UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"Júlio de Mesquita Filho"

Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais

Glauco Lini Perpétuo

ESTUDO TERMOANALÍTICO E CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO DE ALGUNS ANTI-HISTAMÍNICOS

BAURU

2011

Glauco Lini Perpétuo

ESTUDO TERMOANALÍTICO E CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO DE ALGUNS ANTI-HISTAMÍNICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, da Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciência de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Gilbert Bannach

BAURU

2011

Perpétuo, Glauco Lini.
Estudo termoanalitico e caracterização no estado sólido de alguns anti-histamínicos / Glauco Lini Perpétuo, 2011
123 p.

Orientador: Gilbert Bannach

Dissertação (Mestrado)-Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2011

1. Análise térmica. 2. Anti-histamínicos. I. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências. II. Título.

unesp UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
CAMPUS DE BAURU
FACULDADE DE CIENCIAS DE BAURU

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE GLAUCO LINI PERPETUO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DO(A) FACULDADE DE CIENCIAS DE BAURU.

Aos 09 dias do mês de dezembro do ano de 2011, às 14:00 horas, no(a) Anfiteatro da Pós-graduação/FC, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. GILBERT BANNACH do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciencias de Bauru, Prof. Dr. EGON SCHNITZLER do(a) Departamento de Quimica / Universidade Estadual de Ponta Grossa, Prof. Dr. MASSAO IONASHIRO do(a) Departamento de Quimica Analítica / Instituto de Química de Araraquara, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a argüição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de GLAUCO LINI PERPETUO, intitulado "ESTUDO TERMOANALÍTICO E CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SOLIDO DE ALGUNS ANTI-HISTAMÍNICOS". Após a exposição, o discente foi argüido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que, após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. GILBERT BANNACH

Prof. Dr. EGON SCHNITZLER

Prof. Dr. MASSAO IONASHIRO

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as oportunidades que me foram concedidas.

Aos meus pais e à Fernanda, por todo amor e apoio que nunca me negaram.

Ao Prof. Dr. Ariovaldo de Oliveira Florentino (*"in memoriam"*), pela orientação anterior a este trabalho.

Ao Prof. Dr. Lucídio de Sousa Santos, pelo apoio e pela amizade.

Aos Prof. Dr. Paulo Noronha Lisboa Filho e Aguinaldo Robinson de Souza, por todo o apoio quando do meu retorno ao POSMAT.

Ao Prof. Dr. Massao Ionashiro, pelos ensinamentos, pela amizade e por ter sempre permitido o uso dos seus equipamentos, sem os quais este trabalho não teria sido possível.

À FUNDUNESP, PROP, PROPG, FC e ao POSMAT, pelo suporte financeiro.

A todos os amigos do Departamento de Química, que de certa forma contribuíram para que este trabalho se tornasse possível.

Por fim, agradeço, especialmente, ao Prof. Dr. Gilbert Bannach, por sua amizade, confiança, companheirismo e, principalmente, pela imensa paciência.

Muito obrigado a todos!

RESUMO

O comportamento térmico e a caracterização de formas cristalinas dos anti-histamínicos cimetidina, famotidina, ranitidina-HCl e nizatidina foram estudados neste trabalho.

As técnicas de calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial simultâneas (TG-DSC), difração de raios X (DRX), termomicroscopia de luz Polarizada (PLTM) e espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foram às técnicas utilizadas para a caracterização dos fármacos e das suas formas recristalizadas.

As curvas TG-DSC forneceram informações sobre a estabilidade térmica dos compostos estudados, sendo que a mesma aumenta na seguinte ordem: ranitidina-HCl < famotidina < cimetidina < nizatidina. Essas curvas também demonstraram que os processos de recristalização aumentaram a estabilidade térmica da cimetidina e famotidina, mas diminuíram a estabilidade térmica da nizatidina.

As curvas DSC indicaram, através dos picos de fusão, que a cimetidina e todas as suas recristalizações possuem uma mesma forma cristalina, ocorrendo o mesmo no caso da nizatidina. Com relação à famotidina, os picos de fusão indicaram que ela pode se apresentar sobre duas estruturas cristalinas distintas entre si.

Os experimentos de termomicroscopia confirmaram as informações obtidas a partir das curvas TG-DSC e DSC, em relação à estabilidade térmica e decomposição térmica dos compostos estudados. Esses experimentos também mostraram informações quanto à irreversibilidade dos processos térmicos ocorridos durante o aquecimento e resfriamento dos anti-histamínicos estudados.

Através do deslocamento das bandas de absorção nos espectros de FTIR e da análise da intensidade e posição dos picos dos difratogramas de pó, foi possível verificar que apenas a famotidina apresentou indícios de ocorrência de polimorfismo.

Palavras-chave: análise térmica; anti-histamínicos; polimorfismo; DSC; TG/DSC; FTIR; PLTM.

ABSTRACT

The thermal behavior and characterization of crystalline forms of antihistamines, cimetidine, famotidine, nizatidine, and ranitidine-HCl were studied in this work.

The techniques of differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetry and differential scanning calorimetry simultaneous (TG-DSC), X-ray diffraction (XRD), polarized light termomicroscopy (PLTM) and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) were used for the characterization of drugs and their recrystallised forms.

The TG-DSC curves provided information on the thermal stability of the compounds studied, and the same increases in the following order: ranitidine-HCl <famotidine <cimetidine <nizatidine. These curves also demonstrated that the processes of recrystallization increased the thermal stability of cimetidine and famotidine, but decreased the thermal stability of nizatidine.

The DSC curves indicated through the melting peak, that cimetidine and all its recrystallization have the same crystalline form, the same happening in the case of nizatidine. With respect to famotidine, the melting peak indicated that it may present on two different crystal structures between them.

The thermomicroscopy experiments confirmed the information obtained from the TG-DSC and DSC curves in relation to the thermal stability and thermal decomposition of the compounds studied. These experiments also revealed information about the irreversibility of the thermal processes occurring during heating and cooling of the antihistamines.

Through the shift of the absorption bands in FTIR spectra and analysis of the intensity and position of the peaks of powder diffraction patterns, it was observed that only the famotidine has shown evidence of the occurrence of polymorphism.

Key-words: thermal analysis; anti-histamines; polimorphism; DSC; TG/DSC; FTIR; PLTM.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Número de publicações onde o tema “antihistaminic” foi relatado entre os anos de 2000 a 2010. 13
Figura 2 - Fórmula estrutural da cimetidina 19
Figura 3 - Fórmula estrutural da famotidina 20
Figura 4 – Fórmula estrutural da ranitidina-HCl 21
Figura 5 – Fórmula estrutural da nizatidina 22
Figura 6- Representação esquemática de equipamento utilizado em termomicroscopia 28
Figura 7 - Espectro Eletromagnético. 28
Figura 8 – Esquema de um tubo de raios X. 29
Figura 9 – Representação de um espectrômetro de infravermelho simples 31
Figura 10 – Cimetidina A (aumento 10X) 41
Figura 11 – Cimetidina A (aumento 45X) 42
Figura 12 – Cimetidina B (aumento 8X) 42
Figura 13 – Cimetidina B (aumento 45X) 43
Figura 14 – Famotidina A (aumento 8X) 43
Figura 15 – Famotidina A (aumento 20X) 44
Figura 16 – Famotidina B (aumento 20X) 44
Figura 17 – Famotidina C (aumento 20X) 45
Figura 18 – Famotidina D (aumento 7X) 45
Figura 19 – Famotidina D (aumento 45X) 46
Figura 20 – Famotidina E (aumento 15X) 46
Figura 21 – Famotidina E (aumento 30X) 47
Figura 22 – Famotidina F (aumento 15X) 47
Figura 23 – Famotidina F (aumento 28X) 48
Figura 24 – Famotidina G (aumento 15X) 48
Figura 25 – Famotidina G (aumento 30X) 49
Figura 26 – Famotidina H (aumento 10X) 49
Figura 27 – Nizatidina A (aumento 10X) 50
Figura 28 – Nizatidina B (aumento 10X) 50
Figura 29 – Nizatidina B (aumento 15X) 51
Figura 30 – Nizatidina C (aumento 15X) 51

Figura 31 – Nizatidina C (aumento 45X) 52
Figura 32 – Nizatidina D (aumento 45X) 52
Figura 33 – Curvas TG-DSC da cimetidina 55
Figura 34 – Curvas TG-DSC da cimetidina A 55
Figura 35 – Curvas TG-DSC da cimetidina B 56
Figura 36 – Curvas TG-DSC da famotidina 57
Figura 37 – Curvas TG-DSC da famotidina A 57
Figura 38 – Curvas TG-DSC da famotidina B 58
Figura 39 – Curvas TG-DSC da famotidina C 58
Figura 40 – Curvas TG-DSC da famotidina D 59
Figura 41 – Curvas TG-DSC da famotidina E 59
Figura 42 – Curvas TG-DSC da famotidina F). 60
Figura 43 – Curvas TG-DSC da famotidina G 60
Figura 44 – Curvas TG-DSC da famotidina H 61
Figura 45 – Curvas TG-DSC da nizatidina 62
Figura 46 – Curvas TG-DSC da nizatidina A 62
Figura 47 – Curvas TG-DSC da nizatidina B 63
Figura 48 – Curvas TG-DSC da nizatidina C 63
Figura 49 – Curvas TG-DSC da nizatidina D 64
Figura 50 – Curvas TG-DSC da ranitidina-HCl 65
Figura 51 – Curva DSC da cimetidina 69
Figura 52 – Curva DSC da cimetidina A 70
Figura 53 – Curva DSC da cimetidina B 70
Figura 54 – Curva DSC da famotidina 71
Figura 55 – Curva DSC da famotidina A 72
Figura 56 – Curva DSC da famotidina B 72
Figura 57 – Curva DSC da famotidina C 73
Figura 58 – Curva DSC da famotidina D 74
Figura 59 – Curva DSC da famotidina E 74
Figura 60 – Curva DSC da famotidina F 75
Figura 61 – Curva DSC da famotidina G 76
Figura 62 – Curva DSC da famotidina H 76
Figura 63 – Curva DSC da nizatidina 77
Figura 64 – Curva DSC da nizatidina A 78

Figura 65 – Curva DSC da nizatidina B 78
Figura 66 – Curva DSC da nizatidina C 79
Figura 67 – Curva DSC da nizatidina D 80
Figura 68 – Curva DSC da ranitidina-HCl 80
Figura 69 – Curva DSC cíclica da cimetidina B 83
Figura 70 – Curva DSC cíclica da cimetidina B 85
Figura 71 – Imagens de cristais de cimetidina B anidra observadas durante os processos de aquecimento e resfriamento da amostra. 86
Figura 72 – Imagens de cristais de famotidina anidra observadas durante os processos de 87
Figura 73 – Imagens de cristais de ranitidina-HCl anidra observadas durante os processos de aquecimento e resfriamento da amostra. 88
Figura 74 – Imagens de cristais de nizatidina anidra observadas durante os processos de aquecimento e resfriamento da amostra. 89
Figura 75 - Difratograma de raios X pelo método do pó: **a** nizatidina, **b** cimetidina, **c** famotidina e **d** ranitidina-HCl. 90
Figura 76 – Difratograma de raios X pelo método do pó: **a** cimetidina, **b** cimetidina A e **c** cimetidina B. 91
Figura 77 – Difratograma de raios X pelo método do pó: **a** famotidina A, **b** famotidina B, **c** famotidina C, **d** famotidina D, **e** famotidina E, **f** famotidina F, **g** famotidina G e **h** famotidina H.. 92
Figura 78 – Difratograma de raios X pelo método do pó: **a** nizatidina B, **b** nizatidina A, **c** nizatidina C e **d** nizatidina D. 93
Figura 79 – Espectros de FTIR da cimetidina e suas recristalizações. 95
Figura 80 – Espectros de FTIR da cimetidina e suas recristalizações, com as principais bandas assinaladas. 96
Figura 81 – Espectros de FTIR: **a** famotidina, **b** famotidina A, **c** famotidina B, **d** famotidina C, **e** famotidina D, **f** famotidina E e **g** famotidina F 97
Figura 82 – Espectros de FTIR da famotidina e suas recristalizações G e H, com as principais bandas assinaladas. 98
Figura 83 – Espectros de FTIR da ranitidina-HCl. 99
Figura 84 – Espectros de FTIR da nizatidina e suas recristalizações. 100
Figura 85- Representação geométrica da molécula de água 105
Figura 86- Representação geométrica dos ângulos e do diedro de um composto 105
Figura 87- Estrutura Teórica 3D da Cimetidina (Otimizada usando o método DFT/B3LYP) 107

Figura 88- Estrutura Teórica 3D da Famotidina (Otimizada usando o método DFT/B3LYP) ... 108
Figura 89- Estrutura Teórica 3D da Nizatidina (Otimizada usando o método DFT/B3LYP)..... 108
Figura 90- Estrutura Teórica 3D da Ranitidina (Otimizada usando o método DFT/B3LYP)..... 109
Figura 91- FTIR teórico e experimental da cimetidina 115
Figura 92- FTIR teórico e experimental da famotidina..... 115
Figura 93- FTIR teórico e experimental da ranitidina-HCl..... 116
Figura 94- FTIR teórico e experimental da nizatidina 116

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Solubilidade da cimetidina em diversos solventes 19
Tabela 2- Bandas de FTIR da nizatidina 23
Tabela 3- Resumo dos resultados observados nas curvas TG-DSC das SQR e suas recristalizações 66
Tabela 4- Resumo dos resultados observados nas curvas DSC das SQR e suas recristalizações . 81
Tabela 5- Bandas de FTIR da cimetidina 94
Tabela 6- Bandas de FTIR da nizatidina 100
Tabela 7- Dados teóricos das estruturas 3D da cimetidina anidra no estado sólido..... 110
Tabela 8- Dados teóricos das estruturas 3D da famotidina anidra no estado sólido 111
Tabela 9- Dados teóricos das estruturas 3D da ranitidina-HCl anidra no estado sólido 112
Tabela 10- Dados teóricos das estruturas 3D da nizatidina anidra no estado sólido..... 113
Tabela 11- Comparação entre os dados de FTIR teóricos e experimentais..... 114

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 13
1.1 Polimorfismo 16
1.2 Anti-histamínicos 17
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 19
2.1 Cimetidina 19
2.2 Famotidina 20
2.3 Ranitidina-HCl 21
2.4 Nizatidina 22
3 PARTE EXPERIMENTAL 23
3.1 Equipamentos utilizados 23
3.1.1 Estereomicroscópio 23
3.1.2 Banho ultratermostatizado 24
3.2 Técnicas utilizadas para a caracterização físico-química dos fármacos e dos cristais obtidos 24
3.2.1 Termogravimetria e Calorimetria Exploratória Diferencial Simultâneas (TG-DSC) 24
3.2.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) 25
3.2.3 Termomicroscopia de Luz Polarizada (PLTM) 26
3.2.4 Difratometria de raios X 28
3.2.5 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) 30
3.3 Materiais 32
3.3.1 Substância Química de Referência (SQR) 32
3.4 Procedimento de obtenção de cristais a partir das SQR 37
3.4.1 Cimetidina A (água), famotidina A (água) e famotidina C (acetonitrila) 37
3.4.2 Cimetidina B (água) e famotidina B (água) 37
3.4.3 Famotidina D (água/etanol, 50% v/v), famotidina E (acetonitrila/água, 50% v/v) e famotidina F (acetonitrila/etanol, 50% v/v) 38

3.4.4 Famotidina G 38
3.4.5 Famotidina H 39
3.4.6 Nizatidina A 39
3.4.7 Nizatidina B 39
3.4.8 Nizatidina C 40
3.4.9 Nizatidina D 40
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES 41
4.1 Imagens dos cristais obtidos 41
4.2 Curvas Termogravimétricas e Calorimetria Exploratória Diferenciais simultâneas (TG-DSC) 54
4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) 68
4.3.1 Cimetidina 69
4.3.2 Cimetidina A 69
4.3.3 Cimetidina B 70
4.3.4 Famotidina 71
4.3.5 Famotidina A 71
4.3.6 Famotidina B 72
4.3.7 Famotidina C 73
4.3.8 Famotidina D 73
4.3.9 Famotidina E 74
4.3.10 Famotidina F 75
4.3.11 Famotidina G 75
4.3.12 Famotidina H 76
4.3.13 Nizatidina 77
4.3.14 Nizatidina A 77
4.3.15 Nizatidina B 78
4.3.16 Nizatidina C 79
4.3.17 Nizatidina D 79

4.3.18 Ranitidina-HCl 80
4.4 Termomicroscopia 82
4.4.1 Cimetidina 82
4.4.2 Famotidina 86
4.4.3 Ranitidina-HCl 88
4.4.4 Nizatidina 89
4.5 Difratometria de raios X 89
4.6 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformações de Fourier (FTIR) 94
4.6.1 Cimetidina 94
4.6.2 Famotidina 96
4.6.3 Ranitidina 98
4.6.4 Nizatidina 99
4.6.5 Modelagem Molecular 101
4.6.5.1 Formatos e Coordenadas 102
4.6.5.2 Construção da Matriz de Coordenadas Internas 104
5. CONCLUSÃO 117
6. REFERÊNCIAS 120

1. INTRODUÇÃO

No período de 2000-2011 foram relatados em torno de 9974 artigos na literatura (SciFinder Scholar 2007) sobre o tema “antihistamines”. Apesar dessa quantidade expressiva de publicações, muito pouco foi encontrado sobre as propriedades térmicas e diferentes formas polimórficas dos anti-histamínicos. Na Figura 1, observa-se que, ano a ano, houve um interesse constante pela comunidade científica em pesquisar o tema anti-histamínicos. Desta forma o presente trabalho vem contribuir de maneira significativa com a literatura existente.

