

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

Polimorfismo em medicamentos genéricos e similares

SIMONE TOLEDO BONEMER DE SALVI

Dissertação de Mestrado

2011



Instituto de Química

SIMONE TOLEDO BONEMER DE SALVI

Polimorfismo em medicamentos genéricos e similares

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

Orientador: Prof. Dr. Carlos de Oliveira Paiva Santos

Araraquara

2011

FICHA CATALOGRÁFICA

S267p Salvi, Simone Toledo Bonemer De
Polimorfismo em medicamentos genéricos e similares /
Simone Toledo Bonemer De Salvi. – Araraquara : [s.n], 2011
111 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Química
Orientador: Carlos de Oliveira Paiva Santos

1. Físico-química. 2. Polimorfismo. 3. Difração de raios X.
4. Método de Rietveld. I. Título.

SIMONE TOLEDO BONEMER DE SALVI

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

Araraquara, 21 de junho de 2011.

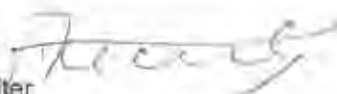
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Carlos de Oliveira Paiva Santos (Orientador)
Instituto de Química – UNESP, Araraquara



Prof. Dr. Fábio Furlan Ferreira
Centro de Ciências Naturais e Humanas – UFABC, Santo André



Sr. Francisco Gualter
NORTEC Química S/A – Rio de Janeiro

Dados Curriculares

Formação Acadêmica/Titulação

2009	Mestrado em Química Analítica (Arar.). Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
	Título: Polimorfismo em medicamentos similares e genéricos Orientador: Carlos de Oliveira Paiva Santos Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
	Graduação em Bacharelado em Química Tecnológica. Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretas, UNIFEB, Brasil
2005 - 2008	Título: Difração de raios x. Um estudo do caso do carbonato de cálcio. Orientador: Emanuel Carlos Rodrigues

Formação complementar

2010 - 2010	Extensão universitária em International School on Fundamental Crystallography. Universidade de La Republica, UDELAR, Uruguai
2010 - 2010	Curso de curta duração em Forças Armadas. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
2010 - 2010	Curso de curta duração em Espectroscopia de fotoelétrons por raios X (XPS ou. Sociedade Brasileira de Química, SBQ, São Paulo, Brasil
2009 - 2009	Curso de curta duração em Química farmacêutica: pesquisa e desenvolvimento. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
2009 - 2009	Curso de curta duração em Ab-initio structure determination by powder diffra. Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, Brasil
2008 - 2008	Curso de curta duração em Formulação de Cosméticos. Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretas, UNIFEB, Brasil
2008 - 2008	Inglês. Hill English School, HES, Brasil
2007 - 2007	Extensão universitária em Tecnologia em Biodiesel. Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretas, UNIFEB, Brasil
2007 - 2007	Curso de Inglês- Método American Blueprint. Talk Of The Walk-SCHOOL OF ENGLISH, TALK OF THE WALK, Brasil
2006 - 2006	Extensão universitária em Química Medicinal. Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretas, UNIFEB, Brasil

2003 - 2003 Curso de curta duração em Curso de AutoCad R.2000 Básico.
ESC Computação Gráfica, ESC, Brasil

Atuação profissional

1. Sucocítrico Cutrale Ltda. - unidade Colina - SP - CUTRALE

**Vínculo
institucional**

2008 - 2008 Vínculo: Estagiária , Enquadramento funcional: Estagiária , Carga horária:
40, Regime: Dedicação Exclusiva
Outras informações:
Estagiou junto ao laboratório de análises físico-químicas.

2. Viralcool Açúcar e Álcool Ltda - VIRALCOOL

**Vínculo
institucional**

2008 - 2008 Vínculo: Estágio não remunerado , Enquadramento funcional: Estágio em
laboratório , Carga horária: 40, Regime: Integral
Outras informações:
Realizou análises dos departamentos: Moenda, Caldeira, Tratamento de
Caldo, Fábrica de Açúcar, Fermentação, Destilaria, Levedura e Análises
de água da DESMI e ETA, além de conhecer todo o processo produtivo.

3. Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos - UNIFEB

**Vínculo
institucional**

2008 - 2008 Vínculo: Voluntário , Enquadramento funcional: Voluntário , Carga
horária: 2, Regime: Parcial
Outras informações:
Atuou como monitora no cursinho dando aulas de Química e participando
do Curso de "Didática para o Vestibular e para a Vida" e da Oficina
"Escola e Convivência".

2005 - 2005 Vínculo: Voluntário , Enquadramento funcional: Voluntário , Carga
horária: 2, Regime: Parcial
Outras informações:
Atuou como monitora na disciplina Formação Pedagógica.

Produção em C, T&A

Produção bibliográfica

Apresentação de Trabalho

TITA, D. L., SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.

1. **Análise de comprimidos de carbamazepina através da difração de raios x por pó**,
2011. (Congresso, Apresentação de Trabalho)

Referências adicionais : Brasil/Português; Cidade: Campinas; Evento: 20ª Reunião da ABCr

- SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., FERREIRA, F. F., PAIVA-SANTOS, C. O.
Análise do controle de qualidade de comprimidos de mebendazol comercializados na cidade de Araraquara (SP), 2011. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais : Brasil/Português; Cidade: Campinas; Evento: 20ª Reunião da ABCr
- SALVI, S. T. B., CARVALHO, F. M. S., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Comparando comprimidos comerciais do fármaco ácido acetilsalicílico através da difração de raios x por pó, 2011. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais : Brasil/Português; Cidade: Campinas; Evento: 20ª Reunião da ABCr
- TITA, D. L., SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Estudos, através de difração de raios X por pó, de comprimidos comercializados de carbamazepina, 2011. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
4. *Referências adicionais : Brasil/Português; Cidade: Florianópolis; Evento: 34ª Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química; Inst.promotora/financiadora: Sociedade Brasileira de Química*
- ANTONIO, S. G., SAVASSA, S. M., SALVI, S. T. B., PAIVA-SANTOS, C. O.
Método de Rietveld aplicado a comprimidos do fármaco ácido mefenâmico, 2011.
5. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais : Brasil/Português; Local: LNLS; Cidade: Campinas; Evento: 20ª Reunião da ABCr
- SALVI, S. T. B., CATELANI, T. A., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Polimorfismo em comprimidos comerciais de norfloxacino, 2011.
6. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais : Brasil/Português; Cidade: Campinas; Evento: 20ª Reunião da ABCr
- SALVI, S. T. B., TITA, D. L., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Análise de comprimidos comerciais de carbamazepina, 2010.
7. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais : Brasil/Português; Local: Araraquara; Evento: 57 Jornada Farmacêutica da UNESP
- TITA, D. L., PAIVA-SANTOS, C. O., ANTONIO, S. G., SALVI, S. T. B.
Análise de comprimidos comerciais de carbamazepina por difração de raios X por policristais, 2010. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais : Brasil/Português; Evento: XXII Congresso de Iniciação Científica da UNESP
- TITA, D. L., SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., CARVALHO, F. M. S., PAIVA-SANTOS, C. O.
Análise de medicamentos da RENAME do método de Rietveld e difração de raios X por policristais: ácido acetilsalicílico., 2010. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais : Brasil/Português; Cidade: Águas de Lindóia; Evento: 33 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química
- TITA, D. L., SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Análise de medicamentos da RENAME pelo método de Rietveld a partir de dados de difração de raios X por policristais: ácido acetilsalicílico, 2010. (Congresso, Apresentação de Trabalho)

Referências adicionais : Brasil/Português; Cidade: Araraquara; Evento: 57ª Jornada Farmacêutica da UNESP

CARVALHO, F. M. S., SAVASSA, S. M., ANTONIO, S. G., SALVI, S. T. B., CATELANI, T. A., GUERREIRO, M. A. S., PAIVA-SANTOS, C. O.

11. **Análise de tamanho de cristalito do medicamento (ácido mefenâmico) em amostras comerciais**, 2010. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais : Brasil/Português; Cidade: Águas de Lindóia; Evento: 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química
SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., CATELANI, T. A., CATARINO, J. G., PERRUCI, N. A., PAIVA-SANTOS, C. O.
12. **Identificação de polimorfismo em comprimidos comerciais de mebendazol**, 2010. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais : Brasil/Português; Local: Campus de Araraquara; Cidade: Araraquara; Evento: 57ª Jornada Farmacêutica da UNESP
CATELANI, T. A., PAIVA-SANTOS, C. O., SAVASSA, S. M., ANTONIO, S. G., SALVI, S. T. B., PERRUCI, N. A.
13. **Identificação e Quantificação dos polimorfos do Norfloxacino em comprimidos comerciais**, 2010. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais : Brasil/Português; Evento: XXII Congresso de Iniciação Científica da UNESP
SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O.
Mebendazole polymorphic characterizaion present in available in the Brazilian market, 2010. (Outra,Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais : Uruguai/Inglês; Local: Facultad de Química, Universidade de la República; Cidade: Montevideo, Uruguay; Evento: International School on Fundamental Crystallography
SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., PAIVA-SANTOS, C. O., CATARINO, J. G.
14. **Polimorfismo em comprimidos comerciais de mebendazol**, 2010. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais : Brasil/Português; Cidade: Águas de Lindóia; Evento: 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química
ANTONIO, S. G., SALVI, S. T. B., SAVASSA, S. M., CATELANI, T. A., GUERREIRO, M. A. S., FERREIRA, F. F., ROSA, P. C. P., PAIVA-SANTOS, C. O.
15. **A importância da resolução de dados de DRX na análise de fármacos: estudo da carbamazepina**, 2009. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais : Brasil/Português; Local: Departamento de Física da UFMG; Cidade: Belo Horizonte, MG; Evento: 19ª Reunião da ABCr
PAIVA-SANTOS, C. O., ANTONIO, S. G., GUERREIRO, M. A. S., SALVI, S. T. B., SAVASSA, S. M., CATELANI, T. A., Benini, F, R, CARVALHO, F. M. S., FERREIRA, F. F., MACHADO, R., ROSA, P. C. P., ARAUJO, G. L. B., FERRAZ, H. G., ISSA, M. G., TAKAHASHI, A. I., GIORGETTI, L., RIVAS-GRANIZO, P, BOSOMBA, P.,
16. **MACENA, S. R. N., SOUZA, F. M., NOBUSA, A.**
Caracterização de Fármacos no LabCACC, 2009. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais : Brasil/Português; Cidade: Belo Horizonte; Evento: 19ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Cristalografia
SALVI, S. T. B., ANTONIO, S. G., SAVASSA, S. M., CATELANI, T. A., GUERREIRO, M. A. S., FERREIRA, F. F., ROSA, P. C. P., PAIVA-SANTOS, C. O.

Identificação de Polimorfos da Atorvastatina pelo Método de Pawley ou Le Bail, 2009. (Congresso, Apresentação de Trabalho)

Referências adicionais : Brasil/Português; Local: Departamento de Física da UFMG; Cidade: Belo Horizonte, MG; Evento: 19ª Reunião da ABCr

Produção Técnica

Demais produções técnicas

PAIVA-SANTOS, C. O., FERREIRA, F. F., CARVALHO, F. M. S., ANTONIO, S. G., PERRUCCI, N. A., SALVI, S. T. B., SAVASSA, S. M., CATELANI, T. A., TITA, D. L., PEREIRA, N. M.

1. **Cristalografia Básica e Método de Rietveld**, 2010. (Extensão, Curso de curta duração ministrado)

*Referências adicionais : Brasil/Português. 4 dias.
Monitora*

Eventos

Participação em eventos

1. **20ª Reunião da ABCr**, 2011. (Congresso)
.
Soluções Bruker para os Desafios de Polimorfismo atendendo à Normatização da
2. **ANVISA**, 2011. (Seminário)
.
Apresentação de Poster / Painel no(a) **57 Jornada Farmacêutica da UNESP**, 2010.
3. (Congresso)
Análise de comprimidos comerciais de carbamazepina.
Apresentação de Poster / Painel no(a) **33 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2010. (Congresso)
4. Análise de tamanho de cristalito do medicamento (ácido mefenâmico) em amostras comerciais.
Apresentação de Poster / Painel no(a) **57 Jornada Farmacêutica da UNESP**, 2010.
5. (Congresso)
Identificação de polimorfismo em comprimidos comerciais de mebendazol.
Apresentação de Poster / Painel no(a) **International School on Fundamental Crystallography**, 2010. (Outra)
6. Mebendazole polymorphic characterization present in tablets available in the Brazilian market.
7. **Workshop on Representation Theory of Space Groups**, 2010. (Outra)
.
8. **Pré-formulação**, 2010. (Seminário)
.
9. **Workshop "Interfaces entre a Química e a Biologia nas áreas de Produtos Naturais e Química"**, 2010. (Outra)
.
- Apresentação de Poster / Painel no(a) **19ª Reunião da Associação Brasileira de**
10. **Cristalografia**, 2009. (Congresso)
Identificação de Polimorfos da Atorvastatina pelo Método de Pawley ou Le Bail.
11. **XXXIX Semana da química**, 2009. (Outra)

- .
12. **Workshop 2009 dos programas de pós-graduação em química e em biotecnologia - IQ-UNESP, 2009. (Outra)**
- .
13. **IV Encontro Regional dos Usuários de Técnicas Termoanalíticas, 2009. (Encontro)**
- .
14. **XI Jornada de Química do Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, 2008. (Outra)**
- .
15. **31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2008. (Congresso)**
- .
16. **X Jornada de Química do Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, 2007. (Outra)**
- .
17. **IX Jornada de Química do Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, 2006. (Outra)**
- .
18. **Seminário de Física promovido pelo Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, 2005. (Seminário)**
- .
19. **XXIX Semana Científica de Matemática do Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, 2005. (Outra)**
- .

Dedicatória

Aos meus pais, Paulo Henrique e Carmen Silvia,
aos meus irmãos e companheiros de jornada
Denise, Fábio e Eduardo,
à minha avó Celeste, tia Cristina e prima Bárbara,
à minha avó Alice,
por todo o apoio e amor incondicional.

Agradecimentos

Ao orientador Carlos, pela oportunidade, paciência e conhecimentos transmitidos.

À Selma, pela paciência e conhecimentos transmitidos.

À Neide, Flávio, Fábio e Geraldo, pelo auxílio na obtenção dos dados de difração de raios x.

Aos amigos de laboratório e de departamento Neide, Selma, Manoel, Susi, Tiago, Éderson, Ricardo, Carmem, Tião, Diego, Naiara, Rafael, Vinícius.

Ao Instituto de Química de Araraquara e seus funcionários.

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

“A existência precisa de você como você é.”
(Osho)

RESUMO

O polimorfismo é observado em diversos fármacos, sendo decorrente das condições empregadas na síntese e purificação da substância. Os polimorfos possuem diferentes propriedades físico-químicas, o que pode afetar de maneira significativa a biodisponibilidade e estabilidade do fármaco.

A maioria dos fármacos é comercializada na forma sólida, podendo ter estrutura amorfa ou policristalina. As formas policristalinas são facilmente detectadas por difração de raios X por policristais e, conhecendo-se a estrutura cristalina (ou parcial), é possível realizar a quantificação dos polimorfos nos fármacos através da aplicação do método de Rietveld ou PONKCS¹.

Neste projeto foram analisados, por difração de raios X, vários medicamentos comercializados, assim como foram definidos os procedimentos adequados para essas análises. Dos cinco medicamentos analisados, dois fazem parte da RENAME² (ácido acetilsalicílico, carbamazepina) e do Programa Farmácia Popular do Brasil³. Os outros três (ácido mefenâmico, mebendazol e norfloxacino) estão sendo analisados por serem consumidos em abundância no Brasil. O mebendazol fazia parte da lista da RENAME quando esse trabalho teve início, porém na lista de 2010 ele foi retirado tendo em vista que o albendazol apresentou maior eficiência. A importância de tal trabalho está ligada à necessidade de oferecer à população economicamente carente, medicamentos de melhor qualidade e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: físico-química; polimorfismo; difração de raios X; Método de Rietveld.

¹ *Partial Or Not Known Crystal Structures.*

² RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

³ http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=30269. Acesso em: 15 de maio de 2011.

ABSTRACT

Polymorphism has been observed in several drugs. This is due to conditions employed synthesis and purification of the substance. Polymorphs show different physico-chemical properties, which can affect significantly their stability and bioavailability.

Most drugs are commercialized as solids and may present amorphous or polycrystalline structures. Polycrystalline forms are easily detectable through X-ray diffraction by polycrystals and when the crystal structure is entirely (or partially) known, quantification of the drug's polymorphs is possible by means of the Rietveld Method (or PONKCS)⁴ employment application.

In this work commercial tablets were analyzed using X-ray diffraction and suitable methods for these analyses were optimized. From five drugs analyzed, acetylsalicylic acid and carbamazepine are included in RENAME⁵ and *Programa Farmácia Popular do Brasil*⁶. Mefenamic acid, mebendazole and norfloxacin were analyzed once they are greatly consumed in Brazil. The importance of this research lies on the necessity of offering higher quality drugs to poor population and, thus, to provide a better public health.

Keyword: chemistry-physics; polymorphism; X-ray diffraction; Rietveld Method.

⁴ *Partial Or Not Known Crystal Structure.*

⁵ *National List of Essential Medicines.*

⁶ http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=30269. Accessed: May 15, 2011.

Lista de Figuras

Figura 1. Esquematisação dos vários tipos de polimorfos.	16
Figura 2. Fórmula estrutural do (a) ácido acetilsalicílico, (b) aspirina anidrida e (c) ácido salicílico. .	18
Figura 3. Vista ao longo do eixo b do empacotamento cristalino das formas (a) I do AAS e (b) II do AAS.....	20
Figura 4. Fórmula estrutural do ácido mefenâmico.	21
Figura 5. Vista ao longo do eixo b dos empacotamentos das estruturas (a) forma I do MA e (b) forma II do MA.....	22
Figura 6. Empacotamento cristalino das formas I e II do ácido mefenâmico.	22
Figura 7. Fórmula estrutural da carbamazepina.	23
Figura 8. Empacotamento cristalino das formas anidras da carbamazepina. Sendo as formas I e III vistas ao longo do eixo a, forma II ao longo do eixo c e a forma IV ao longo do eixo b.....	24
Figura 9. Fórmula estrutural do mebendazol.....	25
Figura 10. Empacotamentos cristalinos das (a) forma A do MBZ e (b) forma C do MBZ, ambas vistas ao longo do eixo a da cela unitária.	27
Figura 11. Fórmula estrutural do norfloxacin.	28
Figura 12. Difrátogramas simulados dos picos descritos na literatura para a forma B do norfloxacin.	30
Figura 13. Processo de transferência de próton do norfloxacin no estado sólido.	31
Figura 14. Empacotamento cristalino de (a) forma A do norfloxacin e (b) forma sesquidratada I do norfloxacin. Ambas vistas ao longo do eixo A de suas celas unitárias.	32
Figura 15. Espectro de raios x de molibdênio em função da voltagem aplicada.	33
Figura 16. Esquema das transições eletrônicas em um átomo. As setas indicam processos de emissão.	34
Figura 17. Esquema de fendas em um difratômetro.....	35
Figura 18. Derivação da Lei de Bragg.	36
Figura 19. Difrátogramas de alguns excipientes medidos.....	42
Figura 20. Difrátogramas simulados das formas anidra e diidratada do excipiente cristalino fosfato de cálcio dibásico diidratado.....	43
Figura 21. Difrátogramas obtidos experimentalmente para os comprimidos de ácido acetilsalicílico comparados com duas formas polimórficas (I e II), dois pseudopolimorfos (forma solvatada e anidrida) do ácido acetilsalicílico e o ácido salicílico.....	44
Figura 22. Regiões ampliadas da Figura 6. (a) 5 até 16,5° (b) 17 até 29°.	44
Figura 23. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-R após refinar parâmetros relacionados com a instrumentação e radiação de fundo.	45
Figura 24. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-R após corrigir o deslocamento da amostra.....	45
Figura 25. Ampliação da região de 15 a 28° do gráfico de Rietveld da amostra Aas-R.	45
Figura 26. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-R considerando as formas I e II do AAS.	46
Figura 27. Ampliação da região de 14,5 a 29,8° do gráfico de Rietveld da amostra Aas-R.	46
Figura 28. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-R após refinar parâmetros físicos da amostra (considerando o cristalito esférico).	46
Figura 29. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-R mostrando os picos da forma I.	47
Figura 30. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-R atribuindo alargamentos independentes as famílias de planos (h00), (0k0), (00l), (h,k,0), (h,0,l), (0,k,l) e (h,k,l).	47
Figura 31. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-R de ácido acetilsalicílico.	48
Figura 32. (a) Gráfico de Rietveld da amostra G-01 de ácido acetilsalicílico. (b) Região entre 10 e 13° (2 θ) onde pode ser visto o pico (020) do fosfato de cálcio dibásico diidratado. (c) Pico (141) sobreposto a alguma outra forma cristalina. (d) Ajuste individual do pico (020) do excipiente. (d) Ajuste individual dos picos na região entre 28,5 e 30° (2 θ).	49
Figura 33. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-G-02 de ácido acetilsalicílico.	50
Figura 34. Ampliações mostrando (a) pico (100) da sacarina sódica e (b) (020) do fosfato de cálcio dibásico diidratado.	51
Figura 35. Figura 12. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-01 de ácido acetilsalicílico.....	51
Figura 36. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-02 de ácido acetilsalicílico.	52

Figura 37. Região entre 10 e 28,5° do Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-02. Destacando o ajuste dos picos da cafeína presente no comprimido. A seta aponta para um pico de um composto não identificado.....	52
Figura 38. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-03 de ácido acetilsalicílico.	52
Figura 39. Ampliações de duas regiões Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-03 (a) Região entre 14 e 28°, destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino lactose monoidratada. (b) Região entre 5,5 e 8,4°, destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino da sacarina monoidratada. A seta indica um pico não identificado.	53
Figura 40. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-04 de ácido acetilsalicílico. A seta indica o pico mais intenso do talco.	53
Figura 41. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-04 destacando os picos do excipiente cristalino talco.	53
Figura 42. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-05 de ácido acetilsalicílico.	54
Figura 43. Regiões ampliadas do gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-05. (a) entre 11 e 30° destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino manitol. (b) entre 5 e 9,5° destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino sacarina sódica. (c) entre 13,6 e 20° mostrando o ajuste dos picos do excipiente sacarose.	54
Figura 44. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-06 de ácido acetilsalicílico. O pico mais intenso do excipiente talco está indicado pela seta.	55
Figura 45. Difrátogramas obtidos para os comprimidos de ácido mefenâmico comparados com os difratogramas simulados para as formas I e II do ácido mefenâmico.	56
Figura 46. Gráfico de Rietveld da amostra AM-R de ácido mefenâmico.	57
Figura 47. Gráfico de Rietveld da amostra AM-G-01 de ácido mefenâmico.	57
Figura 48. Gráfico de Rietveld da amostra AM-G-02 de ácido mefenâmico.	58
Figura 49. Gráfico de Rietveld da amostra AM-G-03 de ácido mefenâmico.	58
Figura 50. Gráfico de Rietveld da amostra AM-S-01 de ácido mefenâmico.	59
Figura 51. Gráfico de Rietveld da amostra AM-S-02 de ácido mefenâmico.	59
Figura 52. Difrátogramas de alguns excipientes dos comprimidos de carbamazepina.	61
Figura 53. Difrátogramas obtidos experimentalmente para os comprimidos de carbamazepina comparados com os difratogramas simulados das formas I e III da carbamazepina.	62
Figura 54. Região ampliada da Figura 40, de 12 a 22°.	62
Figura 55. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-R de carbamazepina.	64
Figura 56. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-01 de carbamazepina.	64
Figura 57. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-02 de carbamazepina.	65
Figura 58. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-02 destacando os picos do excipiente cristalino lactose monoidratada.	65
Figura 60. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-03 de carbamazepina.	66
Figura 61. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-04 de carbamazepina.	66
Figura 62. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-04, indicando os picos do excipiente cristalino manitol.	66
Figura 63. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-05 de carbamazepina.	67
Figura 64. Difrátogramas de alguns excipientes dos comprimidos de norfloxacin.	70
Figura 65. Difrátogramas obtidos experimentalmente para os comprimidos de mebendazol comparados com os difratogramas simulados das formas A, B e C do mebendazol. As linhas coloridas verticais definem a posição dos picos característicos das quatro formas polimórficas.	71
Figura 66. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-01 de mebendazol. O pico da forma A está indicado.	72
Figura 67. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-02-a de mebendazol.	72
Figura 68. Regiões ampliadas do gráfico de rietveld da amostra Mbz-R-02-a. (a) Entre 11,5 e 30° destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino manitol; (b) Entre 9,6 e 30° destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino talco.	72
Figura 69. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-02-b.	73
Figura 70. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-02-c.	74
Figura 71. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-02-d.	74
Figura 72. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-02-e.	75

Figura 73. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-01 de mebendazol. O pico do excipiente cristalino manitol está destacado.....	75
Figura 74. Regiões ampliadas do gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-01. (a) Entre 9,6 e 30° destacando o ajuste dos picos do manitol. (b) Entre 9 e 30° destacando o ajuste dos picos do talco....	76
Figura 75. Simulação da forma B do mebendazol.	76
Figura 76. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-02 de mebendazol. As linhas azuis verticais indicam as posições dos picos da forma B.	77
Figura 77. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-02-b de mebendazol.	77
Figura 78. Gráficos de Rietveld das amostras Mbz-G-02-c1 até c6, que correspondem a comprimidos de mesmo lote e mesma data de fabricação.	78
Figura 79. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-02-d.	79
Figura 80. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-03. O pico da forma A de mebendazol está indicado.	79
Figura 81. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-04 de mebendazol.....	80
Figura 82. Região entre 9,5 e 30° do Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-04. Destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino talco.	80
Figura 83. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-05. As duas linhas verticais indicam as posições de dois picos ajustados individualmente (em $2\theta \sim 18,7$ e $21,0^\circ$).	80
Figura 84. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-01-a1. A linha vertical indica um pico em $2\theta 12,5^\circ$ que foi ajustado individualmente.	81
Figura 85. Ampliação da região de 12 a 21° do gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-01-a1 destacando os picos do excipiente cristalino lactose monoidratada.	81
Figura 86. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-01-a2 de mebendazol.	81
Figura 87. Regiões ampliadas do gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-01-a2. (a) Entre 9,5 e 30° destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino talco. (b) Entre 13,5 e 30° destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino lactose monoidratada.....	82
Figura 88. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-01-b.	82
Figura 89. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-02 de mebendazol.	83
Figura 90. Difrátogramas de alguns excipientes dos comprimidos de norfloxacin.	86
Figura 91. Difrátogramas obtidos experimentalmente para os comprimidos de norfloxacin comparados com os difratogramas simulados das formas A, B, C e sesquidratada I do norfloxacin. As linhas coloridas verticais destacam alguns picos característicos dos polimorfos.	88
Figura 92. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-R-a de norfloxacin.	89
Figura 93. Ampliação de 7 a 14° do gráfico de Rietveld da amostra Nfx-R-a mostrando o ajuste de picos característicos da forma sesquidratada I.	89
Figura 94. Comparação dos picos ajustados individualmente (linhas verticais) no refinamento da amostra Nfx-R-a com os picos da forma B descrita por Sustar em 1993 (linha rosa contínua).....	89
Figura 95. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-R-a com os picos da forma A do norfloxacin (linha laranja), os picos da forma sesquidratada I (linha verde) e os picos da forma B descrita por Sustar em 1993 (linhas verticais).	90
Figura 96. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-R-b de norfloxacin.	91
Figura 97. Comparação dos picos ajustados individualmente (linhas verticais) no refinamento da amostra Nfx-R-b com os picos da forma B descrita por Sustar em 1993 (linha rosa contínua).	91
Figura 98. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-R-b com os picos da forma A do norfloxacin (linha azul contínua) e os picos da forma B descrita por Sustar em 1993 (linhas verticais).	91
Figura 99. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-01 de norfloxacin.....	92
Figura 100. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-02-a de norfloxacin.....	93
Figura 101. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-02-b do norfloxacin.	93
Figura 102. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-03-a de norfloxacin. As duas setas indicam os picos do excipiente cristalino estearil fumarato de sódio.....	94
Figura 103. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-03-b de norfloxacin. As duas setas indicam os picos do excipiente cristalino estearil fumarato de sódio.....	95
Figura 104. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-03-c de norfloxacin. As duas setas indicam os picos do excipiente cristalino estearil fumarato de sódio.....	95
Figura 105. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-04 de norfloxacin.....	96

Figura 106. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-05 de norfloxacino.....	96
Figura 107. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-01-a de norfloxacino.	97
Figura 108. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-01-b de norfloxacino.	97
Figura 109. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-02-a de norfloxacino.	98
Figura 110. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-02-b de norfloxacino.	98
Figura 111. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-03 de norfloxacino.	99
Figura 112. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-04 de norfloxacino.	100
Figura 113. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-05 de norfloxacino.	100
Figura 114. Comparação dos picos ajustados individualmente (linhas verticais) no refinamento da amostra Nfx-S-05 com os picos da forma B descrita por Sustar em 1993 (linha rosa contínua).....	101
Figura 115. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-05 com os picos da forma A do norfloxacino (linha laranja), da forma sesquidratada I (linha verde) e os picos da forma B descrita por Sustar em 1993 (linhas verticais).	101

Lista de Tabelas

Tabela 1. Propriedades físico-químicas que podem ser afetadas por diferentes estruturas cristalinas. [6]	17
Tabela 2. Parâmetros cristalinos das formas dos polimorfos, pseudo-polimorfo e impurezas do ácido acetilsalicílico.....	21
Tabela 3. Parâmetros cristalinos das formas anidras da carbamazepina.	24
Tabela 4. Dados de intensidade relativa de picos de DRX das formas B do mebendazol.	27
Tabela 5. Dados de posição e intensidade relativa de picos de DRX das formas B e C do norfloxacino.	30
Tabela 6. Parâmetros cristalográficos de alguns pseudo-polimorfos hidratados do norfloxacino encontrados na literatura [44, 46, 50]......	31
Tabela 7. Dados dos difratômetros usados com as amostras medidas.	39
Tabela 8. Medicamentos de ácido acetilsalicílico adquiridos com seus respectivos códigos, apresentação e Laboratório que o produz.....	41
Tabela 9. Relação dos excipientes presentes nos comprimidos de AAS.	41
Tabela 10. Medicamentos de ácido mefenâmico adquiridos com seus respectivos códigos, apresentação e Laboratório que o produz.....	55
Tabela 11. Relação dos excipientes presentes nos comprimidos de ácido mefenâmico.	55
Tabela 12. Tamanhos de cristalito (nm) do princípio ativo em três diferentes direções hkl.....	59
Tabela 13. Medicamentos de carbamazepina adquiridos com seus respectivos códigos, apresentação e Laboratório que o produz.	60
Tabela 14. Relação dos excipientes presentes nos comprimidos de carbamazepina.....	60
Tabela 15. Medicamentos de mebendazol adquiridos com seus respectivos códigos, apresentação e Laboratório que o produz.	68
Tabela 16. Relação dos excipientes presentes nos comprimidos de mebendazol.	69
Tabela 17. Índices de qualidade das amostras Mbz-G-02-c1 até Mbz-G-02-c6.	78
Tabela 18. Medicamentos de norfloxacino adquiridos com seus respectivos códigos, apresentação e Laboratório que o produz.	84
Tabela 19. Relação dos excipientes presentes nos comprimidos de norfloxacino.	85

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Fármacos, medicamentos e Polimorfismo	14
1.1.1	Fármacos e medicamentos	14
1.1.2	Polimorfismo	16
2	FÁRMACOS ESTUDADOS	18
2.1	Ácido acetilsalicílico	18
2.2	Ácido Mefenâmico	21
2.3	Carbamazepina	23
2.4	Mebendazol	25
2.5	Norfloxacino	28
3	DIFRAÇÃO DE RAIOS X E MÉTODO DE RIETVELD	32
3.1	Geração de raios x e Lei de Bragg	33
3.2	Método de Rietveld	36
4	METODOLOGIA	39
4.1	Medicamentos analisados	39
4.2	Preparação dos comprimidos para a DRX	39
4.3	Identificação e quantificação dos polimorfos	40
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1	Ácido acetilsalicílico	41
5.1.1	Amostra Aas-R	45
5.1.2	Amostra Aas-G-01	48
5.1.3	Amostra Aas-G-02	49
5.1.4	Amostra Aas-S-01	51
5.1.5	Amostra Aas-S-02	51
5.1.6	Amostra Aas-S-03	52
5.1.7	Amostra Aas-S-04	53
5.1.8	Amostra Aas-S-05	54
5.1.9	Amostra S-06	54
5.2	Ácido Mefenâmico	55
5.2.1	Amostra AM-R	57
5.2.2	Amostra AM-G-01	57
5.2.3	Amostra AM-G-02	57
5.2.4	Amostra AM-G-03	58
5.2.5	Amostra AM-S-01	58
5.2.6	Amostra AM-S-02	59
5.3	Carbamazepina	60
5.3.1	Amostra Cbz-R	63
5.3.2	Amostra Cbz-G-01	64
5.3.3	Amostra Cbz-G-02	64
5.3.4	Amostra Cbz-G-03	65
5.3.5	Amostra Cbz-G-04	66
5.3.6	Amostra Cbz-G-05	67
5.4	Mebendazol	67
5.4.1	Amostra Mbz-R-01	72
5.4.2	Amostra Mbz-R-02-a	72
5.4.3	Amostra Mbz-R-02-b	73
5.4.4	Amostra Mbz-R-02-c	73

5.4.5	Amostra Mbz-R-02-d.....	74
5.4.6	Amostra Mbz-R-02-e.....	74
5.4.7	Amostra Mbz-G-01.....	75
5.4.8	Amostra Mbz-G-02-a.....	76
5.4.9	Amostra Mbz-G-02-b.....	77
5.4.10	Amostras Mbz-G-02-c1 até Mbz-G-02-c6.....	77
5.4.11	Amostra Mbz-G-02-d.....	78
5.4.12	Amostra Mbz-G-03.....	79
5.4.13	Amostra Mbz-G-04.....	79
5.4.14	Amostra Mbz-G-05.....	80
5.4.15	Amostra Mbz-S-01-a1.....	80
5.4.16	Amostra Mbz-S-01-a2.....	81
5.4.17	Amostra Mbz-S-01-b.....	82
5.4.18	Amostra Mbz-S-02.....	82
5.5	Norfloxacino.....	83
5.5.1	Amostra Nfx-R-a.....	89
5.5.2	Amostra Nfx-R-b.....	90
5.5.3	Amostra Nfx-G-01.....	91
5.5.4	Amostra Nfx-G-02-a.....	92
5.5.5	Amostra Nfx-G-02-b.....	93
5.5.6	Amostra Nfx-G-03-a.....	93
5.5.7	Amostra Nfx-G-03-b.....	94
5.5.8	Amostra Nfx-G-03-c.....	95
5.5.9	Amostra Nfx-G-04.....	95
5.5.10	Amostra Nfx-G-05.....	96
5.5.11	Amostra Nfx-S-01-a.....	96
5.5.12	Amostra Nfx-S-01-b.....	97
5.5.13	Amostra Nfx-S-02-a.....	97
5.5.14	Amostra Nfx-S-02-b.....	98
5.5.15	Amostra Nfx-S-03.....	99
5.5.16	Amostra Nfx-S-04.....	100
5.5.17	Amostra Nfx-S-05.....	100
6	CONCLUSÃO	102
7	PROCEDIMENTO ANALÍTICO	103
7.1	Geral	103
7.2	Específico	103
7.2.1	Ácido acetilsalicílico.....	103
7.2.2	Ácido mefenâmico.....	103
7.2.3	Carbamazepina.....	104
7.2.4	Mebendazol.....	104
7.2.5	Norfloxacino.....	104
8	REFERÊNCIAS.....	103

1 Introdução

1.1 Fármacos, medicamentos e Polimorfismo

1.1.1 Fármacos e medicamentos

Fármacos são, na maior parte, moléculas orgânicas que têm aplicações terapêuticas e uma das maneiras mais cômodas de administrá-los é através da via oral, na forma de comprimidos ou cápsulas [1].

É comum observar o emprego dos termos “droga” e “fármaco” como sinônimos, porém, o termo “droga” se refere a qualquer substância de origem animal, vegetal ou mineral de onde é extraído o princípio ativo (fármaco) enquanto “fármaco” refere-se ao princípio ativo puro. Além disso, o medicamento é a combinação do fármaco com os ingredientes inativos, que são os excipientes, algumas vezes confundidos com o fármaco. [2]

Os medicamentos disponíveis para o mercado consumidor atendem a uma série de exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, visando garantir a segurança dos consumidores. A qualidade do medicamento é construída por etapas, tais como a utilização de matéria-prima e ingredientes de qualidade, o controle contínuo dos processos de fabricação e controle de qualidade do medicamento. [2]

Os medicamentos são submetidos a testes que avaliam sua segurança e eficácia. Um deles é o de biodisponibilidade, obrigatório para o registro de medicamentos genéricos e similares, que relaciona o tempo que o fármaco leva desde a ingestão até atingir uma concentração máxima no sangue e ser excretado. É particular para cada tipo fármaco e deve estar dentro de um intervalo definido e aceitável. A importância do teste de biodisponibilidade está no fato de que ele vai avaliar justamente o que se espera do medicamento: ao final de todas as etapas do processo de produção do comprimido, o fármaco atinja uma concentração adequada na corrente sanguínea para que o medicamento tenha efeito.

Os medicamentos existem no Brasil como de *referência*, *genérico* ou *similar*, sendo o registro concedido pela autoridade reguladora nacional – que, no caso do Brasil, é a ANVISA. Ela é responsável por garantir que produtos, bens e serviços sanitários oferecidos no país cumpram especificações de qualidade em benefício da saúde dos cidadãos.

O medicamento de referência é um produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária no país. O registro ocorre junto ao órgão federal competente e implica na comprovação da eficácia, segurança e qualidade do medicamento. São realizados estudos clínicos que avaliam a segurança e eficácia do medicamento de referência. [3]

De acordo com a definição legal, medicamento similar é aquele que contém o mesmo princípio ativo ou os mesmos princípios ativos, apresenta mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente nas características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo ser sempre identificado por nome comercial ou marca. Desde 2003, com a publicação da Resolução RDC 133/2003 e Resolução RDC 134/2003, os medicamentos similares devem apresentar os testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica para obtenção do registro para comprovar que o medicamento similar possui o mesmo comportamento no organismo (*in vivo*), como possui as mesmas características de qualidade (*in vitro*) do medicamento de referência. A apresentação dos testes de biodisponibilidade relativa para os medicamentos similares já registrados segue uma ordem de prioridades, ou seja, medicamentos considerados de risco, como antibióticos, antineoplásicos, antirretrovirais e alguns medicamentos com princípios ativos já realizaram esta adequação na primeira renovação após a publicação da resolução. Os demais medicamentos deverão apresentar o teste de biodisponibilidade relativa na segunda renovação do registro, e até 2014 todos os medicamentos similares já terão a comprovação da biodisponibilidade relativa. Além disso, os medicamentos similares passam por testes de controle de qualidade que asseguram a manutenção da qualidade dos lotes industriais produzidos. Todos os medicamentos similares passam pelos mesmos testes que o medicamento genérico. Em 2007, foi publicada uma Resolução RDC 17/2007 com todos os pré-requisitos necessários para o registro do medicamento similar. Com a publicação desta norma, houve evolução da legislação relacionada a esta classe de medicamentos, uma vez que se tornou obrigatória a apresentação das mesmas provas necessárias para registro do medicamento genérico. [3]

O medicamento genérico é aquele que contém o mesmo princípio ativo, mesma dose e forma farmacêutica, mesma via de administração, mesma indicação terapêutica que o de referência, apresentando mesma segurança que o medicamento de referência no país e sendo, assim, intercambiável com este. A intercambialidade é comprovada por testes de bioequivalência, e dizer que um medicamento é intercambiável com o de referência significa que pode ser substituído por ele. Durante a década de 1970, o Brasil começou a discutir sobre a criação de medicamentos genéricos, levando à publicação do Decreto 793, revogado pelo Decreto 3.181, de 23/9/99, que regulamentou a Lei 9.787, de 10/2/99. Esta lei, aprovada na década de 1990, criou as condições para a implantação dos genéricos, em harmonia com

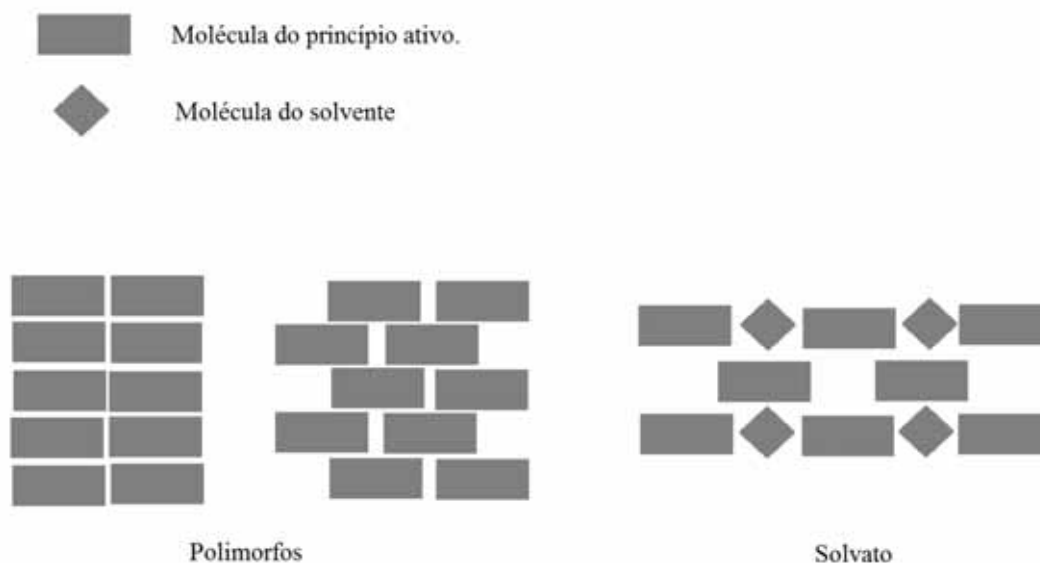
normas internas adotadas pela Organização Mundial da Saúde, Estados Unidos, Canadá e Países da Europa. [3]

1.1.2 Polimorfismo

O polimorfismo pode ser definido como a capacidade de um mesmo composto/composição química se cristalizar em mais de um arranjo espacial.

