa para misturas heterogêneas, caso o sistema estudado fosse uma dispersão imiscível, estaria relacionada com a alteração na intensidade (Figura 51b).

**Figura 51: (a) Combinação linear dos padrões PDF; (b) diferença entre o padrão da resina e os padrões em combinação linear.**



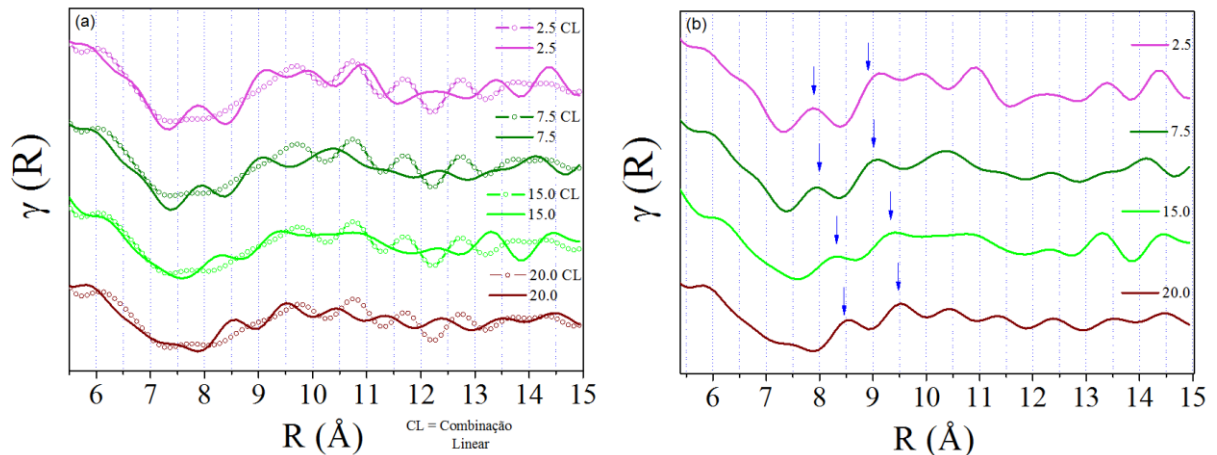
Fonte: Próprio autor.

Os padrões reais e os obtidos por CL são comparados na Figura 52 a e b. As pequenas oscilações dentro da região entre 7,5 e 12,0 Å nos padrões reais variam suas posições, deslocando-se para maiores valores de  $R$ , como também visto anteriormente na Figura 49 e na Figura 50. Na Figura 52b estão os padrões reais, com as setas azuis indicando a variação das pequenas oscilações com o aumento de CVRP na matriz. As linhas verticais nos padrões auxiliam verificar o deslocamento.

No entanto, a comparação entre as medidas reais e as CL's indica que a região entre 7,5 e 12,0 Å nos padrões reais está deslocada, como um todo, para menores valores de  $R$  (Figura 53a). No topo da figura é colocado o padrão da amostra 20.0 real

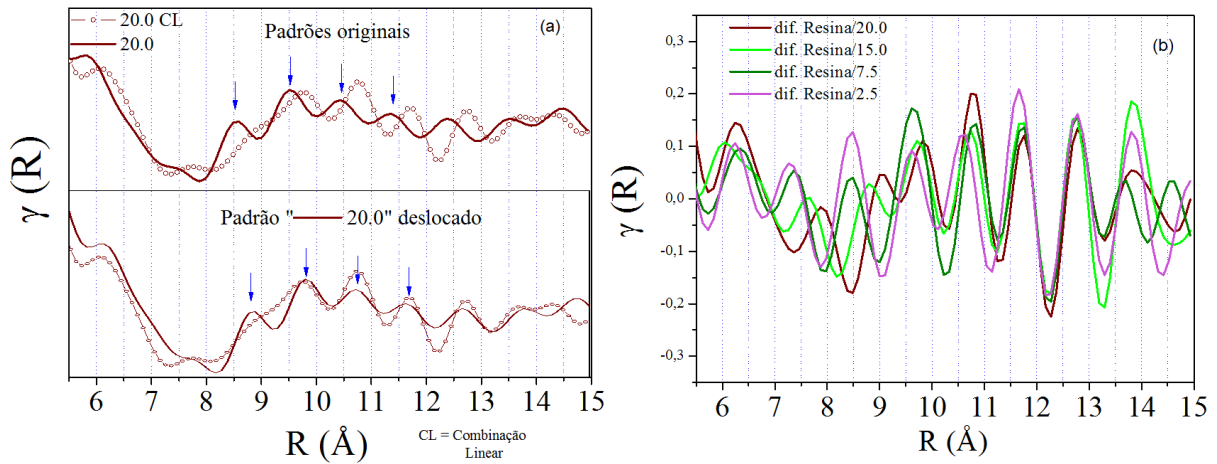
em comparação com o padrão em combinação linear para esta amostra, e as setas indicam a posição das oscilações. Na figura da base, o padrão real foi deslocado para maiores valores de  $R$  para coincidir com as posições da combinação linear, indicando que tais oscilações para os padrões reais estão deslocadas para menores valores de  $R$ . Em (b) são apresentadas as diferenças entre o  $PDF$  da resina pura e os padrões reais. Como visto, as diferenças mostram que os padrões reais variam e não podem ser expressos pelas respectivas combinações lineares. Esses resultados indicam a formação de dispersões sólidas amorfas miscíveis para as amostras preparadas em proporções estudadas neste trabalho. Isto evidencia a potencialidade do método  $PDF$  no estudo de miscibilidade de DSA's com estruturas complexas, tal qual as que foram objetos de análise nesta tese

**Figura 52: (a) Comparação entre os padrões reais e os padrões em combinação linear; (b) mudança na posição dos picos dos padrões reais.**



Fonte: Próprio autor.

**Figura 53: (a) Padrões real e CL da amostra 20.0 (topo) e padrão real deslocado para ajustar com o padrão da CL (base); (b) diferença entre os padrões da resina pura e os sistemas em proporção.**



Fonte: Próprio autor.

Na Figura 54 são apresentadas a diferença entre o *PDF* em CL da amostra 20.0 e o *PDF* real da amostra 20.0 (cor marrom), e a diferença entre o *PDF* em CL da amostra 20.0 e o *PDF* real da amostra 2.5 (cor roxa). Foram apresentados somente os extremos para facilitar a identificação das variações. As diferenças entre as combinações lineares e os padrões reais não possuem valores elevados, de modo que as oscilações na região que vem sendo analisada poderiam estar dentro dos erros nos padrões.

Se a análise da interação entre CVRP e resina partisse somente dos resultados obtidos por *PDF*, a afirmação de que ocorrem diferenças entre as CL's e os padrões reais poderiam ser duvidosas e inconclusivas. No entanto, como a pesquisa está embasada por outras técnicas analíticas foi possível confirmar-se a asserção das diferenças entre os padrões reais e as combinações lineares, e conseqüentemente a formação das DSA's.