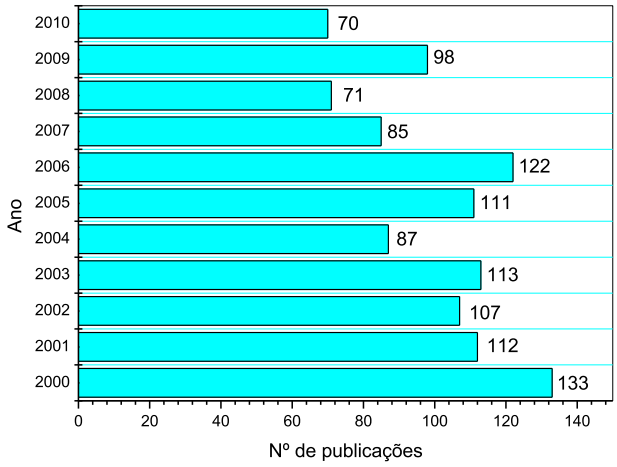


Figura 1 – Número de publicações onde o tema “antihistamines” foi relatado entre os anos de 2000 a 2010.

O desenvolvimento de um novo fármaco é realizado em várias etapas ou estágios que podem ser divididos em: (1) descoberta/caracterização de um composto com atividade terapêutica; (2) estudos pré-clínicos e (3) estudos clínicos. Introduzir um novo fármaco na terapêutica é um processo longo (cerca de doze anos, em média) e bastante oneroso, com probabilidade pequena de sucesso. De cada cem mil novos compostos descobertos, apenas duzentos e cinqüenta são submetidos aos ensaios pré-clínicos e, apenas cinco entram em ensaios clínicos (testes em humanos). Ao final, estima-se que apenas uma molécula chegue ao mercado

ou uma nova entidade química seja patenteável e, para isto deve ser segura, eficaz e/ou capaz de melhorar a qualidade de vida dos pacientes **(1)**.

O impacto do uso de medicamentos em uma sociedade tem vários pontos. Por um lado, os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos; por outro lado, podem aumentar os custos da atenção à saúde se utilizados inadequadamente e/ou levar à ocorrência de reações adversas a medicamentos **(2)**.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, reação adversa a medicamento (RAM) é definida como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso de um medicamento, utilizado com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas **(3)**.

O estudo sistemático de RAM ou farmacovigilância tem por objeto a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos riscos dos efeitos adversos dos medicamentos. Seus instrumentos de investigação podem ser clínicos, epidemiológicos, experimentais ou diagnósticos. Esses conhecimentos são importantes para que se possa usar um fármaco de modo racional, promovendo-se uma terapêutica mais adequada às necessidades dos pacientes e evitando-se riscos desnecessários. Então, o objetivo principal de um monitoramento de reações adversas a medicamentos é definir, o mais rápido possível, a capacidade de um medicamento produzir efeitos indesejáveis **(2)**. Todos os medicamentos têm efeitos colaterais e, portanto, devem ser acompanhados após sua introdução no mercado **(4)**.

Um entrave nessa questão é que, diferentemente do início do século XX, a velocidade com que um medicamento é difundido em nível mundial é muito maior, gerando sempre uma disputa entre o lado científico e o lado financeiro dos fabricantes de produtos farmacêuticos que buscam o lucro. A pesquisa acaba fornecendo resultados rápidos, e muitas vezes duvidosos, devido a essa pressão. Pouco se conhece sobre a toxicologia do que é vendido atualmente, fato

este devido ao alto custo desse estudo, do tempo relativamente longo, das muitas cobaias necessárias para realização de testes e da burocracia legal **(5)**.

A retirada de fármacos do mercado tem ocorrido desde 1937, nos EUA, por conseqüência do uso de um xarope de sulfanilamida contendo como veículo o dietilenoglicol, que causou a morte de 100 pessoas. O número de fármacos retirados pela FDA tem aumentado nas últimas décadas por razões de segurança. Alguns fármacos foram substituídos ou indicados para uso restrito. Aproximadamente 22 fármacos foram retirados do mercado dos Estados Unidos desde 1982, sendo que 77% na ultima década. Novas reações adversas severas são imediatamente transmitidas pela mídia, e as autoridades regulatórias são forçadas a tomar medidas drásticas, tais como a retirada do fármaco do mercado. Os casos publicados de rabdomiólise associados com o uso de cerivastatina (Baycol® - Bayer) representam um exemplo clássico **(5)**.

Embora os efeitos causados pelo fármaco já houvessem sido descritos como um possível efeito adverso da cerivastatina, muitos médicos falharam reconhecendo apenas tardiamente os sintomas relatados por seus pacientes. Embora a responsabilidade do fabricante nos eventos trágicos fosse admitida, ao mesmo tempo se torna limitada; e a validação do fármaco, quando usado corretamente, nunca foi avaliada. A farmacovigilância e o controle de qualidade dos fármacos disponíveis no mercado têm um papel fundamental nesse processo **(5)**.

A grande maioria dos medicamentos comercializados é formulada em formas farmacêuticas sólidas e de uso oral. Tais formas farmacêuticas, apesar de serem de administração cômoda ao paciente, necessitam que o fármaco seja disponibilizado, em tempo razoável, em seu sítio de absorção no trato gastrintestinal. Assim, é necessário que se verifiquem e se controlem diversos fatores envolvidos na sua produção, processos de embalagem e armazenamento e distribuição **(6)**.

As técnicas termoanalíticas podem contribuir no controle de qualidade durante todo o processo de produção dos fármacos e das matérias primas utilizadas na sua fabricação. Os métodos termoanalíticos são utilizados para verificar a estabilidade térmica, indicar possíveis formas polimórficas/pseudo-polimórficas, reações no estado sólido, possíveis interações entre os princípios ativos e os excipientes, pureza dos princípios ativos e os excipientes, entre outras propriedades **(7-12)**.

1.1 Polimorfismo (13-24)

A solubilidade pode ser o fator limitante para o processo de absorção de fármacos e comprometer sua biodisponibilidade e, consequentemente, a bioequivalência do medicamento genérico em relação ao de referência, controle dos fatores que alteram a dissolução de fármacos é fundamental para garantir a manutenção da qualidade dos produtos disponibilizados à população. Entre os fatores que alteram a solubilidade de fármacos destaca-se a forma cristalina ou ocorrência de polimorfismo, que pode alterar as propriedades físicas dos mesmos, levando a alterações no processo de absorção que podem resultar em falha terapêutica ou toxicidade, representando um alto risco ao usuário.

Polimorfismo é definido como a possibilidade de um sólido poder se cristalizar em diferentes formas cristalinas. Um polimorfo, portanto, é um material sólido com ao menos dois diferentes arranjos moleculares que resultam em espécies cristalinas distintas entre si.

No estado sólido, os polimorfos cristalinos apresentam mesma composição química, mas possuem diferentes estruturas cristalinas. Por isso, possuem diferentes propriedades físico-químicas (ponto de fusão, ponto de ebulição, cor, estabilidade, solubilidade, entalpia de fusão, etc.). Já que as diferentes estruturas cristalinas diferem entre si quanto ao empacotamento,

observam-se diferenças de conformação molecular e entropia na rede cristalina. Estas diferenças desaparecem no estado líquido ou no vapor. A sua importância reside nas suas estabilidades relativas e solubilidades. A espécie de maior ponto de fusão é geralmente a mais estável. Os outros polimorfos são metaestáveis, que se convertem na forma estável. Há, potencialmente, grandes diferenças nas suas propriedades físicas, de modo que se comportam como entidades químicas distintas.

A importância no estudo dos polimorfos se resume a entender a quantidade de polimorfos, qual a forma mais estável e quais as metaestáveis, qual a estabilidade das formas metaestáveis, qual a solubilidade de cada forma e se estas formas são estáveis ao processamento e armazenamento da formulação comercial.

A análise térmica associada a outras técnicas podem contribuir ao entendimento destes quesitos, pois permitem determinar se há diferenças nos pontos de fusão e, também, permitem determinar as temperaturas e entalpias envolvidas nas transições cristalinas. Tais informações são fundamentais na formulação, processamento e armazenamento dos medicamentos em geral.

Apesar de números trabalhos na literatura descreverem a influência do polimorfismo na biodisponibilidade de alguns fármacos, não se conhece até o momento a incidência do polimorfismo em fármacos comercializados pelos diversos fornecedores de matérias-primas para a indústria farmacêutica no Brasil.

1.2 Anti-histamínicos (25)

Quando se descobriu a ação da histamina como um importante mediador químico das reações alérgicas, houve um grande interesse pela pesquisa de substâncias que agissem como antagonistas específicos da histamina. Os compostos originalmente desenvolvidos eram muito

tóxicos, e somente a partir dos anos 40 começaram a aparecer os primeiros anti-histamínicos clinicamente eficientes e com baixa toxicidade.

As drogas que inibem os efeitos farmacológicos da histamina podem ser classificadas em dois tipos:

1- Bloqueadores dos receptores H_1: drogas que antagonizam as respostas vasculares induzidas pela histamina, mas não influem no aumento da secreção ácida gástrica.

2- Bloqueadores dos receptores H_2: drogas que diminuem a secreção ácida gástrica estimulada pela histamina.

Todos os fármacos estudados neste trabalho pertencem ao segundo tipo de drogas mencionado acima. Em geral, essas drogas apresentam moléculas menores e são muito menos lipossolúveis que as drogas do tipo 1.

O primeiro bloqueador dos receptores H_2 a ser comercializado foi a cimetidina. Esse fármaco, é ativo pelas vias oral e parental e apresenta menos efeitos colaterais que as outras drogas sintetizadas anteriormente.

Mais recentemente, a famotidina, ranitidina e nizatidina foram liberadas para o consumo. Essas drogas são mais potentes e apresentam menos efeitos colaterais que a cimetidina.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste item, serão discutidos os aspectos teóricos referentes aos fármacos estudados neste trabalho.

2.1 Cimetidina

A cimetidina apresenta a estrutura química mostrada na Figura 2, cuja fusão ocorre entre 141-143 °C **(26)**.

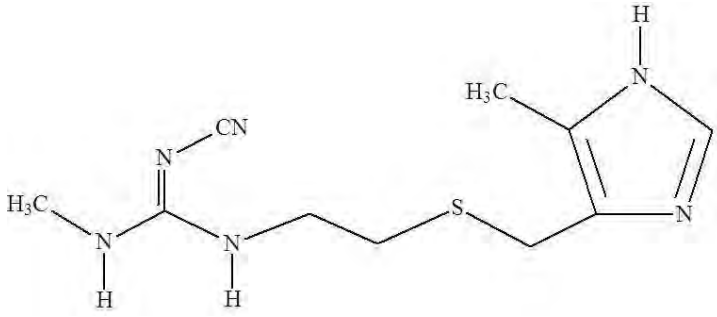


Figura 2 - Fórmula estrutural da cimetidina

A Tabela 1 mostra a solubilidade da cimetidina em diversos solventes

Tabela 1- Solubilidade da cimetidina em diversos solventes **(27)** (continua).

SOLVENTE	SOLUBILIDADE (mg/mL)				
	20 °C	**24 °C**	**25 °C**	**37 °C**	**37,5 °C**
Acetonitrila		2,7			
Clorofórmio	1,0				
Ciclohexano	< 0,01				
Etanol	58,0				64,5

Tabela 1- Solubilidade da cimetidina em diversos solventes **(27)** (conclusão).

SOLVENTE	SOLUBILIDADE (mg/mL)				
	20 °C	24 °C	25 °C	37 °C	37,5 °C
Metanol	122,0	144,0			
Água	5,0		62,0		

De acordo com Bavin **(27)**, a curva DSC da cimetidina apresenta um pico endotérmico em 142 °C, e, após fundir-se, apresenta-se na forma vitrificada, após o processo de resfriamento. Por isso, ela é considerada amorfa.

No espectro de FTIR da cimetidina, são assinaladas as seguintes bandas principais **(27)**:

3220-3150 cm^{-1} – estiramento dos grupos NH

2180 cm^{-1} – estiramento do grupo C ≡ N

1620 cm^{-1} – grupo ciano-guanidina (>C=N-)

1590 cm^{-1} – grupos C-C e C-N aromáticos

2.2 Famotidina

A famotidina apresenta a estrutura química mostrada na Figura 3, cuja fusão ocorre entre 163-164 °C **(28)**.

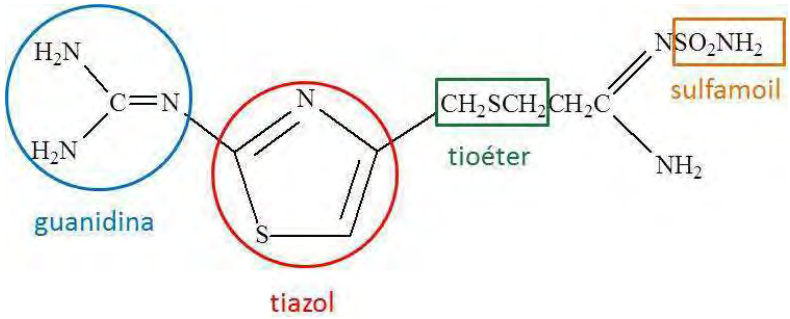


Figura 3 - Fórmula estrutural da famotidina

É ligeiramente solúvel em metanol, muito pouco solúvel em água e praticamente insolúvel em etanol, acetato de etila e clorofórmio **(28,29)**.

Segundo Al-Omar **(29)**, a curva DSC da famotidina apresenta um pico endotérmico em 166,4 °C, atribuído à fusão do fármaco.

O seu espectro de FTIR apresenta bandas de absorção entre 3506-3234 cm^{-1}, atribuídas aos estiramentos vibracionais dos grupos NH_2 dos grupos guanidina e sulfamoil. As bandas fortes observadas em 1639, 1604 e 1535 cm^{-1}, são atribuídas às vibrações angulares desses grupos NH_2. O estiramento vibracional do grupo C=N da guanidina dá origem a bandas na região entre 1690-1150 cm^{-1}. As vibrações de estiramento do anel do grupo tiazol dão origem à bandas entre 1600-1480 cm^{-1}. As bandas observadas entre 1321-1146 cm^{-1} são atribuídas aos modos vibracionais do grupo SO_2 **(29)**.

2.3 Ranitidina-HCl

A ranitidina-HCl apresenta a estrutura química mostrada na Figura 4, cuja fusão ocorre entre 133-134 °C **(30)**.

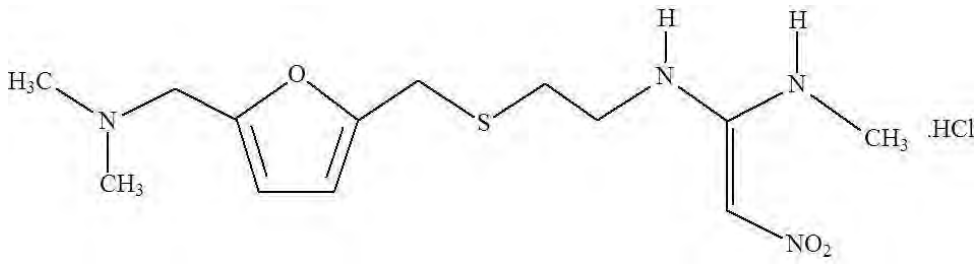


Figura 4 – Fórmula estrutural da ranitidina-HCl

É um fármaco de difícil recristalização, mas na forma de seu cloridrato (ranitidina-HCl) pode ser convenientemente recristalizado, sendo que a sua temperatura de fusão depende da forma polimórfica obtida. É muito solúvel em água, solúvel em metanol, muito pouco solúvel em etanol e acetato de etila, e insolúvel em clorofórmio.

O seu espectro de FTIR apresenta bandas de absorção entre 1505-1540 cm^{-1}, atribuídas aos estiramentos vibracionais do grupo NO_2. Em 2560 e 2640 cm^{-1}, aparecem bandas fortes, atribuídas às ligações NH^+ que existem nos grupos amino protonados da ranitidina-HCl **(31)**.

2.4 Nizatidina

A nizatidina apresenta a estrutura química mostrada na Figura 5, cuja fusão ocorre entre 130-132 °C **(32)**.

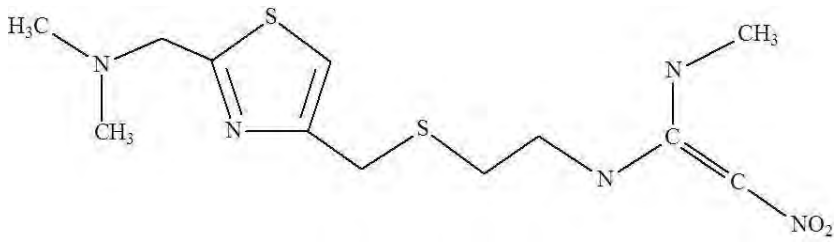


Figura 5 – Fórmula estrutural da nizatidina

É muito solúvel em clorofórmio, solúvel em metanol, ligeiramente solúvel em água, e insolúvel em acetato de etila e éter dietílico.