Os sólidos farmacêuticos podem se apresentar como sólidos amorfos ou cristalinos, e muitos podem apresentar polimorfismo. Os sólidos amorfos não possuem organização a longa distância, enquanto, conforme se vê na Figura 1, os sólidos cristalinos são organizados, sendo constituídos por unidades estruturais idênticas. Os polimorfos incluem as formas anidras, enquanto os pseudo-polimorfos incluem os solvatos. As formas hidratadas são formas solvatadas, onde o solvente é a água. Na área farmacêutica o termo polimorfo se refere às formas anidras, aos pseudo-polimorfos e à amorfa. [4]

Figura 1. Esquematização dos vários tipos de polimorfos.



Fonte: elaboração do autor.

As condições empregadas durante a síntese do fármaco bem como durante processos industriais envolvidos na fabricação do medicamento (tais como secagem, moagem, granulação ou compressão), assim como a armazenagem, podem levar ao polimorfismo. [4]

As interações entre as moléculas do fármaco (forças intermoleculares, principalmente ligações de hidrogênio) levam aos diferentes arranjos cristalinos dos polimorfos, onde as moléculas podem apresentar empacotamentos cristalinos distintos. Estes diferentes arranjos cristalinos podem afetar diversas propriedades físico-químicas dos polimorfos [5].

Na Tabela 1 [6] estão relacionadas algumas propriedades físico-químicas que podem ser afetadas pelas diferentes estruturas cristalinas. Para os fármacos, a solubilidade é uma propriedade relevante, pois ela influencia na estabilidade e biodisponibilidade do princípio ativo.

Tabela 1. Propriedades físico-químicas que podem ser afetadas por diferentes estruturas cristalinas. [6]

Propriedades termodinâmicas	Temperatura de sublimação e fusão; Energia interna (energia estrutural); Entalpia; Capacidade calorífica; Entropia; Energia livre; Pressão de vapor; Solubilidade;
Propriedades espectroscópicas	Transições eletrônicas (ultra-violeta); Transições vibracionais (absorção do espectro do infravermelho e do Raman); Transições Rotacionais (absorção do espectro do infravermelho e microondas); Transições nucleares (spin) (espectro de ressonância magnética nuclear);
Propriedades cinéticas	Razão de dissolução; Variação nas reações do estado sólido; Estabilidade
Propriedades de Superfície	Energia livre de superfície; Tensões interfaciais; Forma
Propriedades mecânicas	Dureza; Força tensão
Empacotamento	Volume e densidade molar; Índice de refração; Condutividade elétrica e térmica; Higroscopicidade

Fonte: Sheth, A. R. (2005) p/41.

Quando um composto existe em mais de uma forma polimórfica, é importante considerar a estabilidade do princípio ativo, uma vez que existem polimorfos que podem migrar para formas mais estáveis com propriedades distintas, como foi o caso do Ritonavir®. [5]

O Ritonavir® foi descoberto em 1992 e comercializado pela Abbott Laboratórios em 1996. Trata-se de um potente e importante medicamento utilizado no tratamento da AIDS. Age no último estágio da formação do HIV, impedindo a ação da enzima protease, fundamental para a clivagem das cadeias de proteína produzidas pelas células infectadas. O Ritonavir tem duas formas polimórficas, I e II. O medicamento era produzido utilizando a forma I do princípio ativo. Após um tempo, foi constatado que lotes de cápsulas deste fármaco falharam nos testes de dissolução. Observou-se que uma nova forma polimórfica

(forma II) havia surgido nestas cápsulas e apresentava metade da solubilidade da forma I. Este foi um grave caso de polimorfismo em medicamentos relatado. [7-9]

Sistemas monotrópicos e enantiotrópicos

Com base nas diferentes propriedades termodinâmicas, os polimorfos podem ser classificados em sistemas monotrópicos ou enantiotrópicos. Esses sistemas são dependentes do tipo de transformação polimórfica (se é reversível ou não). Em um sistema enantiotrópico, a transição reversível entre dois polimorfos é possível a uma temperatura de transição definida e que se localiza abaixo do ponto de fusão da molécula. Já em sistemas monotrópicos, nenhuma transição polimórfica é observada entre os polimorfos abaixo do ponto de fusão da molécula. [10]

Considerando as diferenças nas propriedades dos polimorfos, a ANVISA possui uma legislação voltada para a caracterização dos fármacos produzidos a fim de identificar e quantificar polimorfos. Trata-se da Resolução RDC N° 135, de 29 de maio de 2003, na qual o Anexo intitulado Relatório Técnico para Medicamentos Genéricos, na subseção 12.2.8, estabelece que as empresas farmacêuticas devam apresentar “informações e determinação dos prováveis polimorfos e a metodologia analítica para fármacos que apresentem polimorfismo” em seus produtos.

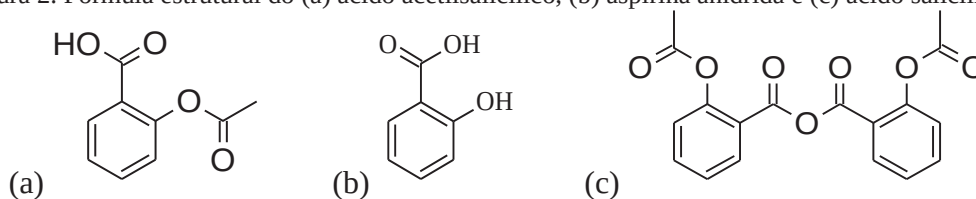
2 Fármacos estudados

Neste trabalho foram estudados comprimidos de cinco fármacos: ácido acetilsalicílico, ácido mefenâmico, carbamazepina, mebendazol e norfloxacino. A seguir uma breve descrição de cada fármaco.

2.1 Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico (AAS) (Figura 2-a), $C_9H_8O_4$ e $180,16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, foi o primeiro fármaco sintético a ser utilizado comercialmente [11].

Figura 2. Fórmula estrutural do (a) ácido acetilsalicílico, (b) aspirina anidrida e (c) ácido salicílico.



Fonte: elaboração do autor.

O AAS é derivado das cascas do salgueiro que por volta do ano 77 DC já era utilizado devido à propriedade analgésica das folhas e cascas. [12] As folhas e cascas passavam por decocção a fim de serem usadas no tratamento de dores de cabeça, estômago e ouvido.

Em 1827, foi isolado, por químicos franceses, das cascas do salgueiro o composto denominado *salicilina* [12], e a partir desta obteve-se o ácido salicílico (AS) (Figura 2-b). Este último obteve êxito quando utilizado no tratamento de dores, inflamações e febres. Porém, o ácido salicílico causava enorme desconforto, pois agredia o sistema digestivo.

A partir do ácido salicílico, Charles Frédéric Gerhardt sintetizou o ácido acetilsalicílico, em 1853 [13], que não apresentava os efeitos colaterais do AS. A comercialização do ácido acetilsalicílico foi feita pela Bayer, patente US 644,077 [14], em 1899, com o nome comercial Aspirina® [11].

O AAS é usado terapeuticamente como antipirético, antitrombótico e anti-inflamatório [13]. Tem sido utilizado profilaticamente em doses toleráveis para reduzir os riscos de acidente vascular cerebral [15].

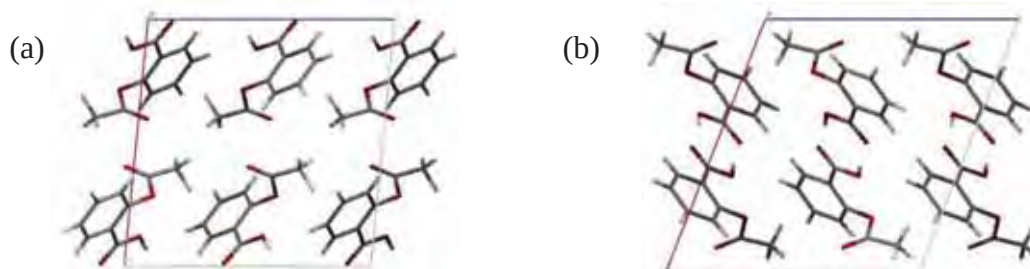
Teve sua estrutura cristalina descrita em 1964 (CSD: ASCALA)⁷ [16], a qual é conhecida como a forma I (P2₁/c), com parâmetros de cela unitária: $a=11,233(3)$ Å, $b=6,544(1)$ Å, $c=11,231(3)$ Å, $\beta=95,89(2)^\circ$, $V=821,218$ Å³. Para essa forma, também foram encontradas as estruturas cristalinas cujos códigos de referência CSD são: ASCALA01 [17], ASCALA02 [18], ASCALA09 [19] e ASCALA14 [20], todas correspondendo à mesma estrutura cristalina.

Em 2005 foi descrita a forma II (P2₁/c), (CSD: ASCALA13), com parâmetros de cela unitária: $a=12,095(7)$ Å, $b=6,491(4)$ Å, $c=11,323(6)$ Å, $\beta=111,509(9)^\circ$, $V=827,1(8)$ Å³, que é estável abaixo de -173,15 °C. Sob temperatura ambiente a literatura reporta a conversão da forma II para a forma I [21]. Para essa forma, também foi encontrada outra estrutura cristalina cujo código de referência CSD é ASCALA15 [22].

Os empacotamentos cristalinos respectivos às formas I e II do AAS estão ilustrados na Figura 3, sendo a vista ao longo do eixo b.

⁷ Código do banco de dados de estrutura cristalina Crystal Structure Database.

Figura 3. Vista ao longo do eixo b do empacotamento cristalino das formas (a) I do AAS e (b) II do AAS.



Fonte: elaboração do autor.

Relacionados a este fármaco, podem ser mencionados a aspirina anidrida e o ácido salicílico, que apesar de se tratarem de outras moléculas (não são polimorfos do AAS), estão descritos na Pharmacopéia Britânica como impurezas do AAS.

A aspirina anidrida (Figura 1-c), Patente US 3061632[23], teve estrutura cristalina descrita em 1981 (CSD: ASPRIN) [24], com grupo espacial ($P 4_12_12$) e parâmetros de rede $a=b=8,457(1) \text{ \AA}$, $c= 23,166(6) \text{ \AA}$ e $V=1656,85 \text{ \AA}^3$. Acreditava-se que a aspirina anidrida pudesse apresentar efeitos menos danosos do que a aspirina e que ela pudesse ser usada em comprimidos comerciais. Porém, estudos mostraram que embora tivesse efeitos colaterais menores, sua eficiência comprometia o seu uso.

O ácido salicílico já mencionado e que também pode ser obtido pela hidrólise do AAS, teve sua estrutura cristalina determinada em 1953 (CSD: SALIAC01) [25]; tem grupo espacial ($P2_1/a$) e parâmetros de rede $a= 11,52(1)\text{\AA}$, $b= 11,21(1)\text{\AA}$, $c= 4,92\text{\AA}$, $\alpha= 90^\circ$, $\beta= 90,83(3)^\circ$, $\gamma= 90^\circ$, $V= 635,298\text{\AA}^3$. Terapeuticamente é utilizado como esfoliante, devido à propriedade queratolítica, e antimicrobiana. Sua ação afina a camada superficial da pele e evita a contaminação por fungos e bactérias.

A literatura também descreve apenas um pseudo-polimorfo para o AAS, que corresponde a uma forma solvatada, cuja estrutura cristalina contém o solvente acetamida e foi descrita em 2007 (CSD: KEWNOQ) [22]. Tem grupo espacial ($Pbca$) e parâmetros de rede $a= 9,5268(4)\text{\AA}$, $b= 8,7495(3)\text{\AA}$, $c= 28,4520(11)\text{\AA}$, $\alpha=\beta=\gamma= 90^\circ$ e $V= 2371,61\text{\AA}^3$.

As formas anidras I e II, solvatada, anidrida e o ácido salicílico estão organizadas na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros cristalinos das formas dos polimorfos, pseudo-polimorfo e impurezas do ácido acetilsalicílico

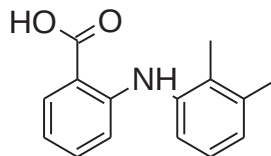
Forma/ Código de referência CSD	G.E.	a / Å	b / Å	c / Å	α / °	β / °	γ / °
I ASCALA	(P2 ₁ /c)						
I ASCALA01	(P2 ₁ /c)	11,430(1)	6,591(1)	11,395(2)	90	95,68(1)	90
I ASCALA02	(P2 ₁ /c)	11,233(3)	6,544(1)	11,231(3)	90	95,89(2)	90
I ASCALA09	(P2 ₁ /c)	11,233(3)	6,544(1)	11,231(3)	90	95,89(2)	90
I ASCALA14	(P2 ₁ /c)	11,2776(2)	6,5517(1)	11,2741(2)	90	95,837(1)	90
II ASCALA15	(P2 ₁ /c)	12,1515(10)	6,5064(5)	11,3677(9)	90	111,574(3)	90
II ASCALA13	(P2 ₁ /c)	12,095(7)	6,491(4)	11,323(6)	90	111,509(9)	90
Anidrida ASPRIN	(P 4 ₁ 2 ₁ 2)	8,457(1)	8,457(1)	23,166(6)	90	90	90
Solvatada (acetamida) KEWNOQ	(Pbca)	9,5268(4)	8,7495(3)	28,4520(11)	90	90	90
Ác. Salicílico SALIAC01	(P2 ₁ /a)	11,52(1)	11,21(1)	4,92	90	90,83(3)	90

Fonte: elaboração do autor.

2.2 Ácido Mefenâmico

O ácido mefenâmico (AM) (Figura 4), C₁₅H₁₅NO₂ e 241,29g·mol⁻¹, é um fármaco utilizado terapeuticamente como analgésico e anti-inflamatório [13]. É muito utilizado por mulheres para o alívio de cólicas menstruais. O medicamento de referência é o Ponstan®, comercializado pela Pfizer.

Figura 4. Fórmula estrutural do ácido mefenâmico.



Fonte: elaboração do autor.

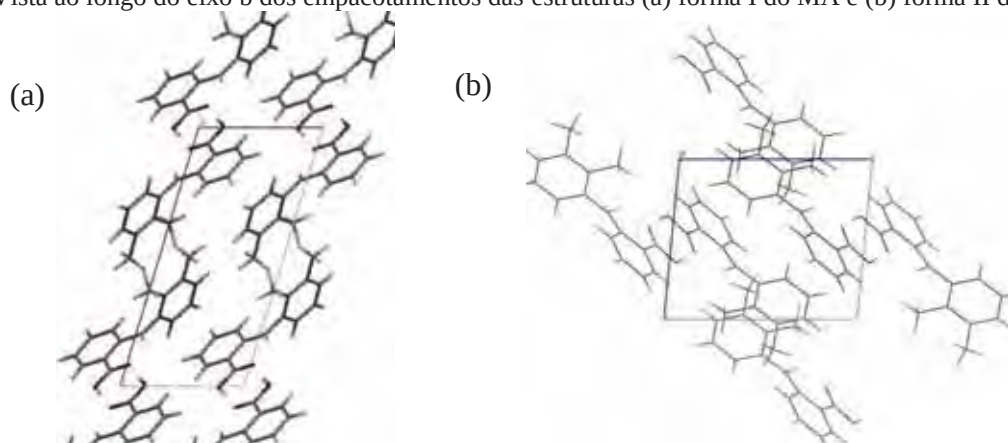
São conhecidos dois polimorfos deste fármaco: forma I e forma II [26]. A forma I (P1) teve sua estrutura cristalina descrita em 1976 (CSD: XYANAC) [27], com parâmetros de cela unitária: $a = 14,556$ Å, $b = 6,811$ Å, $c = 7,657$ Å, $\alpha = 119,57^\circ$, $\beta = 103,93^\circ$, $\gamma = 91,30^\circ$, $V = 631,766$ Å³.

A forma II (P1) teve sua estrutura cristalina determinada em 2006 (CSD: MF18) [26], com parâmetros de cela unitária: $a = 7,6969 \text{ \AA}$, $b = 9,1234 \text{ \AA}$, $c = 9,4535 \text{ \AA}$, $\alpha = 107,113^\circ$, $\beta = 91,791^\circ$, $\gamma = 101,481^\circ$, $V = 618,89 \text{ \AA}^3$.

Embora possuam mesmo grupo espacial, (P1), os dois polimorfos apresentam diferenças no empacotamento (Figura 5) das duas estruturas cristalinas. Nos perfis de difração de raios x a forma I apresenta um pico intenso em torno de $6,3^\circ$ (2θ) enquanto a forma II apresenta três picos intensos entre 10 e $12,5^\circ$ (2θ).

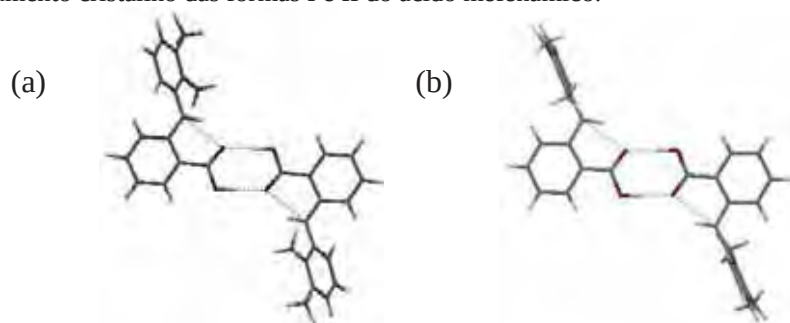
Lee, E. H. et al (2006) [26], mencionam que a molécula do ácido mefenâmico pode sofrer pequenas torções que podem induzir aos diferentes empacotamentos cristalinos observados para este fármaco. A Figura 6 ilustra o empacotamento cristalino das formas I e II, na qual pode se observar uma torção na molécula.

Figura 5. Vista ao longo do eixo b dos empacotamentos das estruturas (a) forma I do MA e (b) forma II do MA.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 6. Empacotamento cristalino das formas I e II do ácido mefenâmico.



Fonte: elaboração do autor.⁸

Quanto à solubilidade das duas formas polimórficas, a forma II é a mais solúvel para diversos solventes. Em relação à estabilidade, as duas formas se relacionam enantiotropicamente [28], ou seja, existe a transição entre as duas formas abaixo do ponto de

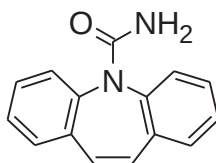
⁸ Baseada em Lee, E.; Byrn, S. e Carvajal, M. (2006) p/2378. [24]

fusão da molécula do princípio ativo, que é observado em torno de 229°C. A forma I, menos solúvel e mais estável em temperatura ambiente do que a forma II, é a utilizada em comprimidos comerciais. A literatura descreve a obtenção da forma II (metaestável) através do aquecimento da forma I a altas temperaturas (142-160°C) [29-30].

2.3 Carbamazepina

A carbamazepina (Figura 7), CBZ, $C_{15}H_{12}N_2O$ e $236,27g \cdot mol^{-1}$, é um fármaco utilizado terapeuticamente como anticonvulsivante. É também utilizado no tratamento de algumas desordens neurológicas (como por exemplo, uma condição dolorosa da face chamada neuralgia do trigêmeo) e em determinadas condições psiquiátricas (tais como distúrbios do humor bipolar e certo tipo de depressão). O medicamento de referência no Brasil é o Tegretol®, que é comercializado pela NOVARTIS.

Figura 7. Fórmula estrutural da carbamazepina.



Fonte: elaboração do autor.

A epilepsia é um distúrbio caracterizado por duas ou mais crises convulsivas (ataques epiléticos). Tais crises ocorrem quando mensagens que partem do cérebro para os músculos não são propriamente transmitidas pelo sistema nervoso do organismo. O medicamento auxilia no controle destas transmissões de mensagens, regula as funções do sistema nervoso e também nas doenças relacionadas.

Em termos de saúde pública, há o desafio de garantir acesso ao diagnóstico e tratamento. Em dados da Assistência à Saúde de Pacientes com Epilepsia (ASPE), no Brasil há 3 milhões de pessoas com epilepsia, o que, segundo a Organização Mundial da Saúde, representa uma porcentagem elevada da população. Do ponto de vista psicológico e social, existe a preocupação de aceitação do diagnóstico e tratamento desta condição neurológica por parte do paciente. Campanhas de conscientização são bem vindas, afinal, ainda hoje, pessoas com epilepsia sofrem preconceito e discriminação, segundo o portal do Ministério da Saúde. [31]

São conhecidas quatro formas anidras deste fármaco (I, II, III e IV), duas di-idratadas, e diversas formas solvatadas [32].

As quatro formas anidras estão organizadas na Tabela 3, onde as estruturas de grupos espaciais ($P2_1/c$) e ($P2_1/n$) são iguais e correspondem a forma III.

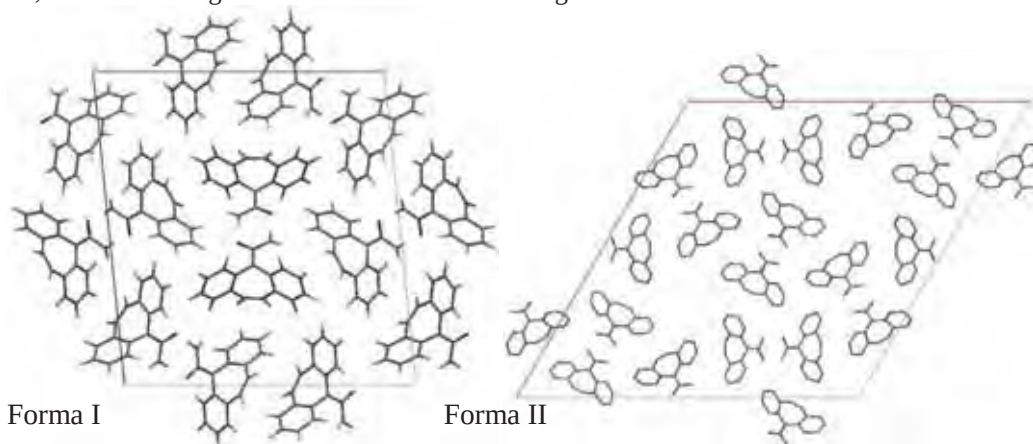
Tabela 3. Parâmetros cristalinos das formas anidras da carbamazepina.

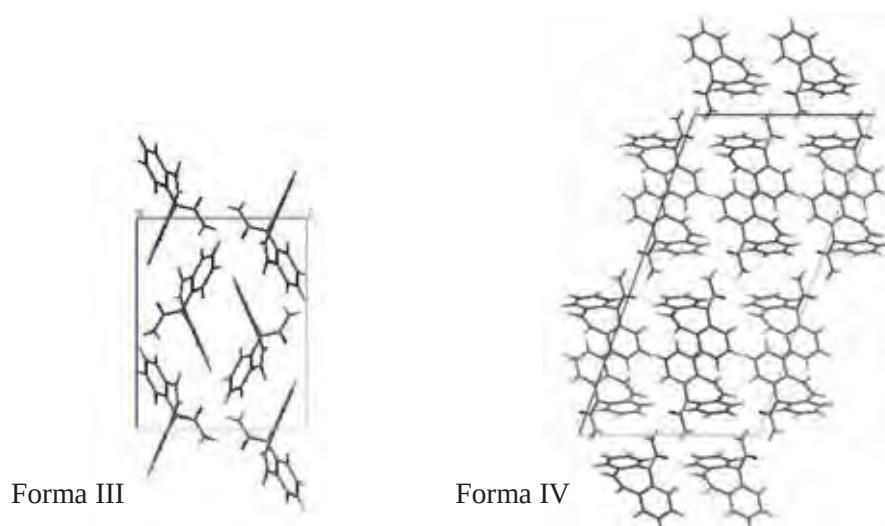
Forma/ Código de referência CSD	G.E.	a / Å	b / Å	c / Å	$\alpha / ^\circ$	$\beta / ^\circ$	$\gamma / ^\circ$
I/ CBMZPN11	P1	20,61	5,24	22,30	89,4	84,5	85,5
II/ CBMZPN03	R3	35,454	35,454	35,454	5,253	5,253	5,253
III/ CBMZPN10	$P2_1/c$	7,529	11,148	15,470	90	116,17	90
IV/ CBMZPN12	$C2/c$	26,609	6,9269	13,957	90	109,702	90
/ CBMZP02	$P2_1/n$	7,534	11,150	13,917	90	92,94	90

Fonte: elaboração do autor.

Os empacotamentos cristalinos das formas anidras da carbamazepina estão ilustrados na Figura 8.

Figura 8. Empacotamento cristalino das formas anidras da carbamazepina. Sendo as formas I e III vistas ao longo do eixo a, forma II ao longo do eixo c e a forma IV ao longo do eixo b.





Fonte: elaboração do autor.

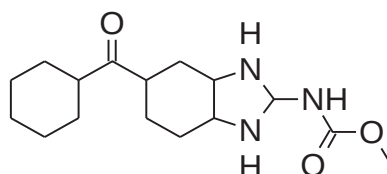
No CSD são encontradas as estruturas cristalinas de 27 pseudo-polimorfos registrados para este fármaco.

A forma III é relatada como sendo a mais estável a temperatura ambiente e a utilizada em comprimidos comerciais. A forma I pode ser preparada pelo aquecimento da forma III a uma temperatura em torno de 170°C por um tempo de 2 horas. Esta conversão entre as duas formas, I e III, abaixo do ponto de fusão da molécula de carbamazepina (189-193°C) significa que as duas formas se relacionam enantiotropicamente [28].

2.4 Mebendazol

O mebendazol (Figura 9), MBZ, $C_{16}H_{13}N_3O_3$ e $295\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, é um fármaco sintético utilizado terapeuticamente como anti-helmíntico. Tem um amplo espectro de ação sendo indicado para o tratamento de infestações simples ou mistas causadas por *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Taenia solium* e *Taenia saginata*. Ele age inibindo ou destruindo os microtúbulos citoplasmáticos do intestino do verme ou células de absorção. Seu mecanismo de ação é o bloqueio na captação de glicose, depleção de glicogênio, queda na formação de trifosfato e adenosina resultando na morte do parasita.

Figura 9. Fórmula estrutural do mebendazol.



Fonte: elaboração do autor.

As verminoses são infecções intestinais, ou doenças parasitárias, causadas pelos helmintos (vermes). Entre as formas de contaminação estão: ingestão de alimentos ou água contaminada e fragmentos na pele. Sua ocorrência está relacionada aos hábitos, cultura e escolaridade dos indivíduos, sendo a parcela mais carente da população a mais afetada. Apesar disso, qualquer pessoa está sujeita às verminoses.

Os sintomas da maioria das pessoas infectadas são quadros de dor abdominal, cólicas, náuseas, vômitos, diarreias, perda de peso, anemia, febre e quadros respiratórios.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de dois milhões de pessoas no mundo tem alguma infecção causada por verme ou parasita no corpo e não sabem disso. Dentre os mais comuns, estão: esquistossomose ou xistose (agente etiológico: *schistosoma mansoni*) e lombriga ou ascaridíase (agente etiológico: *ascaris lumbricoides*). A esquistossomose é uma doença parasitária que atinge 200 milhões de pessoas no mundo e no Brasil é conhecida como barriga d'água.

Em estágios avançados, as doenças parasitárias podem causar danos permanentes e até mesmo fatais caso não seja feito o tratamento adequado.

Como medidas de controle das doenças parasitárias é indicado desenvolver atividades de educação em saúde com relação a hábitos pessoais de higiene. Particularmente, o de lavar as mãos antes e depois das refeições e o uso de calçados, evitar a contaminação do solo mediante a instalação de sistemas sanitários para eliminação das fezes, especialmente em zonas rurais (saneamento), bem como o tratamento das pessoas infectadas. [33]

Devido à preocupação com a saúde pública, os medicamentos anti-helmínticos fazem parte da lista dos medicamentos essenciais de diversos países. Tal lista vem a ser a RENAME – Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais. No Brasil, até o ano de 2009, o mebendazol ainda fazia parte da relação, porém em 2010 ele foi removido. Mesmo assim, ainda é um medicamento bastante consumido e sua qualidade merece ser avaliada e controlada.

A Farmacopéia Britânica (2007) [34]descreve o mebendazol como um fármaco que exhibe polimorfismo, definição que não ocorre na quinta edição da Farmacopéia Brasileira (2010) [35].

São conhecidas três formas polimórficas deste fármaco (A, B e C) [36]. A forma A (P1) teve sua estrutura cristalina descrita em 2010 com parâmetros de cela unitária $a=5,5044(2) \text{ \AA}$, $b=11,2872(2) \text{ \AA}$, $c=12,5276(5) \text{ \AA}$, $\alpha=66,694(2)^\circ$, $\beta=82,952(2)^\circ$, $\gamma=78,443(2)^\circ$ e $V=699,52(5) \text{ \AA}^3$ [36]; a forma C (P1) teve sua estrutura cristalina descrita

com parâmetros de cela unitária $a=5,1480(9) \text{ \AA}$, $b=7,8779(15) \text{ \AA}$, $c=17,907(3) \text{ \AA}$, $\alpha=82,425(6)^\circ$, $\beta=82,743(7)^\circ$, $\gamma=71,091(13)^\circ \text{ \AA}^3$ [37]; já da forma B são conhecidos somente seus dados de distâncias interplanares ($\text{\AA}$) e Intensidade relativa I/I_0 (%) [38] (Tabela 4). Além destas, também foi descrita a estrutura cristalina de uma forma hidrocloreídrica do mebendazol, porém suas propriedades farmacológicas ainda são desconhecidas [39].

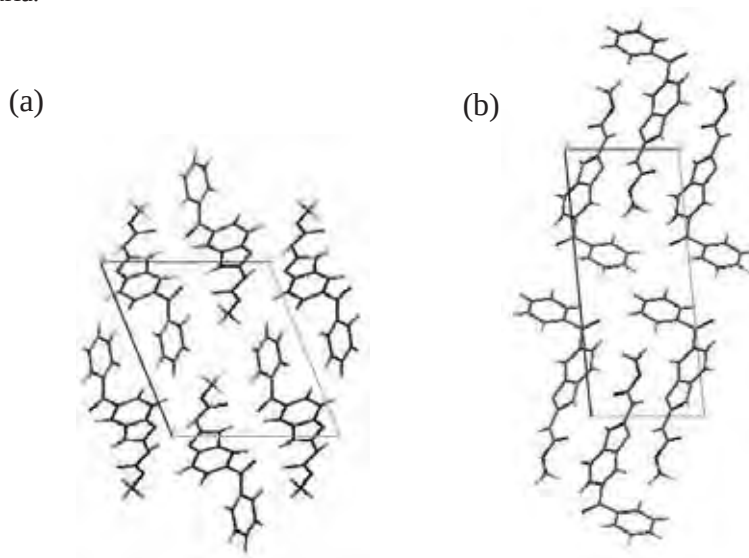
Tabela 4. Dados de intensidade relativa de picos de DRX das formas B do mebendazol.

$d(\text{\AA})$	$I/I_0(\%)$
14,62	60
9,36	83
7,26	42
7,08	47
4,65	100
4,55	42
4,21	46
4,11	63
3,92	46
3,62	67
3,52	50
3,11	40
3,09	43

Fonte: elaboração do autor.

Os empacotamentos cristalinos das formas A e C do mebendazol estão ilustrados na Figura 10. Assim como é no caso do ácido mefenâmico, as duas estruturas possuem empacotamentos cristalinos e dimensões de cela unitária diferentes, ainda que com o mesmo grupo espacial (P1).

Figura 10. Empacotamentos cristalinos das (a) forma A do MBZ e (b) forma C do MBZ, ambas vistas ao longo do eixo a da cela unitária.



Fonte: elaboração do autor.

Rodrigues-Caabeiro et al.[40], investigaram as diferentes propriedades anti-helmínticas e tóxicas das formas A, B e C do mebendazol contra o nematódeo *T. spiralis*, em

ratos. Constataram que quanto às propriedades anti-helmínticas não houve diferença significativa entre as formas B e C. Por outro lado, quanto à toxicidade, a forma B se mostrou mais tóxica por via oral. Quanto à forma A, os autores constataram que ela foi a menos tóxica e menos eficaz.

Quanto à estabilidade, De Villiers et al [41] constataram que a forma C é estável até uma temperatura em torno de 179°C. O aquecimento desta forma a temperaturas entre 205 e 220° leva a formação do polimorfo A.

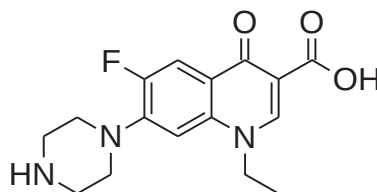
De acordo com Evans apud Ferreira (2010) [36], se a forma A estiver presente em mais que 30% em relação à forma C no comprimido, a atividade da última será comprometida.

Em 2005, Froehlich e Gasparotto [42] analisaram medicamentos genéricos de 100mg de mebendazol e diferentes lotes de medicamentos de referência de 100mg e 500mg do mercado brasileiro. Realizaram testes de dissolução e espectroscopia na região do infravermelho para a identificação polimórfica. As características da forma C do mebendazol não foram encontradas em todos os medicamentos, sendo que as características das formas A e B foram encontradas em alguns.

2.5 Norfloxacin

O norfloxacin (Figura 11), NFX, $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ e $319,34g \cdot mol^{-1}$, é um fármaco com atividade antibacteriana de amplo espectro sendo utilizado para o tratamento de alguns tipos de infecções bacterianas. Entre elas: infecções do trato urinário, inflamações do estômago e intestino (gastrenterite) causadas por alguns tipos de bactérias, gonorréia e febre tifóide.

Figura 11. Fórmula estrutural do norfloxacin.



Fonte: elaboração do autor.

As infecções do trato urinário são causadas pela presença e pelo crescimento de bactérias (originárias mais frequentemente no intestino) no sistema urinário. Na mulher, a infecção mais comum envolve a bexiga e é denominada cistite. Já no homem, a infecção pode envolver a próstata e chama-se prostatite. As infecções do trato urinário devem ser tratadas para se evitar o envolvimento dos rins, já que as bactérias podem migrar em direção a eles.

A gonorréia (agente etiológico: *Neisseria gonorrhoeae*, gram-negativo) é uma infecção que pode acometer homens e mulheres e é contraída durante o ato sexual. Os órgãos que podem ser acometidos são: uretra, a cérvix, o reto ou a garganta. O não tratamento pode resultar em complicações sérias, como infecções dos túbulos renais.

A febre tifóide é uma doença bacteriana aguda, podendo haver comprometimento do sistema nervoso central. Está associada a baixos níveis socioeconômicos, principalmente a precárias condições de saneamento. No Brasil, no início da década de 2000, eram notificados em média, 800 casos. A partir de 2003, essa média tem ficado em torno de 540 casos, com maior concentração nas regiões Norte e Nordeste.

São conhecidas três formas polimórficas anidras (A, B e C) [43], e também diversas formas hidratadas [44-45]. A forma A (P1) teve sua estrutura cristalina descrita por S. Basavoju em 2006 (CSD: VETVOG) [46], com parâmetros de cela unitária $a=4,3240(10)$ Å, $b=9,6350(10)$ Å, $c=18,0890(10)$ Å, $\alpha=78,514(10)^\circ$, $\beta=87,121(10)^\circ$, $\gamma=80,574(10)^\circ$ e $V=728,43$ Å³.

A forma B do norfloxacinol não tem estrutura cristalina resolvida. A literatura dispõe de dados de distância interplanares, d (Å), e intensidades relativas, I/I_0 (%), para identificá-las. Porém, a Tabela 5 mostra que os dados encontrados para a forma B ainda não estão concordantes entre si. Os dados da forma B relatados por Sustar em 1993 [47] são diferentes dos relatados por Barbas em 2006 [48] e depois em 2007 [43]. Também há na literatura dados de distância interplanares, d (Å), e intensidades relativas, I/I_0 (%), para a forma C do norfloxacinol, que também não tem estrutura cristalina conhecida. Esta última foi mencionada por Barbas em 2007 e seus dados estão apresentados na Tabela 5.

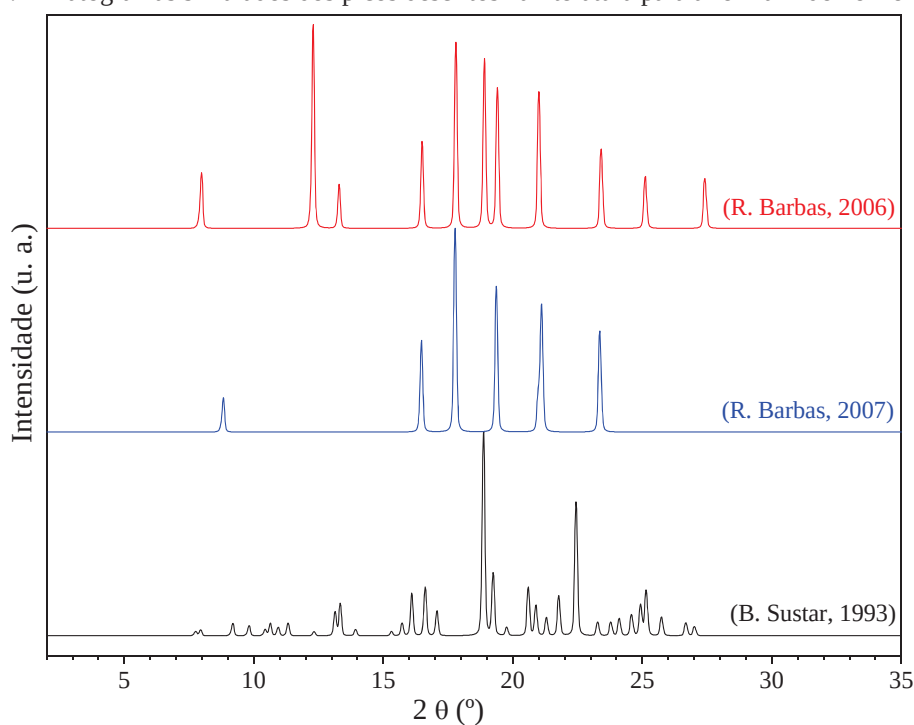
A Figura 12 apresenta os difratogramas gerados para a forma B com os dados contidos na Tabela 5.

Tabela 5. Dados de posição e intensidade relativa de picos de DRX das formas B e C do norfloxacin.

Forma B [47] (B. Sustar, 1993)		Forma B [48] (R. Barbas, 2006)		Forma B [43] (R. Barbas, 2007)		Forma C[43] (R. Barbas, 2007)	
2teta(°)	I/I ₀ (%)	2teta(°)	I/I ₀ (%)	2teta(°)	I/I ₀ (%)	2teta(°)	I/I ₀ (%)
13,144	11	8,0	28,6	8,841	16,81	16,585	19,31
16,343	15	12,3	100,0	16,473	44,46	18,852	100
16,102	20	13,3	21,4	17,770	100,00	19,263	19,58
16,619	23	16,5	42,8	19,360	71,41	20,561	13,3
17,070	12	17,8	92,8	20,975	16,73	21,734	11,99
18,865	100	18,9	85,7	21,105	63,63	22,412	53,36
19,273	30	19,4	71,4	23,348	52,46	22,621	12,05
20,590	24	21,0	71,4				
20,884	15	23,4	42,8				
21,765	20	25,1	28,6				
22,433	68	27,4	28,6				
24,095	9						
24,571	11						
24,921	16						
25,136	24						
25,727	10						

Fonte: elaboração do autor.

Figura 12. Difratogramas simulados dos picos descritos na literatura para a forma B do norfloxacin.

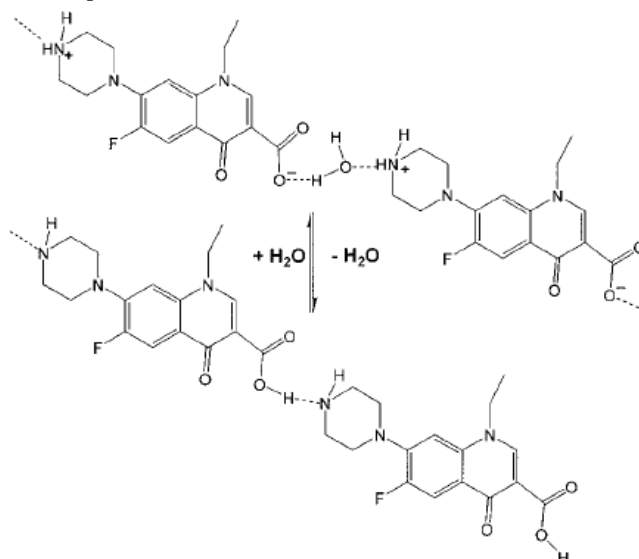


Fonte: elaboração do autor.

O norfloxacin é um fármaco com um alto potencial para formar hidratos. As formas hidratadas do norfloxacin são mais solúveis do que as anidras, porém seu processo de hidratação ainda não foi totalmente elucidado [49]. A hidratação muda a interação entre as moléculas de norfloxacin, de ligações de hidrogênio para ligações iônicas pelo processo de transferência de próton no estado sólido. A Figura 13 [49] apresenta o esquema do processo de transferência de próton no norfloxacin, no estado sólido, que ocorre na presença da

molécula de água. Quando a forma anidra se converte para a forma hidratada, os principais grupos funcionais mudam de COOH para COO⁻ e de NH para NH₂⁺ por causa da transferência do próton do grupo COOH para o grupo NH.

Figura 13. Processo de transferência de próton do norfloxacin no estado sólido.



Fonte: Hu, T-C (2002) p/1355.

A Tabela 6 reúne alguns pseudo-polimorfos do norfloxacin encontrados na literatura [44, 46, 50]. Desses, a forma sesquidratada I é a mais frequente em comprimidos.