Como visto das análises por *FTIR*, fármaco e resina interagem por meio de fortes ligações de hidrogênio, de modo que tais interações ocorrem em dimensão intermolecular (acima de 6 Å). E assim, como existe interação e conseqüentemente, variação entre as distâncias das espécies atômicas entre resina e fármaco, ocorre o deslocamento da região entre 7,5 e 12,0 Å para menores valores de  $R$  (Figura 53a). Se não houvesse interação, os sistemas agiriam como sendo formados por componentes individuais heterogêneos, ou seja, haveria a contribuição individual do fármaco e da resina como na CL. Além disso, a maneira como ocorrem os deslocamentos das oscilações dentro da



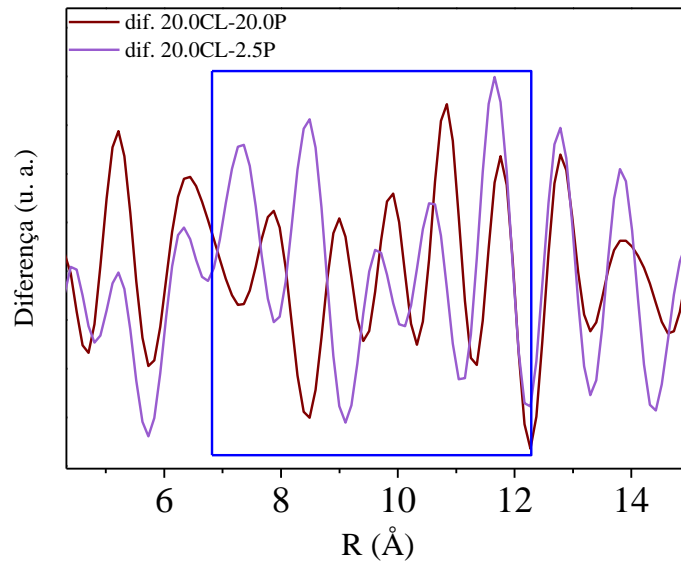
região entre 7,5 e 12,0 Å, coincidem para os dados coletados em dois aparatos instrumentais totalmente diferentes (STOE e APS).

O comportamento da região intramolecular, como visto na análise da variação da intensidade integrada, segue a tendência do que seria uma combinação linear entre os padrões. Isto se justifica pelo fato de que as interações intramoleculares dos componentes individuais não são modificadas, mas sim, as interações entre os componentes que ocorrem a níveis intermoleculares (pelas ligações de hidrogênio). Dessa forma, espera-se que as regiões intermoleculares sejam as que fiquem diferentes das combinações lineares por causa da influência das interações, como verificado pelos resultados.

O aumento das distâncias entre as espécies atômicas que participam das ligações de hidrogênio pode facilitar a difusão das moléculas do CVRP através da matriz, como visto das análises por *FTIR* e indicado pelo perfil de liberação de dois sistemas.

O método de difração direto, apresentado nos capítulos anteriores é geralmente utilizado na indústria farmacêutica, e como visto, não possui sensibilidade às sutis variações estruturais como as avaliadas neste trabalho. Embora tenha-se afirmado no Capítulo IV que o acréscimo de fármaco não influenciava nas distâncias intercadeias até a distância de  $\sim 5,82 \pm 1,92$  Å, o *PDF* evidenciou que as pequenas variações nas oscilações ocorrem acima desse valor, ou seja, entre as distâncias referentes ao 1° e 2° halo do padrão de difração. A dimensão dessas distâncias influenciadas pelo CVRP equivale aos entremeios de um segmento flexível e outro, com base no modelo de resina utilizado. Essas distâncias correspondem à região na qual as interações resina/resina e resina/fármaco ocorrem. Dessa forma, qualquer variação na estrutura seria perceptível somente nesta região.

**Figura 54: Diferenças entre o PDF da combinação linear da amostra 20.0 e o PDF da amostra 20.0 real (marrom) e amostra 2.5 real (roxo).**



Fonte: Próprio autor.

# Conclusões

O presente trabalho investigou a interação entre os componentes de um novo sistema de dispersão sólida amorfa, que tem sido desenvolvido na Faculdade de Ciências Farmacêuticas, departamento de farmácia da Universidade de São Paulo, sob a supervisão do Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz. O estudo priorizou mostrar as etapas de análise necessárias para a aplicação e interpretação de dados da técnica ETRX e método *PDF*.

Com os resultados obtidos por RMN verificou-se a funcionalidade do poliálcool derivado do óleo da mamona para estimar a estequiometria do monômero. Esta estequiometria, embora tenha sido uma aproximação, mostrou-se adequada uma vez que os resultados estiveram próximos aos encontrados por meio da análise elementar. Além disso, o cálculo dos padrões *PDF* realizado a partir das frações atômicas obtidas pela estequiometria encontrada se mostraram satisfatórios para o estudo desenvolvido.

Por meio da difração de raios X convencional certificou-se que resina e sistemas de dispersão estavam no estado amorfo, e foram mantidos amorfos por no mínimo 5 meses e utilizando a DRXP em conjunto com a espectroscopia na região do infravermelho, confirmou-se a obtenção da estrutura amorfa do CVRP, produzida pela mesma rota de produção dos sistemas, ou seja, evaporação do solvente. Com isso, evidenciou-se que essa rota é efetiva para a produção de desordem na estrutura do fármaco e consequente produção de amorfo, sem indícios de núcleos cristalinos;

Na análise dos sistemas por *FTIR* utilizando os módulos instrumentais *ATR* e *DRIFTS* conclui-se que o CVRP amorfo está distribuído homogeneamente na matriz, e os sistemas formam dispersões moleculares em que as moléculas do fármaco estão dispersas na estrutura da resina. Fármaco e resina interagem por meio de fortes ligações de hidrogênio entre os grupos que possuem diferentes polaridades, nas respectivas estruturas. As interações possuem intensidade suficiente para não permitirem que *clusters* desordenados, compostos por moléculas do fármaco e que estão dispersos na matriz, se reorganizem formando núcleos cristalinos. Embora a resina forme poros da ordem de nanômetros, não existe a formação de núcleos cristalinos nestes. Isto porque as moléculas dispersas na matriz permanecem nas interações, e dessa forma, não difundem para estas regiões, o que poderia induzir a recristalização.

Verificou-se também que o número de onda decai exponencialmente, o que significa que as distâncias entre as espécies atômicas que participam das ligações de hidrogênio aumentam à medida em que a proporção do fármaco é aumentada na matriz.

Os perfis de liberação deram indícios de que o aumento das distâncias entre os grupos que participam das ligações de hidrogênio facilita a difusão das moléculas do CVRP através da resina, aumentando a liberação do fármaco no meio. Por facilitar a difusão, o aumento da proporção do CVRP na matriz pode promover a migração das moléculas do CVRP para os poros formados na estrutura macroscópica da matriz, possibilitando assim a reorganização das moléculas ocasionando a recristalização nestas regiões. No entanto, até a proporção máxima de 20% de CVRP na matriz, esse processo não foi observado.