A nizatidina anidra é termicamente estável até 180 °C, apresentando um pico endotérmico agudo em 133 °C, na curva DTA, atribuído a sua fusão **(33)**.

O seu espectro de FTIR mostra as seguintes bandas de absorção, descritas na Tabela 2:

Tabela 2- Bandas de FTIR da nizatidina **(33)**.

Número de onda / cm^{-1}	Descrição da banda
3280, 3210	estiramento vibracional dos grupos NH
3107	estiramento vibracional de CH em NO_2-CH-
3094	estiramento vibracional de CH no grupo tiazol
2945, 2860 2829, 2784	estiramentos vibracionais de CH em NCH_3 e CH_2CH_2
1622	C=C conjugado com NO_2
1587	estiramento vibracional assimétrico do grupo NO_2
1521	grupo tiazol
1470, 1458	deformação CH em NCH_3 e CH_2
1435, 1422	estiramento vibracional de CN

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Equipamentos utilizados

3.1.1 Estereomicroscópio

As imagens dos cristais foram obtidas através de um estereomicroscópio modular com lentes de cristal, par de oculares 10x22 mm focalizável, aumento padrão de zoom de 6,5x a 45x, com distância de trabalho de 100 mm, podendo atingir outros aumentos (de 3,3x a 180x) com a utilização de outras oculares e objetivas.

As fotografias foram feitas com auxílio de uma câmera (acoplada ao estereomicroscópio) modelo Bel DV1300, resolução 1280x1024, sensor de ½ color CMOS 1.3 mega pixel (pixel 5.2 μm), faixa de trabalho de 400-1000 nm e sensibilidade 1.8V a 550 nm.

3.1.2 Banho ultratermostatizado

O banho ultratermostatizado foi realizado num equipamento da SOLAB, modelo SL-152/10, com temperatura de trabalho entre -10 °C e 90 °C e resolução de 1 °C.

Os fármacos estudados neste trabalho, foram adquiridos de fornecedores distintos. Os certificados de análise (p. 33), mostram os fornecedores, número dos lotes e as datas de produção e de validade de cada fármaco estudado.

3.2 Técnicas utilizadas para a caracterização físico-química dos fármacos e dos cristais obtidos

3.2.1 Curvas Termogravimétricas e Calorimetria Exploratória Diferenciais Simultâneas (TG-DSC)

As termobalanças são instrumentos que permitem a pesagem contínua de uma amostra em função da temperatura, ou seja, à medida que ela é aquecida ou resfriada.

As curvas de variação de massa (em geral perda, e, mais raramente, ganho de massa) em função da temperatura permitem tirar conclusões sobre a estabilidade térmica da amostra, sobre a composição e estabilidade dos intermediários e sobre a composição do resíduo **(34)**.

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica térmica de medição contínua das temperaturas da amostra e de um material de referência, termicamente inerte, à medida que ambos vão sendo aquecidos ou resfriados em um forno. Essas medições de temperatura são diferenciais, pois registra-se a diferença entre a temperatura da referência T_r, e a da amostra T_a,

ou seja ($T_r - T_a = \Delta T$), em função da temperatura ou do tempo, dado que o aquecimento ou resfriamento são sempre feitos em ritmo linear (dT/dt = Cte).

Através das curvas de DSC, podem-se acompanhar os efeitos de calor associados com alterações físicas ou químicas da amostra, tais como transições de fase (fusão, ebulição, sublimação, congelamento, mudanças de estruturas cristalinas) ou reações de desidratação, de dissociação, de decomposição, de óxido-redução, etc., capazes de causar variações de calor **(34)**.

A caracterização dos compostos preparados, no presente trabalho, foi realizada através da termogravimetria - análise térmica diferencial simuntâneas (TG-DSC). As curvas TG-DSC foram obtidas utilizando-se o equipamento TGA/DSC 1 Star^e System, da METTLER TOLEDO. Os termopares para a amostra e referência são de Pt / Pt-Rh 13% (m/m) com sensibilidade da balança 0,1 μg e exatidão de aproximadamente 0,1%. O sistema foi calibrado, de acordo com as especificações fornecidas pelo fabricante.

As curvas TG-DSC foram obtidas em cadinho de α-Al_2O_3 (40 μL), com massa de amostra de aproximadamente 5 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1} e intervalo de temperatura de 30–800 ºC. Em alguns casos, o intervalo de temperatura foi de 30-1000 °C.

3.2.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e um material de referência, em função da temperatura enquanto a substância e o material de referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura **(34)**.

As curvas DSC foram obtidas através do equipamento DSC Q10, da TA Instruments.

Utilizou-se como suporte de amostra, cadinho de alumínio com tampa prensada e perfurada. Como referência, utilizou-se um cadinho similar, vazio. A razão de aquecimento foi de 20 ºC min^{-1}, com uma massa de amostra entre 3-5 mg, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1} e intervalo de temperatura de 25-250 ºC.

3.2.3 Termomicroscopia de Luz Polarizada (PLTM)

A PLTM é uma técnica que complementa a DSC, já que através dessa técnica é possível observar-se, visualmente, os eventos térmicos que ocorrem com a amostra, durante um intervalo de temperatura de interesse.

Ao atravessar um corpo sólido, a radiação eletromagnética muda seu meio de propagação do ar para o sólido em questão. Consequentemente, enquanto atravessa o sólido, a sua velocidade de propagação, é menor, comparada àquela velocidade que ela tinha ao se propagar no ar. Essa diferença de velocidade de propagação da radiação eletromagnética ao mudar o seu meio de propagação constitui a base para a técnica de PLTM.

Com relação ao seu comportamento óptico, os sólidos podem ser divididos em dois grupos: isotrópicos e anisotrópicos.

Alguns sólidos transparentes apresentam um mesmo índice de refração em todas as direções de propagação da radiação eletromagnética através da rede cristalina. Esses sólidos são classificados como isotrópicos. Por outro lado, aqueles sólidos cujos índices de refração são dependentes da direção de propagação da radiação eletromagnética através da rede cristalina, são classificados como anisotrópicos. Esses últimos são constituídos pelos sólidos amorfos e pelos sólidos cristalinos cúbicos. Todos os demais sólidos são anisotrópicos.

Dessa forma, se o sólido for isotrópico, a imagem obtida através da técnica de PLTM apresentar-se-á somente numa cor, enquanto que, se o sólido for anisotrópico, a imagem obtida apresentar-se-á em mais de uma cor **(35).**

Os estudos de PLTM foram realizados num equipamento constituído por uma placa de aquecimento DSC600 da Linkam systems, por um bloco central constituído por uma unidade CI94 cuja função é controlar a temperatura nas etapas de aquecimento/arrefecimento, uma unidade LNP94/2 que controla a refrigeração através de uma corrente de nitrogênio líquido que se encontra num Dewar ou corrente de ar, unidade VTO232 de interface gráfica e um computador que controla todo o sistema. A célula é aquecida com um microforno e a temperatura é controlada por sensores de Pt100.

Para a observação óptica, foi utilizado um microscópio Leica DMRB, uma câmara de vídeo Sony CCD-IRIS/RB modelo DXC-151 AP, e um monitor Sony HR Trinitron modelo PVM-2053MD e um DVDR 520H/00. Na análise das imagens, utilizou-se o software da Linkam systems com RTVMS. A Figura 6 mostra o esquema de todo o equipamento utilizado.

Uma pequena quantidade do cristal a ser analisado foi dispersada na célula de amostra, sendo esta coberta por uma tampa (célula e tampa constituídas de vidro). A dispersão tem como objetivo o estudo do comportamento térmico de partículas isoladas, sendo muito útil no caso da amostra apresentar um comportamento térmico heterogêneo.

As imagens foram obtidas por utilização combinada de luz polarizada e de compensadores de onda, o que confere à imagem de fundo uma cor única e não negra.

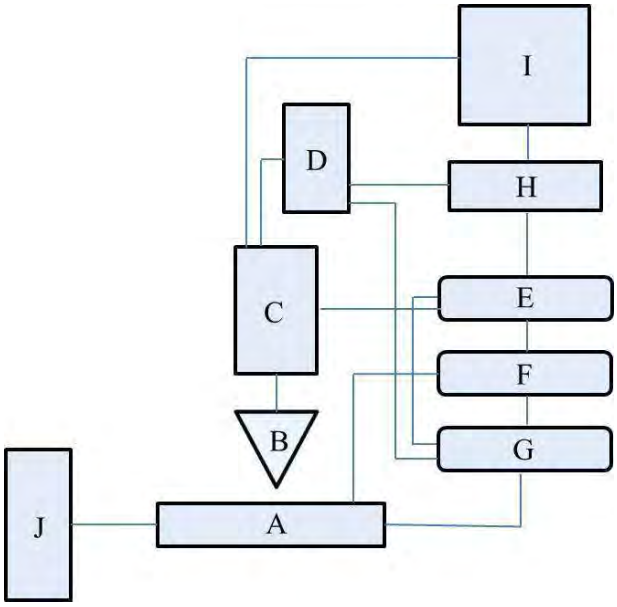


Figura 6- Representação esquemática de equipamento utilizado em termomicroscopia. A- DSC600, B- microscópio, C- câmara de vídeo, D- computador, E- VTO, F- LNP, G- Unidade CI, H- DVDR, I- monitor, J- Dewar. **(35).**

3.2.4 Difratometria de raios X

Os raios X são radiações eletromagnéticas de natureza exatamente igual à luz, porém com um comprimento de onda muito menor e ocupam a região entre os raios gama e ultravioleta no espectro eletromagnético (Figura 7).

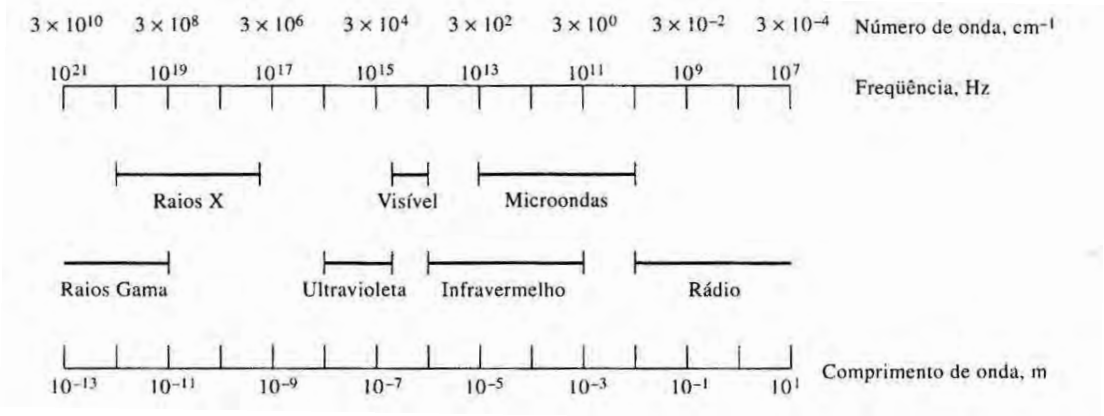


Figura 7 - Espectro Eletromagnético.

Os raios X são produzidos sempre que elétrons, acelerados por alta tensão, colidem com um alvo metálico. Desta forma, qualquer tubo de raios X deve possuir uma fonte de elétrons e um alvo metálico. Considerando-se que toda a energia cinética dos elétrons seja convertida em energia térmica, no alvo, o tubo gerador deve conter um sistema de resfriamento para evitar sua fusão **(36)**.

Os raios X usados na análise de estruturas por difração possuem comprimento de onda entre 0,5 e 2,5 Å (1 Å = 0,1 nm = 10^{-10} m).

Os tubos de raios X podem ser divididos em dois tipos básicos, de acordo com a maneira pela qual os elétrons são produzidos: tubos de filamento, no qual a fonte de elétrons é um filamento aquecido, e os tubos a gás, no qual os elétrons são produzidos pela ionização de uma pequena quantidade de gás contida no tubo.

A Figura 8 apresenta um esquema simplificado de um tubo de raios X, no qual se aplica no cátodo (2) uma tensão (1), que o aquece, provocando a liberação de elétrons e formando uma nuvem eletrônica ao redor do filamento de tungstênio (3). A fonte de tensão (4) aplicada ao ânodo (5) e ao cátodo (2) acelera os elétrons (6), que atingem o alvo metálico (7) e provocam a emissão dos raios X.

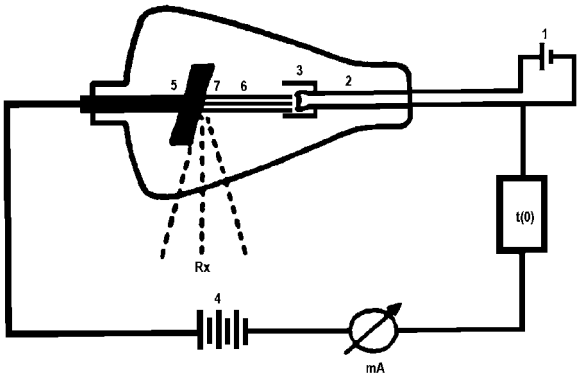


Figura 8 – Esquema de um tubo de raios - X.

Os difratogramas de raios X foram obtidos através do Difratômetro Siemens D 5000 utilizando-se tubo de cobre, submetido a 20 kV, corrente de 20 mA, Cu κ_α, λ = 1,5406 Å. A amostra foi colocada em suporte de vidro, e exposta à radiação ($5^o \leq 2\theta \leq 70^o$).

3.2.5 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

No espectro eletromagnético, a região do infravermelho está localizada entre as regiões do visível e de microondas 0,78 a 1000 μm, o que equivale aos números de onda de 12900 – 10 cm^{-1}. A faixa de maior uso está situada entre 4000 – 400 cm^{-1}, correspondente ao infravermelho médio. Apesar disso, é verificado um grande interesse nas regiões do infravermelho próximo (14290 – 4000 cm^{-1}) e do infravermelho distante (700 – 200 cm^{-1}). **(37).**

A Figura 9 mostra uma representação esquemática de um espectrômetro de infravermelho simples. O equipamento é composto por um emissor de laser, uma fonte de luz com radiação infravermelha, o interferômetro que separa os raios por faixa de comprimento de onda, um jogo de espelhos que conduzem o raio refletido para a amostra e, por fim, um detector, constituído por um mecanismo computadorizado que registra e trata e o sinal obtido. Esse sinal, é obtido na forma de um interferograma.

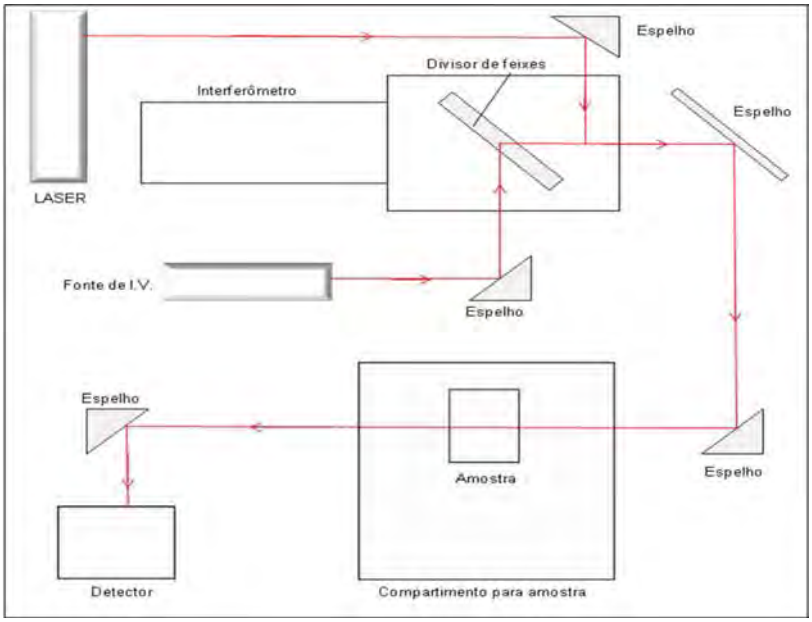


Figura 9 – Representação de um espectrômetro de infravermelho simples **(38)**.

Através da aplicação da transformada de Fourier, é possível converter a intensidade detectada (W(x)) no domínio de tempo (I(x)) para a forma mais familiar de um interferograma no domínio de frequências (G(x)).

A transformada de Fourier é uma função matemática, dada pela seguinte equação:

$$W(x) = \frac{2I(x) - I(0)}{\sqrt{2\pi}} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} G(k) e^{ikx}\, dk$$

Tal operação matemática, permite a conversão de um interferograma simples para um espectro onde se pode visualizar as alterações de absorção da radiação em um espectro variável de luz no infravermelho **(38).**

Os espectros dos fármacos estudados neste trabalho foram obtidos através do espectrômetro Nicolet iS10, da Thermo Scientific, com acoplamento para voláteis TGA/FT-IR interface, da Thermo Scientific. Os espectros foram obtidos através do método de refletância, com faixa de varredura entre 600 cm^{-1} e 4000 cm^{-1} (resolução de 4 cm^{-1}) e um cristal de germânio como suporte.

3.3 Materiais

3.3.1 Substância Química de Referência (SQR)

As recristalizações foram realizadas a partir das seguintes substâncias químicas de referência: cimetidina, famotidina, ranitidina-HCl e nizatidina.