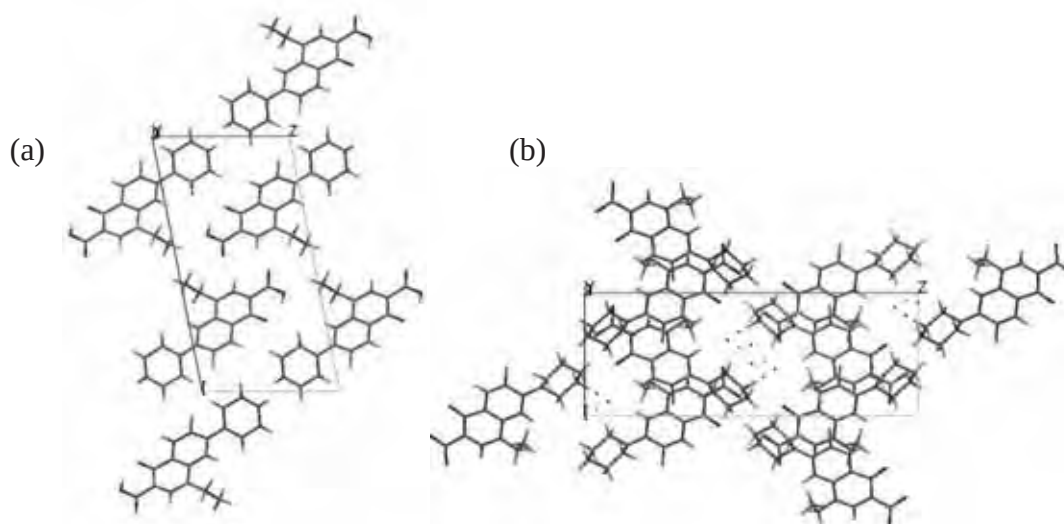
Tabela 6. Parâmetros cristalográficos de alguns pseudo-polimorfos hidratados do norfloxacin encontrados na literatura [44, 46, 50].

Solvatação/ Código de referência CSD	G.E.	a / Å	b / Å	c / Å	α / °	β / °	γ / °	T/K	V / Å ³
Forma sesquidratada I PUZGAT	P2 ₁ /c	8,870	22,282	8,754	90	109,39	90	293	1632,0
Forma sesquidratada I ROMDUT	P2 ₁ /c	8,843	22,312	8,756	90	109,35	90	298	1630,16
Forma sesquidratada II PUZGAT01	P2 ₁ /c	8,553	22,255	17,168	90	102,10	90	150	3195,4
Diidrato/ XAYGEJ	P2 ₁ /c	8,265	21,698	9,525	90	110,79	90	123	1596,9
1.25 hidrato	P2 ₁ /c	17,534	8,994	19,918	90	90,41	90	100	3141,2
1.125 hidrato	P2 ₁ /c	17,491	8,954	19,799	90	90,25	90	100	3100,9
Isonicotin- amide	C2/c	18,874	14,635	18,409		98,43		150	5030,4
Acido succinico	P1	6,808	9,374	15,512	93,690	93,26	110,885	150	919,7
Acido malônico	P1	8,217	9,138	13,883	90,392	91,080	96,771	150	1034,9
Acido maleico	P1	7,089	9,874	14,585	96,457	92,300	102,937	150	986,47
Metanol	P2 ₁ /c	7,866	22,525	10,253	90	108,31	90	293	1724,7

Fonte: elaboração do autor.

Os empacotamentos cristalinos para a forma anidra A e para a forma sesquidratada I são mostrados na Figura 14.

Figura 14. Empacotamento cristalino de (a) forma A do norfloxacinó e (b) forma sesquiidratada I do norfloxacinó. Ambas vistas ao longo do eixo a de suas celas unitárias.



Fonte: elaboração do autor.

Para comprimidos comerciais o polimorfo A é o utilizado [51]. Porém, a forma sesquiidratada I aparece em pequenas quantidades em alguns comprimidos comerciais junto com a forma anidra A.

3 Difração de raios X e método de Rietveld

Existem diversas técnicas que podem ser utilizadas para caracterizar sólidos farmacêuticos. Uma caracterização detalhada pode ser obtida com um conjunto de técnicas e não com uma técnica isolada. Técnicas tais como microscopia, técnicas termo analíticas (como DSC), espectroscópicas (infravermelho, Raman, RMN) e difração de raios X por policristais (DRXP) são aplicadas para a caracterização de sólidos e têm sido aplicadas nos estudos de polimorfismo de fármacos.

A DRXP é a mais apropriada para o estudo de polimorfos cristalinos, podendo ser aplicada tanto em matéria-primas quanto em comprimidos, não é destrutiva e não exige preparação elaborada da amostra. Com dados de difração de raios X por pó também é possível resolver a estrutura cristalina de fármacos. A forma A do MBZ, por exemplo, foi resolvida com dados de DRXP.

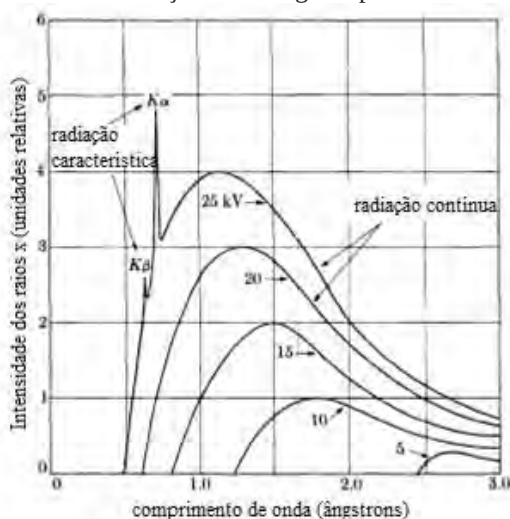
A partir de um monocristal do fármaco, dados de difração de raios X (DRX) podem ser utilizados tanto para a identificação do material através de consulta em bancos de dados, quanto para a determinação de estrutura dos fármacos [52]. A estrutura cristalina de diversos fármacos foi determinada por seu monocristal.

3.1 Geração de raios x e Lei de Bragg

Os raios x são ondas eletromagnéticas $\sim 1 \text{ \AA}$ (10^{-10} m) que estão localizadas no espectro eletromagnético entre os raios γ e ultravioleta. São produzidos quando partículas carregadas são aceleradas (por exemplo, elétrons acelerados a 30 kV) e colidem contra um alvo metálico. [53]

O espectro de raios x (Figura 15) é composto por dois espectros distintos: radiação branca (*continuous radiation*) e radiação característica (*characteristic radiation*), cujos mecanismos de produção também diferem. Na colisão dos elétrons contra o alvo metálico, parte da energia perdida na colisão é convertida em radiação branca, que produz um espectro largo. Quando a voltagem aplicada é aumentada até certo valor, surge a radiação característica, que aparece em comprimentos de onda definidos. [53]

Figura 15. Espectro de raios x de molibdênio em função da voltagem aplicada.



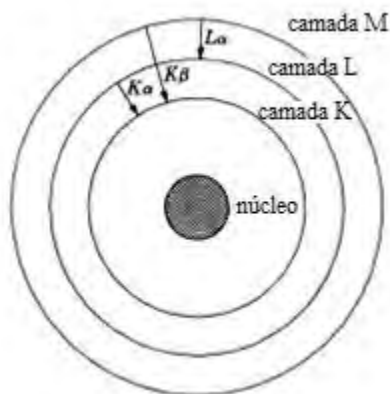
Fonte: elaboração do autor.⁹

O mecanismo de produção da radiação característica pode ser esquematizado pensando no átomo sendo constituído por um núcleo rodeado por elétrons que estão distribuídos em camadas (Figura 16). Se o elétron acelerado tiver energia suficiente, irá arrancar um elétron da camada K do átomo do alvo, causando uma vacância. Um elétron de uma camada mais externa irá preenchê-la, emitindo, no processo, um fóton com comprimento de onda na região dos raios X. Se a vacância for preenchida por um elétron da camada L, então serão emitidos radiações $K\alpha_1$ e $K\alpha_2$ (pois a camada K acomoda dois elétrons). A

⁹ Adaptado de Cullity, B. D.; Stock, S. R. (2001) p/5.

camada M também pode ceder elétrons para o preenchimento da vacância da camada K e se isso ocorrer, então a radiação emitida será $K\beta$. [53]

Figura 16. Esquema das transições eletrônicas em um átomo. As setas indicam processos de emissão.



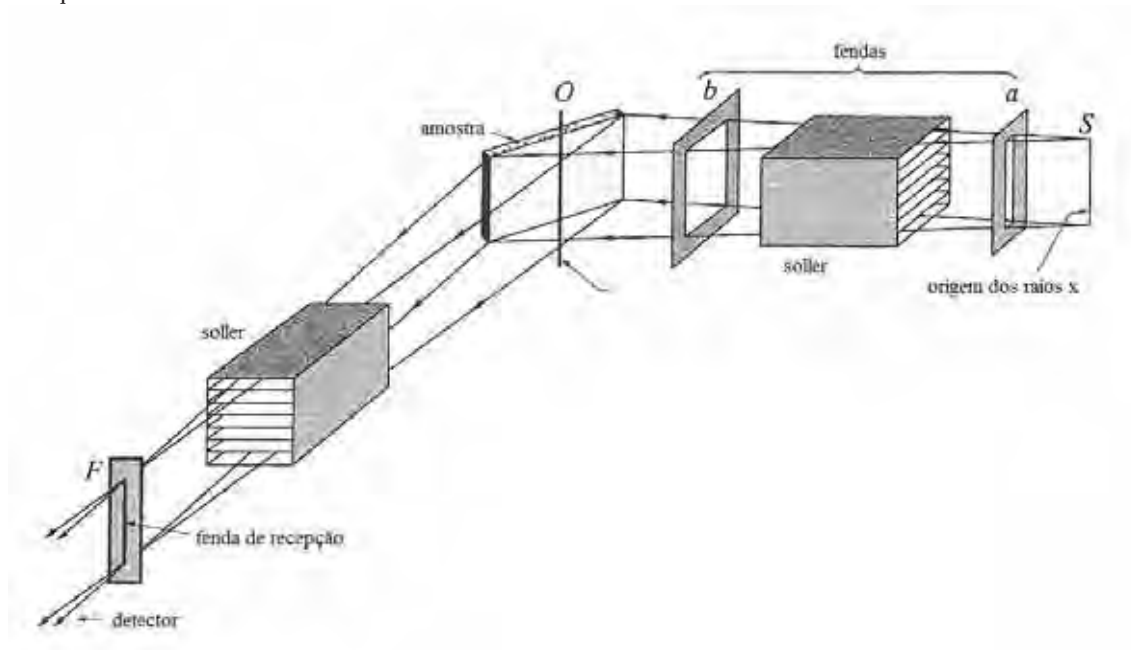
Fonte: elaboração do autor.¹⁰

As transições entre as camadas ocorrem em quantidades definidas de energia, por isso, para cada elemento há valores definidos de radiação. Para os experimentos de difração de raios X utiliza-se a radiação $K\alpha$, por ser mais intensa e mais frequente do que $K\beta$. O uso de filtros minimiza a contribuição de $K\beta$ e da radiação branca. [53]

A Figura 17 apresenta um esquema de fendas utilizado em difratômetros, onde S é a origem do feixe de raios X que passa por um conjunto de fendas até atingir a amostra, os raios difratados também passam por um conjunto de fendas e vão para o detector. As fendas Soller são lâminas metálicas paralelas que limitam a divergência axial da amostra.

¹⁰ Adaptado de Cullity, B. D.; Stock, S. R. (2001) p/10.

Figura 17. Esquema de fendas em um difratômetro.



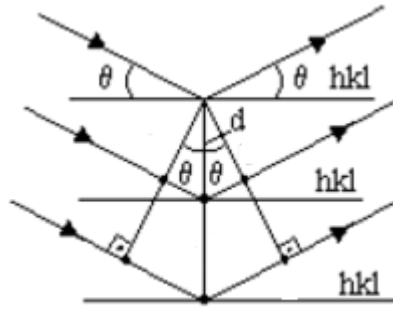
Fonte: elaboração do autor.¹¹

A difração de raios x por uma estrutura cristalina ocorre quando a lei de Bragg é satisfeita. A lei de Bragg estabelece uma relação geométrica entre o comprimento de onda da radiação incidente, o ângulo desta incidência e a distância interplanar em um cristal (Figura 18). De acordo com ela, para que ocorra um pico de difração, a diferença de percurso que uma onda faz para atingir uma camada mais profunda de átomos deve ser igual a um número inteiro de comprimento de onda. A Equação 1 apresenta a lei de Bragg, onde: λ corresponde ao comprimento de ondas dos raio x, e d corresponde à distância interplanar para o conjunto de planos (hkl) da estrutura cristalina e θ corresponde ao ângulo de incidência dos raios x. [53]

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

¹¹ Adaptado de Cullity, B. D.; Stock, S. R. (2001) p/197.

Figura 18. Derivação da Lei de Bragg.



Fonte: elaboração do autor.

3.2 Método de Rietveld

O método de Rietveld [54] é um método de refinamento de estruturas cristalinas. Durante o refinamento a diferença entre um perfil calculado e observado é minimizada.

Com base nas informações de uma estrutura cristalina (grupo espacial, cela unitária, posições dos átomos) e de informações instrumentais (radiação, geometria do difratômetro) simula-se um difratograma (chamado de difratograma calculado) que é comparado com o difratograma obtido experimentalmente (difratograma observado).

O método permite refinar parâmetros relacionados à estrutura cristalina, características físicas (tamanho de cristalito e microdeformação de rede) e condições instrumentais de forma a minimizar a diferença entre os difratogramas observado e calculado. Com isso, é possível obter informações a respeito da amostra. [55-56]

Cada ponto i do difratograma simulado (y_{ci}) é calculado com a Equação 2, que leva em consideração mais de uma fase cristalina, ϕ . Onde Φ_{rs} está relacionado à rugosidade da amostra, $J_{h\phi}$ está relacionado à multiplicidade da reflexão h , $Lp_{h\phi}$ está relacionado ao fator de Lorentz e de polarização, $F_{h\phi}$ está relacionado ao fator de estrutura, $G_{h\phi i}$ está relacionado ao perfil do pico (formato do pico), $a_{h\phi i}$ está relacionado à assimetria do pico, $P_{h\phi}$ está relacionado à orientação preferencial, y_{bi} está relacionado com a contribuição do *background* (radiação de fundo). Dentre estes parâmetros podem ser refinados parâmetros relacionados à função de perfil, orientação preferencial, assimetria do pico de difração, e ao background. [55-56]

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

É importante ter em mente que refinar uma estrutura cristalina até se obter o ajuste de perfil não se resume em somente variar os parâmetros aleatoriamente, mas é necessário um

conhecimento da amostra e uma estratégia de refinamento. A análise dos valores obtidos para os parâmetros obtidos também é necessária, para avaliar se têm sentido físico. [55-56]

Durante o refinamento existem alguns índices de qualidade que podem ser acompanhados. Eles mostram se o refinamento está convergindo para um valor mínimo ou não. Aqui serão descritos dois índices relacionados ao perfil (R_{wp} e χ^2) e um que pode ser relacionado à estrutura cristalina que está sendo refinada (R_{Bragg}). [55-56]

O R_{wp} ou R ponderado é definido pela Equação 3, onde $\sum_j w_j (y_{oj} - y_j)^2$ corresponde a função minimização. O método de Rietveld diminui a soma do quadrado da diferença entre as partes calculada e a observada do difratograma. Durante o refinamento, se o valor de R_{wp} diminuir significa que o refinamento está convergindo e que a função minimização está atingindo um valor mínimo. Porém, se o valor deste índice aumentar significa que os valores estão divergindo. Se estiverem divergindo, verifica-se a correlação entre os parâmetros refinados para se alterar a estratégia de refinamento. [55-56]

$$R_{wp} = R \text{ ponderado} = 100 \left(\frac{\sum_j w_j (y_{oj} - y_j)^2}{\sum_j w_j y_{oj}^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (\text{Equação 3})$$

O *goodness of fit* (Equação 4), GOF, também conhecido por χ^2 , relaciona o valor estatístico que está sendo obtido para o refinamento com o valor estatisticamente esperado para o refinamento (R_{exp}). O R_{exp} leva em consideração o número de pontos que estão sendo utilizados no refinamento e o número de parâmetros sendo refinados. Espera-se ao final do refinamento, que o χ^2 esteja próximo de 1. [55-56]

$$GOF = \chi^2 = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} = \sqrt{\frac{\sum_j w_j (y_{oj} - y_o)^2}{N - P}} \quad (\text{Equação 4})$$

O R_{Bragg} (Equação 5) é um índice que está relacionado com as intensidades integradas dos picos, as quais têm relação com a estrutura cristalina. Este índice pode dar um suporte para avaliar a coerência da estrutura cristalina que está sendo utilizada no refinamento. [55-56]

$$R_{Bragg} = 100 \left(\frac{\sum |I_o - I_c|}{\sum I_o} \right) \quad (\text{Equação 5})$$

A análise quantitativa de fases também é possível no método de Rietveld. A equação utilizada para esta quantificação (Equação 6) foi apresentada por Hill e Howard em 1987 [57]. Nesta equação 5, p se refere à fase cuja proporção está sendo avaliada e no denominador a

somatória é realizada para todas as N fases cristalinas sendo refinadas, S_i é o fator de escala, M é a massa da cela unitária (em unidade atômica de massa) e V é o volume da cela unitária. [55-56]

$$W_p = \frac{S_p(MV)_p}{\sum_{i=1}^N S_i(MV)_i} \quad (\text{Equação 6})$$

Neste trabalho, o MR será aplicado em comprimidos acabados. O uso do método permite identificar as estruturas cristalinas presentes no comprimido além de diferenciar os polimorfos dos fármacos. Uma limitação do método é a necessidade do conhecimento da estrutura cristalina.

4 Materiais e métodos

4.1 Metodologia

As informações cristalográficas foram buscadas nos bancos de dados CSD (*Cambridge Structural Database*) fornecido pelo *Cambridge Crystallographic Data Centre* além dos artigos e patentes disponibilizados pela Capes.

4.2 Medicamentos analisados

Foram adquiridos comprimidos de ácido acetilsalicílico (AAS), ácido mefenâmico (AM), carbamazepina (CBZ), mebendazol (MBZ) e norfloxacin (NFX); de dezoito fabricantes diferentes (Tabela 8, Tabela 10, Tabela 13, Tabela 15 e Tabela 18). Adotou-se o código R para comprimidos de referência, G para genéricos e S para similares. Optou-se por não revelar os nomes dos medicamentos e seus respectivos fabricantes.

4.3 Preparação dos comprimidos para a DRX

Após terem o revestimento removido, os comprimidos foram triturados em almofariz e medidos por DRXP. Dois difratômetros foram utilizados para a obtenção dos dados de raios x. As condições de medida de cada difratômetro assim como as amostras medidas por cada um deles estão sumarizados na Tabela 7.

Tabela 7. Dados dos difratômetros usados com as amostras medidas. Aas corresponde às amostras de carbamazepina, Am às amostras de ácido mefenâmico, Cbz às amostras de carbamazepina, Mbz às amostras de mebendazol e Nfx às amostras de norfloxacin.

		Rigaku RINT2000	Siemens D-5000
Anodo		Cobre	Cobre
Fendas de divergência		0,25°	0,25°
Fenda de recepção		0,3mm	0,3mm
Fendas soller		2,5°	2,5°
Potência		45 kV - 150 mA	45 kV - 150 mA
$\Delta 2\theta$		0,02°	0,02°
Amostras medidas	Aas		Aas-R a Aas-S-05
	Am		AM-R a AM-S-02
	Cbz	Cbz-R a Cbz-G-06	
	Mbz	Mbz-R-01 a Mbz-S-02	
	Nfx	Nfx-R-a a Nfx-S-05	

Fonte: elaboração do autor.

Os comprimidos de ácido mefenâmico foram medidos de 5 a 35°; os de carbamazepina de 2 a 35° e os demais – ácido acetilsalicílico, mebendazol e norfloxacin – foram medidos de 2 a 30°.

4.4 Identificação e quantificação dos polimorfos

Os refinamentos pelo método de Rietveld foram realizados com o programa TOPAS Academic v 4.1 [58].

A radiação de fundo foi ajustada por um polinômio de Chebychev de 1ª ordem e o alargamento dos picos foi ajustado usando o modelo de parâmetros fundamentais. Os efeitos de orientação preferencial, quando necessário, foram corrigidos usando o modelo de esféricos harmônicos e a anisotropia foi ajustada pelo modelo descrito por S. G. Antonio em sua tese de doutorado (2010) [59]. Nesse modelo, são atribuídos alargamentos independentes às famílias de planos (h00), (0k0), (00l), (h,k,0), (h,0,l), (0,k,l) e (h,k,l).

Para a identificação do polimorfo nos comprimidos, os difratogramas simulados dos polimorfos do fármaco foram comparados aos dados observados de difração de raios X.

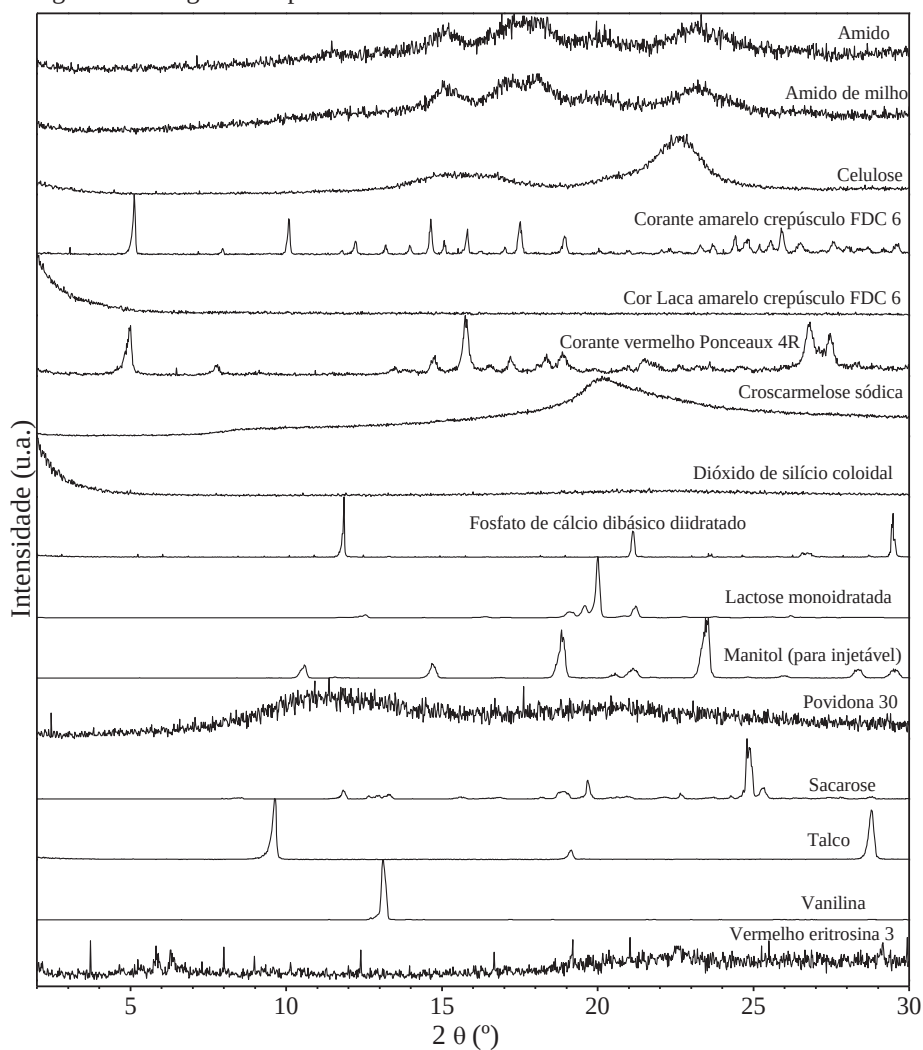
Nesta comparação, picos mais intensos de cada polimorfo foram usados para a sua identificação no material analisado. Em caso de ambiguidades devido à sobreposição ou proximidades de picos, todos os polimorfos envolvidos foram considerados nos refinamentos e foram sendo eliminados conforme o resultado obtido.

Os excipientes dos comprimidos também podem ser cristalinos e apresentar picos de difração e isto foi considerado durante o trabalho. A literatura dispõe de pouca informação cristalográfica sobre excipientes que, assim como os fármacos, também podem apresentar polimorfismo. Dessa forma, picos cristalinos não atribuídos aos polimorfos podem indicar a presença de excipientes cristalinos.

dibásico									
Lactose monoidratada									
Manitol									
Povidona									
Sacarina sódica									
Sacarose									
Talco									
Vanilina									
Vermelho eritrosina 3									

Fonte: elaboração do autor.

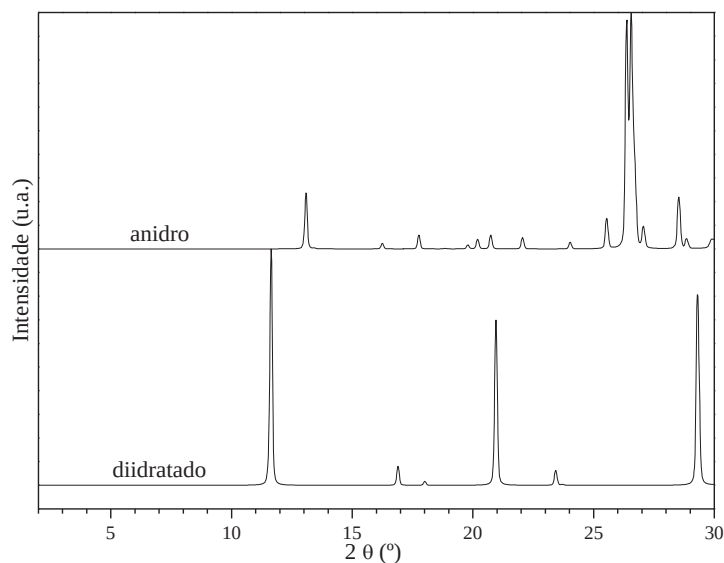
Figura 19. Difrátogramas de alguns excipientes medidos.



Fonte: elaboração do autor.

Verificou-se que nas bulas os fabricantes que citam o uso do excipiente fosfato de cálcio dibásico não especificam se o excipiente é anidro ou diidratado. De acordo com perfis simulados para as duas formas, Figura 20, foi verificado que ambas apresentam picos distintos e que a forma diidratada é a que está em comprimidos comerciais.

Figura 20. Difratomogramas simulados das formas anidra e diidratada do excipiente cristalino fosfato de cálcio dibásico diidratado.



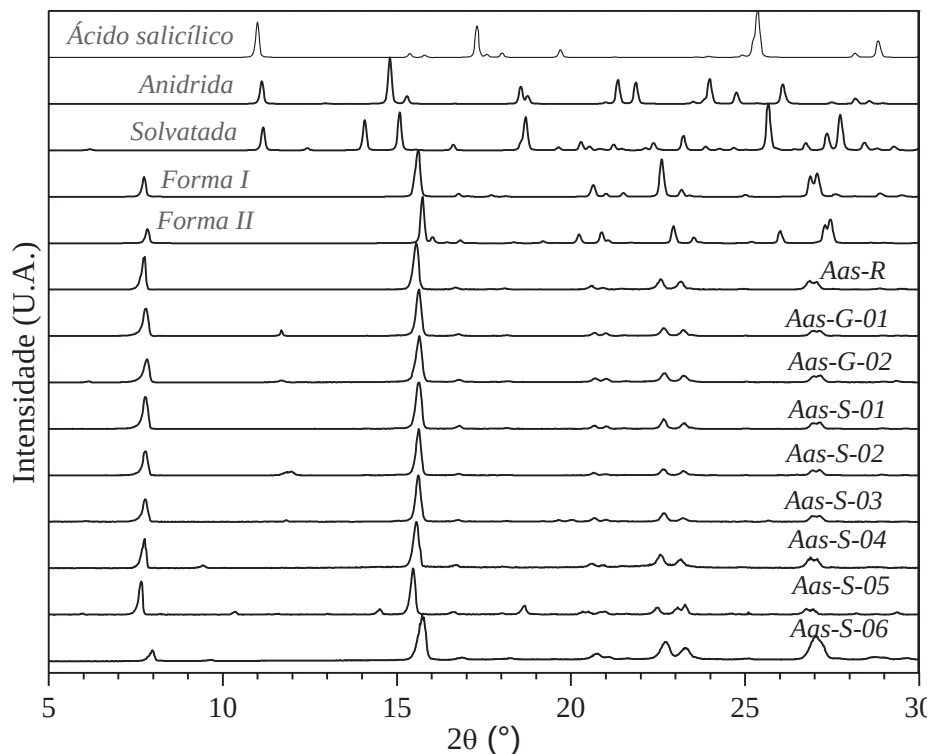
Fonte: elaboração do autor.

As medidas de raios X dos comprimidos de AAS estão apresentados na Figura 21, onde são comparadas com difratogramas simulados dos polimorfos I, II, anidrida, solvatada e ácido salicílico.

Os difratogramas simulados foram obtidos com base nas estruturas cristalinas descritas por Wheatley, et al (1964) [16] (forma I), Vishweshwar, et al (2005) [21] (forma), Byrn (1981) [60] (anidrida), Bond (2007) [61] (solvatada) e W. Cochran (1953) [25] (ácido salicílico).

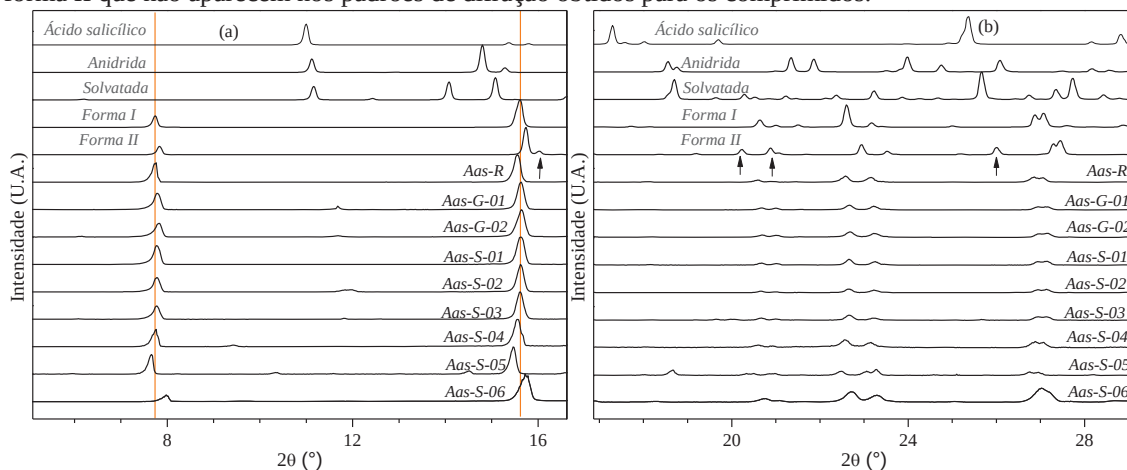
A Figura 22-a mostra que as formas I e II da ácido acetilsalicílico apresenta regiões de picos sobrepostos (indicados pelas linhas verticais), enquanto as formas anidrida, solvatada e o ácido salicílico apresentam picos que não aparecem nas amostras. Ainda na mesma figura, é possível observar um pico, de baixa intensidade, que aparece somente na forma II em $\sim 16^\circ$ (indicado pela seta) que não aparece nas amostras comerciais. A Figura 22-b mostra alguns picos que aparecem na forma II (indicados) que não aparecem nas amostras comerciais. Nesta última figura, o ácido salicílico apresenta picos intensos que não aparecem nas amostras comerciais. Pela comparação visual, a forma I parece estar presente em todos os comprimidos, mas devido à proximidade dos picos mais intensos, as duas formas foram incluídas nos refinamentos pelo método de Rietveld, e o resultado mostrou ser a forma I presente nos comprimidos.

Figura 21. Difratogramas obtidos experimentalmente para os comprimidos de ácido acetilsalicílico comparados com duas formas polimórficas (I e II), dois pseudopolimorfos (forma solvatada e anidrida) do ácido acetilsalicílico e o ácido salicílico.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 22. Regiões ampliadas da Figura 21. (a) 5 até 16,5°, onde a seta indica um pico de baixa intensidade da forma II que não aparece nos padrões de difração dos comprimidos (b) 17 até 29°, onde as setas indicam picos da forma II que não aparecem nos padrões de difração obtidos para os comprimidos.



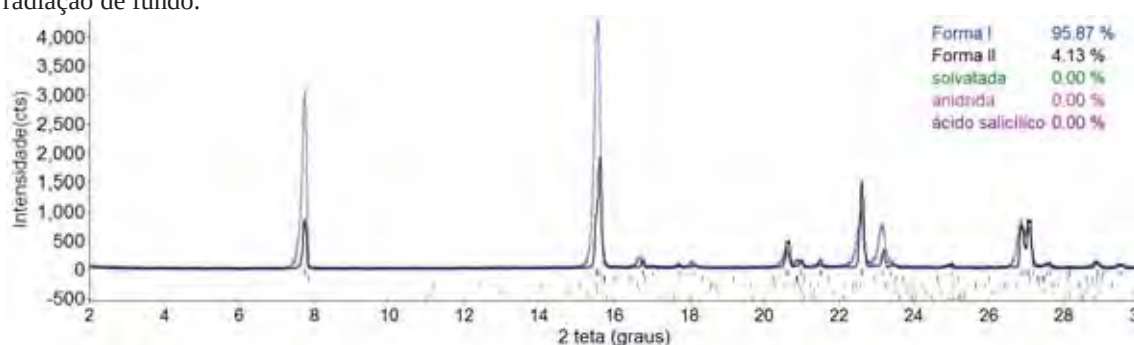
Fonte: elaboração do autor.

A seguir estão os gráficos de Rietveld para os casos dos comprimidos. Nota-se que todos apresentaram a forma I. Em alguns dos casos foi possível identificar os excipientes cristalinos e usá-los nos refinamentos.

5.1.1 Amostra Aas-R

No início foram inseridas as informações relacionadas com a instrumentação (fendas, raio do difratômetro) e a radiação de fundo (*background*) foi refinada. Neste ponto, o resultado do refinamento pode ser visto na Figura 23 em que foram considerados os polimorfos do AAS. Nota-se que os picos calculados estão ligeiramente deslocados dos observados. Os índices do refinamento foram: R_{wp} 58,92% $\chi^2=5,59$ $R_{BraggI}=50,77\%$ $R_{BraggII}=39,64\%$.

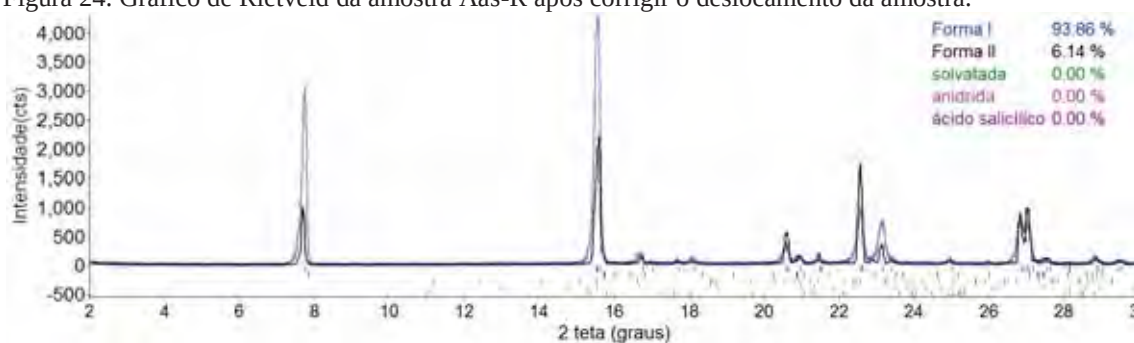
Figura 23. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-R após refinar parâmetros relacionados com a instrumentação e radiação de fundo.



Fonte: elaboração do autor.

Após corrigir o deslocamento da amostra, pode ser visto que agora os picos calculados estão na mesma posição dos picos observados (Figura 24). R_{wp} 53,83% $\chi^2=5,11$ $R_{BraggI}=45,14\%$ $R_{BraggII}=58,55\%$.

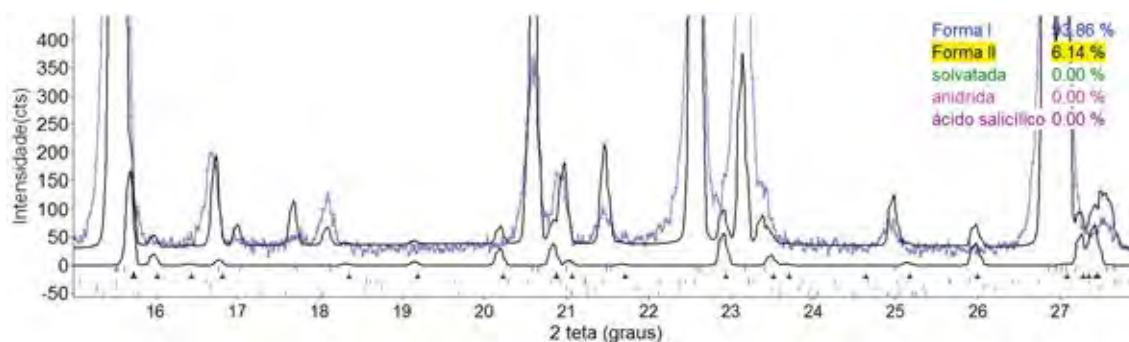
Figura 24. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-R após corrigir o deslocamento da amostra.



Fonte: elaboração do autor.

A ampliação mostra os picos encontrados para a forma II neste ponto do refinamento (Figura 25).

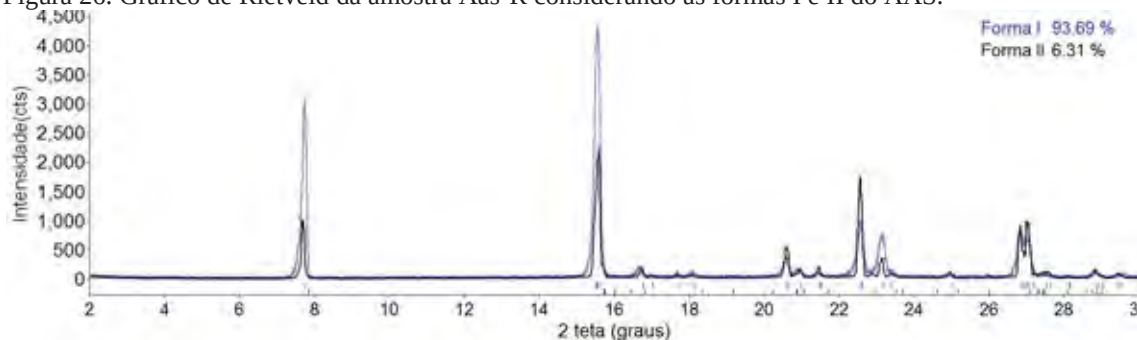
Figura 25. Ampliação da região de 15 a 28° do gráfico de Rietveld da amostra Aas-R, onde os picos da forma II estão destacados mostrando que não há picos relativos à forma II no padrão de difração do comprimido.



Fonte: elaboração do autor.

Não foram encontrados picos relativos às formas solvatada, anidra e do ácido salicílico até este ponto do refinamento, o que levou à exclusão destas três fases. O refinamento, mostrado na Figura 26, seguiu com as formas I e II.

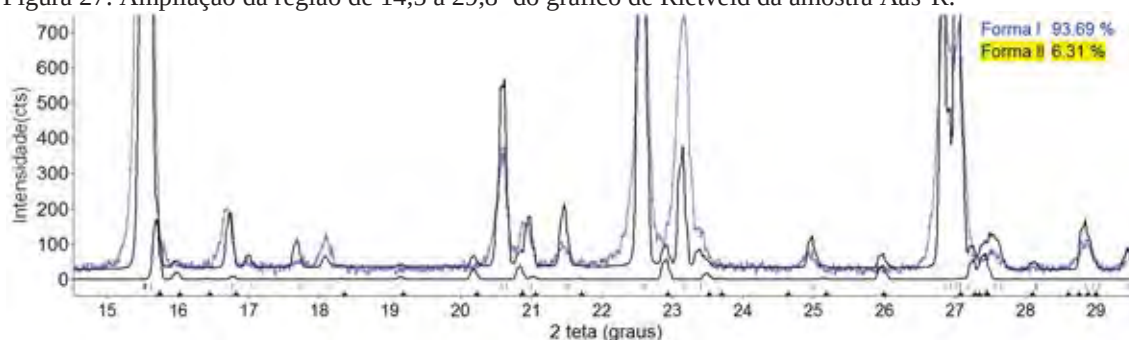
Figura 26. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-R considerando as formas I e II do AAS.



Fonte: elaboração do autor.

Na ampliação, mostrada na Figura 27, os picos da forma II até este ponto do refinamento.

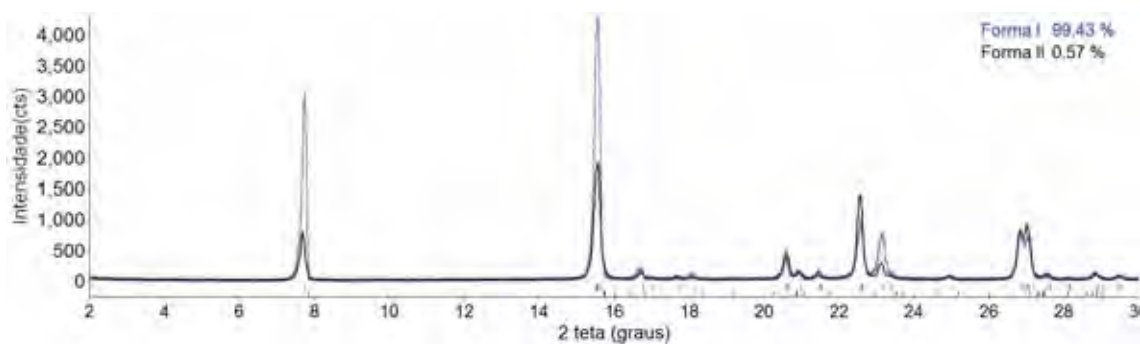
Figura 27. Ampliação da região de 14,5 a 29,8° do gráfico de Rietveld da amostra Aas-R.