Das análises por *PDF* e utilizando as funções peso, conclui-se que a partir do modelo estrutural referência foi possível criar modelos estruturais individuais para os pares atômicos presentes na estrutura molecular, sendo possível avaliar a efetiva contribuição de cada par na composição da distribuição de distâncias. As correções instrumentais realizadas garantiram que todas as informações contidas nos padrões estivessem relacionadas com a estrutura do material, já que foi possível associar todas as regiões do *PDF* real com os *PDF*'s simulados. O método foi eficiente para evidenciar as diferenças e similaridades em nível molecular (intra e inter) entre as amostras amorfa e cristalina do CVRP e avaliar a coerência estrutural das mesmas.

A resina é capaz de manter o fármaco amorfo pelo menos até a proporção de 20% em massa, sem que núcleos cristalinos surjam em processos de recristalização. A variação da coordenação do CVRP na matriz associada à mudança da proporção entre os componentes, em uma relação linear, pôde ser verificada por *PDF*. Isto também confirma a distribuição homogênea do CVRP na matriz polimérica. No *PDF* dos sistemas, a região intermolecular entre 8 Å e 12 Å como um todo, é deslocada para menores valores de *R* quando comparadas com as combinações lineares, resultado das interações entre fármaco e resina. A diferenças entre os padrões reais e os obtidos por combinação linear indicam que existe miscibilidade entre os componentes nos sistemas. Entre os padrões, verifica-se o deslocamento de algumas oscilações na região entre 8 Å e 12 Å para maiores distâncias de *R* com o aumento do CVRP, o que pode estar relacionado com a

expansão das distâncias entre as espécies atômicas que participam das interações fármaco/resina.

Somente a aplicação da técnica ETRX juntamente com o método *PDF* não seria suficiente para caracterizar efetivamente a interação entre fármaco e matriz polimérica, especialmente para o caso visto, em que os compostos dos sistemas possuem comportamentos de espalhamento da radiação muito similares. A análise por DRXP direta, muito utilizada na área farmacêutica como ferramenta para analisar a formação de sistemas de liberação controlada, seja em encapsulamento de fármacos ou dispersões sólidas, não possui sensibilidade suficiente para identificar variações estruturais devido às interações entre os componentes. Essas sutis variações foram identificadas por *PDF*.

## Referências

- 1 RANADE, V. V.; HOLLINGER, M. A. **Drug Delivery Systems**. 2nd. Boca Raton, FL, United States of America: CRC Press LLC, 2004. 433
- 2 PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 491-502, 2007. ISSN 1516-9332. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322007000400002&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322007000400002&nrm=iso) >.
- 3 UCHEGBU, I. F.; SCHATZLEIN, A. G. **Polymers in Drug Delivery**. 1st. Boca Raton, FL, United States of America: Taylor & Francis Group, 2006. 259
- 4 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. ISSN 0169-409X. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X03002230> >.
- 5 YU, L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 27-42, 2001. ISSN 0169-409X. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X01000989> >.
- 6 HILFIKER, R. **Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry**. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim, Germany: 2006. 425
- 7 HANCOCK, B. C.; ZOGRAFI, G. Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 86, p. 1-12, 1997.
- 8 SOUZA, K. C.; ARDISSON, J. D.; SOUSA, E. M. B. Study of mesoporous silica/magnetite systems in drug controlled release. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 20, p. 507-512, 2009.
- 9 MAMAEVA, V.; SAHLGREN, C.; LINDÉN, M. Mesoporous silica nanoparticles in medicine—Recent advances. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 5, p. 689-702, 2013. ISSN 0169-409X. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X12002487> >.

- 10 WATERMAN, K. C. et al. Osmotic capsules: A universal oral, controlled-release drug delivery dosage form. **Journal of Controlled Release**, v. 152, n. 2, p. 264-269, 2011. ISSN 0168-3659. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016836591100085X> >.
- 11 YI, T. et al. Controlled poorly soluble drug release from solid self-microemulsifying formulations with high viscosity hydroxypropylmethylcellulose **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 34, p. 274-280, 2008.
- 12 CHIOU, W. L.; RIEGELMAN, S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, n. 9, p. 1281-1302, 1971. ISSN 1520-6017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600600902> >.
- 13 LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 47-60, 2000. ISSN 0939-6411. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S093964110000076X> >.
- 14 SERAJUDDIN, A. T. M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 10, p. 1058-1066, 1999. ISSN 1520-6017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/js980403l> >.
- 15 TAYLOR, L.; ZOGRAFI, G. Spectroscopic Characterization of Interactions Between PVP and Indomethacin in Amorphous Molecular Dispersions. **Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 12, p. 1691-1698, 1997/12/01 1997. ISSN 0724-8741. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1023/A%3A1012167410376> >.
- 16 RUMONDOR, A. F. et al. Evaluation of Drug-Polymer Miscibility in Amorphous Solid Dispersion Systems. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 11, p. 2523-2534, 2009/11/01 2009. ISSN 0724-8741. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-009-9970-7> >.
- 17 NEWMAN, A. et al. Characterization of amorphous API:Polymer mixtures using X-ray powder diffraction. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 11, p. 4840-4856, 2008. ISSN 1520-6017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jps.21352> >.
- 18 OGAJI, I. J.; NEP, E. I.; JENNIFER, D. A.-P. Advances in Natural Polymers as Pharmaceutical Excipients. **Pharmaceutica Analytica Acta**, v. 3, n. 1, p. 1-16, 2011.



- 19 FERRAZ, H. G.; JR., M. C. C. **Formas Farmacêuticas de liberação controlada, composição farmacêutica de liberação controlada, processo de obtenção de forma farmacêutica de liberação controlada e uso de derivados de óleo de mamona em formas farmacêuticas de liberação controlada.** Brasil. PI0604670-3 out. 2006.
- 20 GOMEZ, A. et al. Crystal structure of isotibolone: a major degradation product of tibolone. **CrystEngComm**, v. 14, p. 2826-2830, 2012.
- 21 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. ISSN 0022-3549. Disponível em: <  
[//www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354915320475](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354915320475) >.
- 22 BILLINGE, S. J. L. et al. Characterisation of amorphous and nanocrystalline molecular materials by total scattering. **CrystEngComm**, v. 12, p. 1366-1368, 2010.
- 23 YASSER, S. et al. Preparation of novel polymeric microspheres for controlled release of finasteride. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 342, p. 82-86, 2007.
- 24 EGAMI, T.; BILLINGE, S. J. L. **Underneath the Bragg Peaks: Structural Analysis of Complex Materials.** EUA: PERGAMON materials series, 2003. 404
- 25 BILLINGE, S. J. L. The atomic pair distribution function: past and present. **Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials**, v. 219, n. 3, p. 117-121, 2004.
- 26 CROMMELIN, D. J. A.; LIPPER, R. A. **Discovering and Developing Molecules with Optimal Drug-Like Properties.** Springer New York, 2015. 510 ISBN 978-1-4939-1398-5.
- 27 RAGHAVAN, S. L. et al. Crystallization of hydrocortisone acetate: influence of polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 212, n. 2, p. 213-221, 2001. ISSN 0378-5173. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517300006104> >.
- 28 CALLISTER, W. D. **Materials Science and Engineering: an introduction.** United States of America: John Wiley & Sons, Inc., 2007. 975