As amostras de cimetidina (lote 20090401 #4) e famotidina (lote FM/005/8035#2) foram adquiridas da Deg®, enquanto que as amostras de ranitidina-HCl (lote 1003032003) e nizatidina (lote 129K1192) foram adquiridas da Galena® e da Fluka®, respectivamente. Os laudos das análises dessas substâncias encontram-se mostrados nas páginas seguintes.

ATIVANDO PRINCÍPIOS

9001:2008

Insumo : **CIMETIDINE** NF. 062.324 14/10/2009

Lote : **20090401 #4** Origem : **China** Fabric : **01/04/2009**
Procedencia : **Hong Kong** Validade : **31/03/2012**

Fórmula : **C10 H16 N6 S** PM : **252.34**

DCB : **02073** CAS : **51481-61-9** Frac: 580037 16/09/2009

Categoria Terapeutica : **ANTIULCERA / INIBIDOR DE H-2**

Ensaio	Especificação	Resultado
* DESCRIÇÃO	PÓ CRISTALINO BRANCO OU QUASE BRANCO, INODORO.	DE ACORDO
* SOLUBILIDADE	- FACILMENTE SOLÚVEL EM METANOL E ÁCIDOS CLORÍDRICOS DILUÍDOS. - SOLÚVEL EM ETANOL 96% (COM AGITAÇÃO PROLONGADA). - POUCO SOLÚVEL EM ÁGUA.	DE ACORDO
* IDENTIFICAÇÃO	A) REAÇÃO CARACTERÍSTICA. C) ESPECTRO IR.	DE ACORDO
* PERDA P/SECAGEM	105°C PESO CONSTANTE. (MÁX. 0,5%)	0,1%
* DOSEAMENTO	POTENCIOMETRIA: 99,0% - 101,0% EM SUBSTÂNCIA SECA. (LF)	100,06%
* DENSIDADE	APARENTE.	0,2898 g/mL
* RESÍDUO IGNIÇÃO	MÁX. 0,1%.	0,04%
* ABSORÇÃO	751 - 797.	765,8
* CLORETOS	MÁX. 0,008%.	< 0,008%
	ENSAIOS ADICIONAIS REALIZADOS PELO FABRICANTE:	
SUBS. RELATADAS	POR TLC: <= 0,5%.	DE ACORDO
METAIS PESADOS	<= 0,001%.	< 0,001%

MONOGRAFIA : MÉTODO DO FABRICANTE.
LAUDO ORIGINAL DO FABRICANTE CUMPRE COM CP2005.

NOMENCLATURA : CIMETIDINE.
2-CYANO-1-METHYL-3-[2-[[(5-METHYLIMIDAZOL-4-YL)METHYL]THIO]ETHYL] GUANIDINE.

Ficha de Segurança
SEGURANÇA : CONSERVE EM RECIPIENTES HERMETICOS, LONGE DA LUZ.

Parecer Tecnico : DENTRO DOS ITENS PESQUISADOS, O LOTE CUMPRE COM AS ESPECIFICACOES

OBS:(*)Os ensaios assinalados foram realizados no Laboratorio de Controle de Qualidade DEG e os demais estão em conformidade com o Certif.de Analise do Fabricante

Rua Jurupari 775 / 779 / 803 - Cep 04348.070 - Jd. Oriental - São Paulo - SP
Tel.: 11 5033.3700 - Fax: 11 5033.3711 - deg@deg.com.br - www.deg.com.br

VANDO PRINCÍPIOS
9001:2008

Resumo : FAMOTIDINE USP

NF. 080.579 13/01/2010

QIC : FM/005/8035 #2

Origem : India
Procedencia : India

Fabric : 31/03/2008
Validade : 01/02/2013

Formula : C8 H15 N7 O2 S3
DCB : 03785

PM : 337,45
CAS : 76824-35-6

Frac: 582819 28/12/2009

Categoria Terapeutica : ANTIULCEROSO / INIBIDOR DA SECREÇAO GASTRICA ACIDA

Ensaio	Especificação	Resultado
DESCRIÇÃO	PÓ CRISTALINO BRANCO À BRANCO AMARELADO PÁLIDO. SENSÍVEL À LUZ.	DE ACORDO
SOLUBILIDADE	- MUITO POUCO SOLÚVEL EM ÁGUA. (COM LEVE AQUECIMENTO) - FACILMENTE SOLÚVEL EM ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL E EM DIMETILFORMAMIDA. - POUCO SOLÚVEL EM METANOL. - PRATICAMENTE INSOLÚVEL EM ACETONA, ETANOL, CLOROFÓRMIO, ÉTER E ACETATO DE ETILA.	DE ACORDO
IDENTIFICAÇÃO	A) POR ESPECTROFOTOMETRIA NO INFRAVERMELHO. B) POR ESPECTROFOTOMETRIA NO UV-VISÍVEL.	DE ACORDO
PERDA P/SECAGEM	SOB PRESSÃO ENTRE 1-5 mm Hg À 80°C POR 5 HORAS; PERDE NO MÁXIMO 0,5%.	0,2%
TEOR/ENSAIO	POR POTENCIOMETRIA: 98,5 - 101,0% EM BASE SECA.	99,81%
RESÍDUO IGNIÇÃO	MÁXIMO 0,1%.	0,08%
DENSIDADE	APARENTE.	0,4233 g/ml.
METAIS PESADOS	NÃO MAIS QUE 0,001%.	< 0,001%
	ENSAIOS ADICIONAIS REALIZADOS PELO FABRICANTE:	
PUREZA	CROMATOGRÁFICA POR TLC: - PICO SECUNDÁRIO: NÃO MAIS QUE 0,3%.	DE ACORDO
	- SOMA DOS PICOS SECUNDÁRIOS: NÃO MAIS QUE 1,0%.	DE ACORDO
SOLVENTES	RESIDUAIS POR HSGC: - METANOL: NÃO MAIS QUE 3000 ppm.	417 ppm
	- ACETONA: NÃO MAIS QUE 5000 ppm.	128 ppm
PONTO DE	FUSÃO: 159°C - 163°C.	160-162°C
IMP.ORG VOLATIL	CUMPRE COM REQUERIMENTOS DA USP	DE ACORDO
MONOGRAFIA	USP 32 PÁG. 2342. LAUDO ORIGINAL DO FABRICANTE CUMPRE COM USP 30.	
NOMENCLATURA	FAMOTIDINE.	

Ficha de Segurança	
SEGURANÇA	ACONDICIONAR EM RECIPIENTES HERMÉTICOS, AO ABRIGO DO CALOR E UMIDADE. PROTEGER DA LUZ.

Parecer Tecnico : DENTRO DOS ITENS PESQUISADOS, O LOTE CUMPRE COM AS ESPECIFICACOES

Os itens Analisados assinalados foram realizados no Laboratorio de Controle de Qualidade DEG e os demais estão em conformidade com o Certif de Analise do Fabricante

Rua Jurupari 775 / 779 / 803 - Cep 04348.070 - Jd. Oriental - São Paulo - SP
Tel.: 11 5033.3700 - Fax: 11 5033.3711 - deg@deg.com.br - www.deg.com.br

Galena

Nr.Ctrl.: 028311.00-028298.00G0019/3185

RANITIDINA HCL

C.A.S.: 66357-59-3 *D.C.B.: 07639* Seq.7/8 Página: 1/2 **849**

Data de Fabricação: 1/10/2009
Data de Validade: 28/9/2013
Lote Galena (CIQ): 1003032003
Ordem Fracionamento (OF): 320747

Lote de Fabricação: RH/1020091029
País de Origem: INDIA
Nota Fiscal: 0065849

Produto encontra-se nos seguintes volumes
1

Dados do Requisitante

Requisitante: GALENA QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA. **CNPJ:** 57.442.774/0001-90
Endereço: RUA PEDRO STANCATO, 860 - CAMPO AMARAIS **Cidade:** CAMPINAS/SP **CEP:** 13.082-050

Fórmula Molecular: C13H22N4O3S.HCL
Peso Molecular: 350.87
Classe Terapêutica: Antiulcerativo

ARMAZENAMENTO: Armaz.Temp. Ambiente, em recipiente fechado protegido da luz e umidade.

Análises/Componentes	Especificações	Incerteza de Medição (U)	Resultados das análises
PROPRIEDADES FISICO-QUIMICAS			
• Descrição (0)	Pó cristalino branco ou amarelo pálido		Pó cristalino amarelo pálido
• Doseamento (HPLC) * (0)	97,5% a 102,0% (calculada em relação à substância seca)	',4 %	100,14 %
• pH (1%) (0)	4,5 a 6,0	0,1	5,9
• Perda por dessecação (0)	Não mais que 0,75%	0	0,28 %
• Resíduo de ignição (0)	Não mais que 0,1%	0,1 %	0,0 %
• Impurezas org. voláteis * (0)	Conforme		Conforme
• Pureza Cromatográfica * (0)	Ranitidina bis- compound não mais que 0,3% Qualquer outra impureza não mais que 0,1% Total de impurezas não mais que 0,5%		0,09 % 0,03 % 0,23 %
IDENTIFICAÇÃO			
• Infravermelho (0)	Positivo		Positivo
• Ultravioleta (0)	Positivo		Positivo
• Cloretos (0)	Positivo		Positivo
SOLUBILIDADE			
• Água (0)	Muito Solúvel		Muito Solúvel
• Etanol (0)	Ligeiramente solúvel		Ligeiramente solúvel

OBSERVAÇÕES

- Os resultados presentes neste Certificado de Análise, tem seus valores restritos a este lote.

* - Análises em acordo com o certificado de análise do fabricante.

- As demais análises foram realizadas no Laboratório de Controle da Qualidade Galena.
Referências: (0) Farmacopéia Americana, 31° Edição.

- A incerteza expandida de medição relatada é declarada como a incerteza padrão da medição multiplicada pelo fator de abrangência k = 2, que para uma distribuição normal corresponde a uma probabilidade de abrangência de aproximadamente 95%. A incerteza padrão de medição foi determinada de acordo com a publicação EA-4/02.

Certificate of Analysis

SIGMA-ALDRICH

Product Name	Nizatidine
Product Number	N7035
Product Brand	FLUKA
Molecular Formula	$C_{12}H_{21}N_5O_2S_2$
Molecular Weight	331.46

TEST	SPECIFICATION	LOT 129K1192 RESULTS
Appearance (Color)	White to Off-White	Off-White
Appearance (Form)	Powder	Powder
Solubility (Color)	Colorless to Faint Yellow	Faint Yellow
Solubility (Turbidity)	Clear	Clear
	50 mg/mL in CH3Cl	
Carbon	42.4 - 44.6 %	43.9 %
Nitrogen	20.6 - 21.7 %	21.1 %
Purity (TLC)	≥98 %	100 %
Specification Date:		MAY 2009
Date of QC Release:		DEC 2009
Print Date:		DEC 07 2009

Rodney Burbach

Rodney Burbach, Manager
Quality Control
St. Louis, Missouri USA

3.4 Procedimento de obtenção de cristais a partir das SQR

Após a realização dos testes de solubilidade, foram feitas tentativas de obtenção de cristais utilizando-se solventes (ou mistura de solventes) nos quais as SQR se mostraram solúveis.

Os procedimentos utilizados para a obtenção desses cristais encontram-se descritos abaixo.

3.4.1 Cimetidina A (água), famotidina A (água) e famotidina C (acetonitrila)

Dissolveram-se cerca de 500 mg das SQR em 50 mL dos respectivos solventes, sob agitação constante e aquecimento em banho-maria, até a temperatura de 80 °C. Em seguida, o sistema foi resfriado, lentamente, até a temperatura ambiente. Após dois dias, o líquido sobrenadante foi, então, retirado, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, e os cristais obtidos foram mantidos num dessecador, sob pressão reduzida, até o momento das suas caracterizações físico-químicas.

3.4.2 Cimetidina B (água) e famotidina B (água)

Aproximadamente 500 mg das SQR foram dissolvidos em 50 mL de água destilada, sob agitação constante e aquecimento em banho-maria, até a temperatura de 80 °C. Em seguida, o sistema foi resfriado, imediatamente, até a temperatura de 3 °C, num banho ultratermostatizado e, então, deixado num refrigerador (temperatura 5 °C) durante dois dias. O líquido sobrenadante foi,

então, retirado, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, e os cristais obtidos foram mantidos num dessecador, sob pressão reduzida, até o momento da sua caracterização físico-química.

3.4.3 Famotidina D (água/etanol, 50% v/v), famotidina E (acetonitrila/água, 50% v/v) e famotidina F (acetonitrila/etanol, 50% v/v)

Em 60 mL das respectivas misturas de solventes, foram dissolvidos, sob agitação constante e aquecimento em banho-maria, aproximadamente 500 mg da SQR. O sistema foi aquecido até a temperatura de 80 °C, e, em seguida, resfriado, lentamente, até a temperatura ambiente. Após dois dias, o líquido sobrenadante foi, então, retirado, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, e os cristais obtidos foram mantidos num dessecador, sob pressão reduzida, até o momento das suas caracterizações físico-químicas.

3.4.4 Famotidina G

Aproximadamente 500 mg da SQR foram dissolvidos em 70 mL de uma mistura acetonitrila/água (57% v/v em acetonitrila), sob agitação constante. Em seguida, o sistema foi armazenado num refrigerador (temperatura 5 °C) durante sete dias. O líquido sobrenadante foi, então, retirado, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, e os cristais obtidos foram mantidos num dessecador, sob pressão reduzida, até o momento das suas caracterizações físico-químicas.

3.4.5 Famotidina H

Cerca de 500 mg da SQR foram dissolvidos em 40 mL de água destilada, sob agitação constante e aquecimento em banho-maria, até a temperatura de 80 °C. Em seguida, o sistema foi armazenado em estufa, a 60 °C, para a evaporação do solvente. Após seis horas, o líquido sobrenadante foi, então, retirado, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, e os cristais obtidos foram mantidos num dessecador, sob pressão reduzida, até o momento das suas caracterizações físico-químicas.

3.4.6 Nizatidina A

Em 60 mL de metanol, sob agitação constante e aquecimento em banho-maria, foram dissolvidos cerca de 500 mg da SQR. O sistema foi aquecido até a temperatura de 50 °C, e, então, resfriado, à razão de 10 °C h^{-1}, até a temperatura de 10 °C, num banho ultratermostático. Na sequência, o sistema foi deixado à temperatura ambiente para a evaporação do solvente. Após dez dias, o líquido sobrenadante foi, então, retirado, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, e os cristais obtidos foram mantidos num dessecador, sob pressão reduzida, até o momento das suas caracterizações físico-químicas.

3.4.7 Nizatidina B

Aproximadamente 500 mg da SQR foram dissolvidos em 80 mL de acetato de etila, sob agitação constante e aquecimento em banho-maria, até 65 °C. Em seguida, a solução foi deixada à temperatura ambiente para a evaporação do solvente. Após oito dias, o líquido sobrenadante foi,

então, retirado, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, e os cristais obtidos foram mantidos num dessecador, sob pressão reduzida, até o momento das suas caracterizações físico-químicas.

3.4.8 Nizatidina C

Cerca de 500 mg de nizatidina foram dissolvidos em 50 mL de acetona, sob agitação constante. Em seguida, a solução foi deixada à temperatura ambiente para a evaporação do solvente. Após seis dias, o líquido sobrenadante foi, então, retirado, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, e os cristais obtidos foram mantidos num dessecador, sob pressão reduzida, até o momento das suas caracterizações físico-químicas.

3.4.9 Nizatidina D

Aproximadamente 500 mg de nizatidina foram dissolvidos em 60 mL de uma mistura clorofórmio/etanol (50% v/v), sob agitação constante. Em seguida, o sistema foi deixado à temperatura ambiente para a evaporação dos solventes. Após sete dias, o líquido sobrenadante foi, então, retirado, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, e os cristais obtidos foram mantidos num dessecador, sob pressão reduzida, até o momento das suas caracterizações físico-químicas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nos subitens que se seguem, serão mostrados e discutidos os resultados das análises térmicas, espectrofotométricas e de difração de raios X realizadas durante este trabalho.

4.1 Imagens dos cristais obtidos

As Figuras 10 a 32 mostram as imagens dos cristais obtidos, descritos nos itens 3.2.1 a 3.2.14. As Figuras apresentam-se com aumentos diferentes devido às diferenças de foco, durante a obtenção das imagens.