Fonte: elaboração do autor.

Após refinar parâmetros físicos da amostra (considerando o cristalito como se fosse uma esfera), nota-se que o alargamento dos picos foi ajustado, mas não a intensidade (Figura 28). R_{wp} 46,12% $\chi^2=4,38$ $R_{BraggI}=37,72\%$ $R_{BraggII}=37,60\%$.

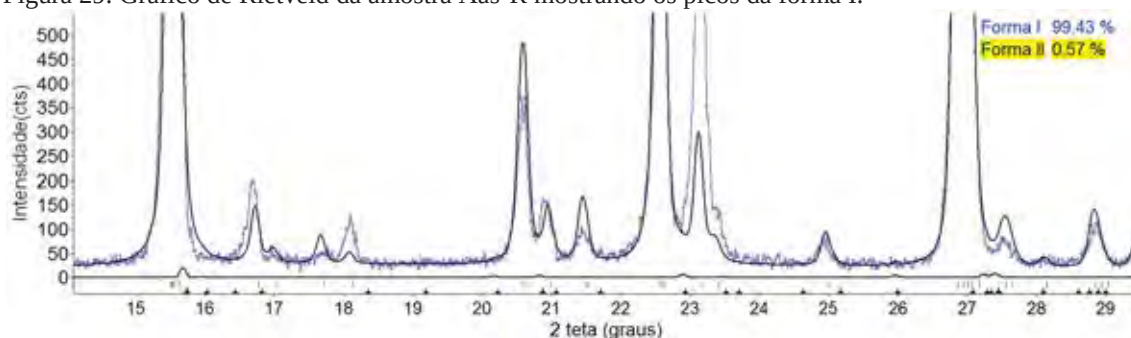
Figura 28. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-R após refinar parâmetros físicos da amostra (considerando o cristalito esférico).



Fonte: elaboração do autor.

A ampliação, Figura 29, mostra que não há um pico isolado (sem outros picos sobrepostos a ele) que possa ser atribuído a forma II. Neste ponto do refinamento todos os picos foram atribuídos a forma I.

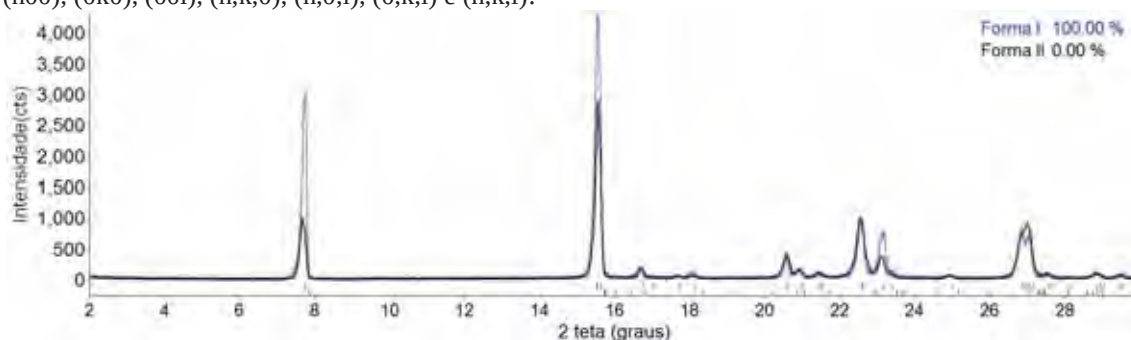
Figura 29. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-R mostrando os picos da forma I.



Fonte: elaboração do autor.

O ajuste da largura do pico também pode ser feito considerando o cristalito como não esférico, atribuindo alargamentos independentes as famílias de planos (h00), (0k0), (00l), (h,k,0), (h,0,l), (0,k,l) e (h,k,l). O ajuste do perfil para este caso é mostrado na Figura 30. Índices: R_{wp} 40,16% $\chi^2=3,82$ $R_{BraggI}=31,39\%$ $R_{BraggII}=37,54\%$. Nota-se que o valor de R_{wp} está mais baixo para este último modelo de anisotropia. Neste ponto, a forma II já não representa nenhuma porção em massa e foi excluída do refinamento.

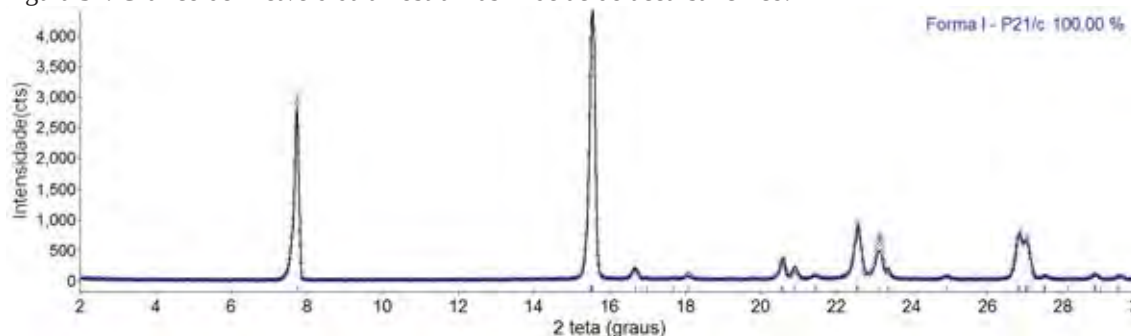
Figura 30. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-R atribuindo alargamentos independentes as famílias de planos (h00), (0k0), (00l), (h,k,0), (h,0,l), (0,k,l) e (h,k,l).



Fonte: elaboração do autor.

Após corrigir a orientação preferencial e refinar cela unitária, chega-se ao gráfico de Rietveld mostrado na Figura 31, onde todos os picos da forma I estão identificados. Os excipientes deste comprimido são amorfos, sendo ajustados na radiação de fundo. Os índices do refinamento foram: $R_{wp}=18,02\%$, $\chi^2=1,73$ e $R_{Bragg}=6,07\%$.

Figura 31. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-R de ácido acetilsalicílico.



Fonte: elaboração do autor.

5.1.2 Amostra Aas-G-01

A Figura 32-a mostra o gráfico de Rietveld para a amostra Aas-G-01 com todos os picos da forma I identificados. O pico em $2\theta \sim 11,7^\circ$ corresponde ao plano (020) do excipiente cristalino fosfato de cálcio dibásico diidratado. Na ampliação da região desse pico (Fig. 32-b) nota-se uma aparente sobreposição de um pico, que foi ajustado e sobreposto a ele um pico estreito. Na Fig. 32-c está o pico ($1\bar{4}1$) que foi ajustado no refinamento.

Isto indica uma distribuição bimodal de cristallitos, sendo um modo isotrópico com cristallitos menores e outro modo com cristallitos na forma de agulha crescida na direção perpendicular aos planos (0k0).

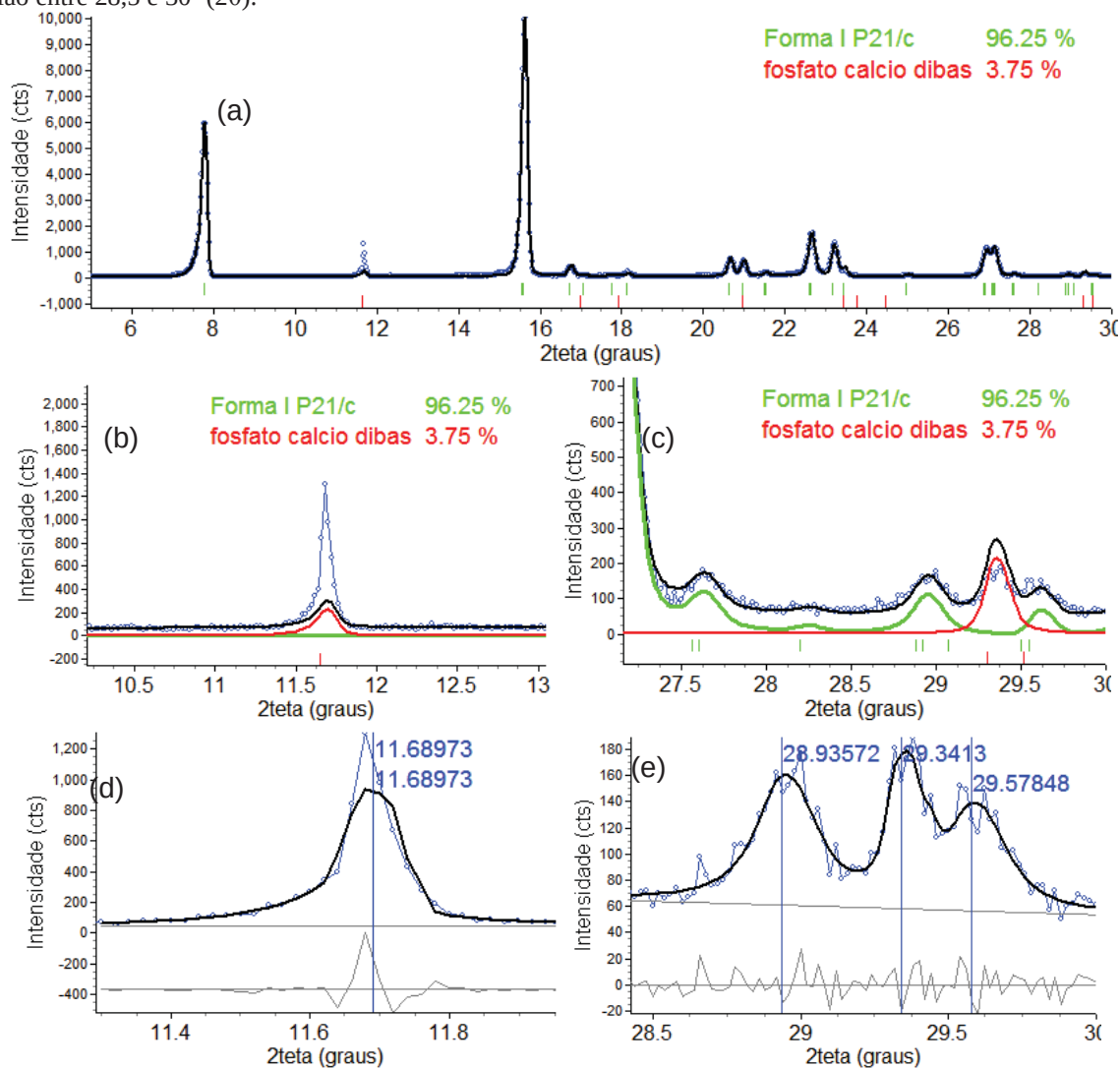
Para verificar isso, foram realizados ajustes individuais dos picos e as Figs. 32-d-e mostram o ajuste individual dos picos nessas regiões, onde se vê que o plano (020) é a sobreposição de dois picos originados de uma distribuição bimodal de tamanho de cristallitos (41 nm, “infinito”¹²) para os planos (0k0), indicando um cristallito anisotrópico. Entretanto, não é possível avaliar a forma porque apenas esses dois picos desse excipiente não são sobrepostos aos picos do princípio ativo.

Os índices do refinamento foram: $R_{wp}=13,44\%$, $\chi^2=2,32$ e $R_{Bragg}(\text{aspirina})=1,94\%$ e $R_{Bragg}(\text{fosfato de cálcio dibásico diidratado})=36\%$. O altíssimo valor de R_{Bragg} para o excipiente se justifica tendo em vista que apenas dois picos não são sobrepostos e a correlação da intensidade integrada dos outros picos do excipiente aos pico do princípio ativo.

¹² “infinito”: além do limite que pode ser calculado por difração de raios X.

Nesse comprimido não foi observado a forma II do AAS.

Figura 32. (a) Gráfico de Rietveld da amostra G-01 de ácido acetilsalicílico. (b) Região entre 10 e 13° (2 θ) onde pode ser visto o pico (020) do fosfato de cálcio dibásico diidratado. (c) Pico (141) sobreposto a alguma outra forma cristalina. (d) Ajuste individual do pico (020) do excipiente. (e) Ajuste individual dos picos na região entre 28,5 e 30° (2 θ).



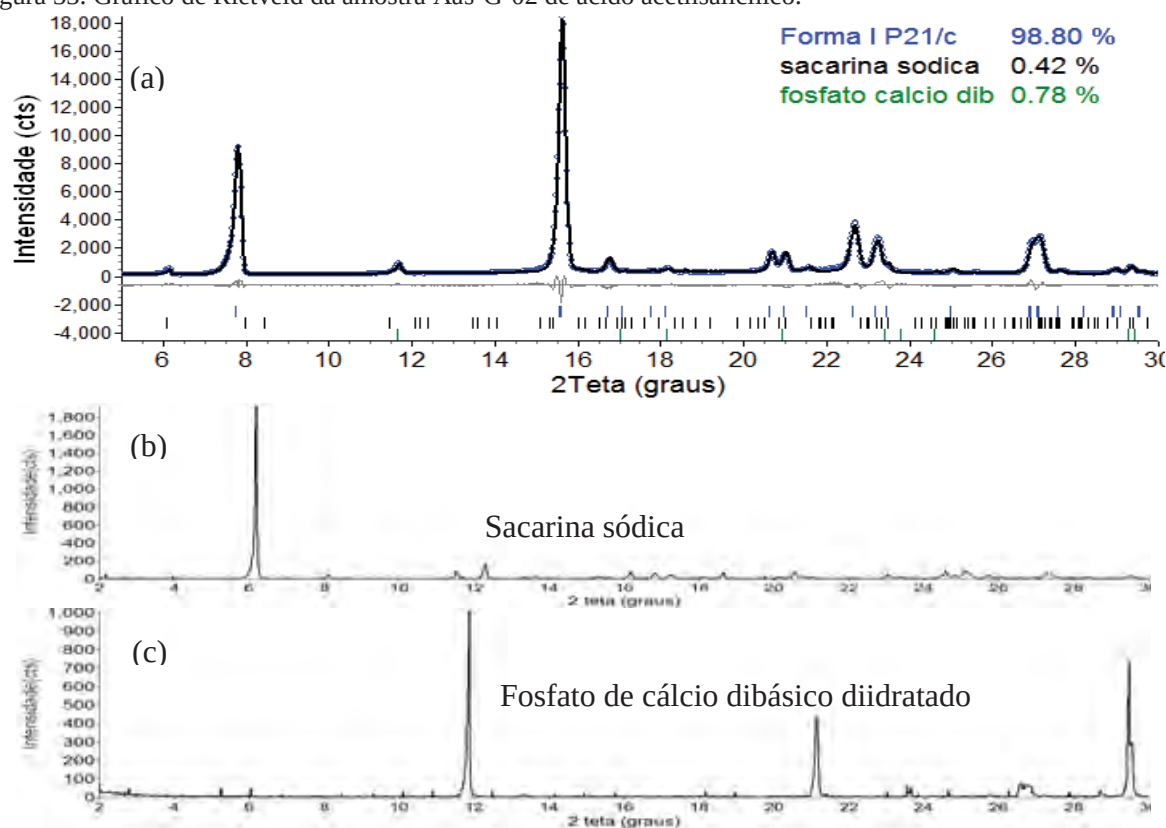
Fonte: elaboração do autor.

5.1.3 Amostra Aas-G-02

A Figura 33-a mostra o gráfico de Rietveld da amostra Aas-G-02 com os picos da forma I e um pico de baixa intensidade em torno de 6° (2 θ), causado pelo excipiente cristalino sacarina sódica (Figura 34-a). Os excipientes sacarina sódica e fosfato de cálcio dibásico diidratado foram adquiridos e seus difratogramas de raios x estão nas Figura 33-b e c.

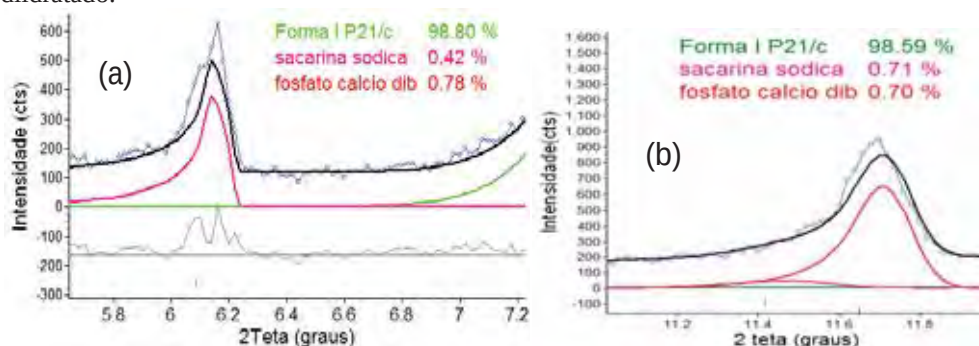
Também pode ser visto o pico em $2\theta \sim 11,7^\circ$ que corresponde ao excipiente cristalino fosfato de cálcio dibásico diidratado. Nas Figura 34 estão ampliações da região onde estão os picos da sacarina sódica (Figura 34-a) e do fosfato de cálcio dibásico diidratado (Figura 34-b). Os índices do refinamento foram: $R_{wp} = 10,01\%$, $\chi^2 = 2,60$, $R_{Bragg}(\text{aspirina}) = 2,06\%$, $R_{Bragg}(\text{sacarina sódica}) = 10,84\%$ e $R_{Bragg}(\text{fosfato de cálcio dibásico diidratado}) = 5,81\%$.

Figura 33. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-G-02 de ácido acetilsalicílico.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 34. Ampliações mostrando (a) pico (100) da sacarina sódica e (b) (020) do fosfato de cálcio dibásico diidratado.

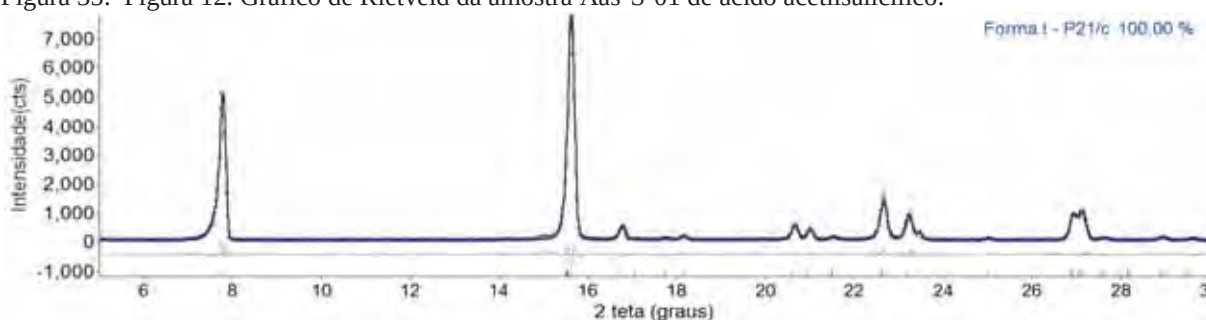


Fonte: elaboração do autor.

5.1.4 Amostra Aas-S-01

A Figura 35 mostra o gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-01 com todos os picos da forma I identificados. Os excipientes são todos amorfos. Os índices do refinamento foram: $R_{wp}=15,83\%$, $\chi^2 = 2,40$ e $R_{Bragg} = 4,02\%$.

Figura 35. Figura 12. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-01 de ácido acetilsalicílico.

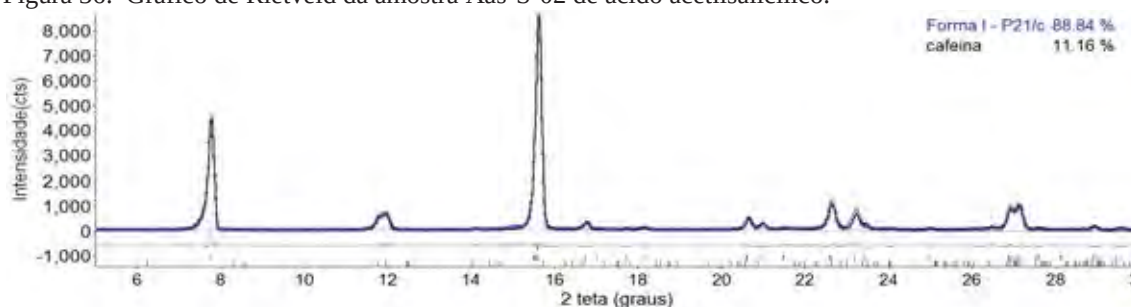


Fonte: elaboração do autor.

5.1.5 Amostra Aas-S-02

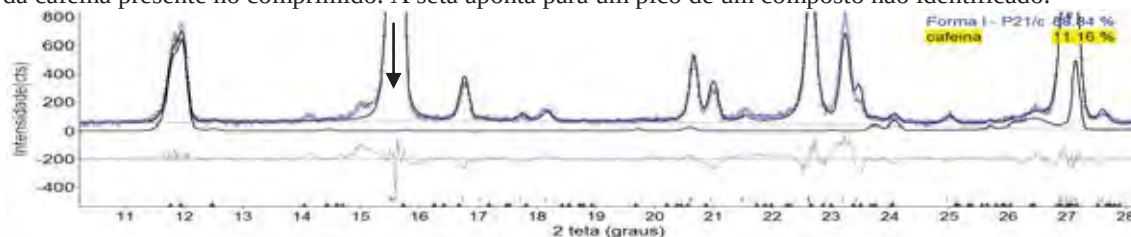
A Figura 36 mostra o gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-02 com os picos do AAS (Forma I) e da cafeína (que está no comprimido em associação com o ácido acetilsalicílico). Uma ampliação desse gráfico está na Figura 37. Os índices do refinamento foram: $R_{wp} = 12,81\%$, $\chi^2 = 1,97$, $R_{Bragg}(\text{aspirina}) = 3,47\%$ e $R_{Bragg}(\text{cafeína}) = 3,61\%$. Nesse caso, a análise do gráfico de Rietveld, sem ampliação, indica que os excipientes também são amorfos. Entretanto, com a ampliação, nota-se que entre 14 e 15° (2θ) alguns picos de baixa intensidade não foram ajustados. Esses picos não correspondem à forma II ou ao ácido salicílico e nem às formas solvatadas ou anidrida do AAS indicando ser de algum excipiente que não consta da bula ou algum polimorfo dos excipientes amido ou celulose, dos quais não temos difratogramas para comparar.

Figura 36. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-02 de ácido acetilsalicílico.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 37. Região entre 10 e 28,5° do Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-02. Destacando o ajuste dos picos da cafeína presente no comprimido. A seta aponta para um pico de um composto não identificado.

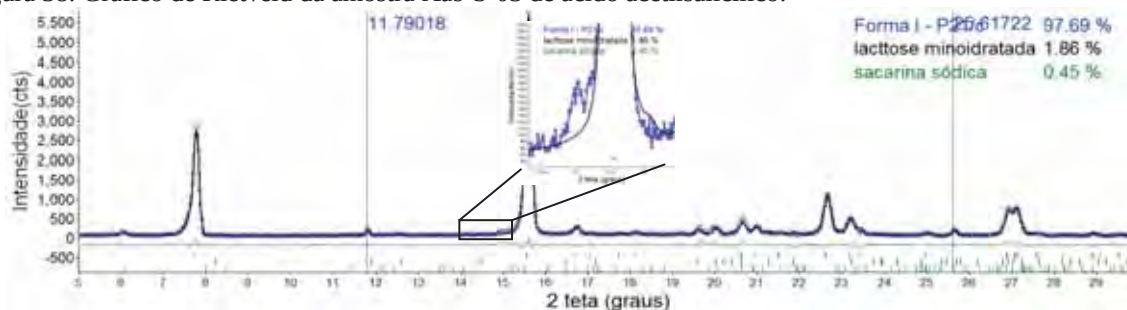


Fonte: elaboração do autor.

5.1.6 Amostra Aas-S-03

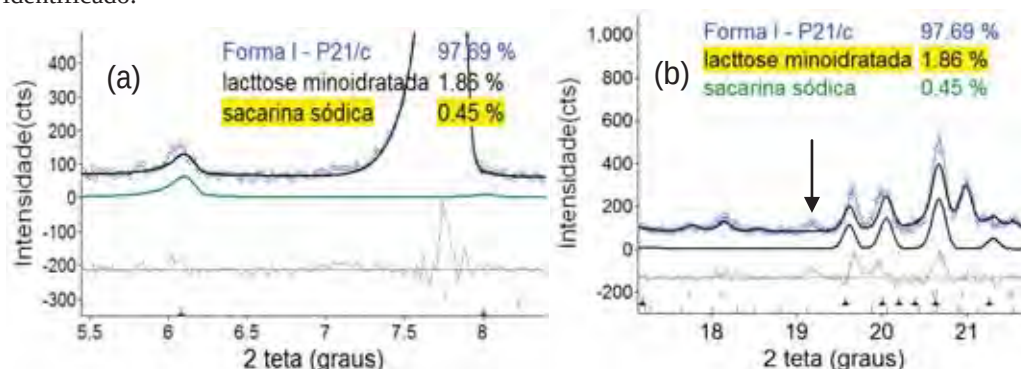
A Figura 38 mostra o gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-03 com os picos da forma I identificados e os picos dos excipientes cristalinos lactose monoidratada e sacarina sódica, cujos ajustes podem ser vistos nas figuras Figura 39-a e b. Os índices do refinamento foram: $R_{wp} = 12,34\%$, $\chi^2 = 1,72$, $R_{Bragg}(\text{aspirina}) = 2,18\%$, $R_{Bragg}(\text{lactose monoidratada}) = 7,53\%$ e $R_{Bragg}(\text{sacarina sódica}) = 8,92\%$. Nesse caso também foram observados picos de baixa intensidade em $\sim 11,8^\circ$, 15° , $25,8^\circ$ e $19,3^\circ$ (2 θ), cujos compostos não foram identificados. Eles não pertencem aos excipientes descritos na bula. Os picos em torno de $11,8$ e $25,8^\circ$ (2 θ) foram ajustados individualmente e indicam a presença de excipientes cristalinos.

Figura 38. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-03 de ácido acetilsalicílico.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 39. Ampliações de duas regiões Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-03 (a) Região entre 14 e 28°, destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino lactose monoidratada. (b) Região entre 5,5 e 8,4°, destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino da sacarina monoidratada. A seta indica um pico não identificado.

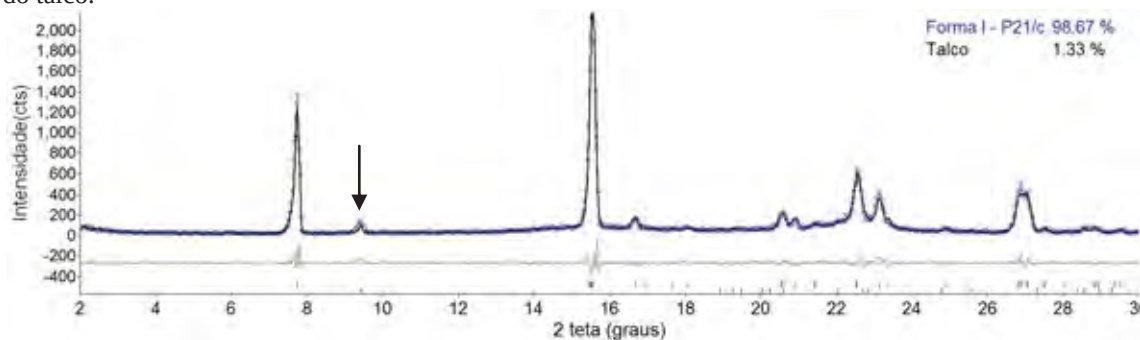


Fonte: elaboração do autor.

5.1.7 Amostra Aas-S-04

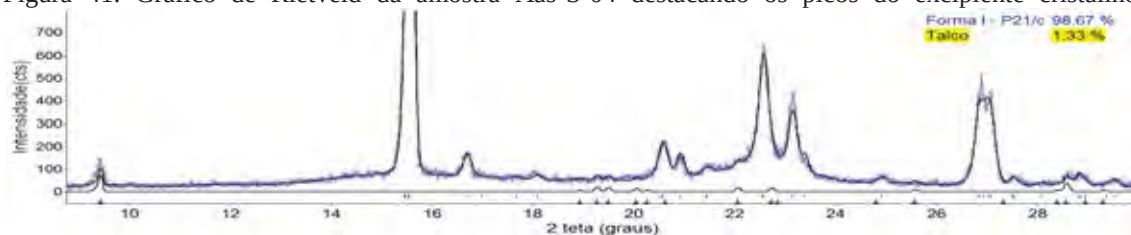
A Figura 40 mostra o gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-04 com os picos da forma I identificados. O pico em $2\theta \sim 9^\circ$ corresponde ao excipiente cristalino talco (indicado pela seta). O ajuste dos picos do talco está mostrado na Figura 41. Todos os outros excipientes são amorfos. Os índices do refinamento foram: $R_{wp} = 15,01\%$, $\chi^2 = 1,34$ e $R_{Bragg}(\text{aspirina}) = 3,67\%$ e $R_{Bragg}(\text{talco}) = 14,40\%$.

Figura 40. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-04 de ácido acetilsalicílico. A seta indica o pico mais intenso do talco.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 41. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-04 destacando os picos do excipiente cristalino talco.

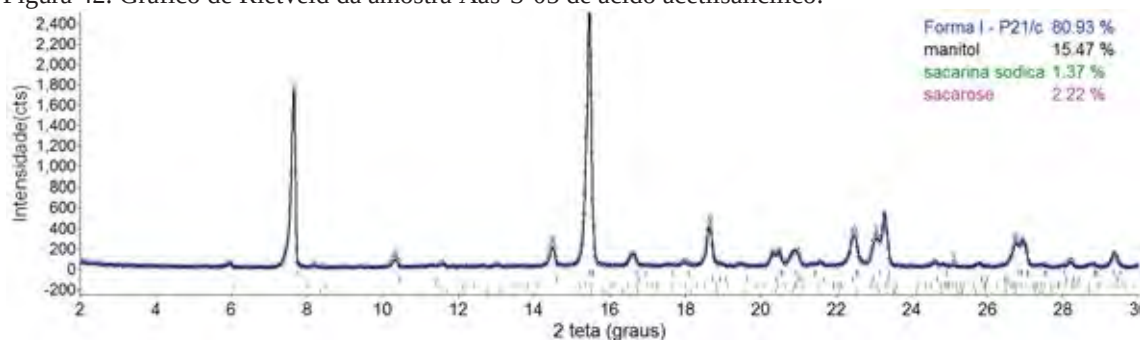


Fonte: elaboração do autor.

5.1.8 Amostra Aas-S-05

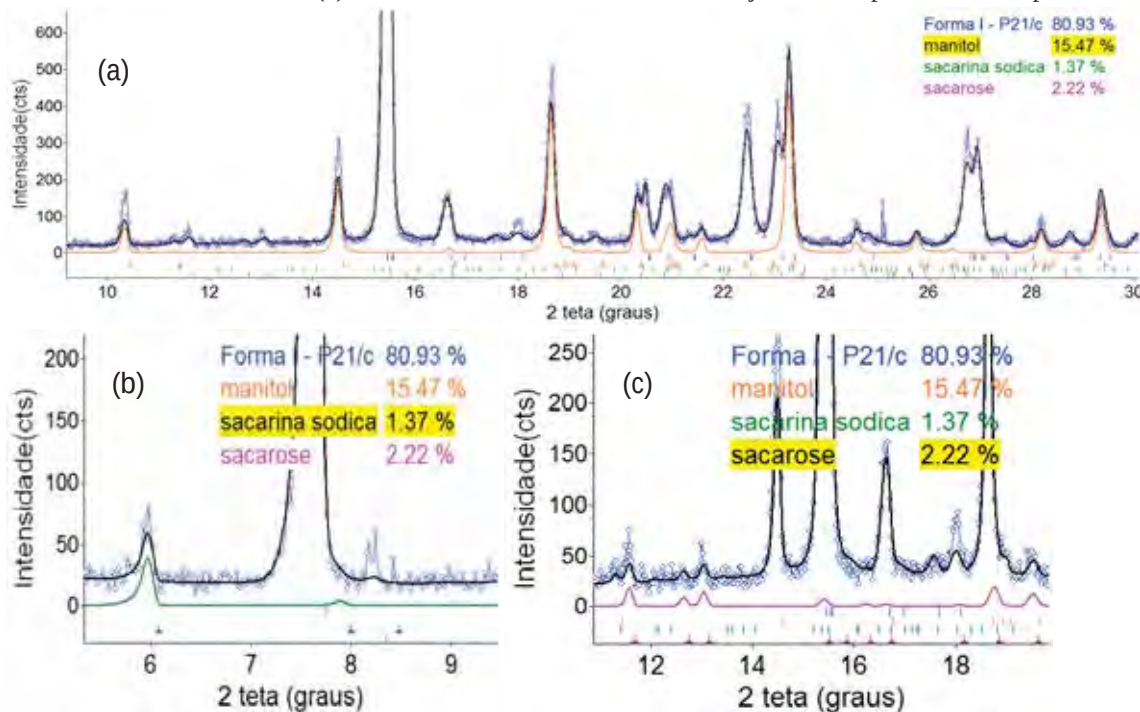
A Figura 42 mostra o gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-05 com os picos da forma I, e dos excipientes cristalinos manitol, sacarina sódica e sacarose, cujos ajustes podem ser vistos na Figura 43-a, b e c. Os índices do refinamento foram: $R_{wp} = 19,67\%$, $\chi^2 = 1,64$, $R_{Bragg}(\text{aspirina}) = 5,68\%$, $R_{Bragg}(\text{manitol}) = 13,11\%$, $R_{Bragg}(\text{sacarina sódica}) = 10,61\%$ e $R_{Bragg}(\text{sacarose}) = 11,04\%$.

Figura 42. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-05 de ácido acetilsalicílico.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 43. Regiões ampliadas do gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-05. (a) entre 11 e 30° destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino manitol. (b) entre 5 e 9,5° destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino sacarina sódica. (c) entre 13,6 e 20° mostrando o ajuste dos picos do excipiente sacarose.



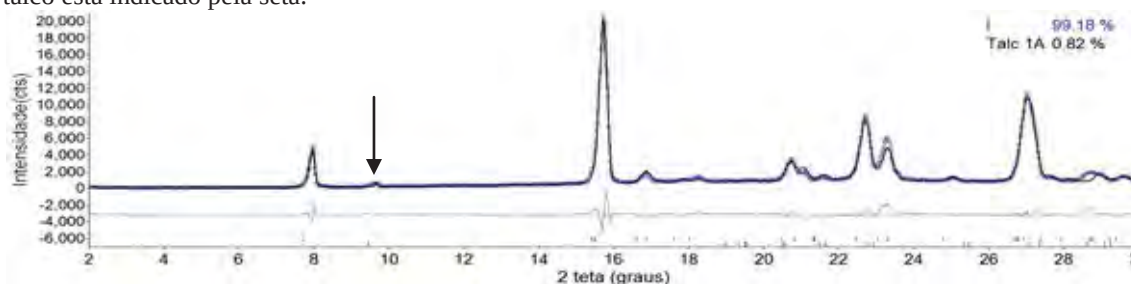
Fonte: elaboração do autor.

5.1.9 Amostra S-06

O gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-06 está apresentado na Figura 44 com os picos da forma I do ácido acetilsalicílico e do excipiente cristalino talco (indicado pela seta). Os

índices do refinamento foram: $R_{wp} = 14,16\%$, $\chi^2 = 4,96$, $R_{Bragg}(\text{aspirina}) = 4,44\%$ e $R_{Bragg}(\text{talco}) = 11,39\%$.

Figura 44. Gráfico de Rietveld da amostra Aas-S-06 de ácido acetilsalicílico. O pico mais intenso do excipiente talco está indicado pela seta.



Fonte: elaboração do autor.

Conclusão sobre os comprimidos de AAS: Todos os comprimidos de referência similares e genéricos apresentaram o mesmo polimorfo que está no comprimido de referência. Alguns excipientes cristalinos puderam ser identificados nas amostras. O método de Rietveld é adequado para identificar e quantificar as fases cristalinas presentes em comprimidos comerciais de AAS, quando a estrutura cristalina é conhecida. Quando a estrutura cristalina não é conhecida, é importante que se tenha disponível o difratograma do composto, para usá-lo em comparações com o difratograma do comprimido.

5.2 Ácido Mefenâmico

Os medicamentos de comprimidos de ácido mefenâmico adquiridos estão organizados na Tabela 10. Os excipientes que estão presentes em cada comprimido estão organizados na Tabela 11.

Tabela 10. Medicamentos de ácido mefenâmico adquiridos com seus respectivos códigos, apresentação e Laboratório que o produz.

Fabricante	Apresentação (mg)	Lote -Fabricação(data*)	Código
FAM1	500	90430032-08/09	AM-R
FAM2	500	224580-06/09	AM-G-01
FAM3	500	09051140-05/09	AM-G-02
FAM4	500	0901290-03/09	AM-G-03
FAM5	500	224580-10/08	AM-S-01
FAM6	500	AE8906-01/09	AM-S-02

* a data de fabricação foi especificada como mês/ano.

Fonte: elaboração do autor.

Tabela 11. Relação dos excipientes presentes nos comprimidos de ácido mefenâmico.

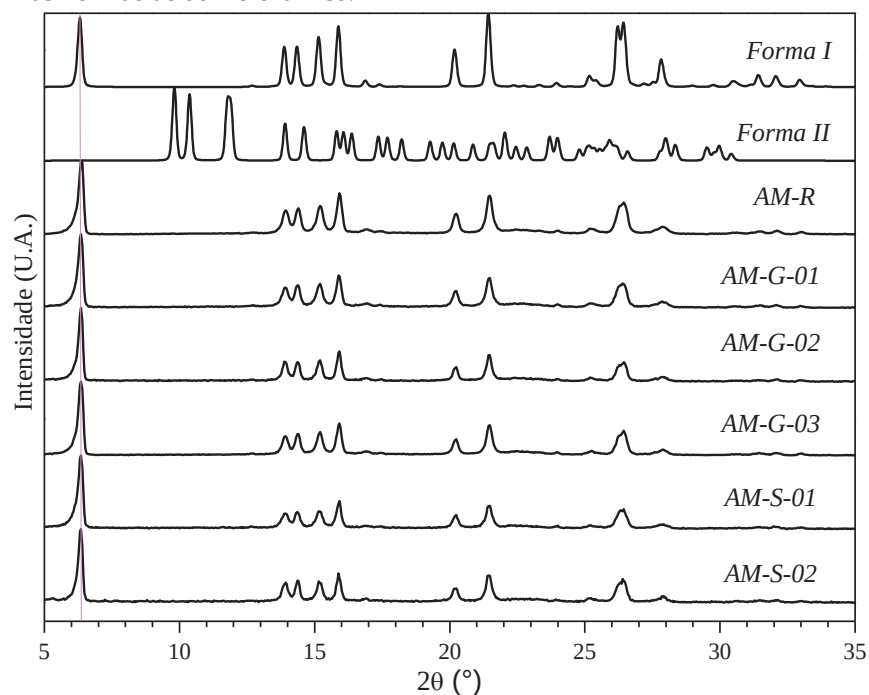
	FAM1-AM-R	FAM2-AM-G-01	FAM3-AM-G-02	FAM4-AM-G-03	FAM5-AM-S-01	FAM6-AM-S-02
Amarelo de quinolina						
Amido						
Amido de milho						

Celulose microcristalina						
Croscarmellose sódica						
Estearato de magnésio						
Laurilsulfato de sódio						
Povidona 30						
Povidona						
Vanilina						
Corante amarelo FDC nº5 de alumínio laca						
Dióxido de silício						
Dióxido de silício coloidal						
Óxido de ferro amarelo						
Vanilina						

Fonte: elaboração do autor.

As medidas de raios X dos comprimidos estão apresentadas na Figura 45, onde são comparadas com difratogramas simulados dos polimorfos I, II.

Figura 45. Difratogramas obtidos para os comprimidos de ácido mefenâmico comparados com os difratogramas simulados para as formas I e II do ácido mefenâmico.



Fonte: elaboração do autor.

A forma I e II do ácido mefenâmico foram simuladas com base nas estruturas cristalinas descritas por McConnell e Company (1976) [27] e Lee (2006) [26] respectivamente.

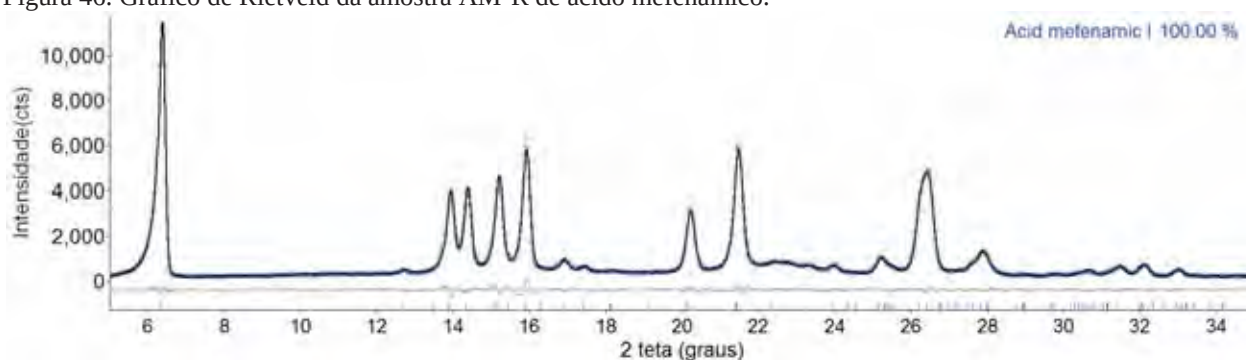
Na Figura 45 é nítida a presença do pico em $\sim 6,3^\circ$ (indicado na figura pela linha rosa) da forma I do ácido mefenâmico em todos os perfis dos comprimidos medidos. Na região entre 10 e $12,5^\circ$ (2θ) há três picos intensos que aparecem somente na forma II e nesta mesma região dos difratogramas dos comprimidos estes picos não aparecem, o que indica a presença da forma I em todos os comprimidos.

A seguir estão os refinamentos para o caso dos comprimidos, onde todos apresentaram somente os picos característicos do polimorfo I. Os excipientes são amorfos, por isso, não apresentaram picos de difração.