- 29 ANWAR, J. et al. Mode of Action and Design Rules for Additives That Modulate Crystal Nucleation. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 9, p. 1596-1600, 2009. ISSN 1521-3773. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200804553> >.
- 30 VEKILOV, P. G. Dense Liquid Precursor for the Nucleation of Ordered Solid Phases from Solution. **Crystal Growth & Design**, v. 4, n. 4, p. 671-685, 2004/07/01 2004. ISSN 1528-7483. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/cg049977w> >.
- 31 MARSAC, P. J.; LI, T.; TAYLOR, L. S. Estimation of Drug–Polymer Miscibility and Solubility in Amorphous Solid Dispersions Using Experimentally Determined Interaction Parameters. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 1, p. 139, 2008. ISSN 1573-904X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-008-9721-1> >.
- 32 LLIGADAS, G. et al. Renewable polymeric materials from vegetable oils: a perspective. **Materials Today**, v. 16, n. 9, p. 337-343, 2013. ISSN 1369-7021. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369702113002940> >.
- 33 NAYAK, P. L. Natural Oil-Based Polymers: Opportunities and Challenges. **Journal of Macromolecular Science, Part C**, v. 40, n. 1, p. 1-21, 2000/02/28 2000. ISSN 1532-1797. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1081/MC-100100576> >.
- 34 WILLIAMS, C. K.; HILLMYER, M. A. Polymers from Renewable Resources: A Perspective for a Special Issue of Polymer Reviews. **Polymer Reviews**, v. 48, n. 1, p. 1-10, 2008/02/01 2008. ISSN 1558-3724. Disponível em: < <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15583720701834133> >.
- 35 XIA, Y.; LAROCK, R. C. Vegetable oil-based polymeric materials: synthesis, properties, and applications. **Green Chemistry**, v. 12, n. 11, p. 1893-1909, 2010. ISSN 1463-9262. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/C0GC00264J> >.
- 36 LEITSCH, E. K.; HEATH, W. H.; TORKELSON, J. M. Polyurethane/polyhydroxyurethane hybrid polymers and their applications as adhesive bonding agents. **International Journal of Adhesion and Adhesives**, v. 64, p. 1-8, 2016. ISSN 0143-7496. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143749615001372> >.
- 37 BARLETTA, M. et al. Coating of glass and polycarbonate with aqueous two-component polyurethane resin. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 131, n.

- 6, p. n/a-n/a, 2014. ISSN 1097-4628. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/app.40021> >.
- 38 BEZUIDENHOUT, D.; WILLIAMS, D. F.; ZILLA, P. Polymeric heart valves for surgical implantation, catheter-based technologies and heart assist devices. **Biomaterials**, v. 36, p. 6-25, 2015. ISSN 0142-9612. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961214010114> >.
- 39 HUYNH, T. T. N. et al. Characterization of a polyurethane-based controlled release system for local delivery of chlorhexidine diacetate. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 74, n. 2, p. 255-264, 2010. ISSN 0939-6411. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641109003294> >.
- 40 WANG, J. et al. Biodegradable Hydrophilic Polyurethane PEGU25 Loading Antimicrobial Peptide Bmap-28: A Sustained-release Membrane Able to Inhibit Bacterial Biofilm Formation in Vitro. **Scientific Reports**, v. 5, p. 8634, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/srep08634> >.
- 41 PETROVIĆ, Z. S. Polyurethanes from Vegetable Oils. **Polymer Reviews**, v. 48, n. 1, p. 109-155, 2008/02/01 2008. ISSN 1558-3724. Disponível em: < <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15583720701834224> >.
- 42 PETROVIĆ, Z. S.; FAJNIK, D. Preparation and properties of castor oil-based polyurethanes. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 29, n. 4, p. 1031-1040, 1984. ISSN 1097-4628. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/app.1984.070290401> >.
- 43 ZHANG, C. et al. Theoretical study of hydrogen bonding interactions on MDI-based polyurethane. **Journal of Molecular Modeling**, v. 16, n. 8, p. 1391-1399, 2010. ISSN 0948-5023. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00894-010-0645-4> >.
- 44 LEE, H. S.; WANG, Y. K.; HSU, S. L. Spectroscopic analysis of phase separation behavior of model polyurethanes. **Macromolecules**, v. 20, n. 9, p. 2089-2095, 1987/09/01 1987. ISSN 0024-9297. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ma00175a008> >.
- 45 LUO; WANG; YING. Hydrogen-Bonding Properties of Segmented Polyether Poly(urethane urea) Copolymer. **Macromolecules**, v. 30, n. 15, p. 4405-4409, 1997/07/01 1997. ISSN 0024-9297. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ma951386e> >.

- 46 TEO, L.-S.; CHEN, C.-Y.; KUO, J.-F. Fourier Transform Infrared Spectroscopy Study on Effects of Temperature on Hydrogen Bonding in Amine-Containing Polyurethanes and Poly(urethane-urea)s. **Macromolecules**, v. 30, n. 6, p. 1793-1799, 1997/03/01 1997. ISSN 0024-9297. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ma961035f> >.
- 47 OIGMAN, W.; FRITSCH, M. T. Antagonistas de canais de cálcio. **HiperAtivo**, v. 5, n. 2, p. 104-109, 1998.
- 48 VOGELPOEL, H. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data: Verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride, and atenolol. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 8, p. 1945-1956, 2004. ISSN 1520-6017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jps.20131> >.
- 49 ADRJANOWICZ, K. et al. Dielectric relaxation studies and dissolution behavior of amorphous verapamil hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 2, p. 828-839, 2010. ISSN 1520-6017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jps.21877> >.
- 50 MINISTRY OF HEALTH, L. A. W. **The Japanese Pharmacopeia, the Electronic version. 16a edição.** Disponível em [www.ipdb.nihs.go.jp/jp16e/](http://www.ipdb.nihs.go.jp/jp16e/) Acesso em 07/12/2015 2011.
- 51 PHARMACOPEIA.CN. **U. S. Pharmacopeia.** Disponível em <http://www.pharmacopeia.cn/usp.asp>. Acesso em 07/12/2015 2008-2010.
- 52 KASIM, N. A. et al. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. **Molecular Pharmaceutics**, v. 1, n. 1, p. 85-96, 2004/01/01 2004. ISSN 1543-8384. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/mp034006h> >.
- 53 TAKAGI, T. et al. A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. **Molecular Pharmaceutics**, v. 3, n. 6, p. 631-643, 2006/12/01 2006. ISSN 1543-8384. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/mp0600182> >.
- 54 SAHOO, J. et al. Formulation of Sustained-Release Dosage Form of Verapamil Hydrochloride by Solid Dispersion Technique Using Eudragit RLPO or Kollidon®SR. **AAPS PharmSciTech**, v. 10, n. 1, p. 27-33, 2009. ISSN 1530-9932. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-008-9175-0> >.