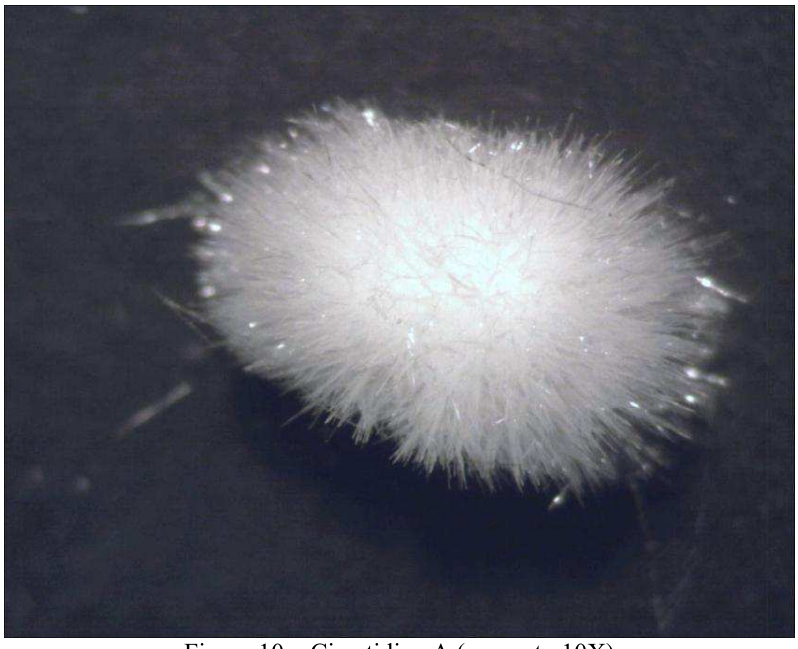


Figura 10 – Cimetidina A (aumento 10X)

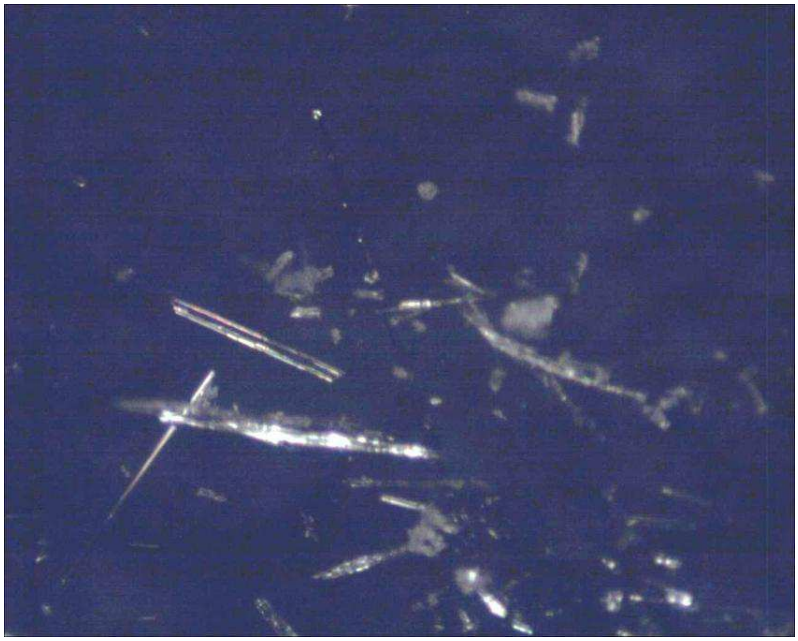


Figura 11 – Cimetidina A (aumento 45X)

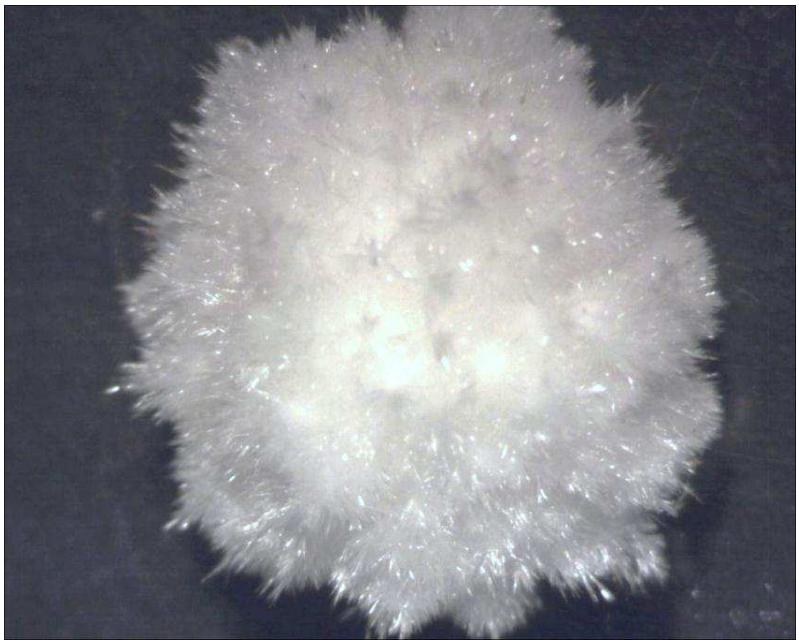


Figura 12 – Cimetidina B (aumento 8X)

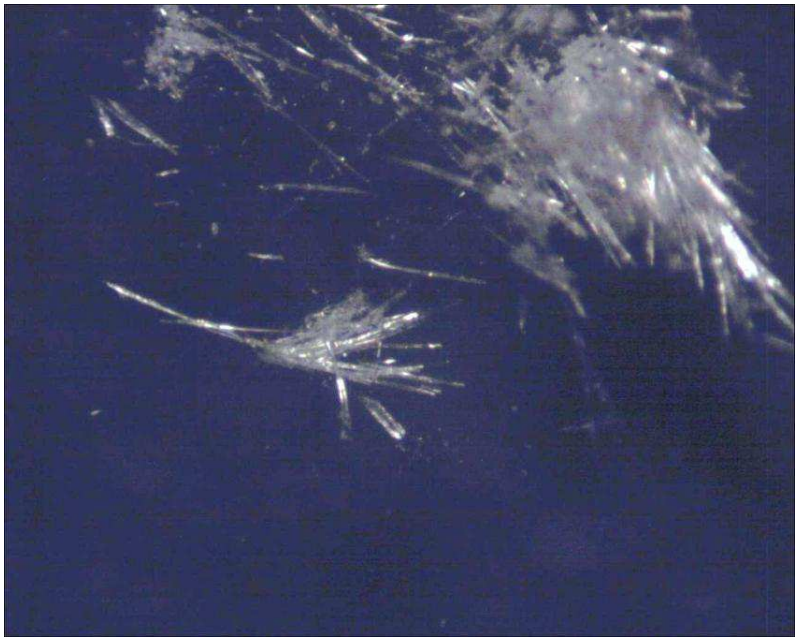


Figura 13 – Cimetidina B (aumento 45X)

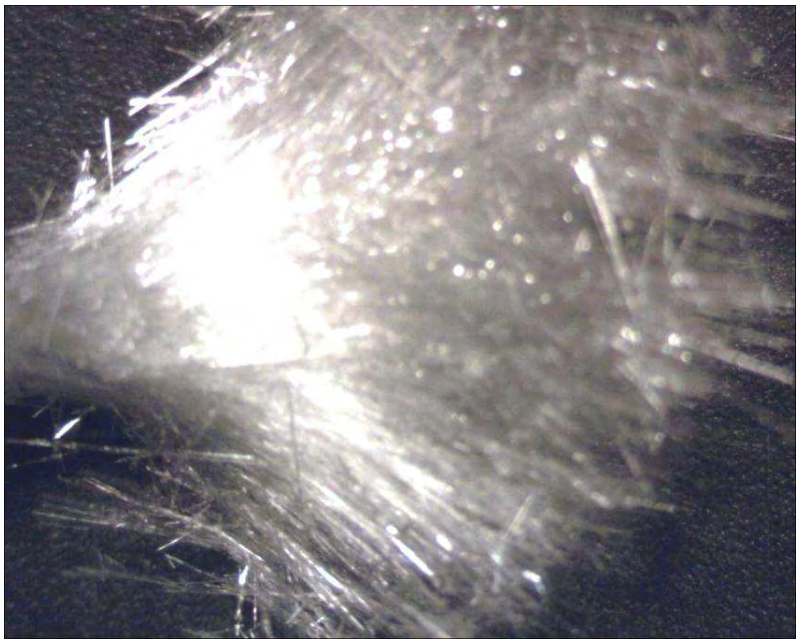


Figura 14 – Famotidina A (aumento 8X)

Figura 15 – Famotidina A (aumento 20X)

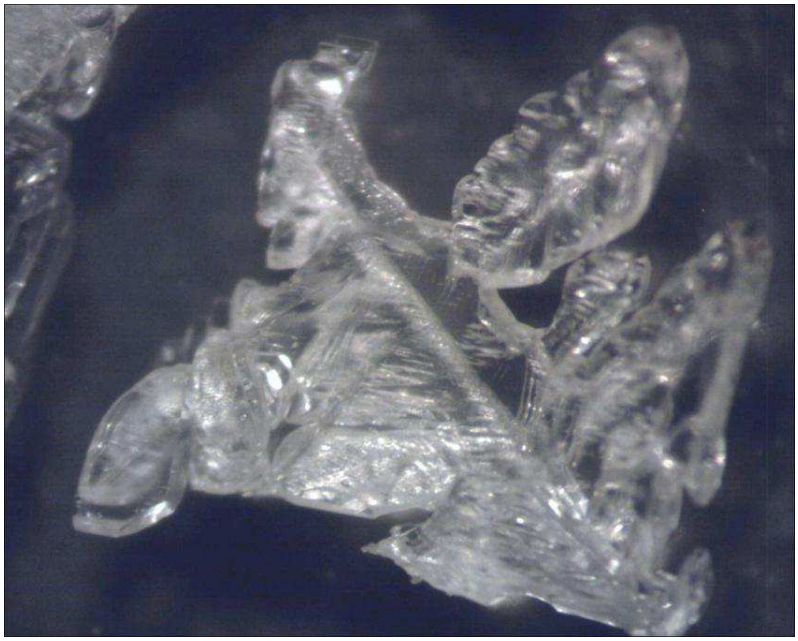


Figura 16 – Famotidina B (aumento 20X)

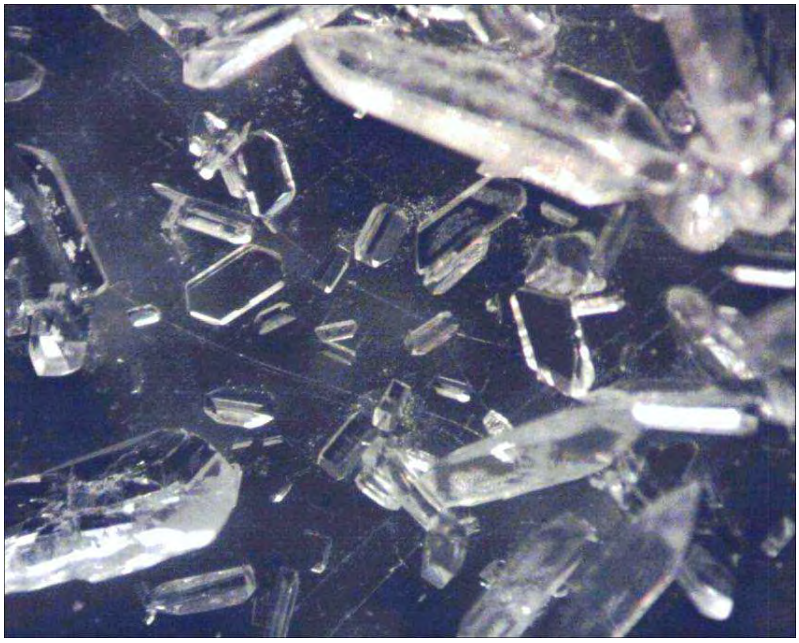


Figura 17 – Famotidina C (aumento 20X)

Figura 18 – Famotidina D (aumento 7X)

Figura 19 – Famotidina D (aumento 45X)

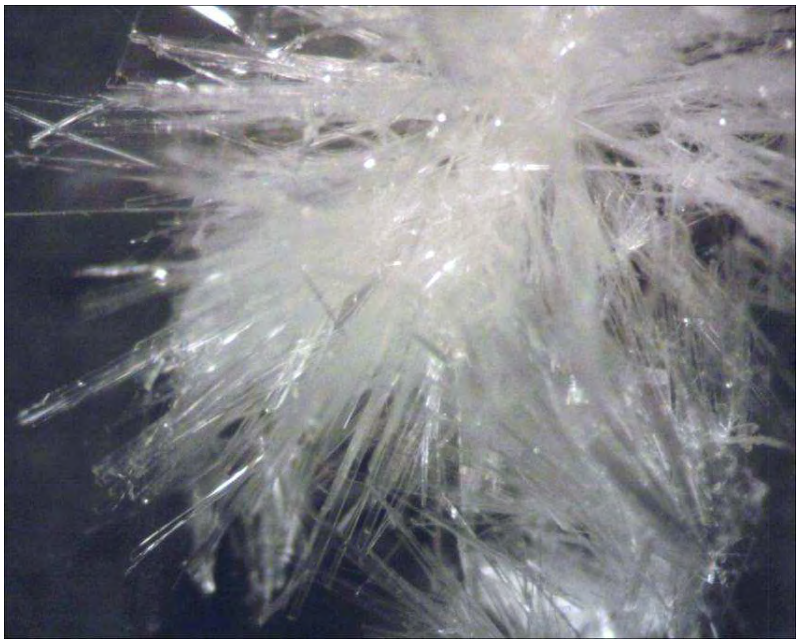


Figura 20 – Famotidina E (aumento 15X)

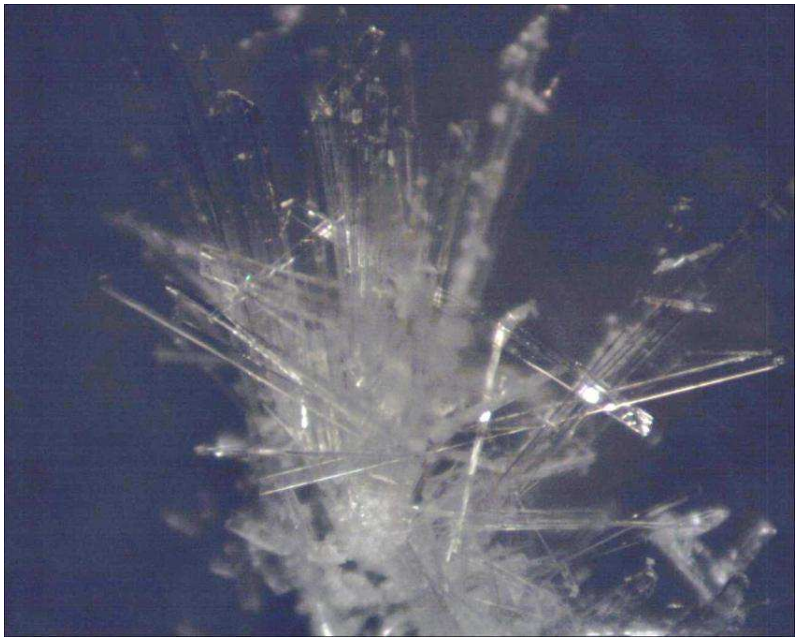


Figura 21 – Famotidina E (aumento 30X)

Figura 22 – Famotidina F (aumento 15X)

Figura 23 – Famotidina F (aumento 28X)

Figura 24 – Famotidina G (aumento 15X)

Figura 25 – Famotidina G (aumento 30X)

Figura 26 – Famotidina H (aumento 10X)

Figura 27 – Nizatidina A (aumento 10X)

Figura 28 – Nizatidina B (aumento 10X)

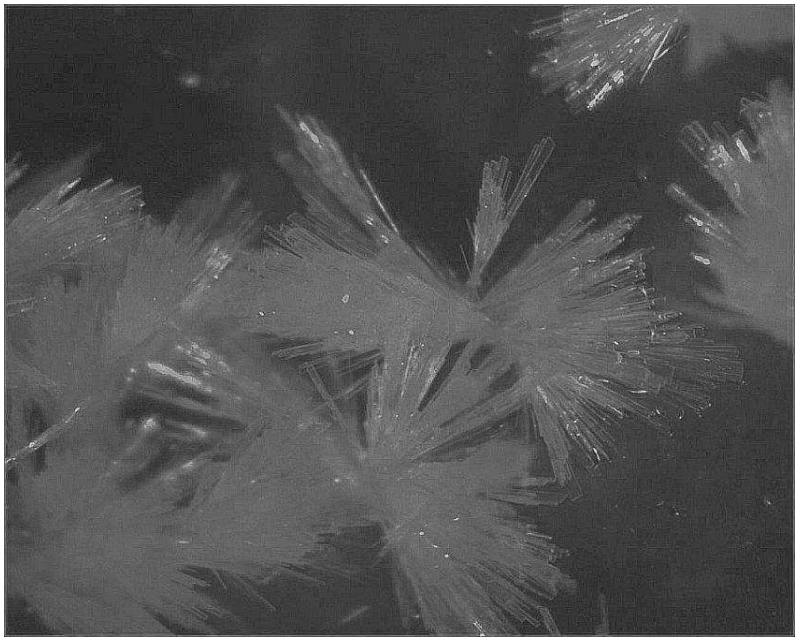


Figura 29 – Nizatidina B (aumento 15X)