5.2.1 Amostra AM-R

A Figura 46 mostra o gráfico de Rietveld da amostra AM-R com os picos da forma I identificados e ajustados. Os índices do refinamento foram: $R_{wp} = 5,81\%$, $\chi^2 = 1,74$ e $R_{Bragg}(\text{ácido mefenâmico})=0,48\%$.

Figura 46. Gráfico de Rietveld da amostra AM-R de ácido mefenâmico.

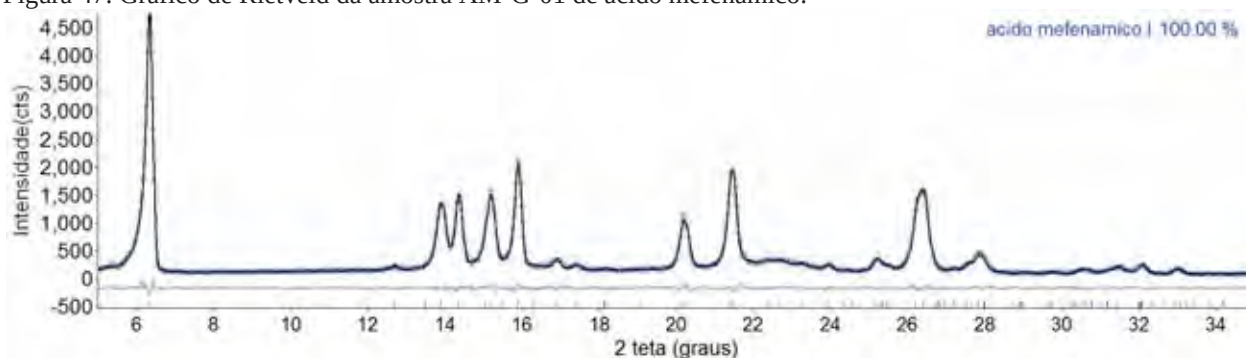


Fonte: elaboração do autor.

5.2.2 Amostra AM-G-01.

A Figura 47 mostra o gráfico de Rietveld da amostra AM-G-01 com os picos da forma I ajustados. Os índices do refinamento foram: $R_{wp} = 7,01\%$, $\chi^2 = 1,28$ e $R_{Bragg}(\text{ácido mefenâmico}) = 0,56\%$.

Figura 47. Gráfico de Rietveld da amostra AM-G-01 de ácido mefenâmico.

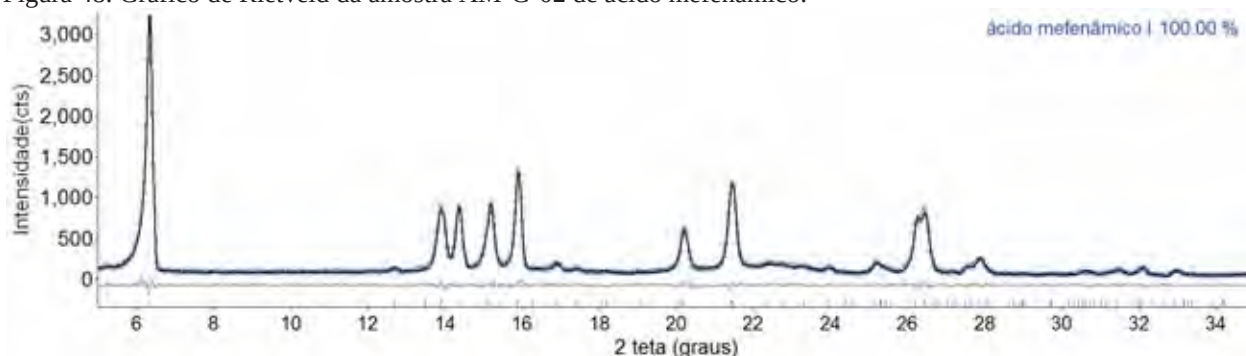


Fonte: elaboração do autor.

5.2.3 Amostra AM-G-02

A Figura 48 mostra o gráfico de Rietveld da amostra AM-G-02 com os picos da forma I ajustados. Os índices do refinamento foram: $R_{wp} = 8,87\%$, $\chi^2 = 1,23$ e $R_{Bragg}(\text{ácido mefenâmico}) = 1,00\%$.

Figura 48. Gráfico de Rietveld da amostra AM-G-02 de ácido mefenâmico.

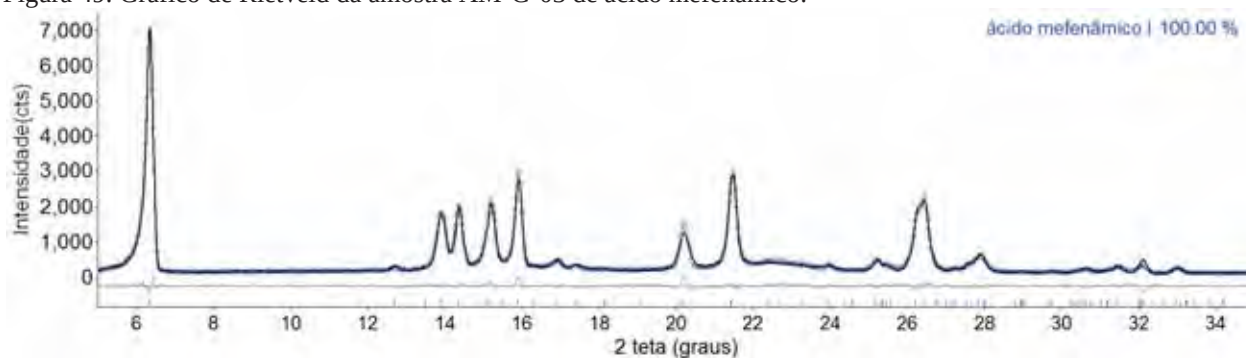


Fonte: elaboração do autor.

5.2.4 Amostra AM-G-03

A Figura 49 mostra o gráfico de Rietveld da amostra AM-G-03 com os picos da forma I ajustados. Os índices do refinamento foram: $R_{wp} = 8,92\%$, $\chi^2 = 1,86$ e $R_{Bragg}(\text{ácido mefenâmico}) = 1,92\%$.

Figura 49. Gráfico de Rietveld da amostra AM-G-03 de ácido mefenâmico.

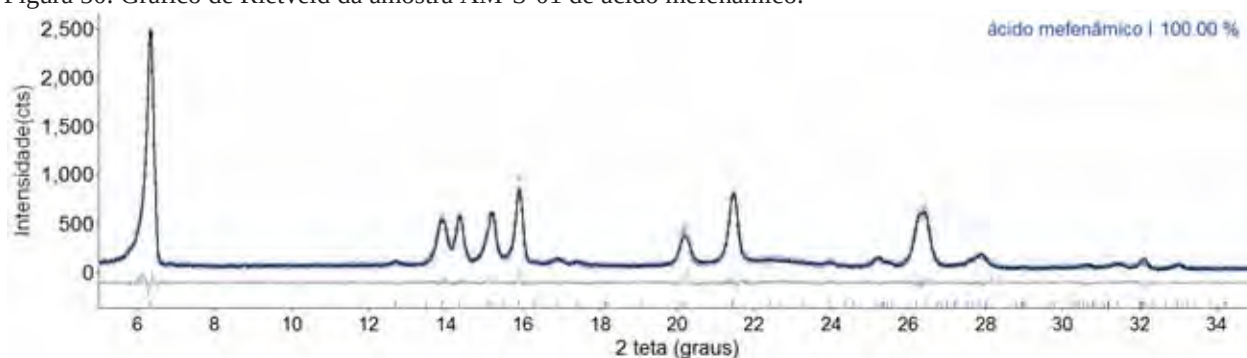


Fonte: elaboração do autor.

5.2.5 Amostra AM-S-01

A Figura 50 mostra o gráfico de Rietveld da amostra AM-S-01 com os picos da forma I identificados e ajustados. Os índices do refinamento foram: $R_{wp} = 10,93\%$, $\chi^2 = 1,33$ e $R_{Bragg}(\text{ácido mefenâmico}) = 1,85\%$.

Figura 50. Gráfico de Rietveld da amostra AM-S-01 de ácido mefenâmico.

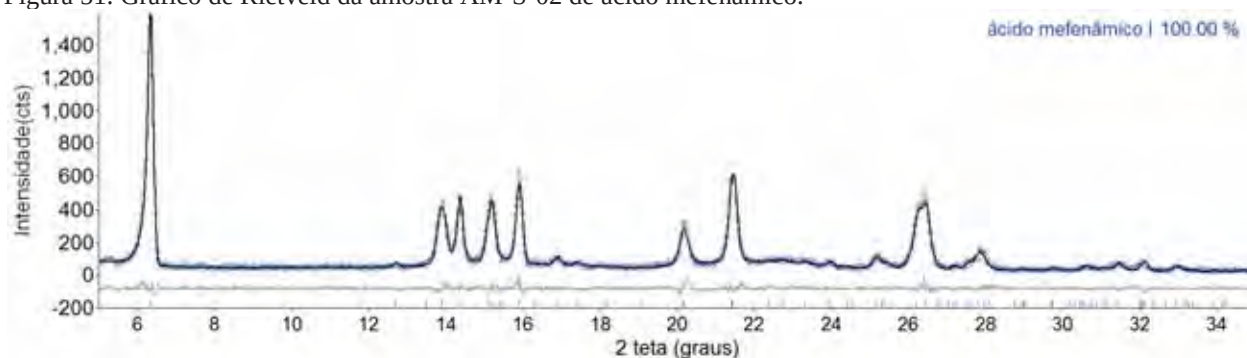


Fonte: elaboração do autor.

5.2.6 Amostra AM-S-02

A Figura 51 mostra o gráfico de Rietveld da amostra AM-S-02 com os picos da forma I identificados e ajustados. Os índices do refinamento foram: $R_{wp} = 12,19\%$, $\chi^2 = 1,22$ e $R_{Bragg}(\text{ácido mefenâmico}) = 1,49\%$.

Figura 51. Gráfico de Rietveld da amostra AM-S-02 de ácido mefenâmico.



Fonte: elaboração do autor.

A Tabela 12 mostra o tamanho de cristalito (em nanômetros) em três direções de hkl. Foi constatado que a amostra AM-G-02 apresentou as menores dimensões, enquanto a amostra AM-S-01 apresentou as maiores dimensões de tamanho de cristalito, embora a ordem de grandeza seja a mesma em todos os casos.

Tabela 12. Tamanhos de cristalito (nm) do princípio ativo em três diferentes direções hkl.

	R	G-01	G-02	G-03	S-01	S-02
h 0 0	65,63	73,16	62,69	76,58	82,92	67,54
0 k 0	30,51	44,26	28,07	43,28	50,63	32,79
0 0 l	32,70	34,29	27,95	34,29	41,68	39,41

Fonte: elaboração do autor.

Conclusão sobre os comprimidos de ácido mefenâmico: Todos os comprimidos apresentaram o mesmo polimorfo. Os excipientes presentes nos comprimidos são todos amorfos.

5.3 Carbamazepina

Os medicamentos de carbamazepina adquiridos estão organizados na Tabela 13. Os excipientes relativos aos comprimidos de carbamazepina estudados estão organizados na Tabela 14.

Os difratogramas de alguns dos excipientes dos comprimidos de carbamazepina foram obtidos e estão mostrados na Figura 52.

Tabela 13. Medicamentos de carbamazepina adquiridos com seus respectivos códigos, apresentação e Laboratório que o produz.

Fabricante	Apresentação (mg)	Lote- Fabricação(data*)	Código
FCBZ1	200	Z0093-07/09	Cbz-R
FCBZ2	200	230489-07/09	Cbz-G-01
FCBZ3	200	0905149-03/09	Cbz-G-02
FCBZ4	200	L293645-05/10	Cbz-G-03
FCBZ5	200	2126-n.c.	Cbz-G-04
FCBZ6	200	310220-n.c.	Cbz-G-05

* a data de fabricação foi especificada como mês/ano (00/00).

n.c.: não consta.

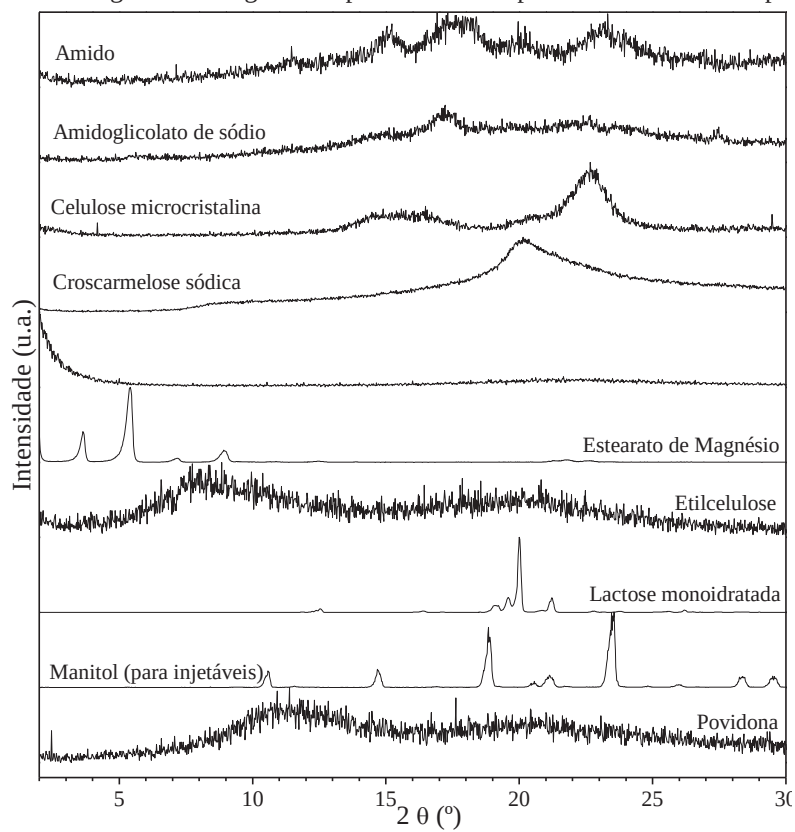
Fonte: elaboração do autor.

Tabela 14. Relação dos excipientes presentes nos comprimidos de carbamazepina.

	FCBZ1- Cbz-R	FCBZ2- Cbz-G-01	FCBZ3- Cbz-G-02	FCBZ4- Cbz-G-03	FCBZ5- Cbz-G-04	FCBZ6- Cbz-G-05
Água de osmose reversa						
Amido						
Amidoglicolato de sódio						
Carboximetilcelulose sódica						
Celulose microcristalina						
Croscarmellose sódica						
Crospovidona						
Dióxido de silício						
Estearato de magnésio						
etilcelulose						
Glicerol						
Lactose monoidratada						
Laurilssulfato de sódio						
Manitol						
Povidona						

Fonte: elaboração do autor.

Figura 52. Difractogramas de alguns excipientes dos comprimidos de carbamazepina.

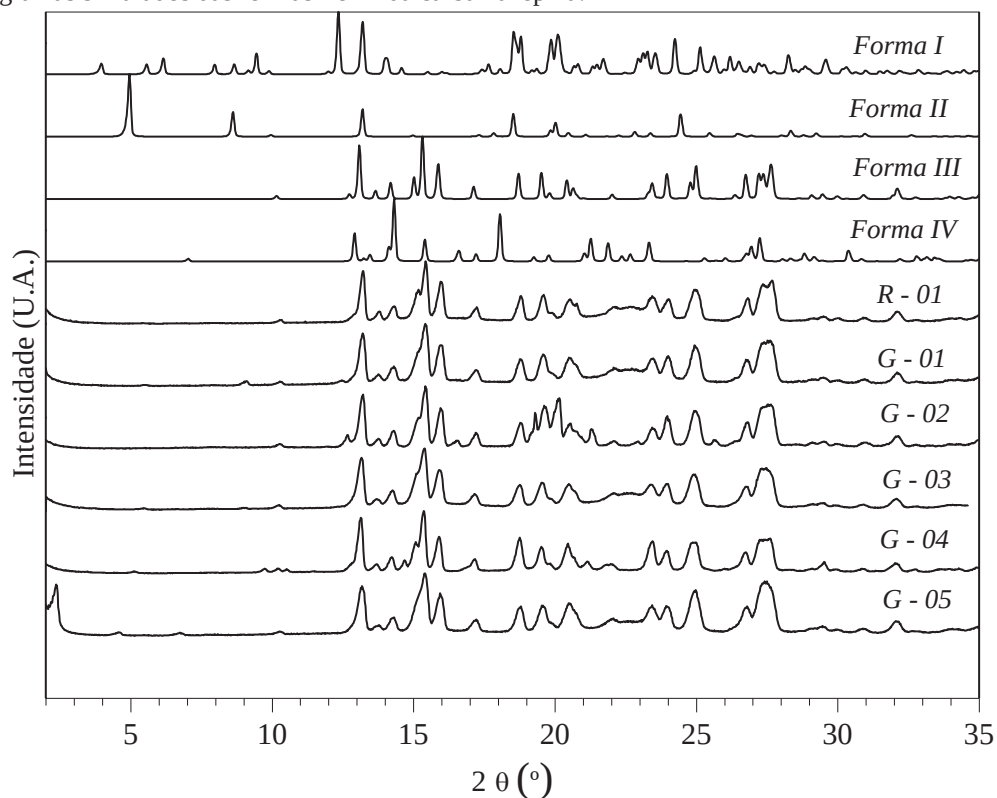


Fonte: elaboração do autor.

As medidas de raios X dos comprimidos estão apresentadas na Figura 53, onde são comparadas com difratogramas simulados dos polimorfos I, II, III e IV.

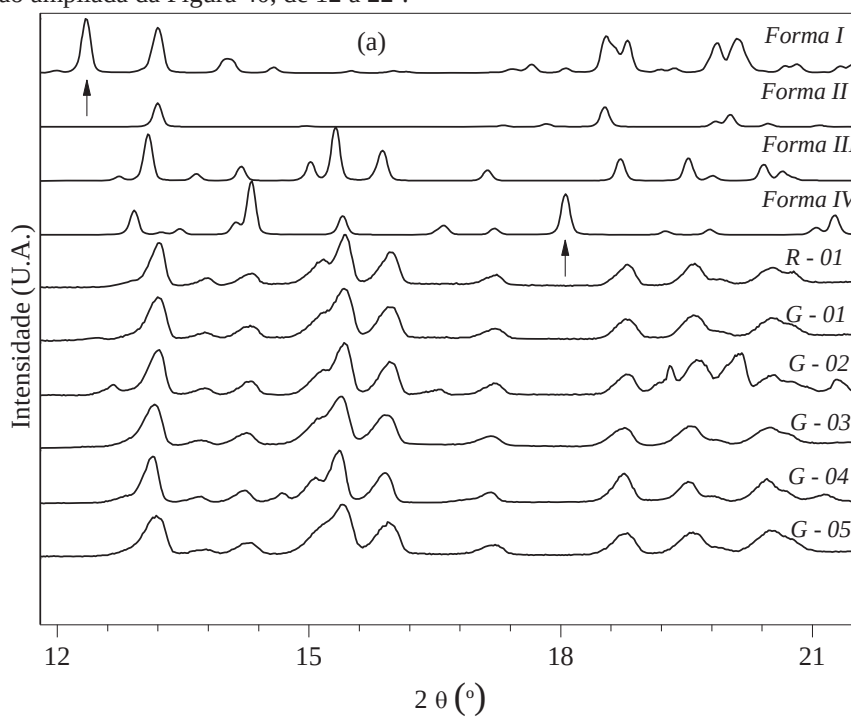
Na Figura 54 estão as ampliações mostrando as regiões entre 10 e 20° (2θ).

Figura 53. Difratogramas obtidos experimentalmente para os comprimidos de carbamazepina comparados com os difratogramas simulados das formas I e III da carbamazepina.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 54. Região ampliada da Figura 40, de 12 a 22°.



Fonte: elaboração do autor.

As formas I, II, III e IV da carbamazepina foram simuladas com base nas estruturas cristalinas descritas respectivamente por Grzesiak (2003) [62], Lowes (1987) [63], J. P. Reboul (1981) [64] e Lang (2002) [65].

Observa-se na Figura 53 que a forma II da carbamazepina possui um pico intenso em $\sim 5^\circ$ que não aparece nos comprimidos medidos. Na Figura 54 é possível observar um pico intenso da forma I em $\sim 12^\circ$ (indicado) que não aparece nos comprimidos. A forma IV possui um pico em $\sim 18^\circ$ (indicado) que não aparece nos comprimidos. Os picos de difração da carbamazepina nos difratogramas dos comprimidos mostrados na Figura 54 aparentemente coincidem com os picos da forma III, porém são largos, o que dificulta a sua identificação pela possibilidade de haver sobreposição.

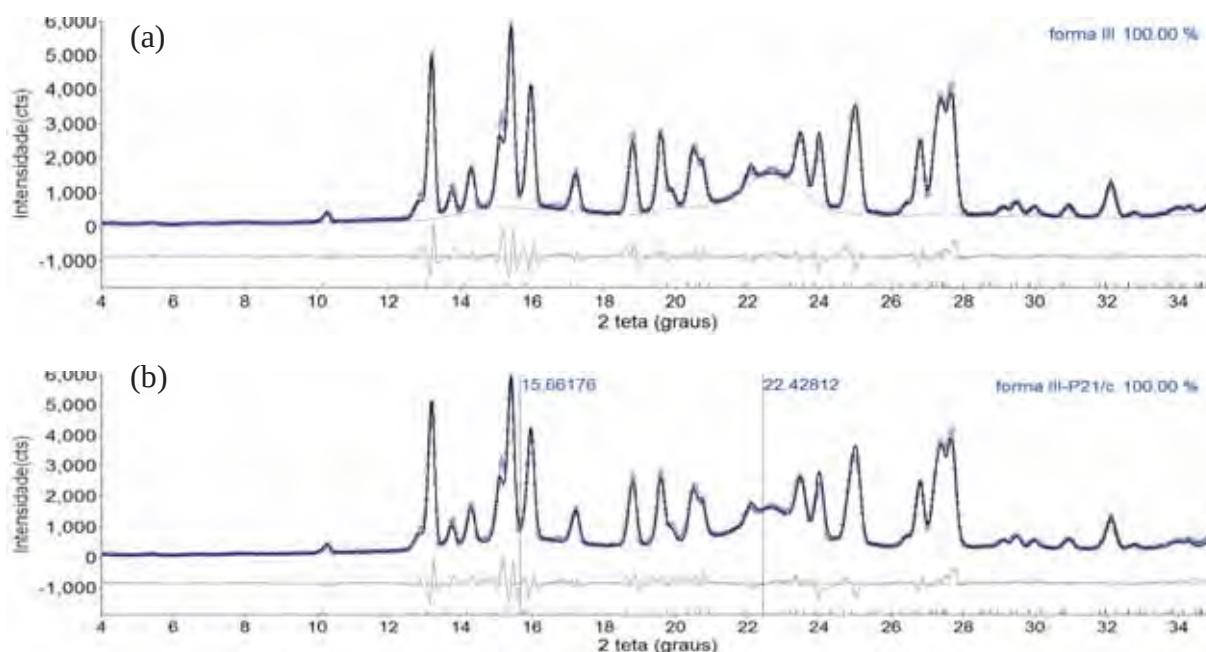
A seguir estão os refinamentos para o caso dos comprimidos, onde todos apresentaram os picos característicos da forma III.

5.3.1 Amostra Cbz-R

A Figura 55-a mostra o Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-R com os picos da forma III identificados e ajustados. O formato da linha base pode indicar material amorfo. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 5,37\%$, $\chi^2 = 1,54$ e R_{Bragg} (carbamazepina) = $0,46\%$.

Nesse refinamento, a radiação de fundo foi ajustada por 71 termos no polinômio de Chebychev de 1ª ordem. Na Figura 55-b, o ajuste foi realizado por apenas 2 termos no polinômio e as bandas de amorfo foram ajustadas por picos correspondentes a cristalitos da ordem de 3 nm.

Figura 55. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-R de carbamazepina. (a) ajuste da radiação de fundo por 71 termos no polinômio de Chubychiev de 1ª ordem. (b) ajuste da radiação de fundo por apenas 2 termos no polinômio e pela inclusão de dois picos de tamanho de cristalito da ordem de 3 nm.

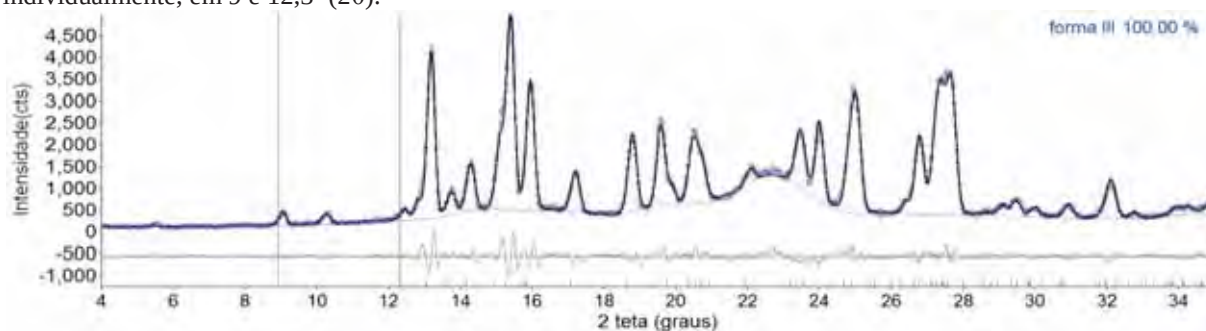


Fonte: elaboração do autor.

5.3.2 Amostra Cbz-G-01

A Figura 56 mostra o Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-01 com os picos da forma III e dois picos ajustados individualmente, em $2\theta \sim 9$ e $12,3^\circ$, que indicam presença de excipiente cristalino. O aumento da linha base pode indicar a presença de material amorfo, que foi ajustado na radiação de fundo. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 7,77\%$, $\chi^2 = 2,16$ e R_{Bragg} (carbamazepina) = $2,94\%$.

Figura 56. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-01 de carbamazepina. Dois picos foram ajustados individualmente, em 9 e $12,3^\circ$ (2θ).



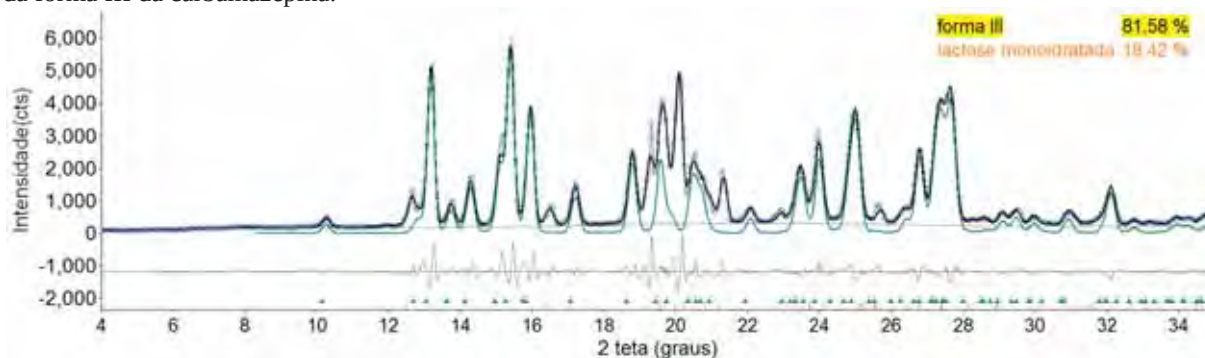
Fonte: elaboração do autor.

5.3.3 Amostra Cbz-G-02

A Figura 57 mostra o gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-02. Foram observados os compostos cristalinos carbamazepina forma III e excipiente cristalino lactose monoidratada,

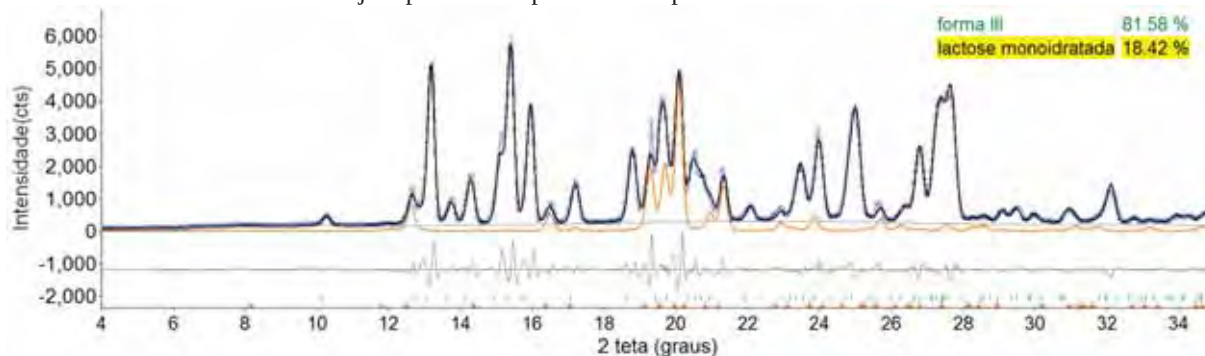
cujo padrão está realçado na Figura 58. Todos os picos foram identificados. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 10,11\%$, $\chi^2 = 2,88$, R_{Bragg} (carbamazepina) = 2,31% e R_{Bragg} (lactose monoidratada) = 2,73%.

Figura 57. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-02 de carbamazepina. Onde a linha verde representa os picos da forma III da carbamazepina.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 58. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-02 destacando os picos do excipiente cristalino lactose monoidratada. Onde a linha laranja representa os picos do excipiente cristalino lactose monoidratada.

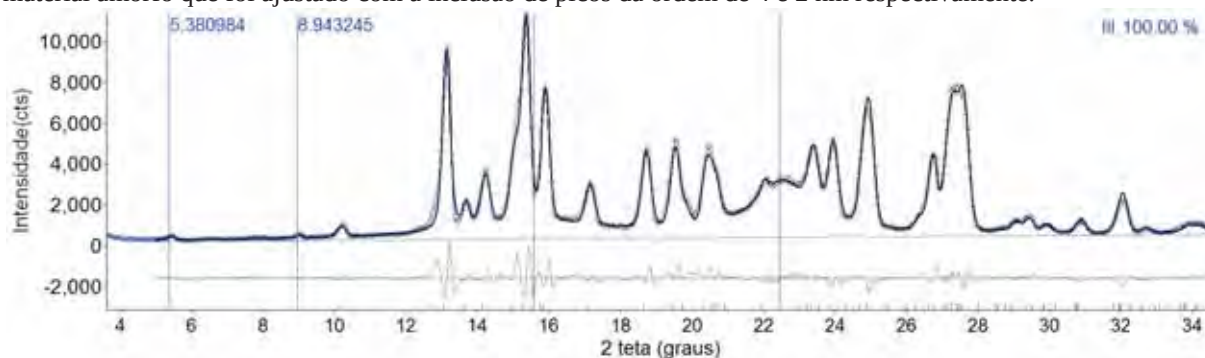


Fonte: elaboração do autor.

5.3.4 Amostra Cbz-G-03

A Figura 59 mostra o gráfico de Rietveld da amostra G-03 com os picos da forma III identificados e ajustados. Além disso, também mostra dois picos, em 5,4 e 8,9°, que foram ajustados individualmente. Esses picos não correspondem a qualquer polimorfo da carbamazepina e foram atribuídos a excipientes cristalinos. Duas regiões de material amorfo, em 20 ~ 16 e 22°, foram ajustadas com picos de tamanho de cristalito da ordem de 4 e 2nm respectivamente. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 8,50\%$, $\chi^2 = 2,88$, R_{Bragg} (carbamazepina) = 3,73%.

Figura 59. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-03 de carbamazepina. As linhas verticais em 5,4 e 8,9° indicam dois picos que foram ajustados individualmente. E as linhas verticais nas regiões em 16 e 22° indicam material amorfo que foi ajustado com a inclusão de picos da ordem de 4 e 2 nm respectivamente.

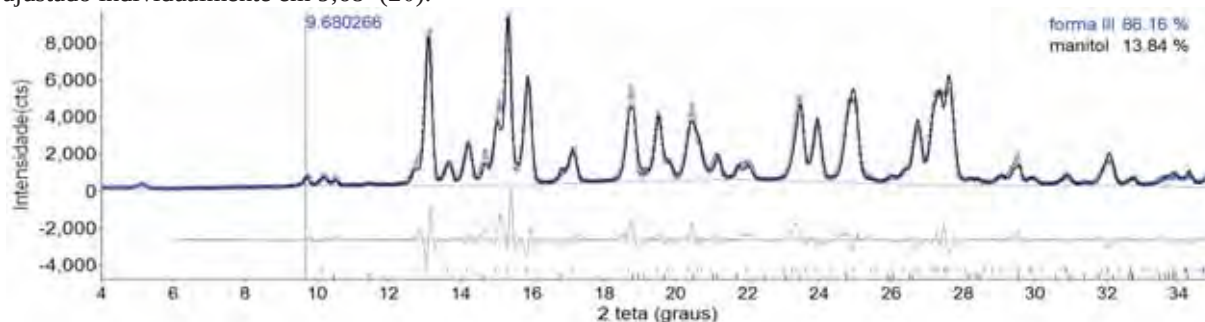


Fonte: elaboração do autor.

5.3.5 Amostra Cbz-G-04

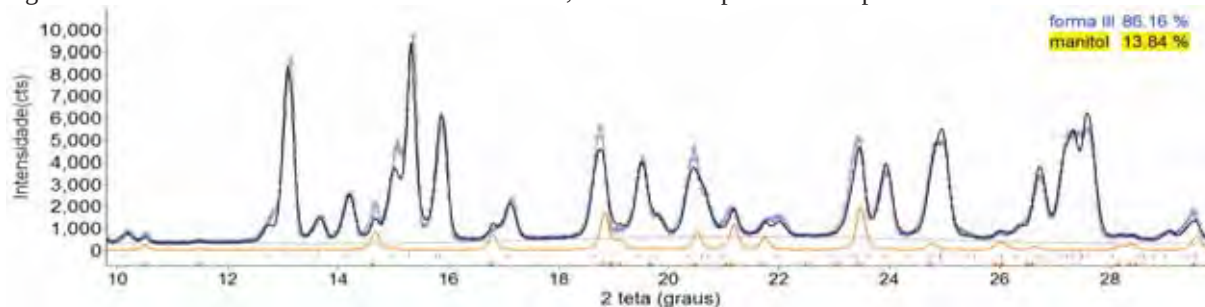
A Figura 60 mostra o gráfico de Rietveld da amostra G-04 com os picos da forma III da carbamazepina e do excipiente cristalino manitol, cujo padrão está realçado na Figura 61. Além disso, um pico em $2\theta \sim 9,7^\circ$ foi ajustado individualmente. Em $2\theta \sim 5^\circ$ há um pico de baixa intensidade que indica ser de um excipiente cristalino não identificado. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 16,05\%$, $\chi^2 = 5,87$, R_{Bragg} (carbamazepina) = 8,84%.

Figura 60. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-04 de carbamazepina. A linha vertical indica um pico que foi ajustado individualmente em 9,68° (2θ).



Fonte: elaboração do autor.

Figura 61. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-04, indicando os picos do excipiente cristalino manitol.

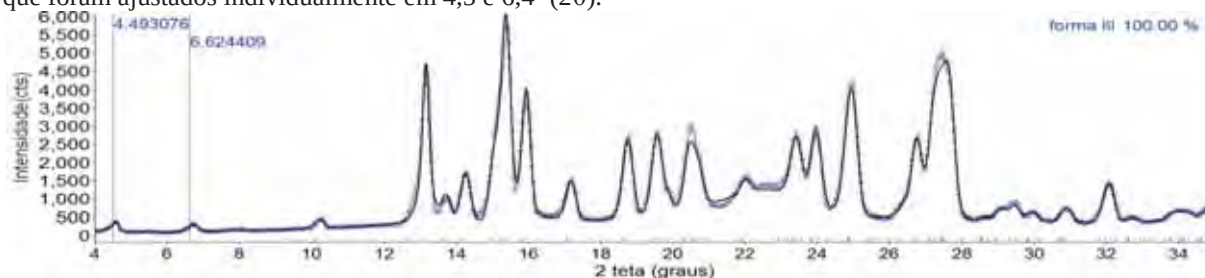


Fonte: elaboração do autor.

5.3.6 Amostra Cbz-G-05

A Figura 62 mostra o gráfico de Rietveld da amostra G-05 com os picos da forma III identificados e ajustados. Dois picos, em $2\theta \sim 4,5$ e $6,4^\circ$ foram ajustados individualmente. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 12,31\%$, $\chi^2 = 3,58$ e $R_{Bragg} = 5,24\%$.

Figura 62. Gráfico de Rietveld da amostra Cbz-G-05 de carbamazepina. As linhas verticais indicam dois picos que foram ajustados individualmente em $4,5$ e $6,4^\circ$ (2θ).



Fonte: elaboração do autor.

Conclusão dos comprimidos de carbamazepina: Todos os comprimidos analisados apresentaram o polimorfo III. Picos de excipientes estão presentes e não foram relacionados ao composto por não terem estrutura cristalina e nem padrões de difração conhecidos.

5.4 Mebendazol

Os medicamentos de mebendazol adquiridos estão organizados na Tabela 15. Os excipientes presentes nos comprimidos de mebendazol estudados estão organizados na Tabela 16.

Os difratogramas de alguns excipientes que aparecem nos comprimidos de mebendazol foram medidos e seus difratogramas estão mostrados na Figura 63.

Tabela 15. Medicamentos de mebendazol adquiridos com seus respectivos códigos, apresentação e Laboratório que o produz.

Fabricante	Apresentação (mg)	Lote- Fabricação(data*)	Código
FMBZ1	500	MFL042-11/08	Mbz-R-01
FMBZ2	100	0803755-07/08	Mbz-R-02-a
	100	0905087-07/09	Mbz-R-02-b
	100	0906779-09/09	Mbz-R-02-c
	100	1001493-03/2010	Mbz-R-02-d
	100	1002127-03/10	Mbz-R-02-e
FMBZ3	100	254332-10/09	Mbz-G-01
FMBZ4	100	0490038-05/09	Mbz-G-02-a
	100	0490039-02/2010	Mbz-G-02-b
	100	0490046-05/10	Mbz-G-02-c1
	100	0490046-05/10	Mbz-G-02-c2
	100	0490046-05/10	Mbz-G-02-c3
	100	0490046-05/10	Mbz-G-02-c4
	100	0490046-05/10	Mbz-G-02-c5
	100	0490046-05/10	Mbz-G-02-c6
	100	0490043-08/2010	Mbz-G-02-d
FMBZ5	500	08110931-n.c.	Mbz-G-03
FMBZ6	100	08085964-08/08	Mbz-G-04
FMBZ7	100	101787-10/09	Mbz-G-05
FMBZ8	100	000109-06/09	Mbz-S-01-a1
	100	000109-08/09	Mbz-S-01-a2
	100	000209-12/09	Mbz-S-01-b
FMBZ7	100	88797-07/08	Mbz-S-02

n.c.: não consta.

* a data de fabricação foi especificada como mês/ano (00/00).

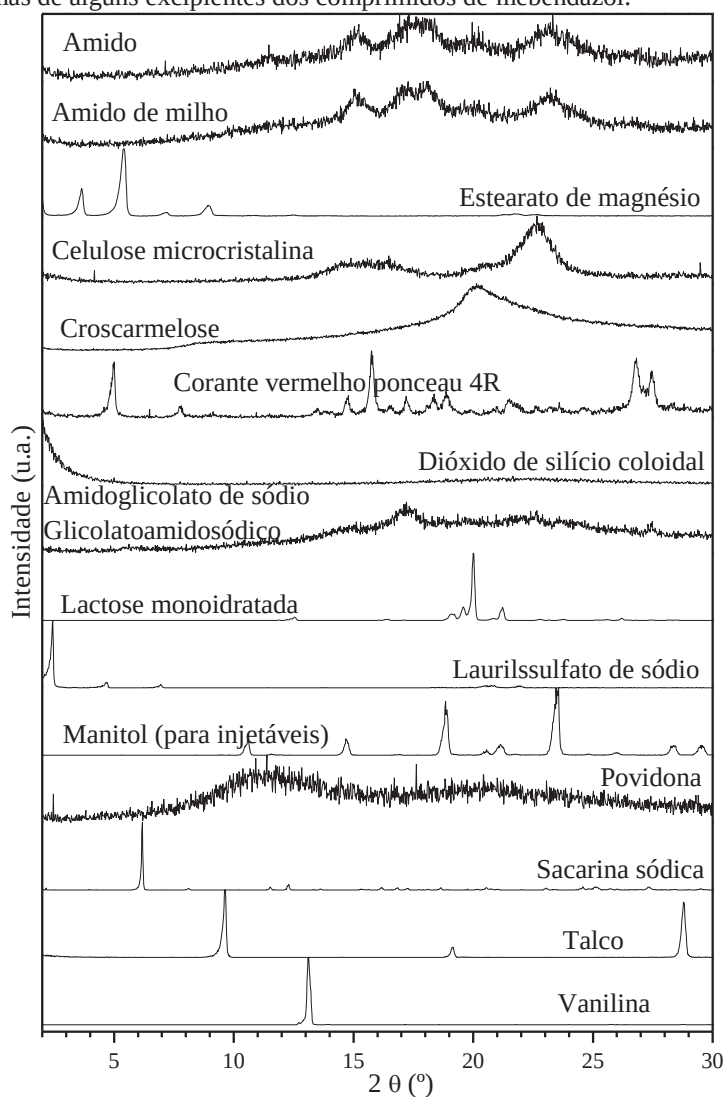
Fonte: elaboração do autor.

Tabela 16. Relação dos excipientes presentes nos comprimidos de mebendazol.