- 55 CARPY, A.; LEGER, J.-M.; MELCHIORRE, C. Structure of [alpha]-isopropyl-[alpha]-[(N-methyl-N-homoveratryl)-[gamma]-aminopropyl]-3,4-dimethoxyphenylacetonitrile hydrochloride, verapamil, C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.HCl. **Acta Crystallographica Section C**, v. 41, n. 4, p. 624-627, 1985. ISSN 0108-2701. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1107/S0108270185004875> >.
- 56 ALLEN, F. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. **Acta Crystallographica Section B**, v. 38, n. 3 Part 1, p. 380-388, 2002.
- 57 NUNES, R. et al. Thermal behavior of verapamil hydrochloride and its association with excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 97, n. 1, p. 349-353, 2009/07/01 2009. ISSN 1388-6150. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10973-009-0072-x> >.
- 58 JOSÉ DEL VAL, J.; COLMENERO, J. Study of interchain structural correlations in glassy polymers by X-ray diffraction. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 232-234, p. 377-382, 1998. ISSN 0022-3093. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022309398004220> >.
- 59 ALEXANDER, H. P. K. L. E. **X-ray Diffraction Procedures for Polycrystalline and Amorphous Materials**. USA: 1974. 992
- 60 HALASA, A. F. et al. Relationship between interchain spacing of amorphous polymers and blend miscibility as determined by wide-angle X-ray scattering. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 43, n. 1, p. 183-190, 1991. ISSN 1097-4628. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/app.1991.070430115> >.
- 61 PROFFEN, T.; KIM, H. Advances in total scattering analysis. **Journal of Materials Chemistry**, v. 19, n. 29, p. 5078-5088, 2009. ISSN 0959-9428. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/B821178G> >.
- 62 BENMORE, C. J. A Review of High-Energy X-Ray Diffraction from Glasses and Liquids. **International Scholarly Research Network ISRN Materials Science**, v. 2012, p. 19, 2012.
- 63 BILLINGE, S. J. L.; KANATZIDIS, M. G. Beyond crystallography: the study of disorder, nanocrystallinity and crystallographically challenged materials with pair-distribution function. **Chemical Communication**, p. 749-760, 2004.

- 64 DYKHNE, T. et al. Data Requirements for the Reliable Use of Atomic Pair Distribution Functions in Amorphous Pharmaceutical Fingerprinting. **Pharmaceutical Research**, v. 28, n. 5, p. 1041-1048, 2011/05/01 2011. ISSN 0724-8741. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-010-0350-0> >.
- 65 SHETH, A. R. et al. Polymorphism in Piroxicam. **Crystal Growth & Design**, v. 4, n. 6, p. 1091-1098, 2004/11/01 2004. ISSN 1528-7483. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/cg049876y> >. Acesso em: 2014/06/09.
- 66 SHETH, A. R. et al.. Local Structure in Amorphous Phases of Piroxicam from Powder X-ray Diffractometry. **Crystal Growth & Design**, v. 5, n. 2, p. 571-578, 2005/03/01 2004. ISSN 1528-7483. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/cg049757i> >. Acesso em: 2014/06/09.
- 67 HEINZ, A. et al. Characterizing an Amorphous System Exhibiting Trace Crystallinity: A Case Study with Saquinavir. **Crystal Growth & Design**, v. 8, n. 1, p. 119-127, 2008/01/01 2008. ISSN 1528-7483. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/cg700912q> >.
- 68 NOLLENBERGER, K. et al. Pair distribution function X-ray analysis explains dissolution characteristics of felodipine melt extrusion products. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 4, p. 1476-1486, 2009. ISSN 1520-6017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jps.21534> >.
- 69 WAGNER, C. N. J. Diffraction analysis. In: SYLVAN Z. BEER, M. D. (Ed.). **Liquid Metals Chemistry and Physics**. New York, 1972. p.731.
- 70 WAGNER, C. N. J. Proceedings of the Topical Conference on Atomic Scale Structure of Amorphous Solids Direct methods for the determination of atomic-scale structure of amorphous solids (X-ray, electron, and neutron scattering). **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 31, n. 1, p. 1-40, 1978/12/01 1978. ISSN 0022-3093. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022309378900972> >.
- 71 FABER, T. E.; ZIMAN, J. M. A theory of the electrical properties of liquid metals. **Philosophical Magazine**, v. 11, n. 109, p. 153-173, 1965/01/01 1965. ISSN 0031-8086. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1080/14786436508211931> >.
- 72 DE LIMA, J. C.; FERREIRA, A. S.; DE BIASI, R. S. Modeling the amorphous structure of mechanically alloyed amorphous Ni<sub>30</sub>Nb<sub>70</sub> using anomalous wide-angle X-ray scattering and reverse Monte Carlo simulations. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 447, p. 21-28, 2016. ISSN 0022-3093. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022309316301855> >.

- 73 KROGH-MOE, J. A method for converting experimental X-ray intensities to an absolute scale. **Acta Crystallographica**, v. 9, n. 11, p. 951-953, 1956. ISSN 0365-110X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1107/S0365110X56002655> >.
- 74 NORMAN, N. The Fourier transform method for normalizing intensities. **Acta Crystallographica**, v. 10, n. 5, p. 370-373, 1957. ISSN 0365-110X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1107/S0365110X57001085> >.
- 75 CROMER, D. T.; MANN, J. B. X-ray scattering factors computed from numerical Hartree-Fock wave functions. **Acta Crystallographica Section A**, v. 24, n. 2, p. 321-324, 1968. ISSN 0567-7394. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1107/S0567739468000550> >.
- 76 WAASMAIER, D.; KIRFEL, A. New analytical scattering-factor functions for free atoms and ions. **Acta Crystallographica Section A**, v. 51, n. 3, p. 416-431, 1995. ISSN 0108-7673. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1107/S0108767394013292> >.
- 77 LORCH, E. Neutron diffraction by germania, silica and radiation-damaged silica glasses. **Journal of Physics C: Solid State Physics**, v. 2, n. 2, p. 229-237, 1969. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-33646908904&partnerID=40&md5=a3d0ecc4b1ba27ede564e371b46f1ce5> >.
- 78 DE LIMA, J. C. et al. Modeling the amorphous structure of mechanically alloyed Ti<sub>50</sub>Ni<sub>25</sub>Cu<sub>25</sub> using anomalous wide-angle x-ray scattering and reverse Monte Carlo simulation. **Physica B: Condensed Matter**, v. 424, p. 60-68, 2013. ISSN 0921-4526. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0921452613002834> >.
- 79 COELHO, A. Topas Academic. Version 5 Computer Software. Brisbane, Coelho Software. 2012.
- 80 RIETVELD, H. A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 2, n. 2, p. 65-71, 1969. ISSN 0021-8898. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1107/S0021889869006558> >.
- 81 CHEARY, R. W.; COELHO, A. A.; CLINE, J. P. Fundamental Parameters Line Profile Fitting in Laboratory Diffractometers. **Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology**, v. 109, p. 1-25, 2004.