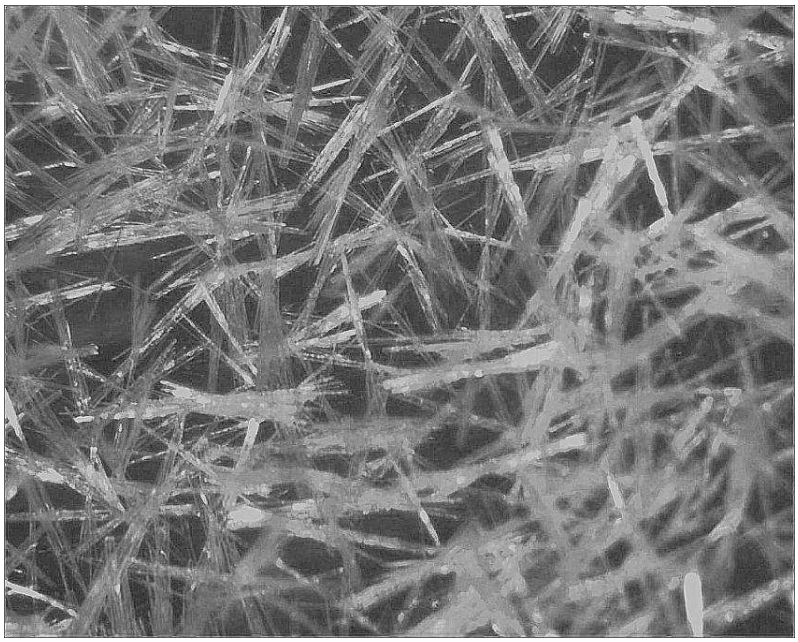


Figura 30 – Nizatidina C (aumento 15X)

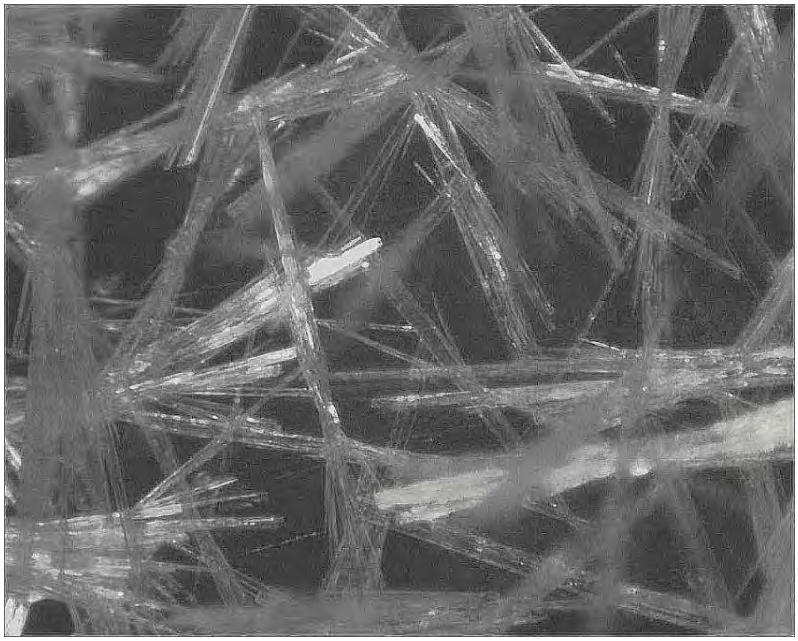


Figura 31 – Nizatidina C (aumento 45X)

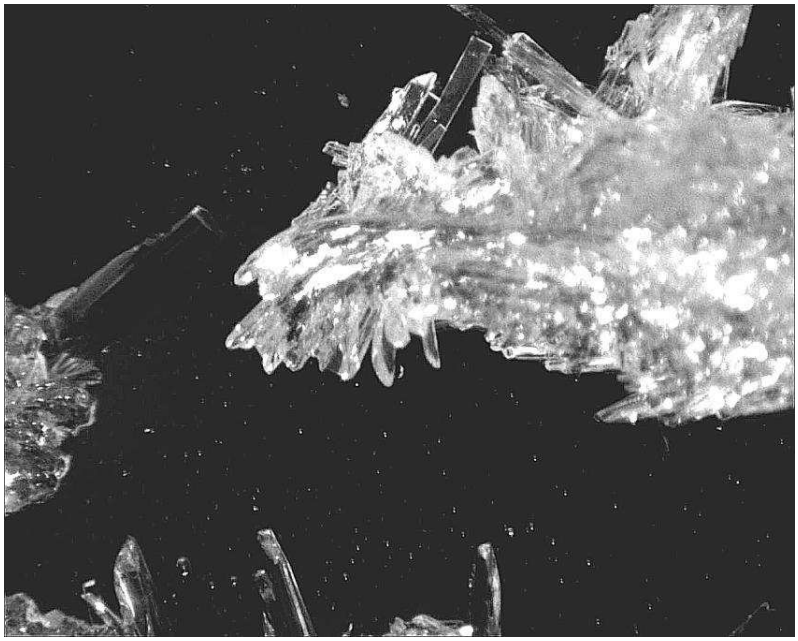


Figura 32 – Nizatidina D (aumento 45X)

Quando recristalizada em água e resfriada lentamente (Figuras 10 e 11), a cimetidina se apresenta na forma de drusa, e seus cristais têm forma de prismas retangulares. Se resfriada rapidamente (Figuras 12 e 13), também apresenta cristais na forma de drusa. Contudo, apesar de também terem forma de prismas retangulares, esses cristais são muito menores que os anteriores. Isso se reflete na estabilidade térmica observada nas curvas TG, sugerindo que a cimetidina A é mais estável que a B que, por sua vez, é mais estável que a cimetidina padrão.

Quando recristalizada em água/etanol (50% v/v), acetonitrila/água (50% v/v) e acetonitrila/etanol (50% v/v) (Figuras 18 a 23), a famotidina também se apresenta na forma de drusas, com cristais na forma de prismas retangulares. Porém, essas drusas são melhores definidas e os cristais possuem maior tamanho, quando comparado aos cristais de cimetidina. Já a recristalização da famotidina em acetonitrila (ebulição) e em água (ebulição com resfriamento em temperatura controlada) (Figuras 17 e 26), apresenta cristais com forma de prismas hexagonais com contornos bem definidos.

Ainda, a recristalização da famotidina em água com resfriamento lento (Figuras 14 e 15), apresenta cristais pequenos e pouco espessos, com forma de prismas retangulares. Esses cristais se sobrepõem uns sobre os outros, formando uma espécie de “manta”. Por outro lado, quando o resfriamento é rápido, a famotidina apresenta cristais sem uma forma definida (Figura 16). Quando a recristalização é feita em acetonitrila/água (57% v/v acetonitrila), os cristais têm uma forma cúbica (Figura 25).

A nizatidina recristalizada em metanol (Figura 27) apresenta cristais com forma de prismas retangulares. Em acetato de etila (Figuras 28 e 29), ocorre a formação de drusas, com cristais na forma de prismas retangulares. Quando recristalizada em acetona (Figuras 30 e 31), ocorre a formação de cristais na forma de prismas retangulares, extremamente pequenos e pouco espessos. Entretanto, quando recristalizada em clorofórmio/etanol (50% v/v) (Figura 32), a

nizatidina apresentou uma mistura de cristais, não sendo possível caracterizar uma forma definida.

4.2 Curvas Termogravimétricas e Calorimetria Exploratória Diferenciais Simultâneas (TG-DSC)

As Figuras 33 a 35 mostram que a cimetidina anidra e suas recristalizações apresentam estabilidade térmica entre 192,0-201,0 °C.

Todos esses compostos se decompõem em duas etapas. A primeira etapa de decomposição ocorre entre 192,0-400,0 °C e a segunda entre 390,0-750,0 °C. Os eventos térmicos associados a essas etapas de decomposição estão mostrados na Tabela 4 e são atribuídos à decomposição/oxidação da matéria orgânica.

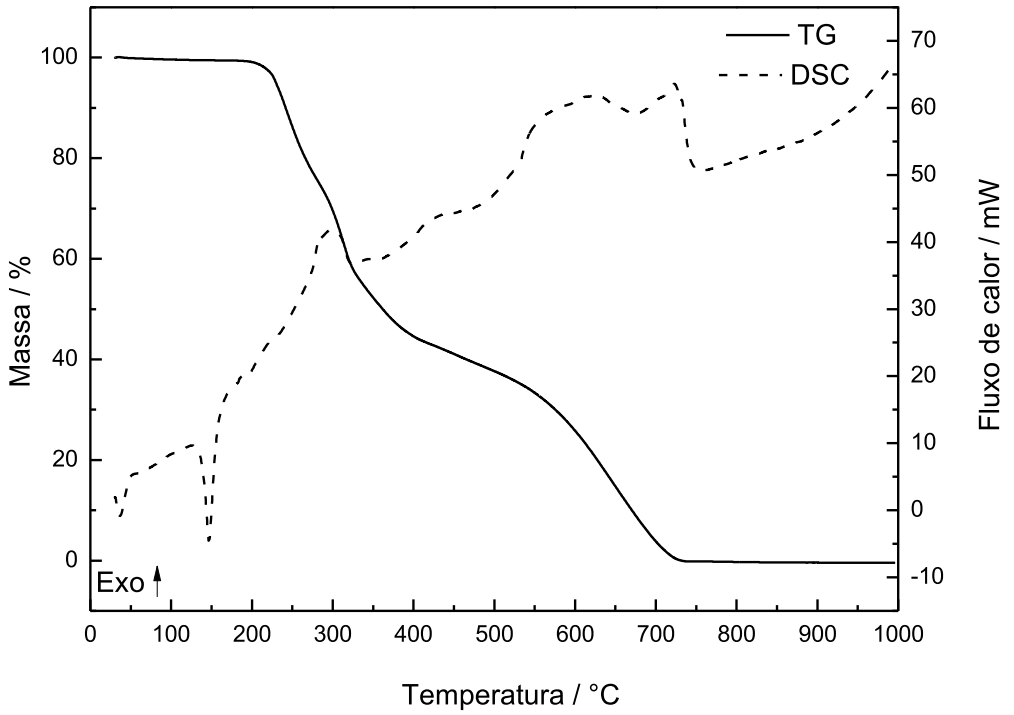


Figura 33 – Curvas TG-DSC da cimetidina (m_i = 5,099 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

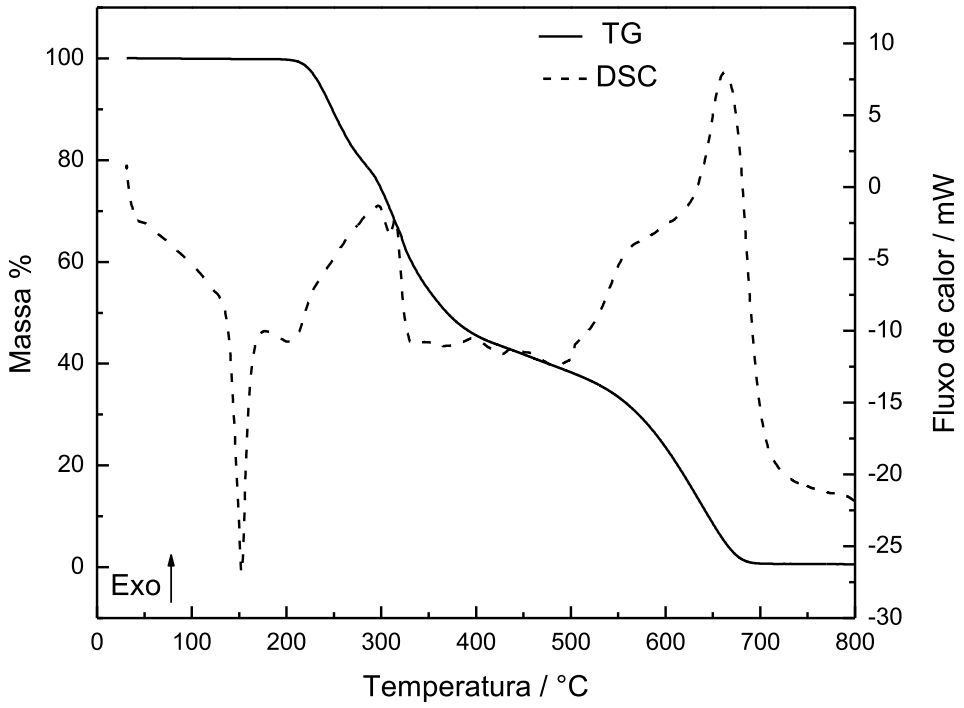


Figura 34 – Curvas TG-DSC da cimetidina A (m_i = 5,1178 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

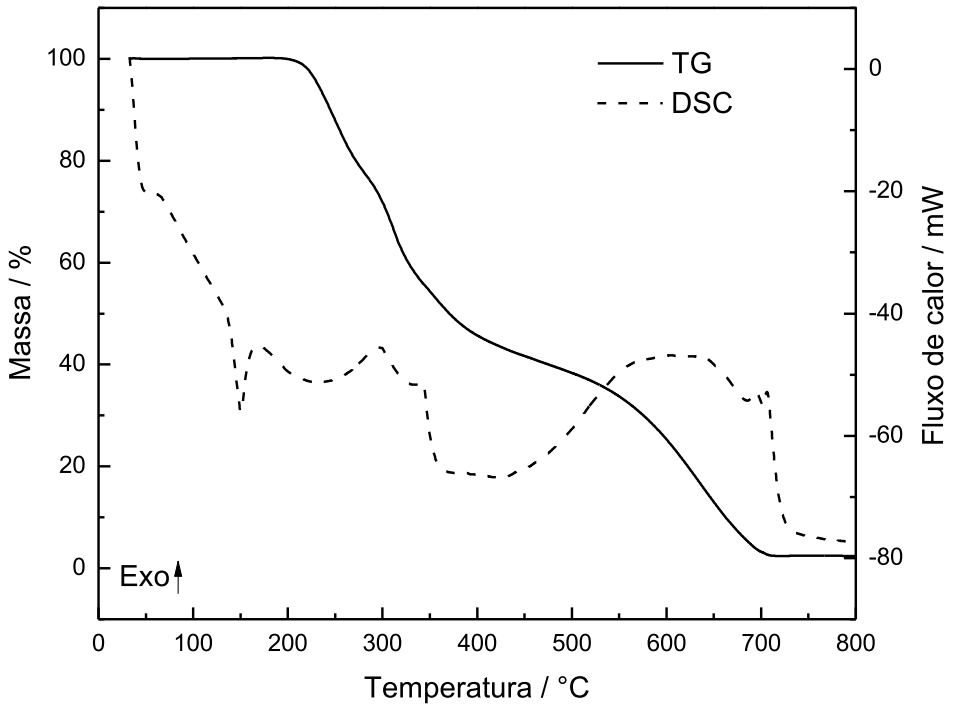


Figura 35 – Curvas TG-DSC da cimetidina B (m_i = 5,0278 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

As curvas TG-DSC da famotidina anidra e suas recristalizações estão mostradas nas Figuras 36 a 44.

Esses compostos apresentam estabilidade térmica entre 162,0-179,0 °C e sofrem decomposição durante as suas fusões. As primeiras etapas de decomposição ocorrem entre 162,0-400,0 °C e as segundas entre 370,0-1000,0 °C. A Tabela 4 mostra os eventos térmicos associados a essas etapas de decomposição. Esses eventos são atribuídos à decomposição/oxidação da matéria orgânica.