	FMBZ1- Mbz-R- 01	FMBZ2- Mbz-R- 02	FMBZ3- Mbz-G- 01	FMBZ4- Mbz-G- 02	FMBZ5- Mbz-G- 03	FMBZ6- Mbz-G- 04	FMBZ7- Mbz-G- 05	FMBZ8- Mbz-S- 01	FMBZ7- Mbz-S- 02
Aroma de morango									
Aroma de banana									
Aroma de baunilha									
Alcool etílico									
Amido									
Amido de milho									
Amidoglicolato de sódio									
Celulose microcristalina									
Croscarmelose sódica									
Corante CI nº15985									
Corante CI nº45430									
Corante vermelho FDCnº3									
Corante vermelho ponceau 4R									
Dióxido de silício									
Dióxido de silício coloidal									
Essência de laranja									
Estearato de magnésio									
Glicolatoamidosódico									
Lactose monoidratada									
Laurilssulfato de sódio									
Manitol									
Metilcelulose									
polivinilpirrolidona									
Povidona									
Sacarina sódica									
Sacarina diidratada sódica									
Talco									
Vanilina									

Fonte: elaboração do autor.

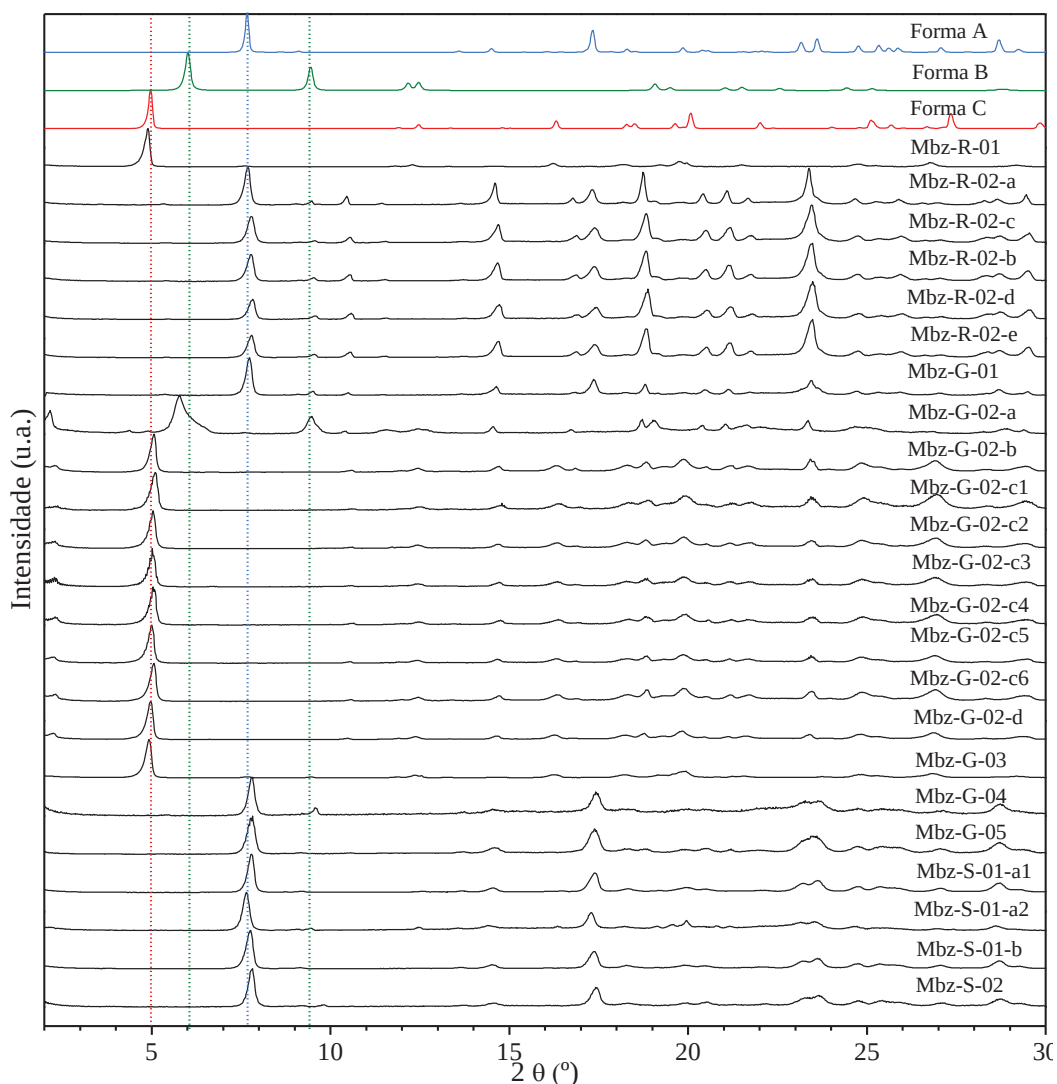
Figura 63. Difratomogramas de alguns excipientes dos comprimidos de mebendazol.



Fonte: elaboração do autor.

As medidas de raios X dos comprimidos estão apresentadas na Figura 64, onde são comparadas com difratogramas simulados dos polimorfos A, B e C.

Figura 64. Difratogramas obtidos experimentalmente para os comprimidos de mebendazol comparados com os difratogramas simulados das formas A, B e C do mebendazol. As linhas coloridas verticais definem a posição dos picos característicos das três formas polimórficas.



Fonte: elaboração do autor.

As formas A e C do mebendazol foram simuladas com base nas estruturas descritas respectivamente por Ferreira, et al (2010) [36] e Martins et al (2009) [37], e a forma B com base nas informações de dXInt.

Os polimorfos do mebendazol apresentam picos característicos na região a baixo ângulo (indicados na Figura 64 pelas linhas coloridas verticais): a forma A em 7,68°, B em ~6° e C em ~4,9°. Na mesma figura é possível observar as medidas dos comprimidos comerciais, onde os três polimorfos aparecem.

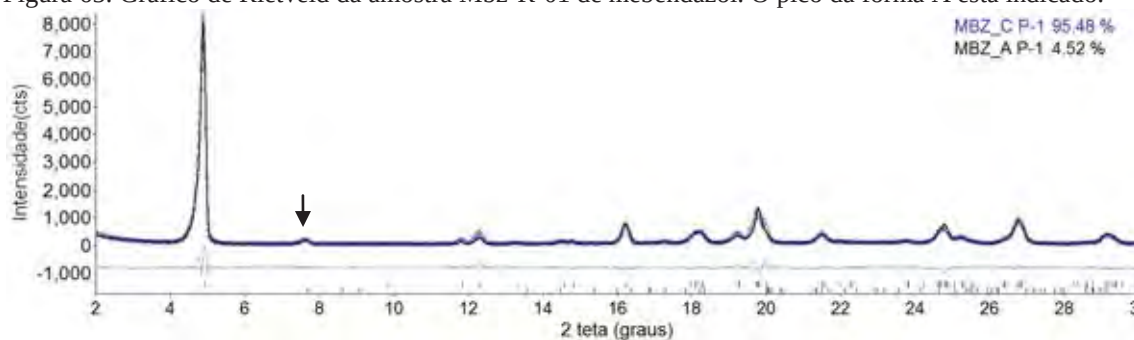
Os picos característicos da forma B parecem estar presentes na amostra G-02-a.

A seguir estão os refinamentos para o caso dos comprimidos, onde foram encontradas as formas A e C sozinhas. A forma B também foi identificada em mistura com A e C em um comprimido.

5.4.1 Amostra Mbz-R-01

A Figura 65 mostra o gráfico de Rietveld para a amostra Mbz-R-01 com os picos da forma C e o pico característico da forma A (indicado pela seta). A proporção em massa foi de 95,48(3)% da forma C e 4,52(3)% da forma A. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 10,84\%$, $\chi^2 = 1,56$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol A}) = 3,05\%$ e $R_{Bragg}(\text{mabendazol C}) = 1,95\%$.

Figura 65. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-01 de mebendazol. O pico da forma A está indicado.

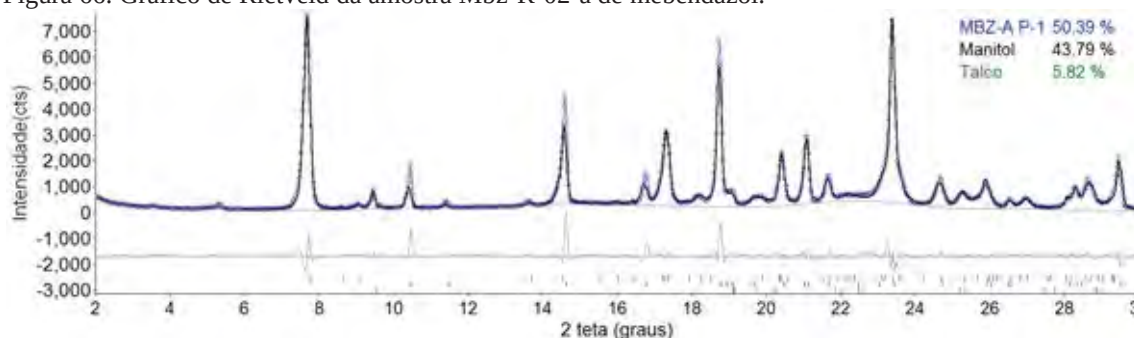


Fonte: elaboração do autor.

5.4.2 Amostra Mbz-R-02-a

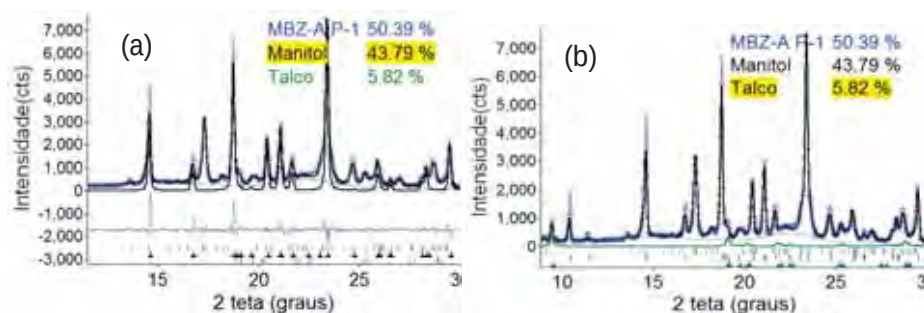
A Figura 66 mostra o gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-02-a com os picos da forma A e dos excipientes cristalinos manitol e talco - cujos ajustes podem ser vistos na Figura 67-a e b. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 15,52\%$, $\chi^2 = 3,75$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol A}) = 1,97\%$, $R_{Bragg}(\text{manitol}) = 7,11\%$ e $R_{Bragg}(\text{talco}) = 3,54\%$. Foram analisados outros quatro lotes deste medicamento (apresentados na sequência) e se verificou que em todos a forma A do mebendazol estava presente. A porcentagem dos compostos apresentados nas figuras se referem apenas à parte cristalina e não representam a porcentagem no comprimido.

Figura 66. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-02-a de mebendazol.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 67. Regiões ampliadas do gráfico de rietveld da amostra Mbz-R-02-a. (a) Entre 11,5 e 30° destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino manitol; (b) Entre 9,6 e 30° destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino talco.

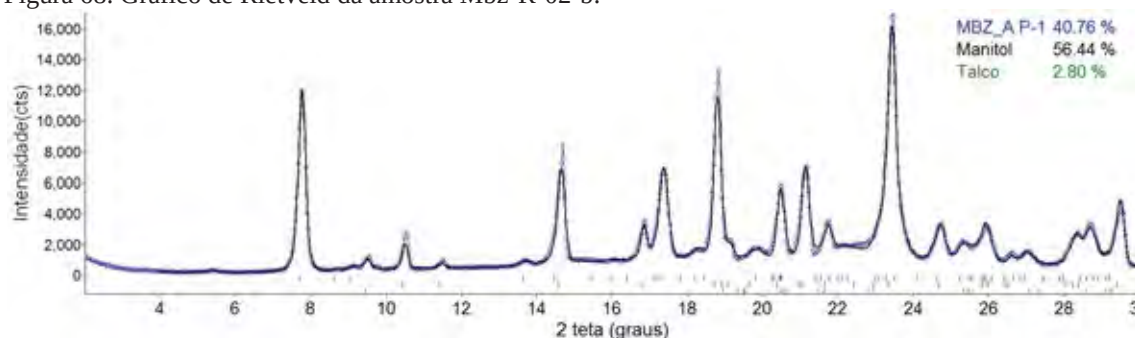


Fonte: elaboração do autor.

5.4.3 Amostra Mbz-R-02-b

A Figura 68 apresenta o gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-02-b com os picos da forma A do mebendazol além dos picos dos excipientes cristalinos talco e manitol. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 9,52\%$, $\chi^2 = 3,41$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol A}) = 1,57\%$, $R_{Bragg}(\text{manitol}) = 3,81\%$ e $R_{Bragg}(\text{talco}) = 2,33\%$.

Figura 68. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-02-b.

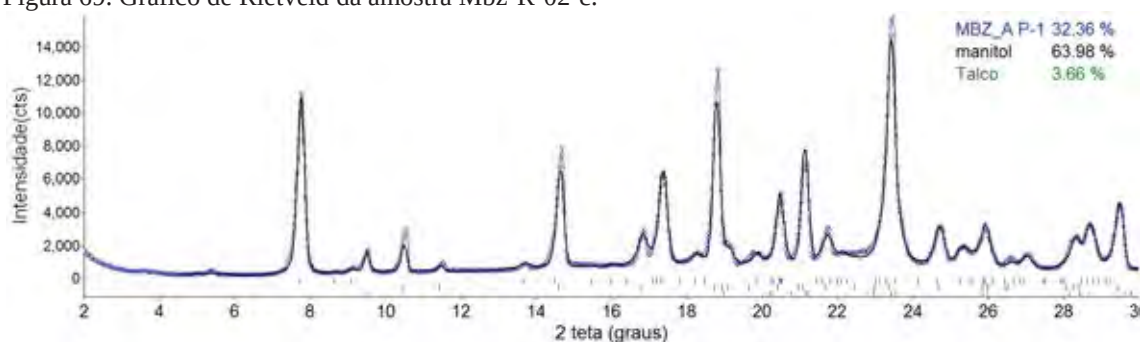


Fonte: elaboração do autor.

5.4.4 Amostra Mbz-R-02-c

A Figura 69 apresenta o gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-02-c com os picos da forma A do mebendazol e também dos excipientes cristalinos talco e manitol. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 12,34\%$, $\chi^2 = 4,45$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol A}) = 3,80\%$, $R_{Bragg}(\text{manitol}) = 6,65\%$ e $R_{Bragg}(\text{talco}) = 3,24\%$.

Figura 69. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-02-c.

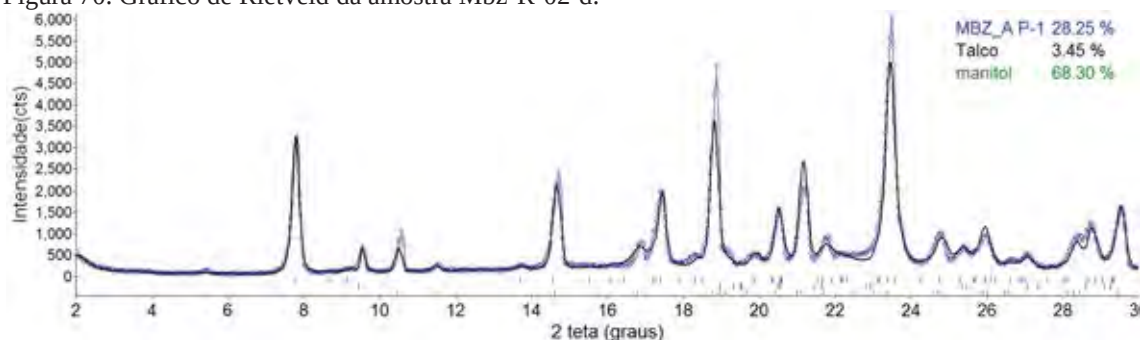


Fonte: elaboração do autor.

5.4.5 Amostra Mbz-R-02-d

A Figura 70 mostra o gráfico de Rietveld da amostra Mbz R-02-d com os picos da forma A do mebendazol além dos picos dos excipientes cristalinos talco e manitol. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 17,52\%$, $\chi^2 = 3,69$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol A}) = 6,21\%$, $R_{Bragg}(\text{manitol}) = 9,58\%$ e $R_{Bragg}(\text{talco}) = 2,77\%$.

Figura 70. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-02-d.

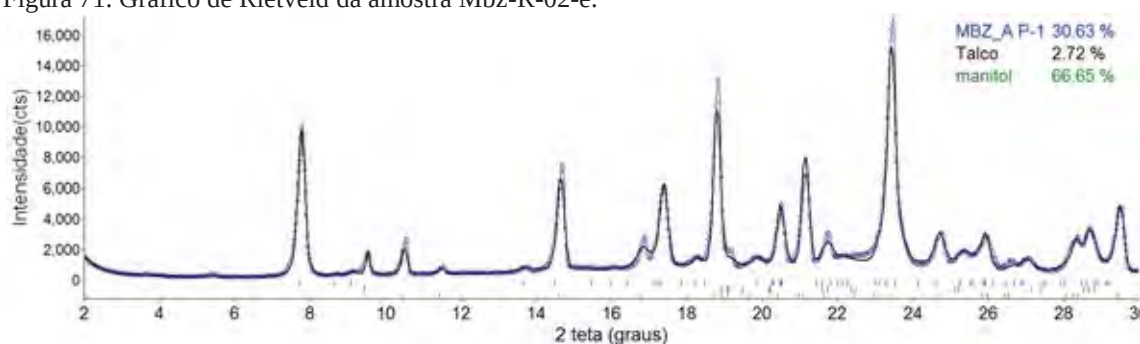


Fonte: elaboração do autor.

5.4.6 Amostra Mbz-R-02-e

A Figura 71 apresenta o gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-02-e com os picos da forma A do mebendazol e também dos excipientes cristalinos talco e manitol. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 13,07\%$, $\chi^2 = 4,71$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol A}) = 3,71\%$, $R_{Bragg}(\text{manitol}) = 5,96\%$ e $R_{Bragg}(\text{talco}) = 3,04\%$.

Figura 71. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-R-02-e.



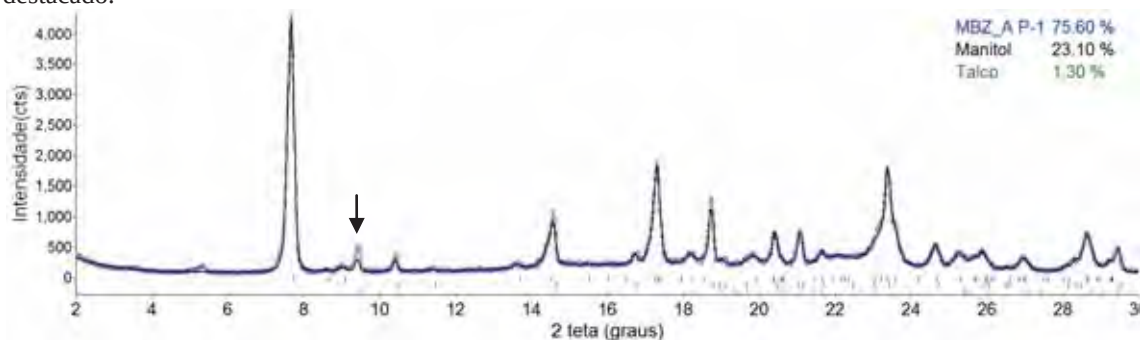
Fonte: elaboração do autor.

Em todos esses lotes do Mbz-R-02 foi encontrada a forma A do mebendazol e os excipientes talco e manitol.

5.4.7 Amostra Mbz-G-01

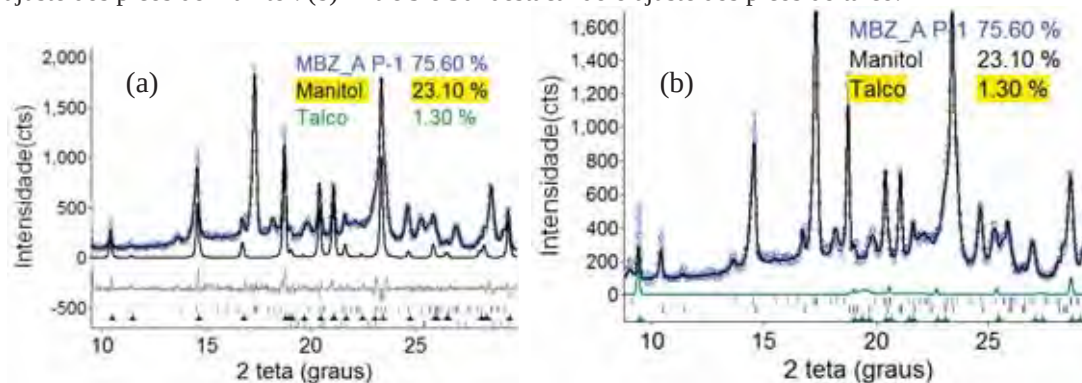
A Figura 72 mostra o gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-01 com os picos da forma A e dos excipientes cristalinos manitol e talco – pico destacado em $9,4^\circ$ (2θ)–, cujos ajustes podem ser vistos na Figura 73-a e b. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 11,51\%$, $\chi^2 = 1,96$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol A}) = 1,07\%$, $R_{Bragg}(\text{manitol}) = 4,43\%$ e $R_{Bragg}(\text{talco}) = 15,94\%$.

Figura 72. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-01 de mebendazol. O pico do excipiente cristalino talco está destacado.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 73. Regiões ampliadas do gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-01. (a) Entre 9,6 e 30° destacando o ajuste dos picos do manitol. (b) Entre 9 e 30° destacando o ajuste dos picos do talco.



Fonte: elaboração do autor.

5.4.8 Amostra Mbz-G-02-a

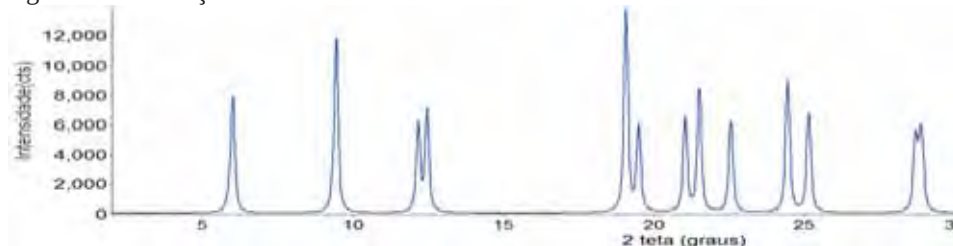
Para o refinamento da amostra Mbz-G-02 foi feita a composição do padrão da forma B para o ajuste dos respectivos picos de difração, pois a sua estrutura cristalina ainda não foi determinada.

Para isso, o primeiro passo foi gerar um padrão calculado com as posições dos picos e suas intensidades relativas (Figura 74).

De posse das posições e intensidades corrigidas, estes foram inseridos no refinamento para a identificação da forma B no comprimido. Para os picos da forma B foi possível refinar a posição, a intensidade e o alargamento isotrópico. A intensidade de todo o padrão dessa forma foi ajustado por um único fator de escala.

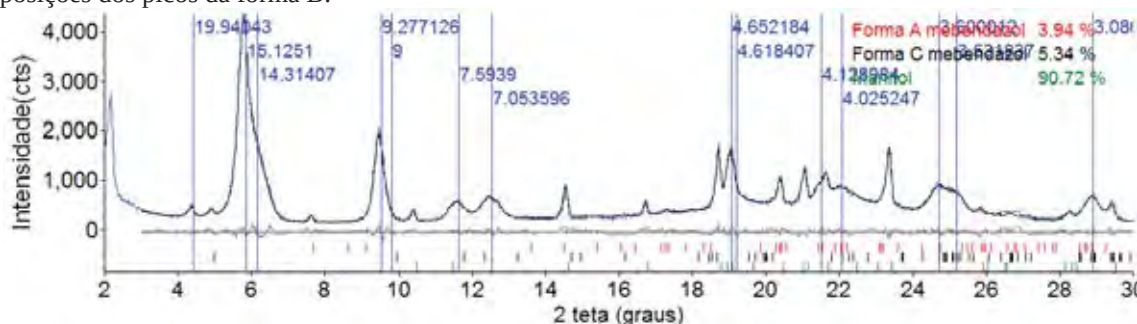
O refinamento da amostra Mbz-G-02 está apresentado na Figura 75, onde os picos da forma B estão indicados pelas linhas azuis verticais. Também foram identificados os picos característicos das formas A e C, além dos picos do excipiente cristalino manitol. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 12,69\%$, $\chi^2 = 2,69$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol A}) = 5.28\%$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol C}) = 6.18\%$ e $R_{Bragg}(\text{manitol}) = 5.28\%$.

Figura 74. Simulação da forma B do mebendazol.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 75. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-02 de mebendazol. As linhas azuis verticais indicam as posições dos picos da forma B.



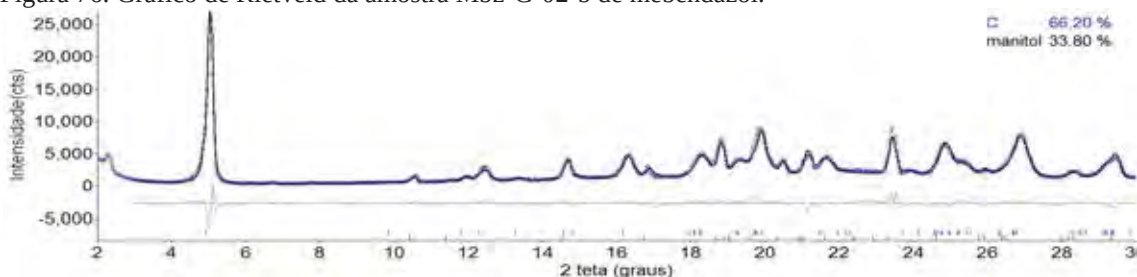
Fonte: elaboração do autor.

Embora não tenha sido possível quantificar a forma B, pode-se considerar que a sua proporção no comprimido é muito maior que as outras formas com base na intensidade dos picos que são muito maiores.

5.4.9 Amostra Mbz-G-02-b

Do medicamento G-02 foram adquiridos quatro lotes. Enquanto o primeiro lote analisado apresentou as três formas polimórficas A, B e C, os outros lotes deste medicamento apresentaram a forma polimórfica C. Na Figura 76 está apresentado o gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-02-b com os picos da forma C do mebendazol e do excipiente cristalino manitol. Um pico de baixa intensidade próximo de 2° (2θ), que aparece em todos os medicamentos G-02 indica presença de excipiente cristalino. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 9,67\%$, $\chi^2 = 4,36$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol C}) = 4,18\%$ e $R_{Bragg}(\text{manitol}) = 5,34\%$.

Figura 76. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-02-b de mebendazol.

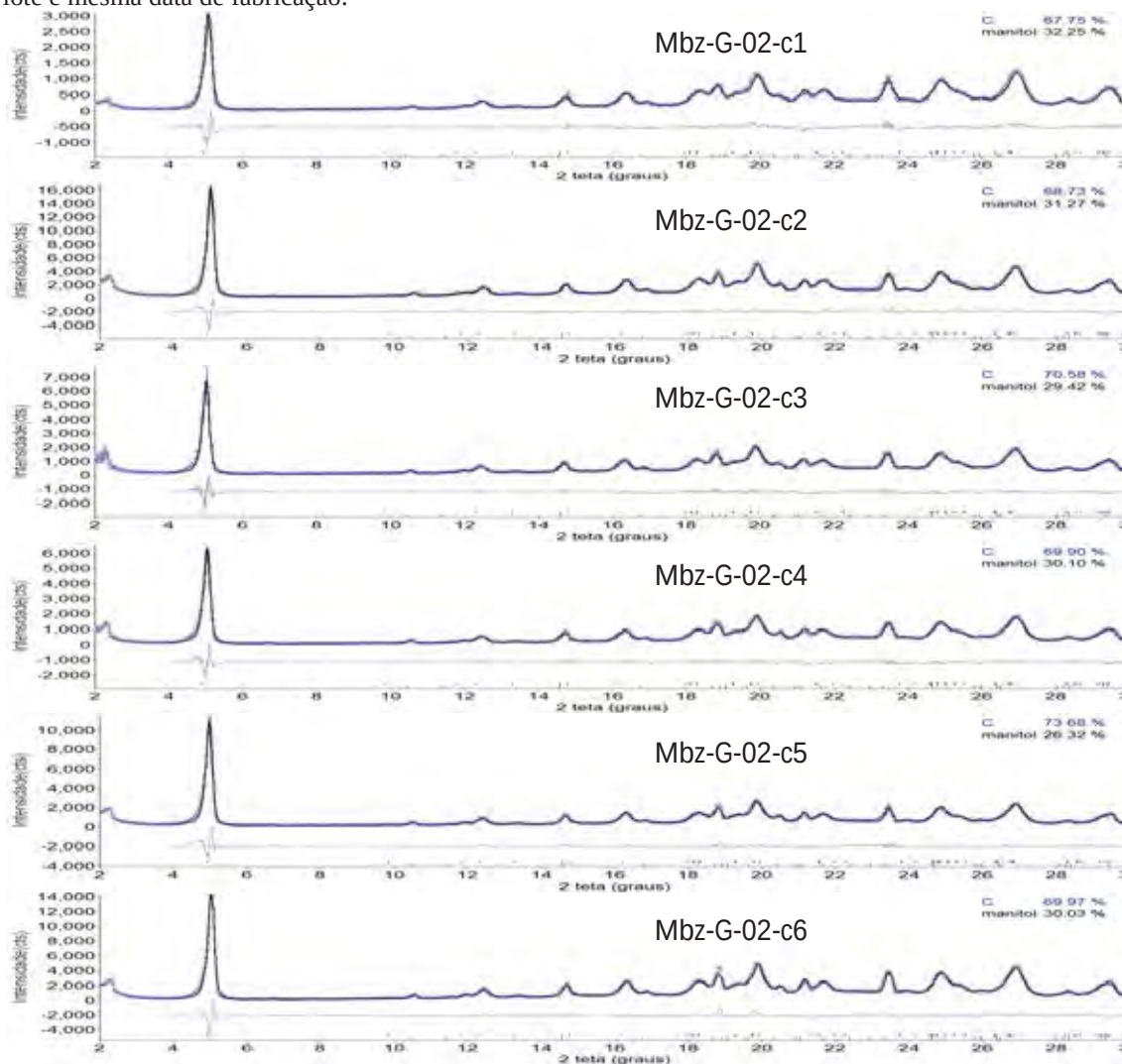


Fonte: elaboração do autor.

5.4.10 Amostras Mbz-G-02-c1 até Mbz-G-02-c6

Os gráficos de Rietveld das amostras Mbz-G-02-c1 até Mbz-G-02-c6 estão apresentados na Figura 77. Todas as amostras apresentaram somente a forma C do mebendazol além dos picos do excipiente cristalino manitol. Os valores dos índices de qualidade obtidos para os refinamentos estão organizados na Tabela 17.

Figura 77. Gráficos de Rietveld das amostras Mbz-G-02-c1 até c6, que correspondem a comprimidos de mesmo lote e mesma data de fabricação.



Fonte: elaboração do autor.

Tabela 17. Índices de qualidade das amostras Mbz-G-02-c1 até Mbz-G-02-c6.

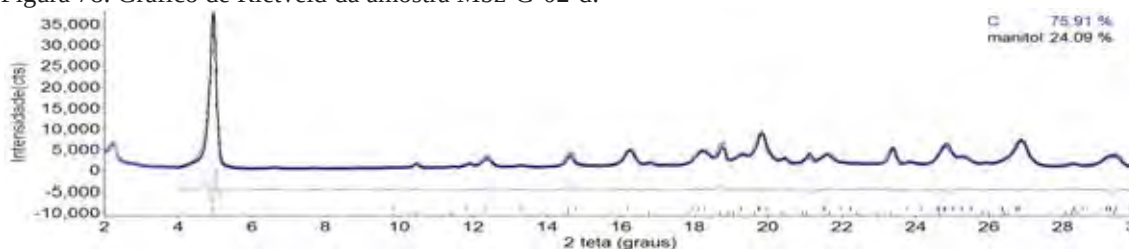
	R_{wp} (%)	χ^2 (%)	R_{Bragg} (mebendazol C) (%)	R_{Bragg} (manitol) (%)
Mbz-G-02-c1	11,28	1,90	4,62	4,26
Mbz-G-02-c2	11,17	3,71	3,61	6,05
Mbz-G-02-c3	10,55	2,53	2,69	3,68
Mbz-G-02-c4	10,75	2,22	2,71	4,12
Mbz-G-02-c5	10,90	2,60	2,70	4,31
Mbz-G-02-c6	9,98	3,18	3,07	4,72

Fonte: elaboração do autor.

5.4.11 Amostra Mbz-G-02-d

A Figura 78 mostra o gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-02-d com os picos da forma C do mebendazol e do excipiente cristalino manitol. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 10,64\%$, $\chi^2 = 4,24$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol C}) = 2,87\%$ e $R_{Bragg}(\text{manitol}) = 5,14\%$.

Figura 78. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-02-d.

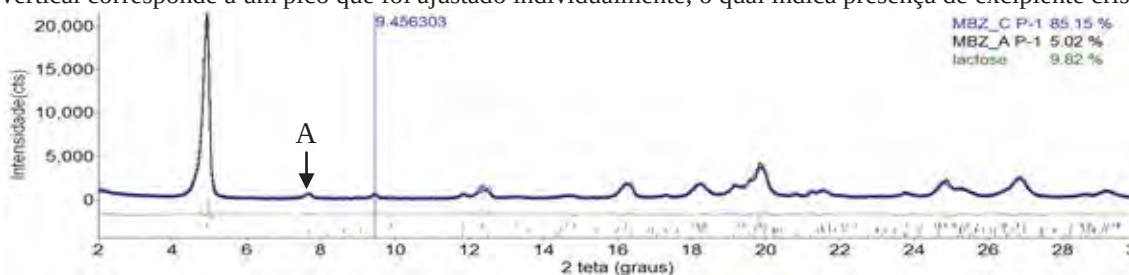


Fonte: elaboração do autor.

5.4.12 Amostra Mbz-G-03

A Figura 79 mostra o gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-03 com os picos da forma C e o pico característico da forma A que está indicado. Um pico foi ajustado individualmente em $9,4^\circ$ (2θ), o qual indica presença de excipiente cristalino. A proporção em massa foi de 94,64(3)% para a forma C e 5,36(3)% para a forma A. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 13,27\%$, $\chi^2 = 3,31$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol A}) = 6,32\%$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol C}) = 3,48\%$ e $R_{Bragg}(\text{lactose monoidratada}) = 6,54\%$.

Figura 79. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-03. O pico da forma A de mebendazol está indicado. A linha vertical corresponde a um pico que foi ajustado individualmente, o qual indica presença de excipiente cristalino.

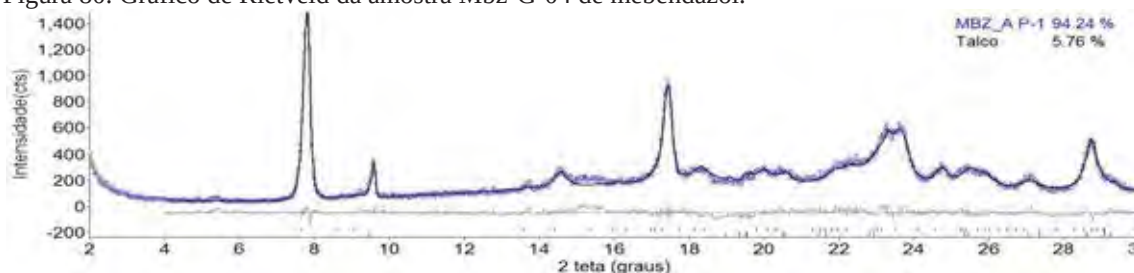


Fonte: elaboração do autor.

5.4.13 Amostra Mbz-G-04

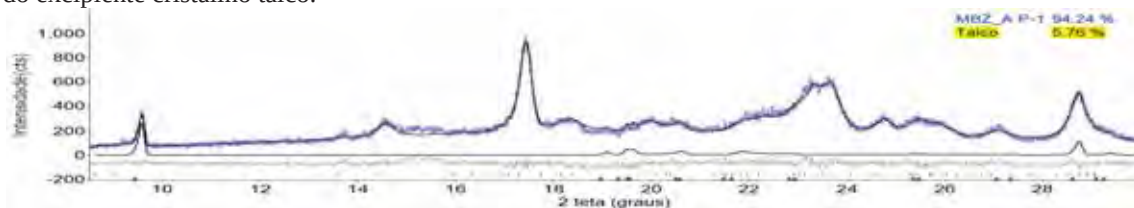
A Figura 80 mostra o gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-04 com os picos da forma A do mebendazol e do excipiente cristalino talco – cujo ajuste pode ser visto na Figura 81. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 9,87\%$, $\chi^2 = 1,37$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol A}) = 1,73\%$ e $R_{Bragg}(\text{talco}) = 4,12\%$.

Figura 80. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-04 de mebendazol.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 81. Região entre 9,5 e 30° do Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-04. Destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino talco.

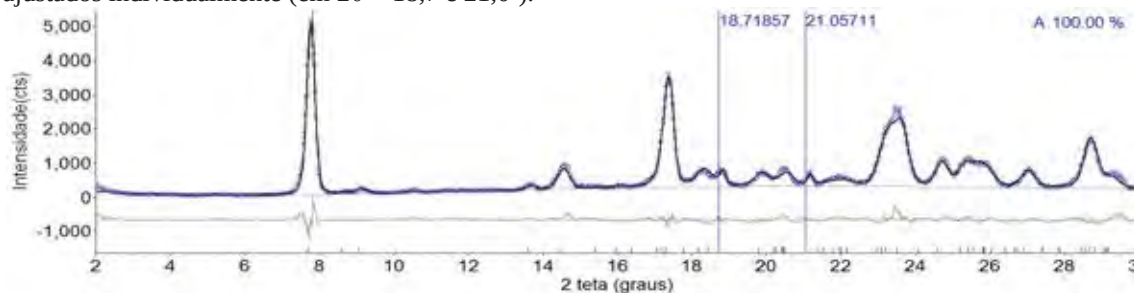


Fonte: elaboração do autor.

5.4.14 Amostra Mbz-G-05

A Figura 82 apresenta o gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-05 com os picos da forma A do mebendazol. Dois picos foram ajustados individualmente, em 18,7 e 21,1° (2θ). Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 10,96\%$, $\chi^2 = 2,25$ e $R_{Bragg}(\text{mebendazol A}) = 3,21\%$.

Figura 82. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-G-05. As duas linhas verticais indicam as posições de dois picos ajustados individualmente (em 2θ ~ 18,7 e 21,0°).

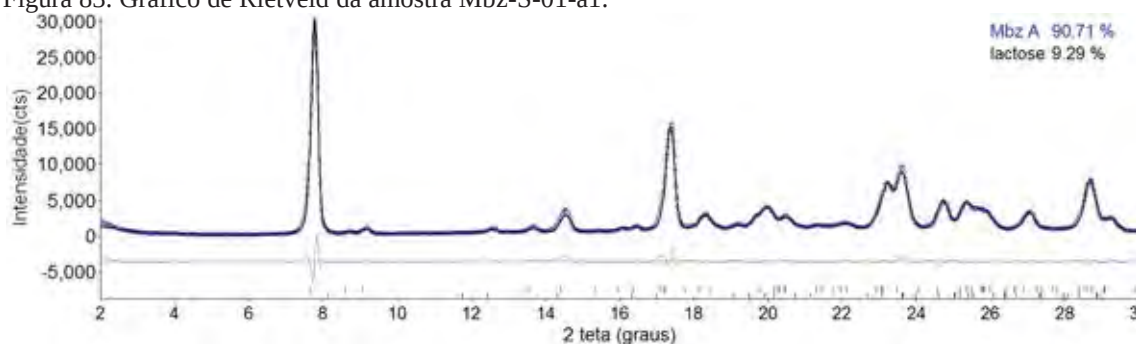


Fonte: elaboração do autor.

5.4.15 Amostra Mbz-S-01-a1

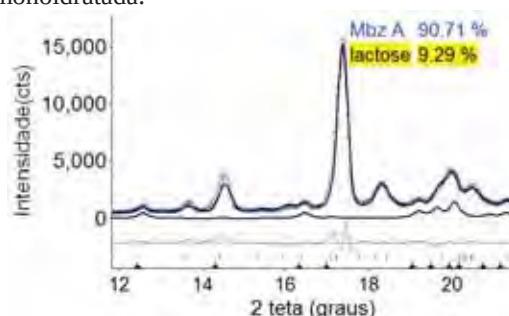
A Figura 83 apresenta o gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-01-a1 com os picos da forma A do mebendazol e do excipiente cristalino lactose monoidratada. O ajuste dos picos do excipiente está apresentado na Figura 84. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 9,38\%$, $\chi^2 = 3,86$, $R_{Bragg}(\text{mebendazol A}) = 2,59\%$ e $R_{Bragg}(\text{lactose monoidratada}) = 2,66\%$.

Figura 83. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-01-a1.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 84. Ampliação da região de 12 a 21° do gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-01-a1 destacando os picos do excipiente cristalino lactose monoidratada.

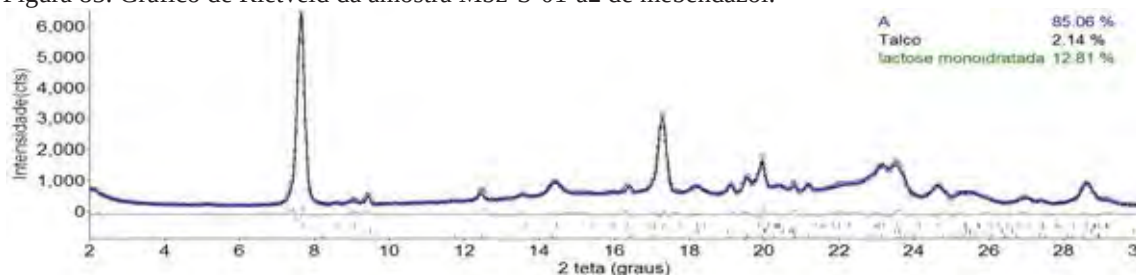


Fonte: elaboração do autor.