- 82 BRUNO, I. J. et al. New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures. **Acta Crystallographica Section B**, v. 58, n. 3 Part 1, p. 389-397, 2002. ISSN 0108-7681. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1107/S0108768102003324> >.
- 83 MACRAE, C. F. et al. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 39, n. 3, p. 453-457, 2006. ISSN 0021-8898. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1107/S002188980600731X> >.
- 84 HALL, S. R.; ALLEN, F. H.; BROWN, I. D. The crystallographic information file (CIF): a new standard archive file for crystallography. **Acta Crystallographica Section A**, v. 47, n. 6, p. 655-685, 1991. ISSN 0108-7673. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1107/S010876739101067X> >.
- 85 IUCR. CIF. International Union of Crystallography. Web page: <http://www.iucr.org/resources/cif>. Accessed July 14th, 2014., 2014.
- 86 BRUNO, I. J. et al. Retrieval of Crystallographically-Derived Molecular Geometry Information. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 44, n. 6, p. 2133-2144, 2004/11/01 2004. ISSN 0095-2338. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ci049780b> >.
- 87 RODRÍGUEZ-CARVAJAL, J. Recent advances in magnetic structure determination by neutron powder diffraction. **Physica B: Condensed Matter**, v. 192, n. 1, p. 55-69, 1993/10/01 1993. ISSN 0921-4526. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/092145269390108I> >.
- 88 PETKOV, V. et al. High Real-Space Resolution Measurement of the Local Structure of  $\text{Ga}_{1-x}\text{In}_x\text{As}$  Using X-Ray Diffraction. **Physical Review Letters**, v. 83, n. 20, p. 4089-4092, 1999. Disponível em: < <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.83.4089> >.
- 89 RADEMACHER, N. et al. Pair distribution function analysis of molecular compounds: significance and modeling approach discussed using the example of p-terphenyl. **Journal of Applied Crystallography**, v. 45, n. 3, p. 482-488, 2012. ISSN 0021-8898. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1107/S0021889812016159> >.
- 90 BATES, S. et al. Assessment of defects and amorphous structure produced in raffinose pentahydrate upon dehydration. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 5, p. 1418-1433, 2007. ISSN 1520-6017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jps.20944> >.



- 91 IDZIAK, D. et al. Molecular structure of 5,10,15,20-tetra(1-naphthyl)porphyrin and 5,10-di(4-hexadecyloxyphenyl)-15,20-di(4-pyridyl)porphyrin studied by high-energy X-ray diffraction. **Chemical Physics Letters**, v. 446, n. 1–3, p. 36-42, 2007. ISSN 0009-2614. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009261407009918> >.
- 92 ATASSI, F. et al. Solid-state characterization of amorphous and mesomorphous calcium ketoprofen. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 9, p. 3684-3697, 2010. ISSN 1520-6017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jps.21925> >.
- 93 TRÂN, N. B.; VIALLE, J.; PHAM, Q. T. Castor oil-based polyurethanes: 1. Structural characterization of castor oil—nature of intact glycerides and distribution of hydroxyl groups. **Polymer**, v. 38, n. 10, p. 2467-2473, 1997. ISSN 0032-3861. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386196007914> >.
- 94 VILAR, W. D. **Química e Tecnologia dos Poliuretanos**. 3a. Rio de Janeiro, Brasil: Vilar Consultoria, 2005.
- 95 HUANG, Y.; DAI, W.-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 4, n. 1, p. 18-25, 2014. ISSN 2211-3835. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383513000968> >.
- 96 BATES, S. et al. Analysis of Amorphous and Nanocrystalline Solids from Their X-Ray Diffraction Patterns. **Pharmaceutical Research**, v. 23, n. 10, p. 2333-2349, 2006/10/01 2006. ISSN 0724-8741. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-006-9086-2> >.
- 97 STEINER, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 1, p. 48-76, 2002. ISSN 1521-3773. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1002/1521-3773\(20020104\)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/1521-3773(20020104)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U) >.
- 98 EL-HINNAWI, M. A.; NAJIB, N. M. Ibuprofen-polyvinylpyrrolidone dispersions. Proton nuclear magnetic resonance and infrared studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 37, n. 1, p. 175-177, 1987/06/01 1987. ISSN 0378-5173. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/037851738790024X> >.

- 99 TANTISHAIYAKUL, V.; KAEWNOPPARAT, N.; INGKATAWORNWONG, S. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone K-30. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 143, n. 1, p. 59-66, 1996/10/25 1996. ISSN 0378-5173. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851739604687X> >.
- 100 LIPPINCOTT, E. R.; SCHROEDER, R. One-Dimensional Model of the Hydrogen Bond. **The Journal of Chemical Physics**, v. 23, n. 6, p. 1099-1106, 1955. Disponível em: <  
<http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/23/6/10.1063/1.1742196> >.
- 101 PIMENTEL, G. C.; SEDERHOLM, C. H. Correlation of Infrared Stretching Frequencies and Hydrogen Bond Distances in Crystals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 24, n. 4, p. 639-641, 1956. Disponível em: <  
<http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/24/4/10.1063/1.1742588> >.
- 102 MCMASTER, W. H. et al. **Compilation of X-Ray Cross Sections**. Lawrence Livermore National Laboratory Report UCRL-50174. 1969

## Apêndice I

### AI-1 - Modelos estruturais (CIF's)

#### AI-1.1 – Modelo estrutural referência (estrutura cristalina)

```

data_
  _chemical_name_mineral 'CVRP'
  _cell_length_a 7.086767
  _cell_length_b 10.587576
  _cell_length_c 19.199133
  _cell_angle_alpha 100.07885
  _cell_angle_beta 93.72349
  _cell_angle_gamma 101.56601
  _cell_volume 1382.02109
  _symmetry_space_group_name_H-M 'P -1'
loop_
  _symmetry_equiv_pos_as_xyz
    'x, y, z '
    '-x, -y, -z '
loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_type_symbol
  _atom_site_symmetry_multiplicity
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_B_iso_or_equiv
C1 C 2 -0.35939 0.26433 0.69414 1 2.00781
C2 C 2 -0.22419 0.30946 0.6404 1 4.05399
C3 C 2 -0.27861 0.27446 0.57025 1 3.35101
C4 C 2 -0.46464 0.2029 0.54538 1 2.00781
C5 C 2 -0.60064 0.17039 0.59397 1 3.55352
C6 C 2 -0.53533 0.19267 0.66955 1 4.98438
C7 C 2 -0.29376 0.2877 0.76842 1 4.98438
C8 C 2 -0.34231 0.41318 0.80822 1 4.98438
C9 C 2 -0.30587 0.57947 0.92789 1 2.00781
C10 C 2 -0.27858 0.68418 0.8882 1 3.76263
C11 C 2 -0.04463 0.76341 0.89883 1 2.25934
C12 C 2 0.00792 0.85516 0.85202 1 2.92105
C13 C 2 -0.0227 0.78379 0.77344 1 2.00781
C14 C 2 -0.15216 0.81352 0.72277 1 2.00781
C15 C 2 -0.17022 0.75284 0.65273 1 4.98438
C16 C 2 -0.05398 0.66583 0.63088 1 4.98438