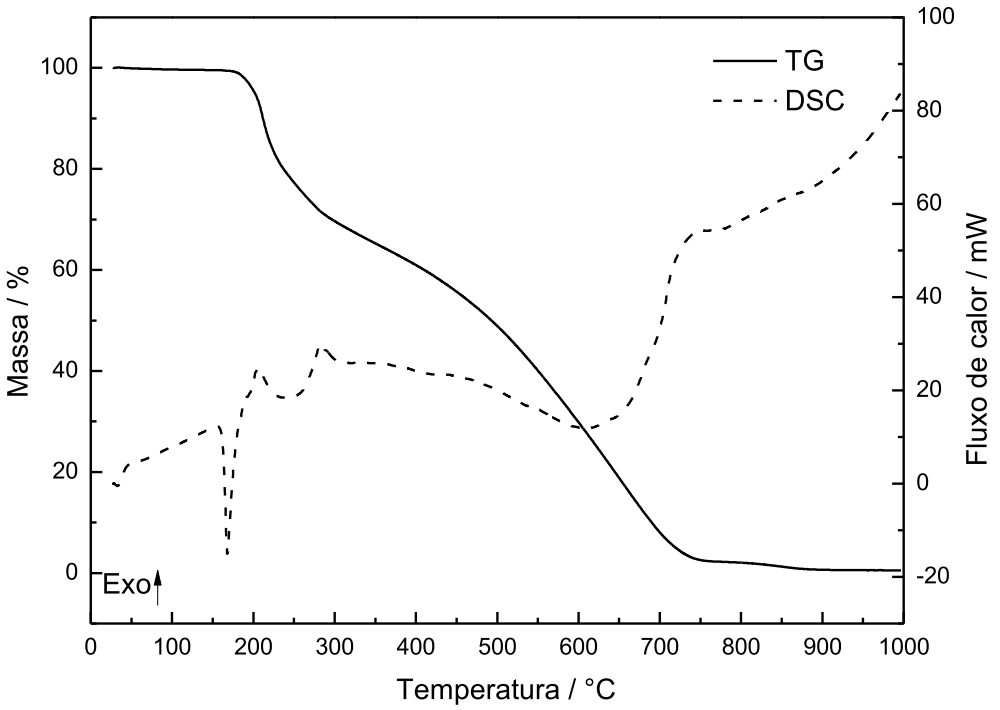


Figura 36 – Curvas TG-DSC da famotidina (m_i = 5,1628 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

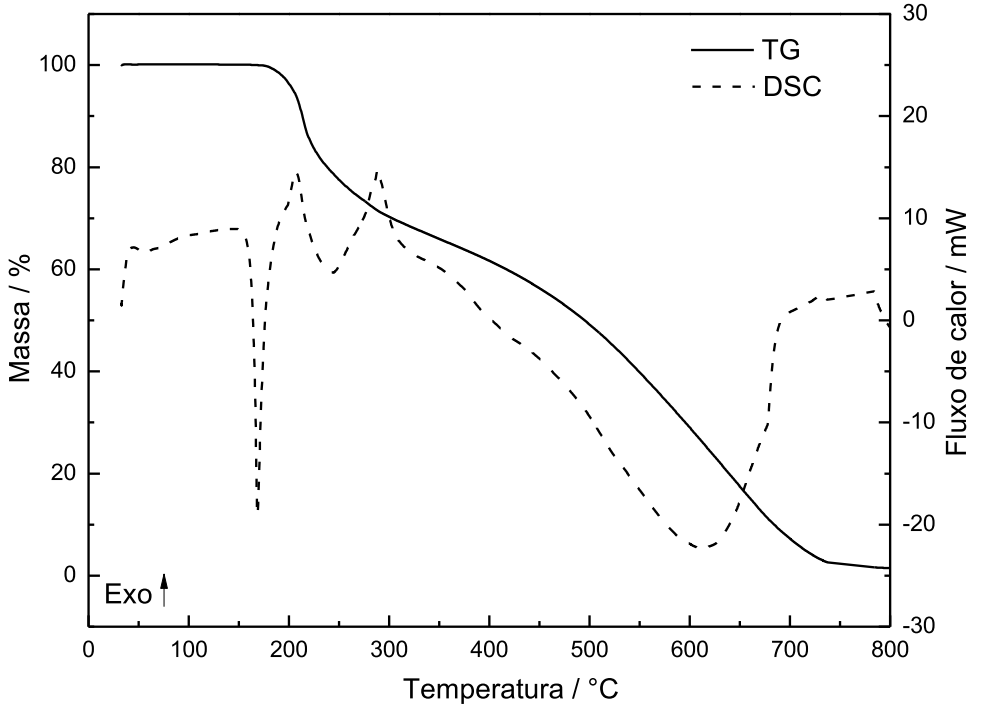


Figura 37 – Curvas TG-DSC da famotidina A (m_i = 5,3790 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

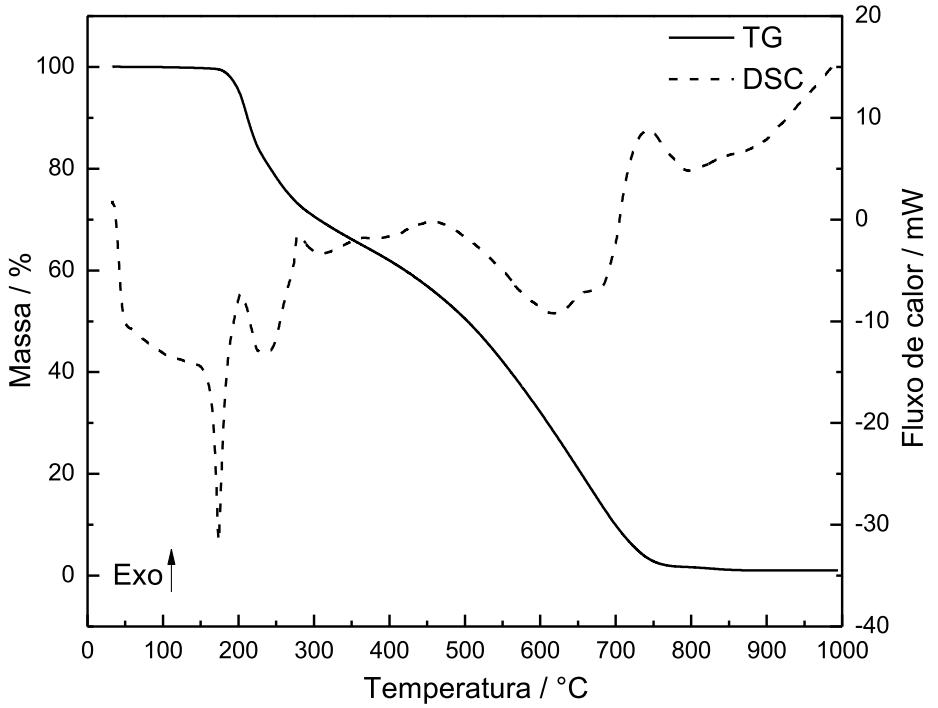


Figura 38 – Curvas TG-DSC da famotidina B (m_i = 5,4649 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

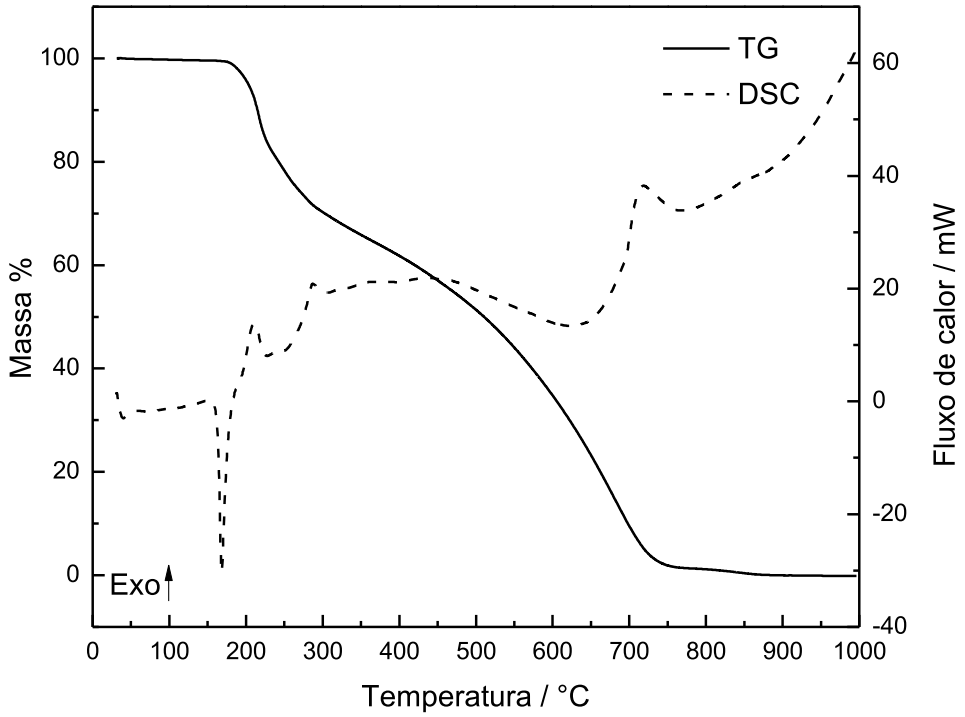


Figura 39 – Curvas TG-DSC da famotidina C (m_i = 5,400 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

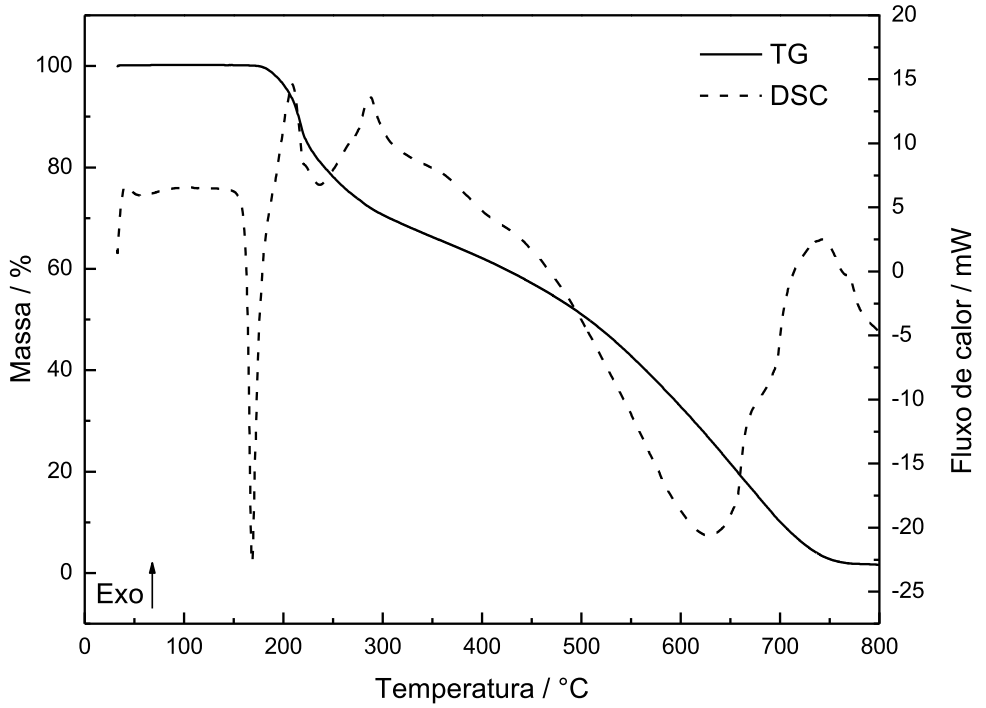


Figura 40 – Curvas TG-DSC da famotidina D (m_i = 5,347 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

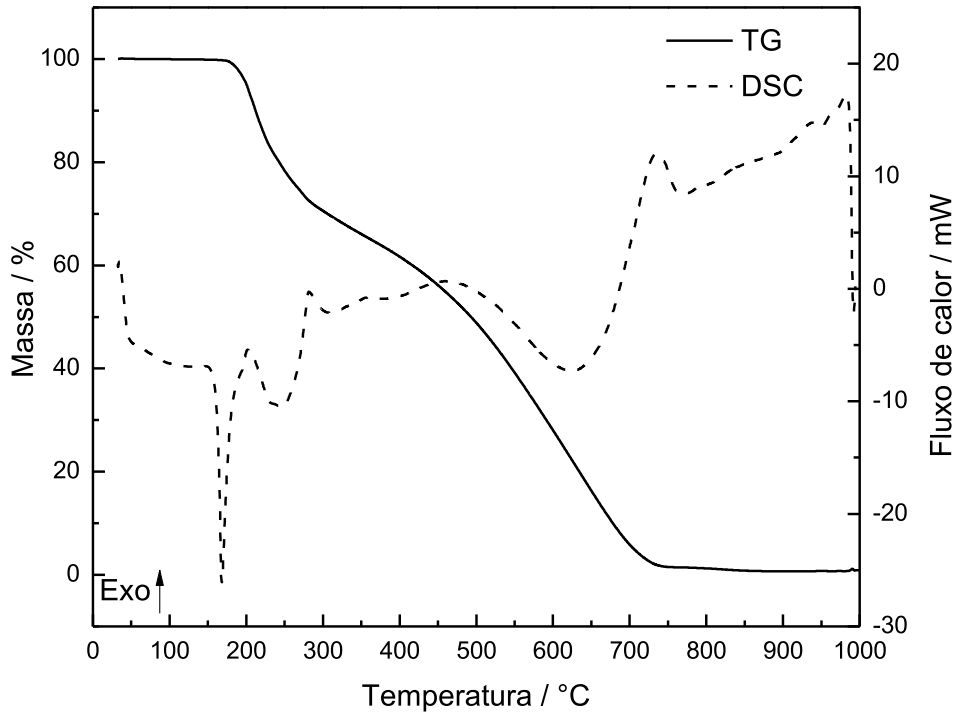


Figura 41 – Curvas TG-DSC da famotidina E (m_i = 5,857 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

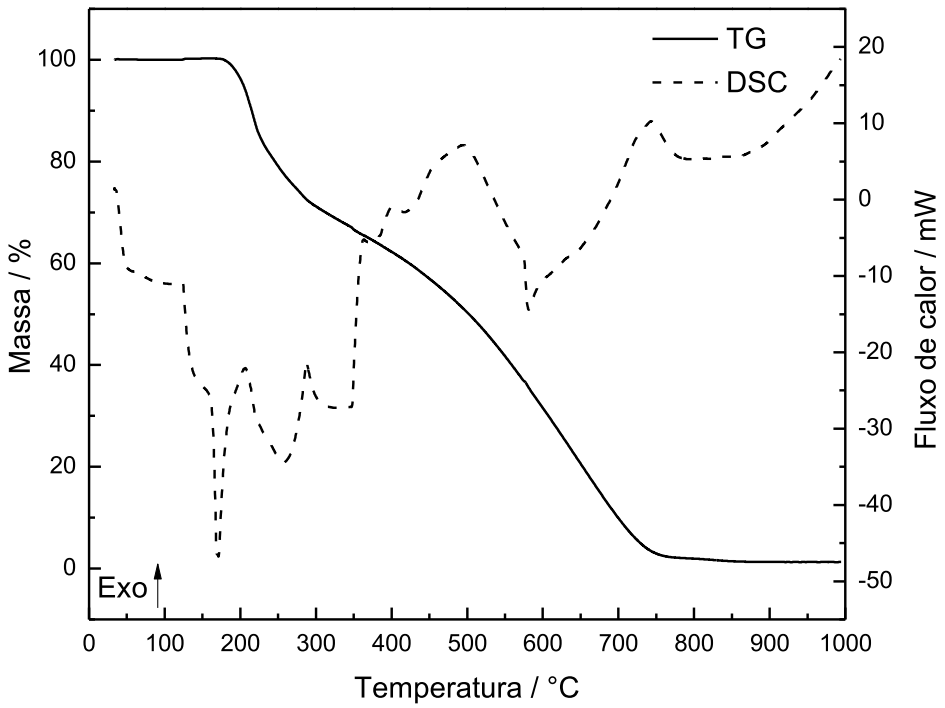


Figura 42 – Curvas TG-DSC da famotidina F (m_i = 5,324 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

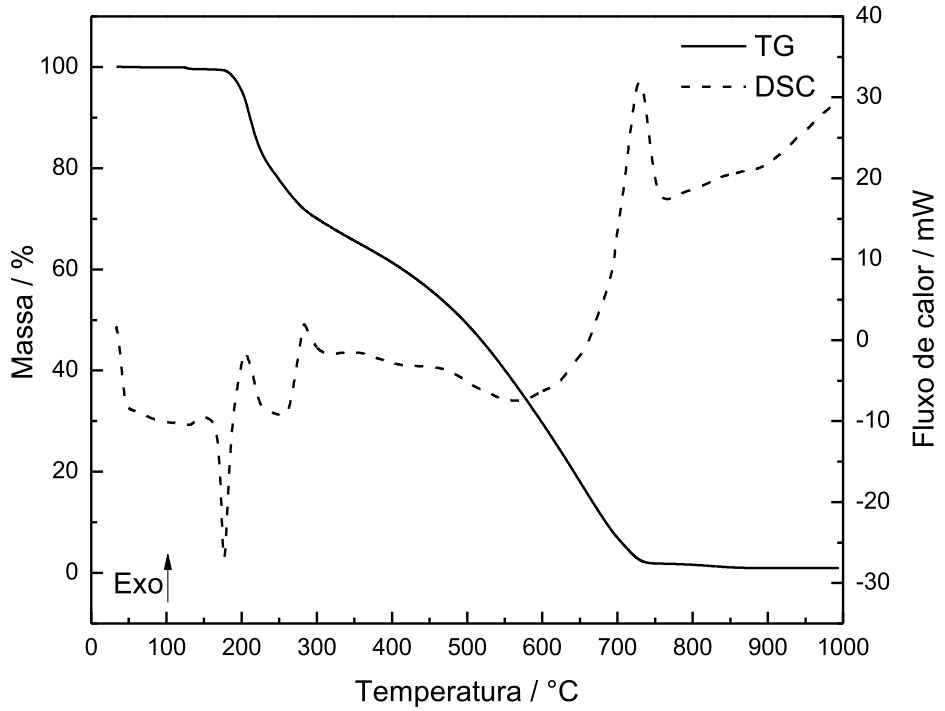


Figura 43 – Curvas TG-DSC da famotidina G (m_i = 5,598 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

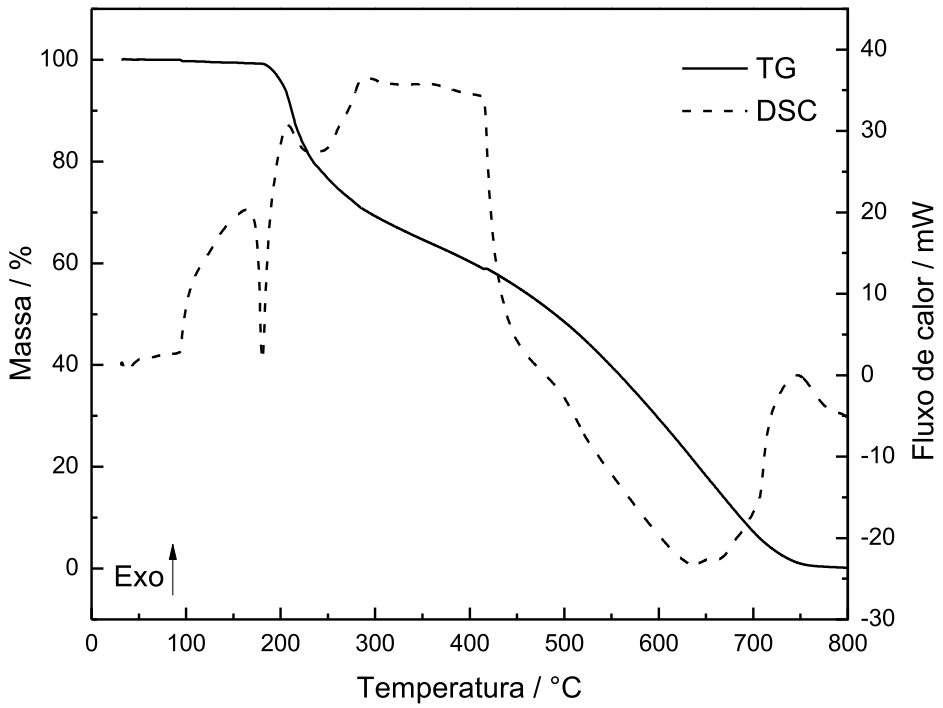


Figura 44 – Curvas TG-DSC da famotidina H (m_i = 4,756 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

As Figuras 45 a 49 mostram que a nizatidina anidra e suas recristalizações apresentam estabilidade térmica entre 195,0-200,0 °C.