5.4.16 Amostra Mbz-S-01-a2

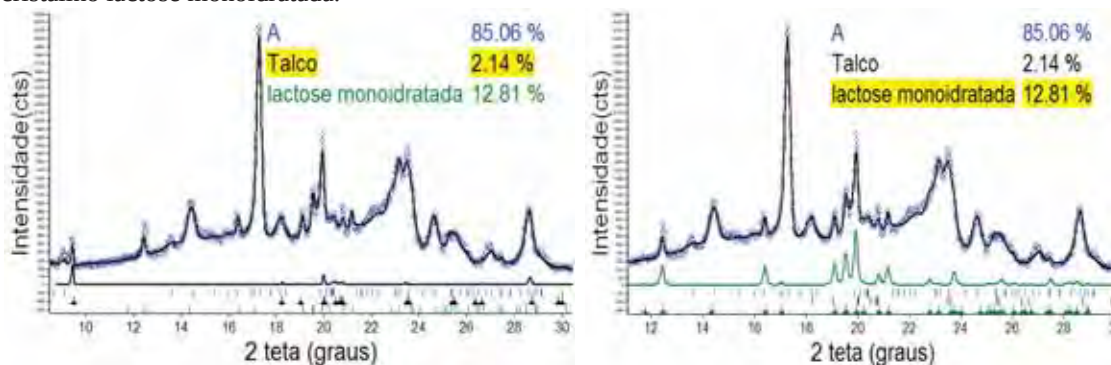
A Figura 85 mostra o gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-01-a2 com os picos da forma A e dos excipientes cristalinos talco e lactose monoidratada – cujos ajustes podem ser vistos na Figura 86-a e b. Esta amostra tem mesmo lote da amostra anterior mas com data de fabricação mais recente. Enquanto na amostra anterior o talco não apresentou picos de difração, nesta ele apresenta seu pico característico em torno de 12,4° (2 θ). Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: R_{wp} = 6,75%, χ^2 = 1,56, R_{Bragg} (mebendazol A) = 0,95%, R_{Bragg} (talco) = 3,80%, R_{Bragg} (lactose monoidratada) = 3,67%.

Figura 85. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-01-a2 de mebendazol.



Fonte: elaboração do autor.

Figura 86. Regiões ampliadas do gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-01-a2. (a) Entre 9,5 e 30° destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino talco. (b) Entre 13,5 e 30° destacando o ajuste dos picos do excipiente cristalino lactose monoidratada.

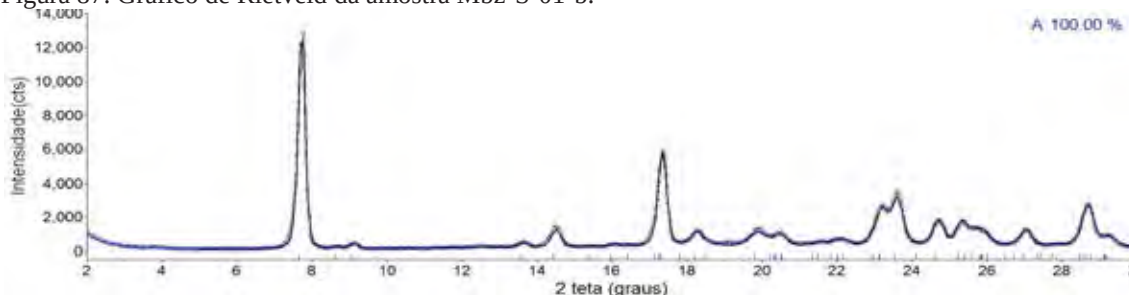


Fonte: elaboração do autor.

5.4.17 Amostra Mbz-S-01-b

Um novo lote deste medicamento foi analisado, amostra Mbz-S-01-b, e seu gráfico de Rietveld está apresentado na Figura 87. O gráfico mostra apenas os picos da forma A do mebendazol. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 11,47\%$, $\chi^2 = 2,75$ e $R_{Bragg}(\text{mebendazol A}) = 4,58\%$.

Figura 87. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-01-b.

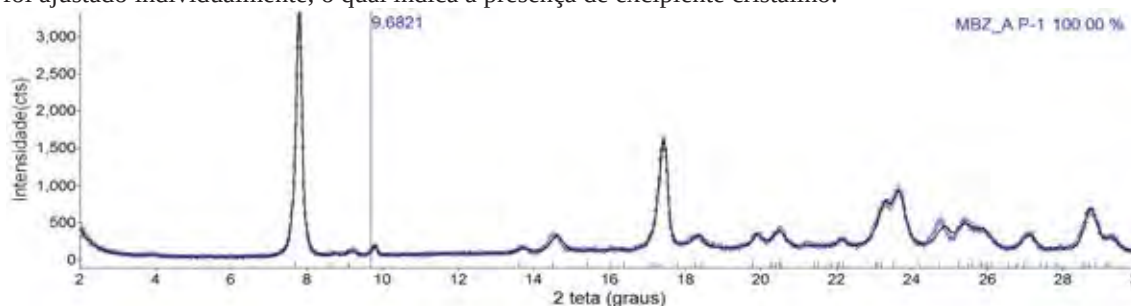


Fonte: elaboração do autor.

5.4.18 Amostra Mbz-S-02

A Figura 88 mostra o gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-02 com os picos da forma A e um pico não identificado em torno de 10° (2θ) e que foi ajustado individualmente. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 9,87\%$, $\chi^2 = 1,44$ e $R_{Bragg}(\text{mebendazol A}) = 0,90\%$.

Figura 88. Gráfico de Rietveld da amostra Mbz-S-02 de mebendazol. A linha vertical corresponde a um pico que foi ajustado individualmente, o qual indica a presença de excipiente cristalino.



Fonte: elaboração do autor.

Conclusão dos comprimidos de mebendazol: os dois comprimidos de 500mg (R-01 e G-03) apresentaram o polimorfo C e uma pequena porção do polimorfo A. O comprimido G-02-a (100mg) apresentou majoritariamente o polimorfo B e os polimorfos A e C em uma pequena quantidade, enquanto os outros lotes (mais recentes) deste medicamento apresentaram somente o polimorfo C. Todos os outros comprimidos apresentaram somente o polimorfo A.

Com base em Evans apud Ferreira (2010) [36], a forma A não é adequada e inviabiliza a ação terapêutica do comprimido. Assim, os comprimidos Mbz-R-02, Mbz-G-01, Mbz-G-04, Mbz-G-05, Mbz-S-01 e Mbz-S-02 podem não ser eficientes.

5.5 Norfloxacino

Os medicamentos do norfloxacino adquiridos estão organizados na Tabela 18 e os excipientes relativos a estes comprimidos estão organizados na Tabela 19.

Tabela 18. Medicamentos de norfloxacinó adquiridos com seus respectivos códigos, apresentação e Laboratório que o produz.

Fabricante	Apresentação (mg)	Lote-Fabricação(data*)	Código
FNFX1	400	KB003-02/09	Nfx-R-a
FNFX1	400	K1059-09/09	Nfx-R-b
FNFX2	400	271332-02/09	Nfx-G-01
FNFX3	400	1000034-12/09	Nfx-G-02-a
FNFX3	400	1001673-02/10	Nfx-G-02-b
FNFX4	400	09120845-12/09	Nfx-G-03-a
FNFX4	400	10101109-09/10	Nfx-G-03-b
FNFX4	400	10101110-09/10	Nfx-G-03-c
FNFX5	400	291694-05/10	Nfx-G-04
FNFX6	400	110739-07/10	Nfx-G-05
FNFX5	400	290964-05/10	Nfx-S-01-a
FNFX5	400	318513-08/10	Nfx-S-01-b
FNFX7	400	AL5140-08/09	Nfx-S-02-a
FNFX7	400	AL2449-08/09	Nfx-S-02-b
FNFX8	400	151195-12/09	Nfx-S-03
FNFX9	400	1699-06/09	Nfx-S-04
FNFX1	400	KE007-05/09	Nfx-S-05

* a data de fabricação foi especificada como mês/ano (00/00).

Para um mesmo medicamento seus lotes foram diferenciados com :a,b e c.

Fonte: elaboração do autor.

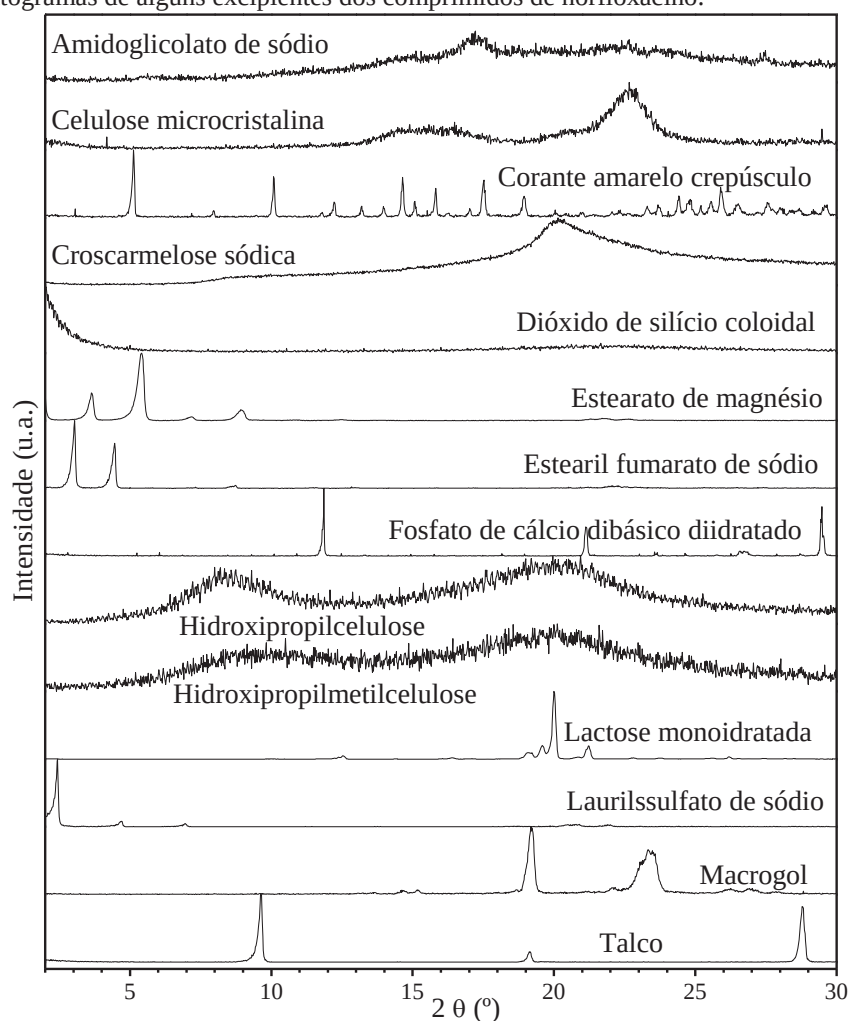
Tabela 19. Relação dos excipientes presentes nos comprimidos de norfloxacino.

	FNFX1- Nfx-R	FNFX2- Nfx-G-01	FNFX3- Nfx-G-02	FNFX4- Nfx-G-03	FNFX5- Nfx-G-04	FNFX6-Nfx- G-05	FNFX5- Nfx-S-01	FNFX7-Nfx- S-02	FNFX8 – Nfx-S-03	FNFX9 – Nfx-S-4	FNFX1 – Nfx-S-05
Ácido esteárico											
Água deionizada											
Água purificada											
Alcool isopropílico											
Alcool etílico											
Alcool polivinílico											
Amidoglicolato de sódio											
Celulose microcristalina											
Cera de carnaúba											
Copolímero de ácido metacrílico											
Corante laca amarelo crepúsculo											
Croscarmelose sódica											
Dióxido de silício											
Dióxido de silício coloidal											
Dióxido de titânio											
Estearato de magnésio											
Estearil fumarato de sódio											
Fosfato de cálcio dibásico											
Hidroxipropilcelulose											
Hidroxipropilmetilcelulose											
Hipromelose											
Hipromelose+macrogol											
Lactose monohidratada											
Laurilssulfato de sódio											
Macrogol											
Polímero para revestimento											
Polissorbato 80											
Talco											

Fonte: elaboração do autor.

Os difratogramas referentes a alguns excipientes dos comprimidos de norfloxacino foram obtidos e são mostrados na Figura 89.

Figura 89. Difratomogramas de alguns excipientes dos comprimidos de norfloxacino.



Fonte: elaboração do autor.

As medidas de difração de raios X dos comprimidos estão apresentados na Figura 90, onde são comparadas com difratogramas simulados dos polimorfos A, B, C e com a forma sesquiidratada I.

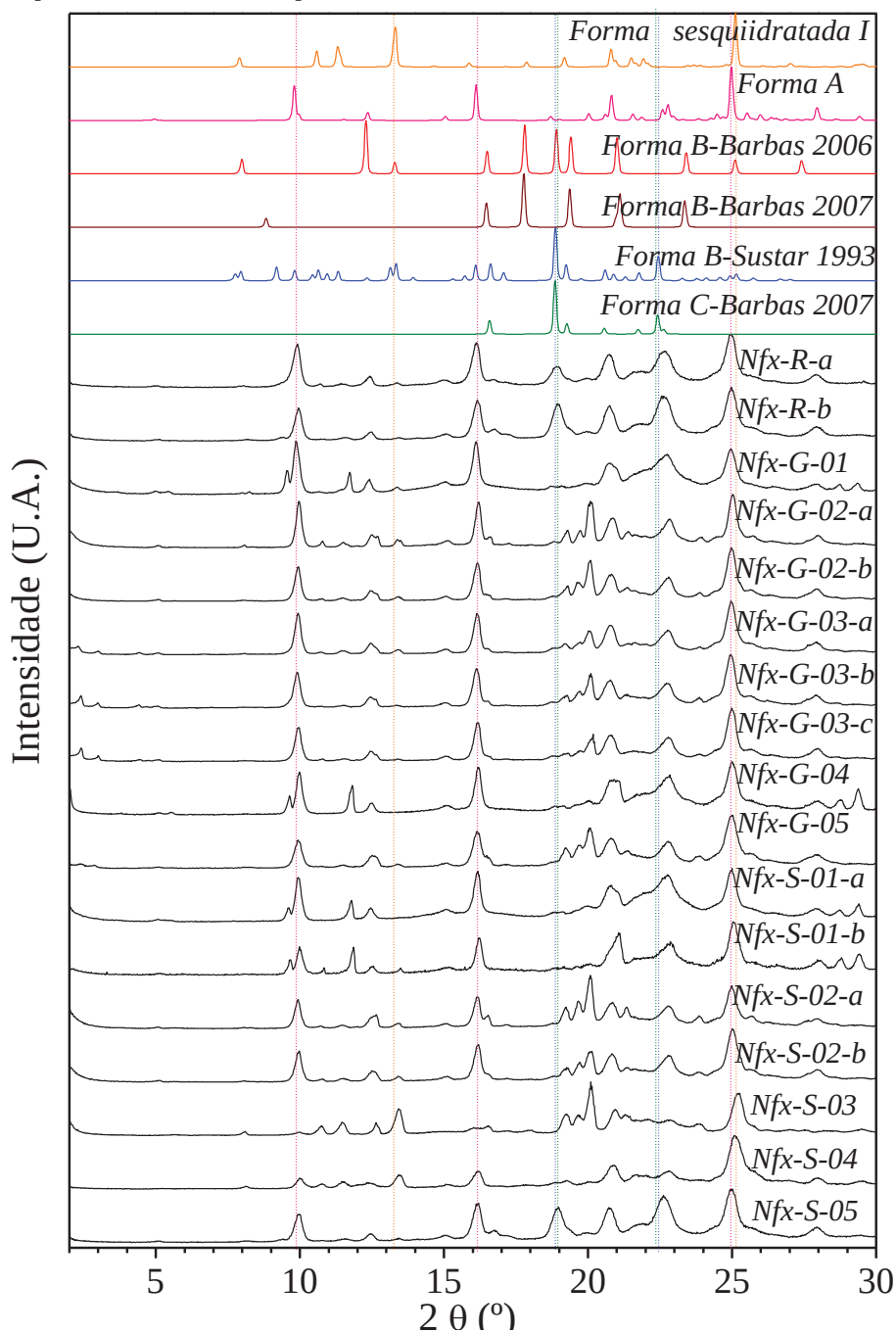
As formas A e sesquiidratada I do norfloxacino foram simuladas com base nas estruturas descritas por Basavoju (2006) [46] e Ravindra (2009) [66] e as formas B e C simulada com base nas informações de distância interplanar X Intensidades relativas e 2θ X Intensidades relativas encontradas em referências bibliográficas Barbas (2006) [48], Barbas (2007) [43] e Sustar (1993) [47].

Na Figura 90, pode ser observado que a forma A apresenta dois picos intensos em 10 e 16° (2θ) que e que aparecem em todas as medidas obtidas. Na mesma figura, em ~ 21 e 25° (2θ) as formas sesquiidratada I e A apresentam picos sobrepostos que aparecem em todas as medidas. Em ~13,5° (2θ) a forma sesquiidratada I apresenta um pico que aparece em baixa intensidade nas medidas Nfx-R-a a Nfx-G-03-b e Nfx-S-05. Este mesmo pico aparece com

intensidade relativamente maior nas medidas Nfx-S-03 e Nfx-S-04. As formas B e C apresentam picos sobrepostos e intensos em $\sim 19^\circ$ (2θ) e que aparentemente poderiam estar nas medidas do medicamento de referência e no similar Nfx-S-05, além de picos abaixo de 10° (2θ) que não aparecem em nenhuma de todas as medidas. Pela comparação visual, é possível dizer que a forma A está presente nos comprimidos, embora a presença das formas B, C e sesquiidratada I só pode ser confirmada com o refinamento pelo MR.

Com base nos dados publicados para as formas B e C podem ser feitas algumas considerações: (1) os picos descritos por Barbas [43] para a forma C coincidem alguns picos descritos por Sustar [47] para a forma B. (2) Barbas [43, 48] descreveu os picos da forma B em 2006 e em 2007, as quais possuem alguns picos coincidentes assim como alguns diferentes. Portanto, ainda não há na literatura uma descrição única para a forma B, e os poucos picos descritos para forma C, citada por somente um autor [43], parecem pertencer a uma das formas B. A determinação da estrutura cristalina dessas formas devem ser determinadas para que a avaliação seja realizada de forma inequívoca.

Figura 90. Difractogramas obtidos experimentalmente para os comprimidos de norfloxacinó comparados com os difractogramas simulados das formas A, B, C e sesquidratada I do norfloxacinó. As linhas coloridas verticais destacam alguns picos característicos dos polimorfos.



Fonte: elaboração do autor.

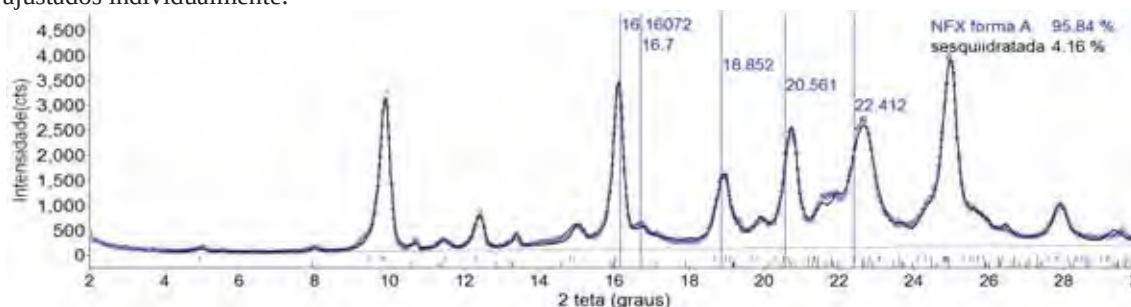
Os resultados mostrados a seguir confirmam a forma A em todos os comprimidos e a forma sesquidratada I apenas em alguns deles.

A seguir os refinamentos para o caso dos comprimidos, onde todos apresentaram o polimorfo A e alguns apresentaram também a forma sesquidratada I.

5.5.1 Amostra Nfx-R-a

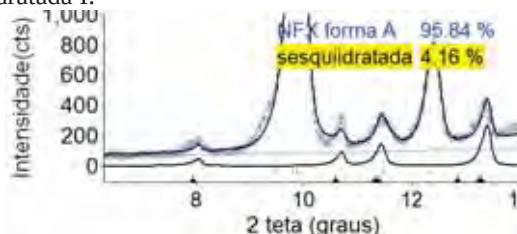
A Figura 91 mostra o refinamento da amostra Nfx-R-a com os picos da forma A e da forma sesquidratada I. O refinamento foi iniciado em 4° (2θ). Para o ajuste da região em $\sim 16^\circ$ (2θ) foi inserido um pico com tamanho de cristalito da ordem de 3 nm. Alguns picos – em $\sim 16,5$, 19, 22 e 23° (2θ) – foram ajustados individualmente. A Figura 92 mostra A proporção em massa foi de 95,84(0,06)% para a forma A e 4,16(0,06)% para a forma sesquidratada I. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 10,35\%$, $\chi^2 = 3,35$, R_{Bragg} (forma A) = 4,71% e R_{Bragg} (sesquidratada I) = 3,48%.

Figura 91. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-R-a de norfloxacin. As linhas verticais indicam picos que foram ajustados individualmente.



Fonte: elaboração do autor.

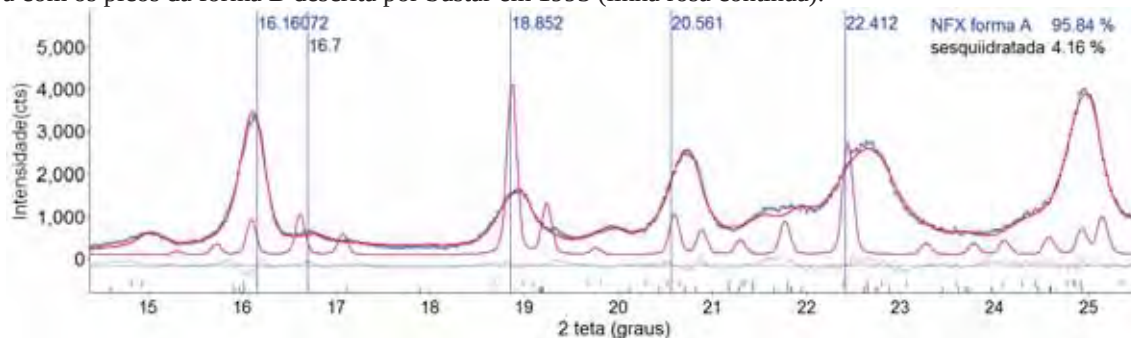
Figura 92. Ampliação de 7 a 14° do gráfico de Rietveld da amostra Nfx-R-a mostrando o ajuste de picos característicos da forma sesquidratada I.



Fonte: elaboração do autor.

Comparando os perfis de difração de raios x das formas B e C com este refinamento notou-se que os picos que foram ajustados individualmente coincidem com picos da forma B descrita por Sustar (Figura 93).

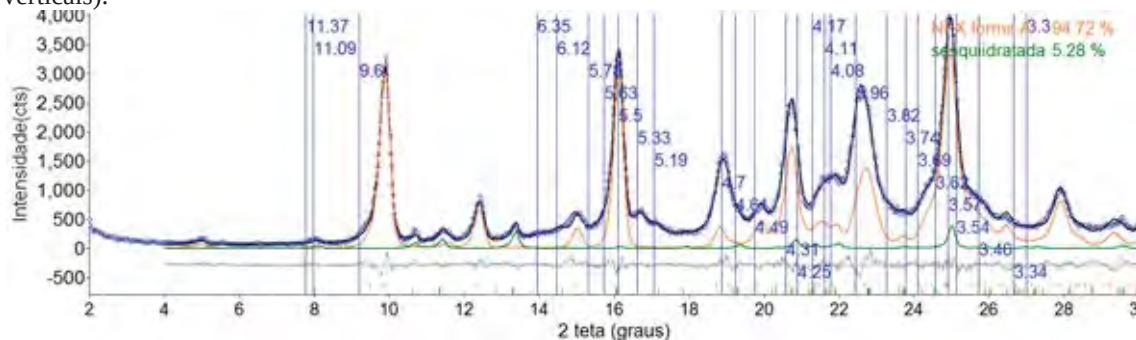
Figura 93. Comparação dos picos ajustados individualmente (linhas verticais) no refinamento da amostra Nfx-R-a com os picos da forma B descrita por Sustar em 1993 (linha rosa contínua).



Fonte: elaboração do autor.

Os picos da forma B descritos por Sustar em 1993 foram inseridos no refinamento da amostra Nfx-R-a, no qual foram refinados parâmetros relacionados ao alargamento isotrópico e a intensidade. Este ajuste pode ser visto na Figura 94.

Figura 94. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-R-a com os picos da forma A do norfloxacinó (linha laranja), os picos da forma sesquidratada I (linha verde) e os picos da forma B descrita por Sustar em 1993 (linhas verticais).

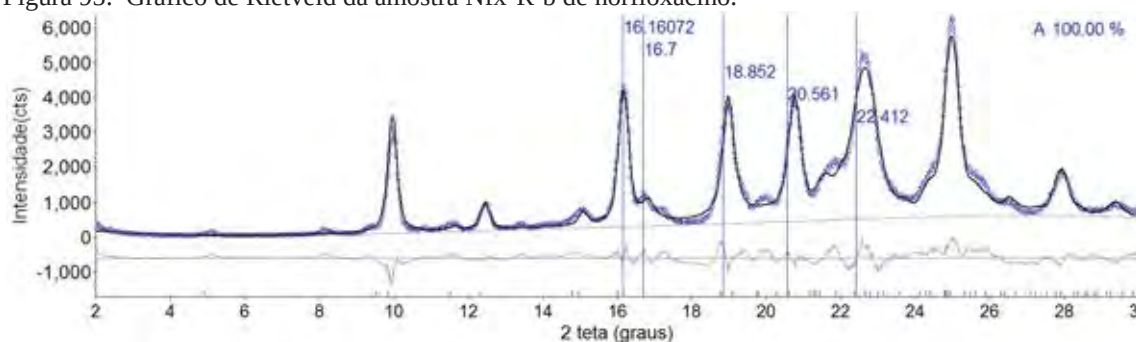


Fonte: elaboração do autor.

5.5.2 Amostra Nfx-R-b

Foi adquirido um novo lote do medicamento de referência, cujo gráfico de Rietveld pode ser visto na Figura 95, onde o comprimido apresentou os picos da forma A do norfloxacinó. O refinamento foi iniciado em 4° (2θ). Alguns picos – em $\sim 8, 9, 16,5, 17, 19, 20, 21, 22$ e $22,5^\circ$ (2θ) – foram ajustados individualmente. Os valores obtidos para os índices de qualidade foram: $R_{wp} = 12,06\%$, $\chi^2 = 3,88$, $R_{Bragg}(\text{forma A}) = 5,63\%$.

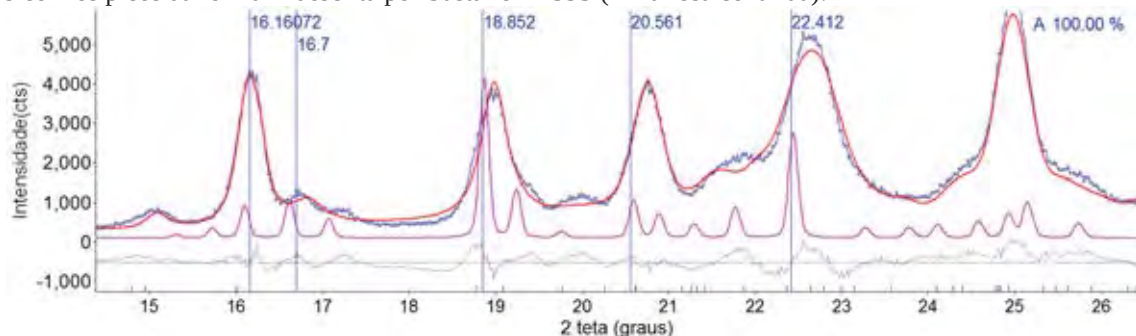
Figura 95. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-R-b de norfloxacino.



Fonte: elaboração do autor.

Assim como no comprimido anterior, a comparação dos perfis de difração de raios x das formas B e C com este refinamento mostrou que os picos que foram ajustados individualmente coincidem com picos da forma B descrita por Sustar (Figura 96).

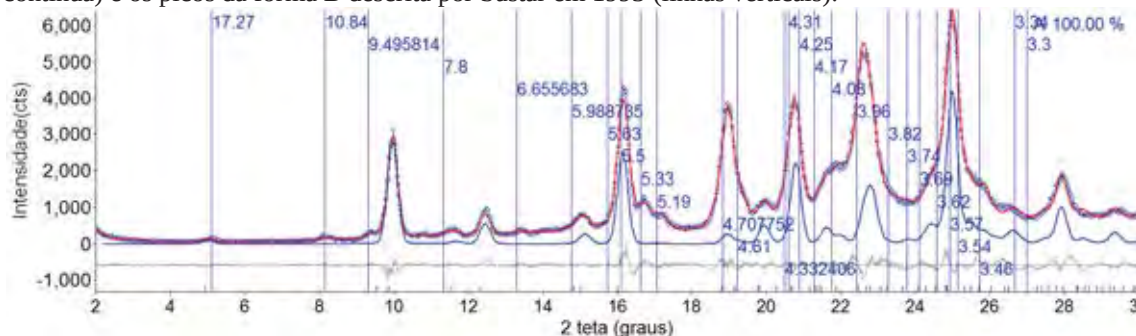
Figura 96. Comparação dos picos ajustados individualmente (linhas verticais) no refinamento da amostra Nfx-R-b com os picos da forma B descrita por Sustar em 1993 (linha rosa contínua).



Fonte: elaboração do autor.

Os picos da forma B descritos por Sustar também foram inseridos neste refinamento onde foi possível refinar parâmetros relacionados ao alargamento isotrópico e intensidade. Na Figura 97 pode ser visto o ajuste do perfil com os picos da forma

Figura 97. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-R-b com os picos da forma A do norfloxacino (linha azul contínua) e os picos da forma B descrita por Sustar em 1993 (linhas verticais).



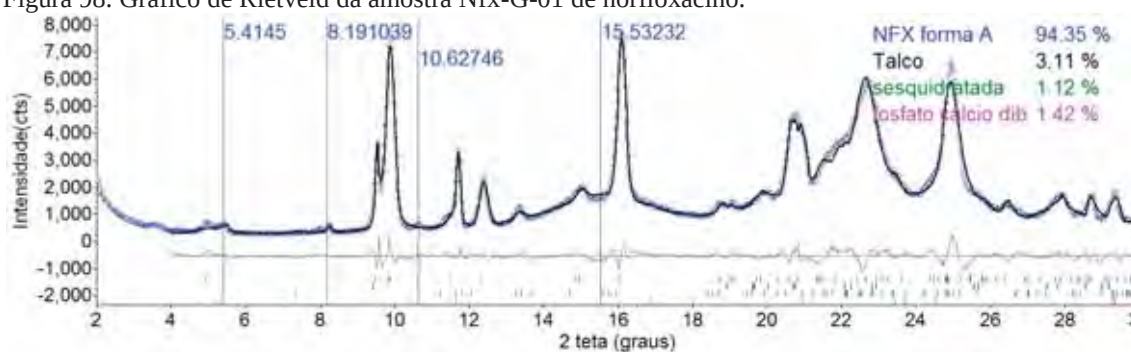
Fonte: elaboração do autor.

5.5.3 Amostra Nfx-G-01

A Figura 98 apresenta o gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-01. O comprimido apresentou os polimorfos A e sesquidratada I, além do excipiente cristalino talco e fosfato de cálcio dibásico diidratado. O refinamento foi iniciado em 4° (2θ). Nesta área a baixo ângulo,

mantida fora do refinamento, pode ser observado um pico largo de baixa intensidade em $2\theta \sim 3,6^\circ$ que pode ter sido causado por algum excipiente do comprimido. Os picos -em $\sim 5,4$; $8,19$ e $10,63^\circ$ (2θ)- foram inseridos para o ajuste do perfil, podendo ser atribuídos excipientes cristalinos presentes no comprimido. A banda na região entre 12 e 19° (2θ) foi ajustada com a adição de um pico com tamanho de cristalito da ordem de $2,3$ nm. A porcentagem em massa foi de $98,82(0,09)\%$ de forma A e $1,16(0,07)\%$ de forma sesquiidratada I. Os valores obtidos no refinamento foram $R_{wp} = 7,47\%$, $\chi^2 = 3,15$, $R_{Bragg}(\text{norfloxacino A}) = 0,94\%$, $R_{Bragg}(\text{sesquiidratada I}) = 3,08\%$, $R_{Bragg}(\text{talco}) = 2,88\%$ e $R_{Bragg}(\text{fosfato de cálcio dibásico diidratado}) = 1,84\%$.

Figura 98. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-01 de norfloxacino.

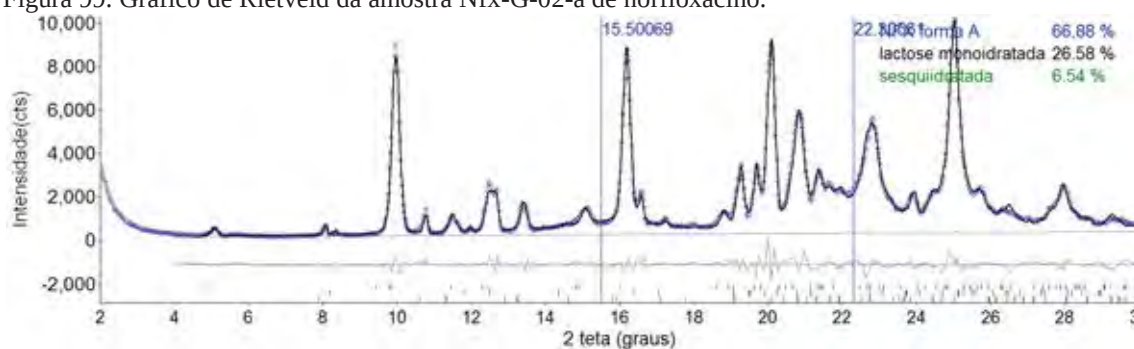


Fonte: elaboração do autor.

5.5.4 Amostra Nfx-G-02-a

A Figura 99 apresenta o gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-02-a. O refinamento para este comprimido também foi iniciado em 4° (2θ). O comprimido apresentou os polimorfos A e sesquiidratado I, além do excipiente cristalino lactose monoidratada. Para o ajuste da região de material amorfo foram inseridos dois picos, em $15,50$ e $22,30^\circ$ (2θ), de tamanhos de cristalito da ordem de $2,67$ e $5,60$ nm respectivamente. A proporção em massa encontrada foi de $91,09(0,23)\%$ da forma A e $8,91(0,15)\%$ da forma sesquiidratada I. Os valores obtidos para o refinamento foram $R_{wp} = 8,40\%$, $\chi^2 = 3,39$, $R_{Bragg}(\text{Forma A}) = 1,63\%$, $R_{Bragg}(\text{sesq-H}) = 2,74\%$ e $R_{Bragg}(\text{lactose monoidratada}) = 2,92\%$.

Figura 99. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-02-a de norfloxacin.

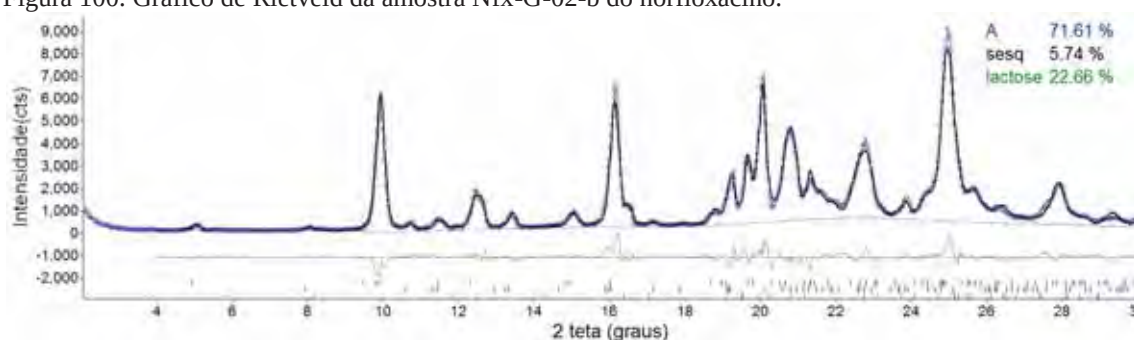


Fonte: elaboração do autor.

5.5.5 Amostra Nfx-G-02-b

Um novo lote deste medicamento foi adquirido e seu refinamento pode ser visto na Figura 100. O comprimido também apresentou as formas A e sesquidratada I além dos picos do excipiente cristalino lactose monoidratada. O refinamento foi iniciado em 4° (2θ). Assim como no comprimido anterior, todos os picos foram identificados, e houve a presença de material amorfo, que neste caso foi possível ser ajustado junto com a radiação de fundo sem a necessidade da inclusão de picos. A proporção em massa entre os polimorfos do princípio ativo encontrada foi de 92,57% para a forma A e de 7,42% para a forma sesquidratada I. Os valores obtidos para o refinamento foram $R_{wp} = 10,18\%$, $\chi^2 = 3,50$, $R_{Bragg}(\text{Forma A}) = 4,99\%$, e $R_{Bragg}(\text{sesq-H}) = 4,91\%$ e $R_{Bragg}(\text{lactose monoidratada}) = 3,53$.

Figura 100. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-02-b do norfloxacin.



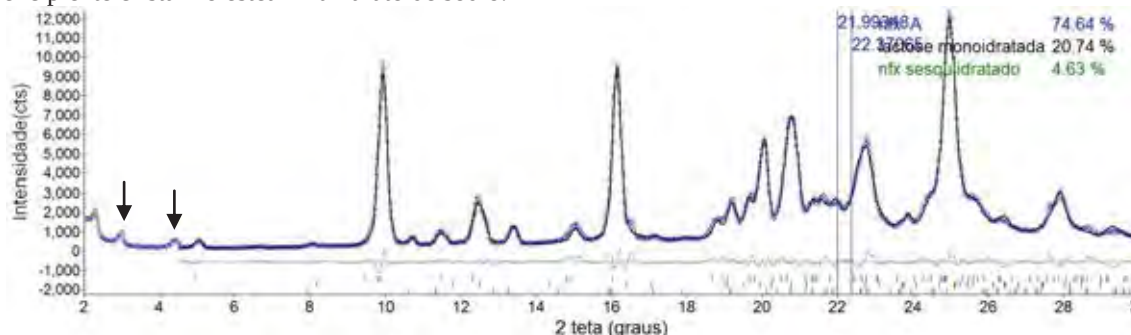
Fonte: elaboração do autor.

5.5.6 Amostra Nfx-G-03-a

A Figura 101 apresenta o gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-03. Na região abaixo de 5° (2θ) há três picos de baixa intensidade, dois deles (indicados) são causados pelo excipiente cristalino estearil fumarato de sódio. O outro pico pode se atribuído a algum excipiente cristalino da amostra. O refinamento foi iniciado em 5° . Em torno de 22° (2θ) foram inseridos dois picos para o ajuste do perfil. O comprimido apresentou os polimorfos A e sesquidratado I, além do excipiente cristalino lactose monoidratada. A proporção em massa

encontrada foi de 94,46(0,30)% da forma A e 5,54(0,12)% da forma sesquiidratada I. Os valores obtidos nos refinamentos foram $R_{wp} = 9,01\%$, $\chi^2 = 3,52$, $R_{Bragg} = 2,78\%$ norfloxacino A, R_{Bragg} (sesquiidratada I) = 4,46% e R_{Bragg} (lactose monoidratada) = 2,66%.

Figura 101. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-03-a de norfloxacino. As duas setas indicam os picos do excipiente cristalino estearil fumarato de sódio.

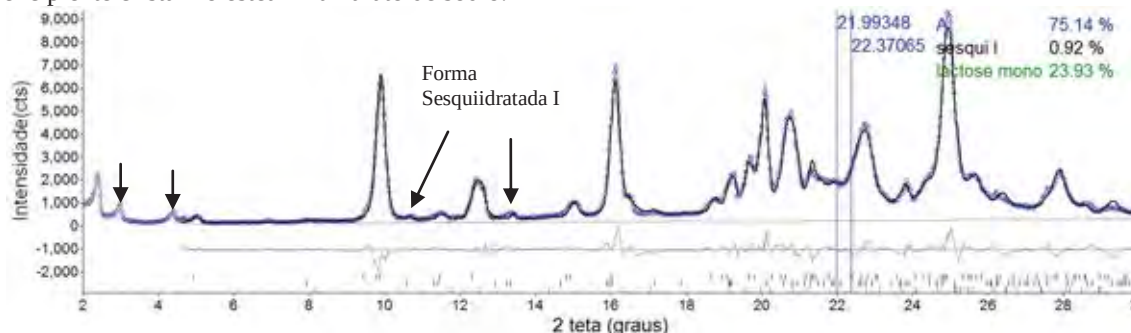


Fonte: elaboração do autor.

5.5.7 Amostra Nfx-G-03-b

Um novo lote deste medicamento foi analisado e seu gráfico de Rietveld (Figura 102) é semelhante ao do lote anterior, no qual há os polimorfos A e esquiidratado I do norfloxacino e também os picos dos excipientes lactose monoidratada e esteraril fumarato de sódio. As duas formas polimórficas do princípio ativo foram encontradas com porcentagem em massa de 98,79(0,47)% de forma A e 1,21(0,09)% da forma sesquiidratada I. Apesar da pouca proporção da forma sesquiidratada I, dois de seus picos característicos aparecem em uma região onde não há sobreposição de picos, o que suporta afirmar que esta fase está presente no comprimido. Os valores obtidos nos refinamentos foram $R_{wp} = 9,81\%$, $\chi^2 = 3,63$, $R_{Bragg} = 4,24\%$ norfloxacino A, R_{Bragg} (sesquiidratada I) = 6,26% e R_{Bragg} (lactose monoidratada) = 3,73%.

Figura 102. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-03-b de norfloxacino. As duas setas indicam os picos do excipiente cristalino estearil fumarato de sódio.