```

C17 C 2 0.07976 0.63786 0.68142 1 3.87434  
C18 C 2 0.08295 0.68806 0.75026 1 2.00781  
C19 C 2 -0.40399 0.1879 0.42963 1 4.3324  
C20 C 2 -0.94753 0.06913 0.60717 1 4.98438  
C21 C 2 -0.30844 0.33945 0.92804 1 4.01759  
C22 C 2 0.22131 0.9284 0.87144 1 3.40824  
C23 C 2 0.29265 1.01583 0.81706 1 4.98438  
C24 C 2 0.25872 1.00856 0.9459 1 4.98438  
C25 C 2 -0.11786 0.95235 0.86304 1 4.98438  
C26 C 2 -0.20609 0.60704 0.51267 1 4.56741  
C27 C 2 0.34058 0.53655 0.70304 1 2.00781  
N1 N 2 -0.25297 0.4517 0.88839 1 4.98438  
O1 O 2 -0.53015 0.16311 0.47779 1 2.00781  
O2 O 2 -0.7818 0.08862 0.5614 1 4.98438  
N2 N 2 -0.20898 1.0228 0.8715 1 4.98438  
O3 O 2 -0.05704 0.59947 0.56221 1 4.98438  
O4 O 2 0.1845 0.55319 0.65547 1 4.98438  
Cl1 Cl 2 0.1804 0.45802 0.88305 1 4.98438  
H1 H 2 -0.092 0.362 0.667 1 3  
H2 H 2 -0.183 0.313 0.541 1 3  
H3 H 2 -0.64 0.158 0.704 1 3  
H4 H 2 -0.356 0.21 0.795 1 3  
H5 H 2 -0.144 0.293 0.781 1 3  
H6 H 2 -0.28 0.491 0.784 1 3  
H7 H 2 -0.486 0.406 0.807 1 3  
H8 H 2 -0.107 0.468 0.889 1 3  
H9 H 2 -0.452 0.543 0.929 1 3  
H10 H 2 -0.235 0.592 0.975 1 3  
H11 H 2 -0.299 0.661 0.834 1 3  
H12 H 2 -0.334 0.757 0.907 1 3  
H13 H 2 -0.012 0.802 0.952 1 3  
H14 H 2 0.034 0.684 0.89 1 3  
H15 H 2 -0.23 0.88 0.738 1 3  
H16 H 2 -0.268 0.765 0.616 1 3  
H17 H 2 0.172 0.675 0.793 1 3  
H18 H 2 -0.435 0.118 0.379 1 3  
H19 H 2 -0.374 0.278 0.418 1 3  
H20 H 2 -0.247 0.179 0.445 1 3  
H21 H 2 -0.935 -0.015 0.609 1 3  
H22 H 2 -0.887 0.116 0.661 1 3  
H23 H 2 -1.051 0.082 0.591 1 3  
H24 H 2 -0.261 0.281 0.909 1 3  
H25 H 2 -0.254 0.376 0.98 1 3  
H26 H 2 -0.458 0.316 0.925 1 3  
H27 H 2 0.312 0.866 0.869 1 3  
H28 H 2 0.206 1.092 0.824 1 3

```

H29 H  2 0.429 1.071 0.824 1 3
H30 H  2 0.268 0.971 0.766 1 3
H31 H  2 0.199 1.085 0.948 1 3
H32 H  2 0.224 0.961 0.983 1 3
H33 H  2 0.411 1.061 0.959 1 3
H34 H  2 -0.145 0.697 0.508 1 3
H35 H  2 -0.212 0.547 0.464 1 3
H36 H  2 -0.334 0.599 0.528 1 3
H37 H  2 0.432 0.617 0.72 1 3
H38 H  2 0.285 0.491 0.744 1 3
H39 H  2 0.41 0.462 0.675 1 3

```

Al-1.2 – Modelo estrutural somente com átomos de carbono

```

data_
  _chemical_name_mineral 'CVRP_CC'
  _cell_length_a 7.086767
  _cell_length_b 10.587576
  _cell_length_c 19.199133
  _cell_angle_alpha 100.07885
  _cell_angle_beta 93.72349
  _cell_angle_gamma 101.56601
  _cell_volume 1382.02109
  _symmetry_space_group_name_H-M 'P -1'
loop_
  _symmetry_equiv_pos_as_xyz
    'x, y, z '
    '-x, -y, -z '
loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_type_symbol
  _atom_site_symmetry_multiplicity
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_B_iso_or_equiv
C1 C  2 -0.35939 0.26433 0.69414 1 2.00781
C2 C  2 -0.22419 0.30946 0.6404 1 4.05399
C3 C  2 -0.27861 0.27446 0.57025 1 3.35101
C4 C  2 -0.46464 0.2029 0.54538 1 2.00781
C5 C  2 -0.60064 0.17039 0.59397 1 3.55352
C6 C  2 -0.53533 0.19267 0.66955 1 4.98438
C7 C  2 -0.29376 0.2877 0.76842 1 4.98438

```

C8 C 2 -0.34231 0.41318 0.80822 1 4.98438  
C9 C 2 -0.30587 0.57947 0.92789 1 2.00781  
C10 C 2 -0.27858 0.68418 0.8882 1 3.76263  
C11 C 2 -0.04463 0.76341 0.89883 1 2.25934  
C12 C 2 0.00792 0.85516 0.85202 1 2.92105  
C13 C 2 -0.0227 0.78379 0.77344 1 2.00781  
C14 C 2 -0.15216 0.81352 0.72277 1 2.00781  
C15 C 2 -0.17022 0.75284 0.65273 1 4.98438  
C16 C 2 -0.05398 0.66583 0.63088 1 4.98438  
C17 C 2 0.07976 0.63786 0.68142 1 3.87434  
C18 C 2 0.08295 0.68806 0.75026 1 2.00781  
C19 C 2 -0.40399 0.1879 0.42963 1 4.3324  
C20 C 2 -0.94753 0.06913 0.60717 1 4.98438  
C21 C 2 -0.30844 0.33945 0.92804 1 4.01759  
C22 C 2 0.22131 0.9284 0.87144 1 3.40824  
C23 C 2 0.29265 1.01583 0.81706 1 4.98438  
C24 C 2 0.25872 1.00856 0.9459 1 4.98438  
C25 C 2 -0.11786 0.95235 0.86304 1 4.98438  
C26 C 2 -0.20609 0.60704 0.51267 1 4.56741  
C27 C 2 0.34058 0.53655 0.70304 1 2.00781

## Apêndice II

### **All-1 – Proposta de metodologia para análise de MLC por *PDF***

A proposta é sugerida para sistemas que se aproximam das condições estruturais dos que foram estudados nesta tese, ou seja, sistemas matriciais de dispersões sólidas amorfas compostos por princípio ativo disperso em matriz polimérica.