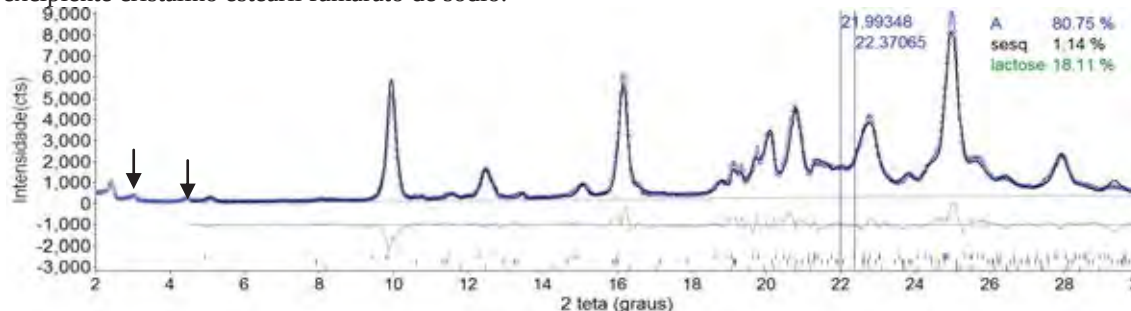


Fonte: elaboração do autor.

5.5.8 Amostra Nfx-G-03-c

Também foi analisado um terceiro lote deste medicamento, amostra Nfx-G-03-c, cujo refinamento está apresentado na Figura 103. Este lote também apresentou os dois picos (indicados pela seta) do excipiente esearil fumarato de sódio. A região em torno de 22° foi ajustada com a inclusão de picos da ordem de 2nm. Os polimorfos A e sesquidratado I foram quantificados em 98,6 e 1,14 (% em massa) respectivamente. Os valores obtidos nos refinamentos foram $R_{wp} = 10,78\%$, $\chi^2 = 3,57$, R_{Bragg} (norfloxacino A) = 6,24%, R_{Bragg} (sesquidratada I) = 7,60% e R_{Bragg} (lactose monoidratada) = 3,85%.

Figura 103. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-03-c de norfloxacino. As duas setas indicam os picos do excipiente cristalino estearil fumarato de sódio.



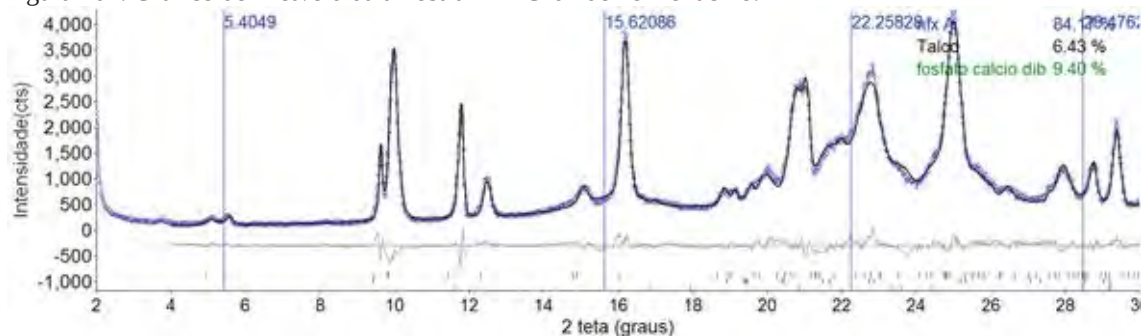
Fonte: elaboração do autor.

5.5.9 Amostra Nfx-G-04

A Figura 104 apresenta o gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-04. Este refinamento foi iniciado em 4° (2θ). Nesta região excluída, pode ser observado um pico de baixa intensidade semelhante ao que aparece no comprimido Nfx-G-01, que pode ter sido causado por um excipiente em comum. O comprimido apresentou a forma A e os excipientes cristalinos talco e fosfato de cálcio dibásico diidratado. Foram inseridos dois picos para ajuste de perfil, em 5,40 e 28,46° (2θ). A região de material amorfo, em 15,58 e 29,16° (2θ), foi ajustada com adição de dois picos com tamanho de cristalito da ordem de 3,60 e 2,85nm

respectivamente. Os valores obtidos no refinamento foram $R_{wp} = 8,10\%$, $\chi^2 = 2,34$, $R_{Bragg}(\text{norfloxacino A}) = 3,40\%$, $R_{Bragg}(\text{talco}) = 3,19\%$ e $R_{Bragg}(\text{fosfato de cálcio dibásico diidratado}) = 3,99\%$.

Figura 104. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-04 de norfloxacino.

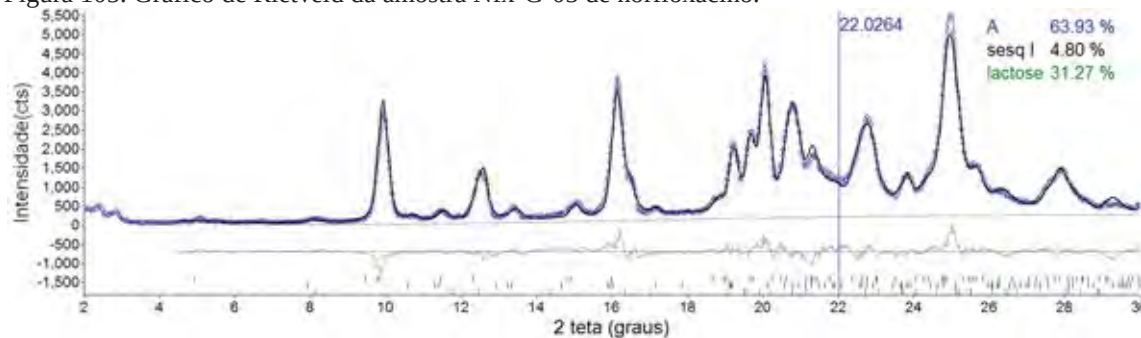


Fonte: elaboração do autor.

5.5.10 Amostra Nfx-G-05

O refinamento da amostra Nfx-G-05 pode ser visto na Figura 105. Nela pode ser visto o ajuste das formas A e sesquiidratada I do norfloxacino, além dos picos do excipiente cristalino lactose monoidratada. O refinamento foi iniciado em 4° (2θ) e em torno de 22° (2θ) foi inserido um pico da ordem de 2nm para o ajuste da região de material amorfo. As duas formas polimórficas do princípio ativo foram quantificadas com porcentagens em massa de 93,02% de forma A e 6,98% de forma sesquiidratada I. Os valores obtidos no refinamento foram $R_{wp} = 9,02\%$, $\chi^2 = 2,51$, $R_{Bragg}(\text{norfloxacino A}) = 4,54\%$, $R_{Bragg}(\text{lactose monoidratada}) = 3,90\%$ e $R_{Bragg}(\text{sesquiidratada I}) = 3,23\%$.

Figura 105. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-G-05 de norfloxacino.



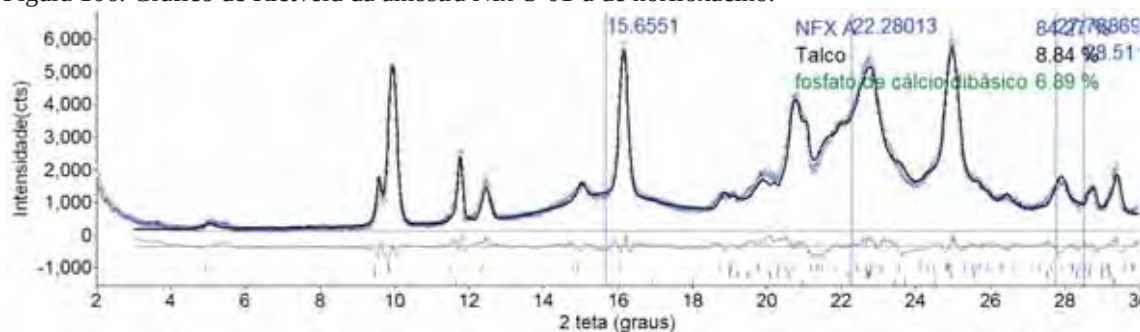
Fonte: elaboração do autor.

5.5.11 Amostra Nfx-S-01-a

A Figura 106 apresenta o gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-01-a, que apresentou o polimorfo A e os excipientes cristalinos talco e fosfato de cálcio dibásico diidratado. Foram inseridos dois picos em, $27,76^\circ$ e $28,51^\circ$ (2θ) para o ajuste do perfil e que foram atribuídos a

excipientes cristalinos da amostra. Duas regiões de material amorfo, em 15,58 e 22,18°, foram ajustadas com a adição de picos de cristalitos da ordem de 2,56 e 2,45nm respectivamente. Os valores obtidos para nos refinamentos foram $R_{wp} = 8,84\%$, $\chi^2 = 3,29$, $R_{Bragg}(\text{norfloxacino A}) = 3,27\%$ e $R_{Bragg}(\text{talco}) = 6,01\%$ e $R_{Bragg}(\text{fosfato de cálcio dibásico diidratado}) = 2,67\%$.

Figura 106. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-01-a de norfloxacino.

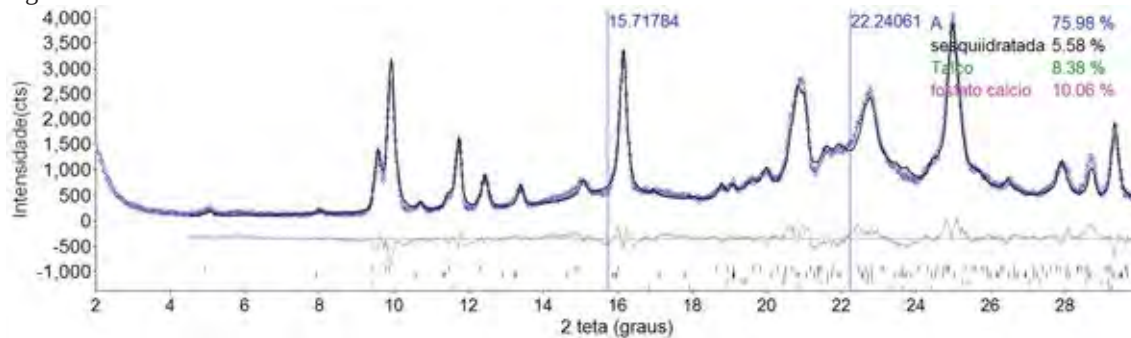


Fonte: elaboração do autor.

5.5.12 Amostra Nfx-S-01-b

Um novo lote do medicamento Nfx-S-01 foi analisado e o seu refinamento (Figura 107) mostra as formas A e sesquidratada I, além dos picos dos excipientes cristalinos talco e fosfato de cálcio dibásico diidratado. Enquanto no primeiro lote deste medicamento a forma sesquidratada I não aparece, neste ela aparece com porcentagem em massa de 7,22% em relação à forma A. Foram inseridos picos nas regiões de 16 e de 22° (2θ), para ajuste de material amorfo, com tamanho de cristalino da ordem de 2 e 3nm respectivamente. Os valores obtidos para nos refinamentos foram $R_{wp} = 9,81\%$, $\chi^2 = 2,69$, $R_{Bragg}(\text{norfloxacino A}) = 4,54\%$ e $R_{Bragg}(\text{talco}) = 6,73\%$, $R_{Bragg}(\text{sesquidratado I}) = 4,56\%$ e $R_{Bragg}(\text{fosfato de cálcio dibásico diidratado}) = 6,29\%$.

Figura 107. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-01-b de norfloxacino.



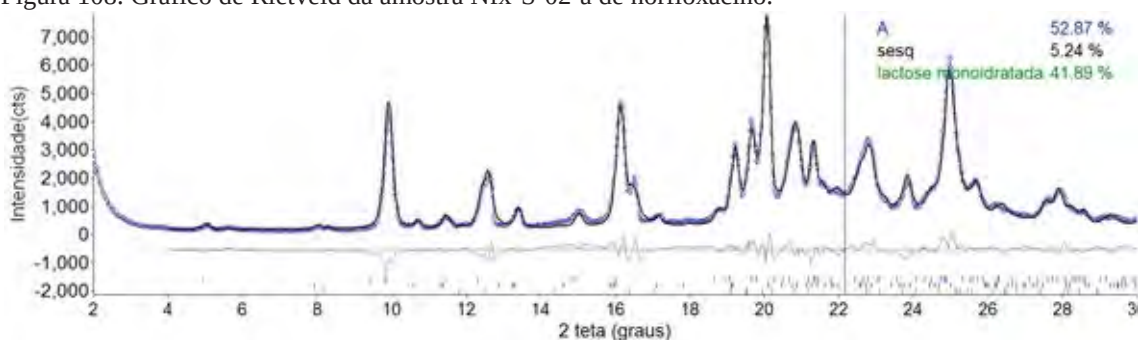
Fonte: elaboração do autor.

5.5.13 Amostra Nfx-S-02-a

A Figura 108 apresenta o gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-02-a com os picos das formas A e sesquidratada I do norfloxacino além dos picos do excipiente cristalino lactose

monoidratada. A região de material amorfo em torno de 22° (2θ) foi ajustada com a inclusão de um pico da ordem de 2nm. As duas formas polimórficas do princípio ativo foram quantificadas com porcentagem em massa 90,9% de forma A e 9,1% de forma sesquidratada I. Os valores obtidos nos refinamentos foram $R_{wp} = 13,37\%$, $\chi^2 = 4,03$, R_{Bragg} (norfloxacino A) = 6,06%, R_{Bragg} (sesquidratada I) = 6,55% e R_{Bragg} (lactose monoidratada) = 4,83%.

Figura 108. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-02-a de norfloxacino.

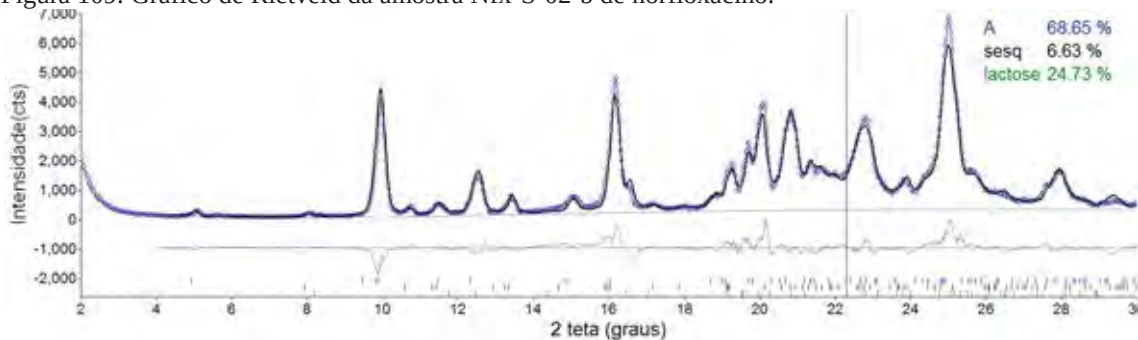


Fonte: elaboração do autor.

5.5.14 Amostra Nfx-S-02-b

Foi adquirido um novo lote do medicamento Nfx-S-02, amostra Nfx-S-02-b, cujo gráfico de Rietveld está apresentado na Figura 109. O refinamento mostra que o comprimido apresenta os picos das formas A e sesquidratada I do norfloxacino além dos picos do excipiente cristalino lactose monoidratada. As duas formas polimórficas do princípio ativo foram quantificadas com porcentagem em massa de 90,1% de forma A e 9,9% de forma sesquidratada I. A região de material amorfo em torno de 22° (2θ) foi ajustada com a inclusão de um pico da ordem de 2nm. Os valores obtidos nos refinamentos foram $R_{wp} = 13,85\%$, $\chi^2 = 3,77$, R_{Bragg} = 6,80% norfloxacino A, R_{Bragg} (sesquidratada I) = 4,78% e R_{Bragg} (lactose monoidratada) = 5,66%.

Figura 109. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-02-b de norfloxacino.

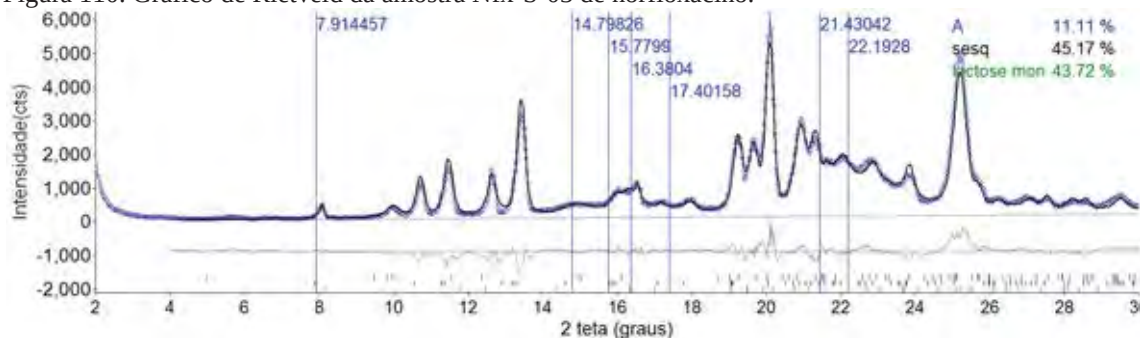


Fonte: elaboração do autor.

5.5.15 Amostra Nfx-S-03

A Figura 110 apresenta o gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-03 com os picos das formas A e sesquidratada I do norfloxacino além do excipiente cristalino lactose monoidratada. Duas regiões de material amorfo forma ajustadas com a inclusão de picos da ordem de 4 e 9 nm em, respectivamente, 14,8 e 22° (2 θ). Os picos em 7,9; 15,8; 16,4; 17 e 21° (2 θ) foram ajustados individualmente e indicam presença de excipientes cristalinos que não foram identificados. As duas formas polimórficas do princípio ativo foram quantificadas com porcentagem em massa de 19,7% de forma A e 80,3% de forma sesquidratada I. Os valores obtidos nos refinamentos foram $R_{wp} = 11,06\%$, $\chi^2 = 3,18$, $R_{Bragg} = 8,28\%$ norfloxacino A, R_{Bragg} (sesquidratada I)= 10,60% e R_{Bragg} (lactose monoidratada)= 6,76%.

Figura 110. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-03 de norfloxacino.

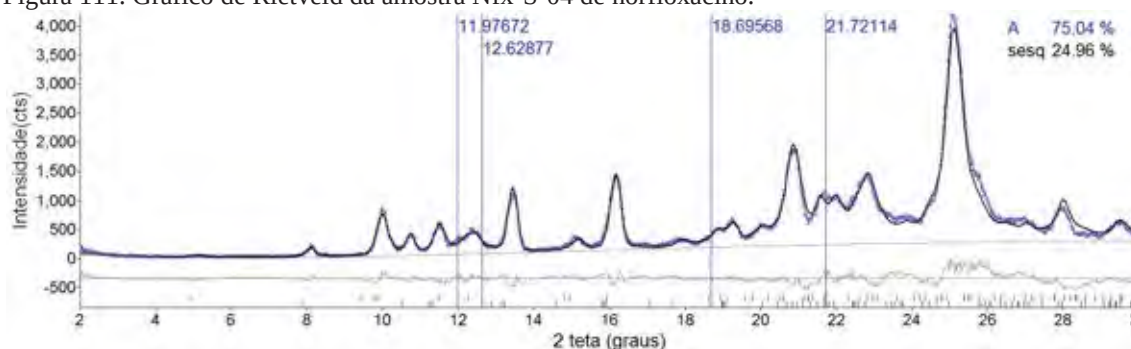


Fonte: elaboração do autor.

5.5.16 Amostra Nfx-S-04

A Figura 111 apresenta o gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-04 com os picos das formas A e sesquiidratada I do norfloxacin. A porcentagem em massa dessas duas formas polimórficas do princípio ativo no comprimido foi de 75,04% de forma A e 24,96% de forma sesquiidratada I. Os picos em 11,9; 12,7; 18,7 e 21,7° (2 θ) foram ajustados individualmente, os quais indicam a presença de excipiente cristalino no comprimido. Os valores obtidos nos refinamentos foram $R_{wp} = 11,47\%$, $\chi^2 = 2,55$, $R_{Bragg} = 4,96\%$ norfloxacin A, R_{Bragg} (sesquiidratada I) = 6,03%.

Figura 111. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-04 de norfloxacin.

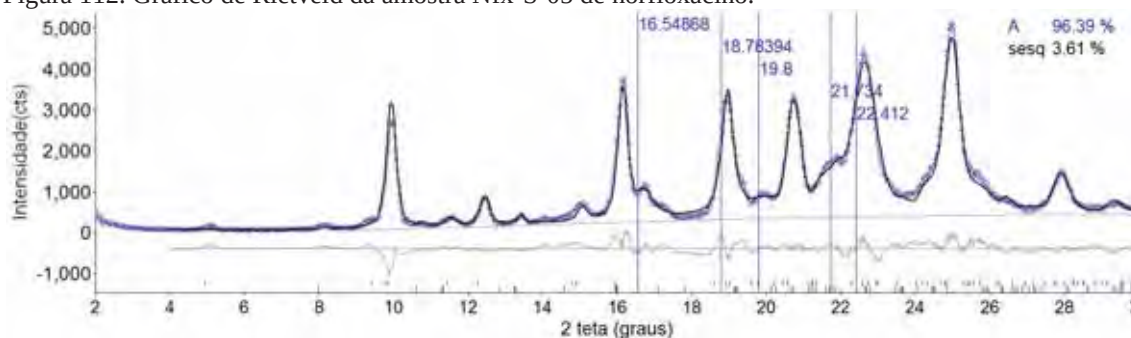


Fonte: elaboração do autor.

5.5.17 Amostra Nfx-S-05

A Figura 112 apresenta o gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-05 de norfloxacin com os picos das formas A e sesquiidratada I. As duas formas polimórficas do princípio ativo foram quantificadas em porcentagem de massa de 96,41% de forma A e 3,59% de forma sesquiidratada I. Cinco picos, em torno de 16,6; 18,7; 19,8; 21,7 e 22,4° (2 θ), foram ajustados individualmente. Estes cinco picos não foram identificados e indicam a presença de excipientes cristalinos no comprimido. Os valores obtidos nos refinamentos foram $R_{wp} = 10,71\%$, $\chi^2 = 2,99$, R_{Bragg} (norfloxacin A) = 5,38%, R_{Bragg} (sesquiidratada I) = 6,00%.

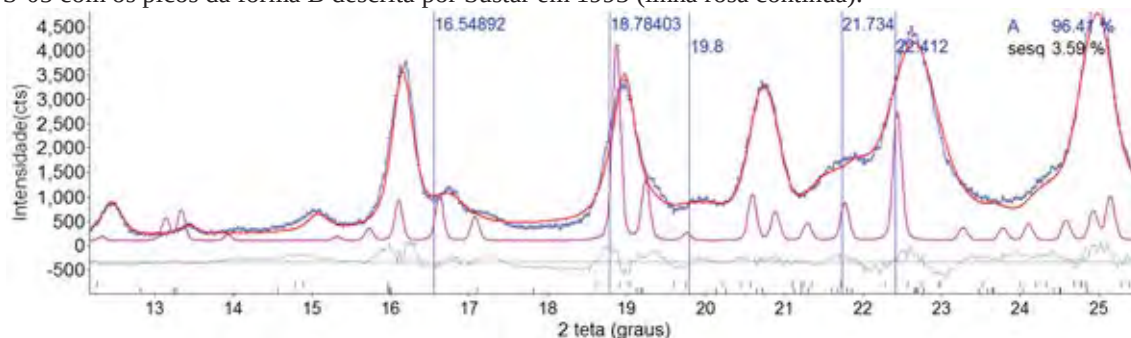
Figura 112. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-05 de norfloxacin.



Fonte: elaboração do autor.

Sobrepondo os perfis de difração de raios x das formas B e C do norfloxacinó com o refinamento deste comprimido verificou-se que os picos ajustados individualmente coincidem com alguns picos da forma B descrita por Sustar (Figura 113).

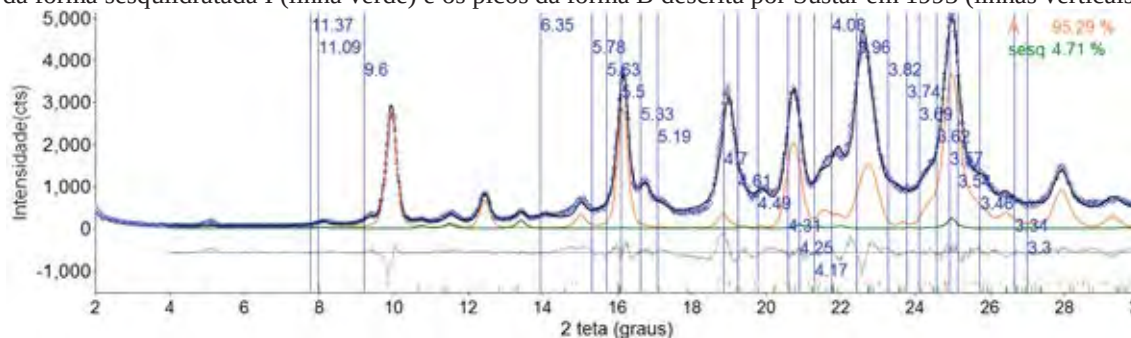
Figura 113. Comparação dos picos ajustados individualmente (linhas verticais) no refinamento da amostra Nfx-S-05 com os picos da forma B descrita por Sustar em 1993 (linha rosa contínua).



Fonte: elaboração do autor.

Os picos da forma B descritos por Sustar foram então inseridos no refinamento, no qual se refinou intensidade e parâmetros relacionados ao alargamento isotrópico. O ajuste é mostrado na Figura 114.

Figura 114. Gráfico de Rietveld da amostra Nfx-S-05 com os picos da forma A do norfloxacinó (linha laranja), da forma sesquidratada I (linha verde) e os picos da forma B descrita por Sustar em 1993 (linhas verticais).



Fonte: elaboração do autor.

Conclusão dos comprimidos de norfloxacinó: A forma A foi encontrada em todos os comprimidos. Somente três comprimidos, um genérico, G-04, e um lote do similar S-01, ambos de mesmo fabricante, e um dos lotes do de referência não apresentaram a forma sesquidratada I. Porém, um comprimido de novo lote o medicamento similar S-01 revela uma mistura das formas A e sesquidratada I. Grandes proporções de forma sesquidratada foram encontradas nos medicamentos similares S-03 e S-04. Os picos da forma B descritos por Sustar [47] foram encontrados no medicamento de referência e no similar S-05.

6 Conclusões

Para o refinamento dos comprimidos, quando a estrutura cristalina é conhecida, adotou-se a seguinte estratégia:

1. Refinar parâmetros relacionados com a instrumentação, como fator de escala, deslocamento da amostra, radiação de fundo, orientação preferencial
2. Parâmetros físicos isotrópicos e anisotrópicos.
3. Parâmetros estruturais: cela unitária e, se possível, deslocamentos atômicos e posições atômicas.

Quando a estrutura cristalina não é conhecida (casos dos excipientes e do mebendazol forma B e norfloxacino forma B), os picos foram identificados por comparação com padrões de difração do material puro e usados para sobreposição aos picos no difratograma observado do comprimido.

Para casos em que os picos não foram identificados, eles foram ajustados individualmente.

Identificar os picos ajustados manualmente por comparação de gráficos da literatura.

Em algumas situações, foi necessário ajustar a radiação de fundo, devido ao material amorfo, através da inclusão de picos com alargamento correspondente a cristalitos de ordem de 2 a 5 nm.

Para o refinamento dos comprimidos de mebendazol, foi adotada a seguinte estratégia: fornecer os parâmetros relacionados ao equipamento (fendas, raio do difratômetro, radiação) refinar deslocamento da amostra, radiação de fundo, cela unitária, anisotropia e orientação preferencial. Para o ajuste dos picos do polimorfo B, foi feita a composição do padrão a partir de dados de distância X Intensidade encontrados na literatura.

Com o método de Rietveld e dados de difração de raios X é possível identificar e quantificar polimorfos em comprimidos comerciais, quando a estrutura cristalina é conhecida.

Os comprimidos de mebendazol e norfloxacino apresentaram alterações significativas na razão de polimorfos do princípio ativo.

A composição do padrão com dados de raios X se mostrou eficiente para a identificação da forma B do mebendazol em comprimidos e de excipientes.

O ajuste da radiação de fundo, em comprimidos de norfloxacino, pode ser completado adequadamente ao adicionar um pico correspondente a um tamanho de cristalito nanométrico.

7 Procedimento Analítico

7.1 Geral

- medidas de DRX até 30° já são suficientes.
- porta-amostra de 20mm de diâmetro.
- fenda de abertura horizontal de 5mm.
- fendas de divergência de 1/4° para que todo o feixe de raios x atinja a amostra a partir de 5°.
- medidas com porta amostra girando com velocidade de rotação tal que dê uma volta no tempo de medida de um passo.

7.2 Específico

7.2.1 Ácido acetilsalicílico

1. Incluir as formas I e II no início do refinamento, tendo em vista a proximidade dos picos mais intensos das duas formas.
2. Identificar, no difratograma, os picos dos excipientes.
3. O primeiro refinamento irá revelar qual a forma cristalina presente.
4. Para dar prosseguimento ao refinamento, incluir as estruturas cristalinas dos excipientes. Se não possuir estrutura cristalina conhecida, deve-se realizar o ajuste dos picos individualmente.
5. No final, se houver dois ou mais pseudo-polimorfos, o resultado da análise quantitativa de fases será representativo apenas da parte cristalina.
6. Se houver necessidade de determinar a % de amorfo, um padrão interno adequado deverá ser utilizado.

7.2.2 Ácido mefenâmico

1. A análise visual irá indicar o polimorfo presente.
2. Estando presentes as formas I e/ou II, suas estruturas cristalinas devem ser incluídas nos refinamentos.

3. Se existir excipientes cristalinos, use sua estrutura cristalina nos refinamentos ou ajuste os picos individualmente.
4. Excipientes amorfos são ajustados pela função de radiação de fundo.

7.2.3 Carbamazepina

1. Análise visual para identificar a(s) forma(s) majoritária(s).
2. Identificar os excipientes, também através da análise visual.
3. Incluir a estrutura cristalina de cada forma identificada de carbamazepina e dos excipientes.
4. Para os excipientes, se a estrutura cristalina não é conhecida, fornecer o padrão de difração decomposto para o ajuste dos picos.
5. Analisar detalhadamente o gráfico de Rietveld para verificar se algum outro polimorfo pode estar presente.
6. Se forem encontrados picos não pertinentes aos compostos considerados nos refinamentos, deve-se verificar se podem pertencer a algum excipiente não listado na bula.
7. A radiação de fundo pode ser ajustada incluindo picos correspondentes à cristalinidade de ordem de 3-5nm.
8. Os resultados da análise quantitativa de fases se refere apenas às partes cristalinas.

7.2.4 Mebendazol

1. Identificação visual do(s) polimorfo(s) e excipientes presentes.
2. Para as formas A e C, incluir a estrutura cristalina. Para a forma B incluir o padrão decomposto.
3. Para os excipientes entrar com as estruturas cristalinas ou o padrão decomposto ou realizar o ajuste individual dos picos.
4. O resultado da análise quantitativa de fases se refere aos componentes cristalinos.

7.2.5 Norfloxacino

1. Identificar visualmente os picos das formas A, B e C, sesquidratada I.
2. Incluir as estruturas das formas A e sesquidratada. As outras formas devem ser ajustadas através do ajuste do fator de escala do padrão decomposto.

3. Incluir as estruturas cristalinas dos excipientes.

Referências

- 1 HEFT, F. F. **Drug discovery for nervous system diseases**. New Jersey: Wiley-Liss, 2005. 319 p.
- 2 SILVA, G. H. T. et al. **O que devemos saber sobre medicamentos**. Brasília, DF: ANVISA, 2010. 104 p.
- 3 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medicamentos de referência, genéricos e similares**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos>>. Acesso em: 15 abr. 2011.
- 4 HILFIKER, R. **Polymorphism in the pharmaceutical industry**. Weinheim: Wiley -VCH, 2006. 425 p.
- 5 SINGHAL, D.; CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 335-347, 2004.
- 6 SHETH, A. R.; GRANT, D. J. W. Relationship between the structure and properties of pharmaceutical crystals. **KONA: Powder and Particle**, v. 23, p. 36-48, 2005.
- 7 CHEMBURKAR, S. R. et al. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. **Organic Process Research & Development**, v. 4, n. 5, p. 413-417, 2000.
- 8 ALENCAR, J. S. et al. Caracterização e propriedades térmicas do ritonavir para qualificação de fornecedores. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 25, n. 2, p. 170-176, 2006.
- 9 BAUER, J. et al. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. **Pharmaceutical Research**, v. 18, n.6, p. 859-866, 2000.
- 10 VIPPAGUNTA, S. R.; BRITAIN, H. G.; GRANT, D. J. W. Crystalline solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 3-26, 2001.
- 11 MENEGATTI, R.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. A importância da síntese de fármacos. **Cadernos Temáticos da Química Nova na Escola**, v. 3, p. 16-22, 2001.

12 BARBOSA, L. C. D. A. **Introdução à química orgânica**. São Paulo: Prentice-Hall, 2004. 336 p.

13 O'NEIL, M. J. (Ed.). **The merck index**: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 14th ed. Whitehouse Station: Merck, 2006.

14 ELBERFELD COMPANY (New York). F. Hoffmann. **Acetyl salicylic acid**. US 644077, 1 Aug. 1898, 27 Feb. 1900.

15 SAGAR, K. A.; SMYTH, M. R. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 21, n. 2, p. 383-392, 1999.

16 WHEATHEY, P. J. The crystal and molecular structure of aspirin. **Journal of the Chemical Society**, p. 6036-6048, Jan. 1964.

17 KIM, Y. et al. Structure redetermination and packing analysis of aspirin crystal. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 33, n. 7, p. 2641-2647, 1985.

7.3 18 WILSON, C. C. Interesting proton behaviour in molecular structures. Variable temperature neutron diffraction and *ab initio* study of acetylsalicylic acid: characterising librational motions and comparing protons in different hydrogen bonding potentials. **New Journal of Chemistry**, v. 26, p. 1733-1739, 2002.

7.4

19 HARRISON, A. et al. *In situ* neutron diffraction studies of single crystals and powders during microwave irradiation. **Faraday Discussions**, v. 122, p. 363-379, 2003.

20 BOND, A. D.; BOESE, R.; DESIRAJU, G. On the polymorphism of aspirin. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 4, p. 615-617, 2007.

21 VISHWESHWAR, P. et al. The predictably elusive form II of aspirin. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 48, p. 16802-16803, 2005.

22 BOND, A. D.; BOESE, R.; DESIRAJU, G. On the polymorphism of aspirin: crystalline aspirin as intergrowths of two "polymorphic" domains. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 4, p. 618-622, 2007.

23 THE DOW CHEMICAL COMPANY (Midland). W. R. Surine et al. **Process for production of aspirin anhydride**. US 3061632, 31 Aug. 1959, 30 Out. 1962.

24 BYRN, S. R.; SIEW, P. Y. Crystal structure and solid-state behavior of aspirin anhydride crystals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 70, n. 3, p. 280-283, 1981.

25 COCHRAN, W. The crystal and molecular structure of salicylic acid. *Acta Crystallographica*, v. 6, n. 3, p. 260-268, 1953.

26 LEE, E.; BYRN, S.; CARVAJAL, M. Additive-induced metastable single crystal of mefenamic acid. *Pharmaceutical Research*, v. 23, n. 10, p. 2375-2380, 2006.

27 McCONNELL, J. F.; COMPANY, F. Z. N-(2,3-Xylyl)anthranilic acid, C₁₅H₁₅NO₂ mefenamic acid. *Crystal Structure Communications*, v. 5, n. 4, p. 861-4, 1976.

28 PARK, K.; EVANS, J. M. B.; MYERSON, A. S. Determination of solubility of polymorphs using differential scanning calorimetry. *Crystal Growth & Design*, v. 3, n. 6, p. 991-995, 2003.

29 CESUR, S.; GOKBEL, S. Crystallization of mefenamic acid and polymorphs. *Crystal Research and Technology*, v. 43, n. 7, p. 720-728, 2008.

30 ROMERO, S.; ESCALERA, B.; BUSTAMANTE, P. Solubility behavior of polymorphs I and II of mefenamic acid in solvent mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 178, n. 2, p. 193-202, 1999.

31 BRASIL. Ministério da Saúde. **Estratégia nacional de atenção a pessoa com epilepsia**. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=35093>. Acesso em: 15 abr. 2011.

32 ZEITLER, J. A. et al. Temperature dependent terahertz pulsed spectroscopy of carbamazepine. *Thermochimica Acta*, v. 436, n. 1, p. 71-77, 2005.

33 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8. ed. Brasília, DF, 2010. 448 p.

34 BRITISH pharmacopeia. 5nd ed. London: The Stationery Office, 2007. v. 1-2.

35 FARMACOPEIA brasileira. 5. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2010. v. 2.

- 36 FERREIRA, F. F. et al. Crystal structure determination of mebendazole form A using high-resolution synchrotron x-ray powder diffraction data. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 4, p. 1734-1744, 2010.
- 37 MARTINS, F. T. et al. Pharmaceutically preferred mebendazole polymorph C. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 7, p. 2336-2344, 2009.
- 38 COSTA, J. et al. Formas polimórficas del mebendazol: aspectos analíticos y toxicidad. **Circular Farmacêutica**, v. 312, p. 415-424, 1991.
- 39 BRUSAU, E. V. et al. Synthesis and characterization of a new mebendazole salt: Mebendazole hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 1, p. 542-552, 2008.
- 40 RODRIGUEZ-CAABEIRO, F. et al. Experimental chemotherapy and toxicity in mice of three mebendazole polymorphic forms. **Chemotherapy**, v. 33, n. 4, p. 266-271, 1987.
- 41 DE VILLIERS, M. M. et al. Variable-temperature X-ray powder diffraction analysis of the crystal transformation of the pharmaceutically preferred polymorph C of mebendazole. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 38, n. 3, p. 435-441, 2005.
- 42 FROEHLICH, P. E.; GASPAROTTO, F. S. Mebendazol: identificação das formas polimórficas em diferentes matérias-primas e medicamentos (referência e genéricos) disponíveis no mercado nacional. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 26, p. 205-210, 2005.
- 43 BARBAS, R.; PROHENS, R.; PUIGJANER, C. A new polymorph of norfloxacin. **Journal of Thermal Analysis & Calorimetry**, v. 89, n. 3, p. 687-692, 2007.
- 44 ROY, S. et al. Crystal structures of norfloxacin hydrates. **Crystal Growth & Design**, v. 8, n. 12, p. 4343-4346, 2008.
- 45 PUIGJANER, C. et al. Revisiting the solid state of norfloxacin. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 8, p. 2948-2953, 2010.
- 46 BASAVOJU, S.; BOSTROM, D.; VELAGA, S. P. Pharmaceutical cocrystal and salts of norfloxacin. **Crystal Growth & Design**, v. 6, n. 12, p. 2699-2708, 2006.

- 47 SUSTAR, B.; BUKOVEC, N.; BUKOVEC, P. Polymorphism and stability of norfloxacin, (1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinocarboxilic acid. **Journal of Thermal Analysis**, v. 40, n. 2, p. 475-481, 1993.
48. BARBAS, R. et al. Polymorphism of norfloxacin: evidence of the enantiotropic relationship between polymorphs A and B. **Crystal Growth & Design**, v. 6, n. 6, p. 1463-1467, 2006.
- 49 HU, T-C. et al. Hydration-induced proton transfer in the solid state of norfloxacin. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, n. 5, p. 1351-1357, 2002.
- 50 YING, W. et al. Crystal structure of norfloxacin methanol solvate: $C_{16}H_{18}FN_3O_3 \cdot CH_3OH \cdot H_2O$. **Chinese Journal of Structural Chemistry**, v. 24, n. 12, p. 1359-1362, 2005.
- 51 PUROHIT, R.; VENUGOPALAN, P. Polymorphism: an overview. **Resonance**, v. 14, n. 9, p. 882-893, 2009.
- 52 WEST, A. R. **Basic solid state chemistry**. 2nd ed. Chichester: John Wiley, 1999. 496 p.
- 53 CULLITY, B. D.; STOCK, S. R. **Elements of x-ray diffraction**. 3rd ed. New Jersey: Prentice Hall, 2001. 678 p.
- 54 RIETVELD, H. M. A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 2, p. 65-71, 1969.
- 55 YOUNG, R. A. **The Rietveld method**. New York: Oxford University Press, 1995. 312 p.
- 56 PAIVA-SANTOS, C. O. **Aplicações do método de Rietveld e potencialidades do método de Scarlett-Madsen**. 2009. Disponível em: <<http://labcacc.iq.unesp.br/labcacc2/>>. Acesso em: 19 maio 2011.
- 57 HILL, R. J.; HOWARD, C. J. Quantitative phase-analysis from neutron powder diffraction data using the Rietveld Method. **Journal of Applied Crystallography**, v. 20, p. 467-474, 1987.
- 58 COELHO, A. **Topas academic**: software. Version 4.1. Brisbane, 2007. 1 CD-ROM.

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

60 BYRN, S. R.; SIEW, P. Y. Crystal structure and solid-state behavior of aspirin anhydride crystals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 70, n. 3, p. 280-283, 1981.

61 BOND, A. D.; BOESE, R.; DESIRAJU, G. On the polymorphism of aspirin. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 46, n. 4, p. 615-617, 2007.

62 GRZESIAK, A. L. et al. Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I. *Journal Pharmaceutical Sciences*, v. 92, n. 11, p. 2260-2271, 2003.

63 LOWES, M. M. J. et al. Physicochemical properties and x-ray structural of the trigonal polymorph of carbamazepine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 76, n. 9, p. 744-752, 1987.

64 REBOUL, J. P. et al. 5H-dibenz[b,f]azépinecarboxamide-5 (carbamazepine). *Acta Crystallographica - Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, v. 37, p. 1844-1848, 1981.

65 LANG, M.; KAMPF, J. W.; MATZGER, A. J. Form IV of carbamazepine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 91, n. 4, p. 1186-1190, 2002.

66 RAVINDRA, N. V.; PANPALIA, G. M.; JAGARLAPUDI, A. Norfloxacin sesquihydrate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, v. 65, p. O303-U1988, 2009.