#### All-1.1 – Condições de análise

Podem ser utilizados difratômetros presentes em laboratórios convencionais ou síncrotrons. Para o primeiros caso, a contribuição instrumental a ser corrigida é muito maior devido ao alargamento instrumental, monocromatização, absorção da radiação pela amostra e porta-amostra, espalhamento do ar, entre outros artefatos. Em laboratórios de luz síncrotron esses problemas são reduzidos, ainda mais em locais que possuem linhas específicas para aplicação do método *PDF*, como é o caso do *APS*. Análises também podem ser desenvolvidas utilizando difração de nêutrons. No entanto, este tipo de análise não será apresentado aqui, pois foge à abordagem da presente tese. Para todos os casos, pelos argumentos outrora apresentados, é importante coletar o maior valor de  $K$  que seja suficiente para caracterizar as amostras, para que se tenha uma resolução espacial adequada.

Podem ser utilizados os mais variados tipos de porta-amostra, a depender da geometria focal utilizada. Em modo de reflexão, é geralmente utilizado porta-amostra de alumínio ou vidro; em modo de transmissão pode ser utilizado folhas poliméricas como o acetato-celulose, e o mais indicado que são os capilares.

#### All-1.2 – Análise dos componentes

##### *Fármaco*

1. O fármaco cristalino é utilizado para gerar o modelo estrutural que será empregado ao longo do trabalho e para realizar as correções instrumentais aplicadas ao padrão *PDF*. Este material (forma polimórfica) deve ser o mesmo do que o usado na preparação dos sistemas de dispersão.

- a. Para realizar o refinamento afim de gerar o modelo estrutural com dados de DRXP, uma vez que o fármaco possua estrutura cristalina determinada, utiliza-se o *CIF* encontrado em banco de dados ou mesmo na literatura. Inicialmente, com base neste *CIF* inicial define-se as possíveis variações para distâncias, ângulos e torções para cada correlação. Com isso, cria-se os *constraints* estruturais das ligações, que atuam como um corpo rígido para que seja possível realizar refinamento, sem que sejam perdidas as relações entre átomos, principalmente nos anéis aromáticos da estrutura. Finalmente gera-se o *CIF* que será utilizado como modelo estrutural referência para o desenvolvimento do estudo.
  - b. Com o modelo estrutural referência são calculadas as distâncias entre os pares atômicos.
2. Obtém-se o fármaco amorfo nas mesmas condições que será obtida a dispersão sólida amorfa (evaporação do solvente). A amostra deve ser medida no menor intervalo de tempo possível, para evitar qualquer processo de recristalização.
    - a. Realiza-se o refinamento do fármaco amorfo utilizando o *CIF* gerado (modelo estrutural referência) para analisar se foi obtido o fármaco na forma amorfa ou nanocristalina;
  3. Após a análise inicial por DRXP convencional utiliza-se outras técnicas espectroscópicas como, por exemplo, *FTIR*, para analisar a amorfização da estrutura.
  4. Determina-se a densidade real do material (picnometria) e calcula-se a teórica com base nos valores tabelados para dados de difração; calcula-se a fração atômica com base na fórmula molecular.
  5. Calcula-se as funções de espalhamento atômico ( $\langle f^2 \rangle$  e  $\langle f \rangle^2$ ), o espalhamento difuso de Laue e, para cada correlação possível, ou seja, para cada  $n \cdot (n+1)/2$  das correlações (sendo  $n$  o número de espécies atômicas), calcula-se as funções peso  $W_{ij}$ .
  6. Para os dados coletados, aplica-se as correções pertinentes à instrumentação e condições de análise utilizadas (absorção e espalhamento Compton, polarização);



7. A partir da intensidade corrigida, normaliza-se o padrão para obter a intensidade  $I_a$  (em unidades eletrônicas).
8. Obtém-se a função de estrutura total  $S(K)$ , e por fim, com a transformada de Fourier desta,
9. Obtém-se a  $\gamma(R)$ .
10. Por meio das distâncias calculadas do modelo cristalino, verifica-se qual a menor dentre elas para avaliar em qual região de  $\gamma(R)$  será gerada a reta para a correção de artefatos instrumentais. Com base nas funções peso, analisa-se se a correlação relativa à menor distância observada é significativa em termos de espalhamento da radiação. Se não for, pode-se escolher a próxima menor distância, avaliando sua significância em termos da função peso.
11. Escolhido o ponto, substitui-se a região afetada pela reta, faz-se a transformada de Fourier inversa para se obter a nova função de estrutura total; com ela, obtém-se a  $\gamma(R)$  final.
12. A partir do modelo estrutural referência, gera-se modelos estruturais para cada correlação como a C-C, considerando as que mais contribuem para o espalhamento. Essa avaliação é realizada com base nas funções peso. Se o modelo criado for, por exemplo, para C-C são mantidos somente átomos de carbono nos respectivos sítios do modelo estrutural referência.
13. Com o modelo estrutural referência, gera-se os *PDF's* individuais das correlações para avaliar a contribuição de cada uma no padrão final.
14. Do modelo em 12, simula-se o que seria o *PDF* para somente uma molécula (uma unidade assimétrica).
15. Compara-se os padrões em 13 e 14, juntamente com os padrões do cristalino e amorfo para identificar as diferenças estruturais entre eles, à nível intra e intermolecular.

### *Matriz*

16. Analisa-se a matriz por técnicas espectroscópicas como RMN e *FTIR* para propor o possível monômero da resina e assim a fração atômica;

17. Calcula-se as funções peso  $W_{ij}$  para as possíveis correlações e compara-as com as funções peso do fármaco. Para determinar qual a proporção entre fármaco e resina mais adequada para a preparação das dispersões, em se tratando de estudo sequencial da variação do fármaco na matriz, as funções peso podem ser utilizadas na respectiva proporção. Por meio delas é possível avaliar quais as proporções mais adequadas que dever ser preparadas para diferenciar entre fármaco e resina em termos da contribuição do espalhamento.
18. Determina-se a densidade real do material (picnometria) e calcula-se a teórica com base nos valores tabelados para dados de difração;
19. Cria-se um modelo estrutural da resina para avaliar possíveis formas de interação com o fármaco.
20. Realiza-se os mesmos passos de (5) a (9).
21. Utiliza-se o mesmo ponto determinado em (10) para fazer a correção instrumental pela reta e prossegue-se para o passo (11).

#### *Dispersões sólidas amorfas*

22. Podem ser utilizadas outras técnicas como *FTIR* e análise térmica para determinar a forma de interação entre fármaco e matriz polimérica, analisando as dispersões preparadas em proporção. Essas outras análises criam um embasamento da caracterização estrutural, que vem a corroborar com as análises por *PDF*.
23. Calcula-se a fração atômica com base na fórmula molecular e as respectivas proporções entre fármaco e matriz;
24. Determina-se a densidade real do material (picnometria) e calcula-se a teórica com base nos valores tabelados para dados de difração e as respectivas proporções entre fármaco e matriz;
25. Realiza-se os mesmos passos de (5) a (9).
26. Utiliza-se o mesmo ponto determinado em (10) para fazer a correção instrumental pela reta e prossegue-se para o passo (11).