As decomposições desses compostos ocorrem em duas etapas. As primeiras etapas de decomposição ocorrem entre 195,0-400,0 °C e as segundas entre 400,0-800,0 °C. As primeiras etapas estão associadas aos picos exotérmicos intensos entre 240,0-242,0 °C, associados à eliminação de NO_2. Os demais eventos térmicos associados às segundas etapas de decomposição estão mostrados na Tabela 4 e estão relacionados à decomposição/oxidação da matéria orgânica.

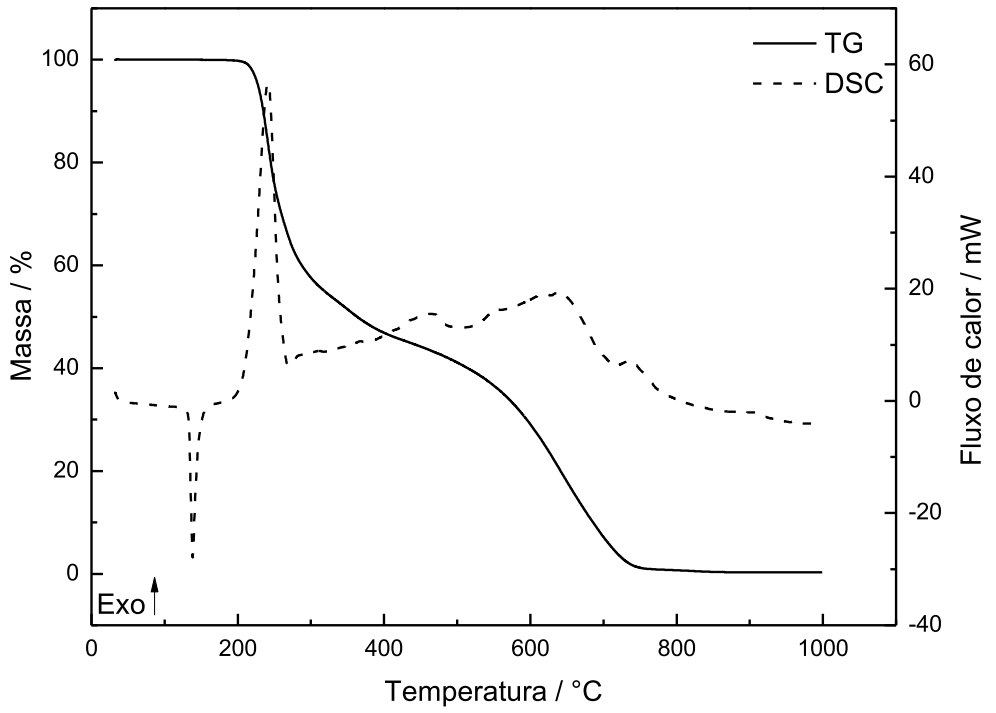


Figura 45 – Curvas TG-DSC da nizatidina (m_i = 5,09253 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

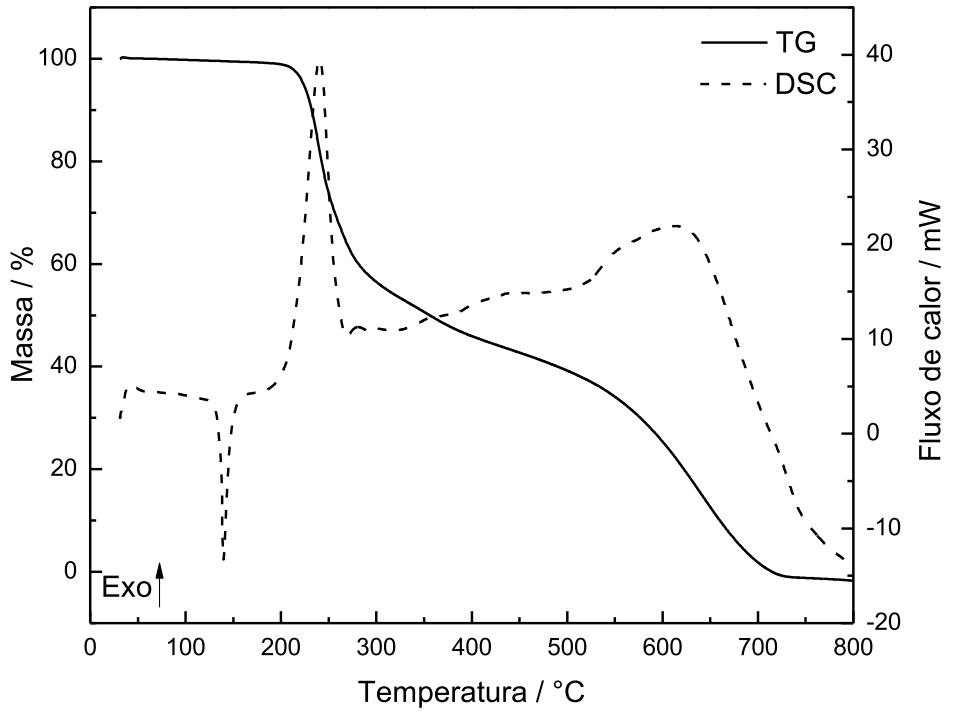


Figura 46 – Curvas TG-DSC da nizatidina A (m_i = 4,072 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

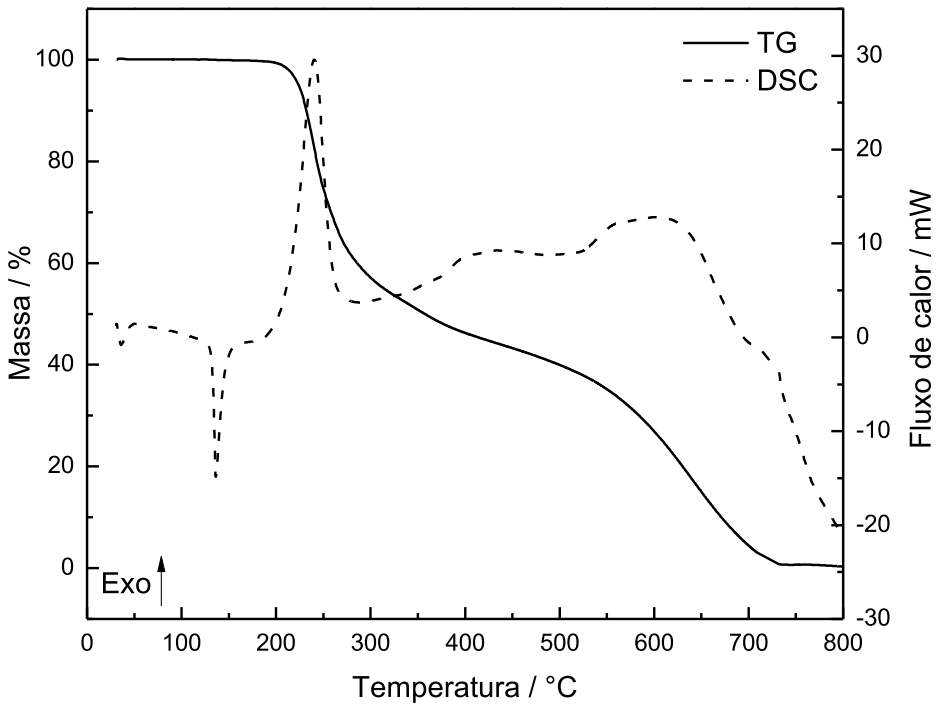


Figura 47 – Curvas TG-DSC da nizatidina B (m_i = 4,933 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

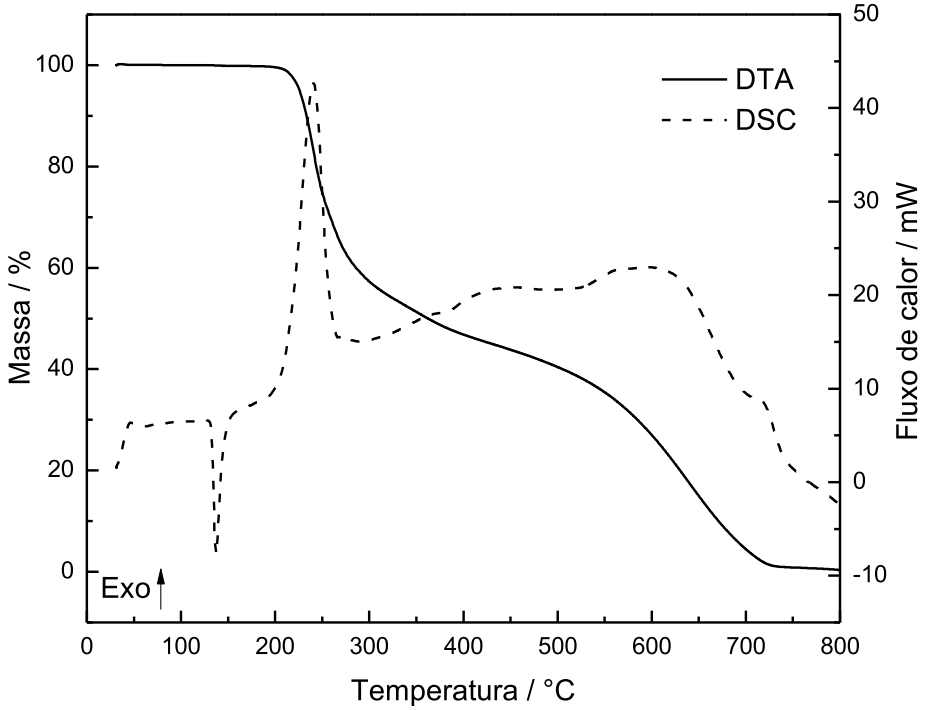


Figura 48 – Curvas TG-DSC da nizatidina C (m_i = 5,241 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

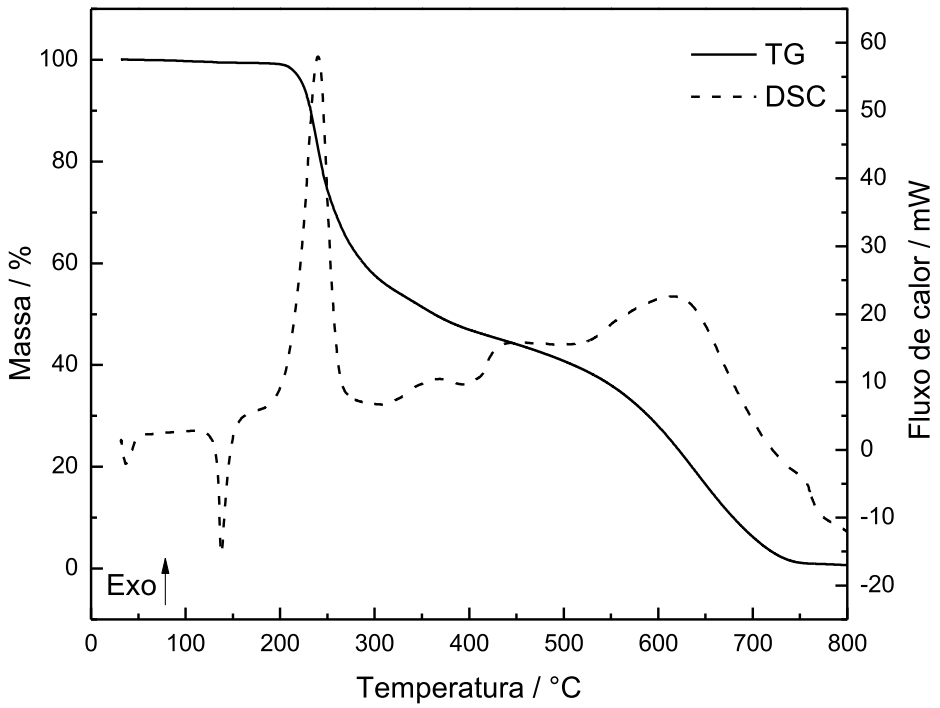


Figura 49 – Curvas TG-DSC da nizatidina D (m_i = 5,139 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

A Figura 50 mostra que a ranitidina-HCl anidra apresenta estabilidade térmica até 147,0 ºC. Observa-se um pico endotérmico em 151,0 °C na curva DSC, atribuído à fusão do fármaco, associado a um pico exotérmico em 176,0 °C. Isso indica que o fármaco se decompõe durante o processo de fusão.

O fármaco se decompõe em duas etapas. A primeira etapa de decomposição ocorre entre 147,0-340,0 °C, associada aos picos exotérmicos em 176,0 e 257,0 °C. A segunda etapa de decomposição ocorre entre 340,0-900,0 °C, associada ao pico exotérmico em 534,0 °C. Esses eventos térmicos são atribuídos à decomposição/oxidação da matéria orgânica e estão descritos na Tabela 4.

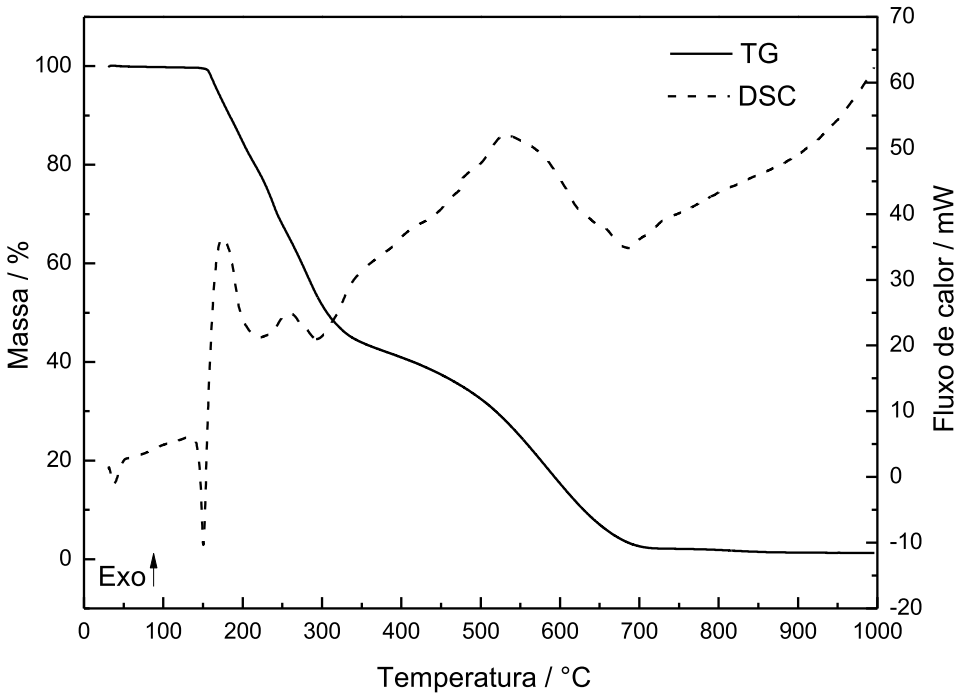


Figura 50 – Curvas TG-DSC da ranitidina-HCl (m_i = 5,2877 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

A Tabela 4 mostra um resumo dos resultados observados nas curvas TG-DSC das SQR e suas recristalizações.

Tabela 3- Resumo dos resultados observados nas curvas TG-DSC das SQR e suas recristalizações (continua).

SQR / recristalização		Estabilidade térmica (°C)	Etapas de decomposição		Pico de fusão (°C)	Resíduo (%)
			primeira	segunda		
Ranitina-HCl	*T* (°C)	149,4	147,0-340,0	340,0-900,0	149,4	
	perda massa (%)		55,29	43,40		1,31
	evento térmico		picos exo em 176,0 e 257,0 °C	pico exo em 534,0 °C		
Cimetidina	*T* (°C)	192,0	192,0-390,0	390,0-750,0	147,1	
	perda massa (%)		54,34	45,66		0
	evento térmico		pico exo em 300,0 °C	exoterma entre 466,0-750,0 °C		
Cimetidina A	*T* (°C)	201,0	201,0-400,0	400,0-750,0	152,6	
	perda massa (%)		54,43	44,97		0,60
	evento térmico		pico exo em 297,0 °C	pico exo em 660,0 °C		
Cimetidina B	*T* (°C)	195,0	195,0-400,0	400,0-750,0	150,0	
	perda massa (%)		54,38	43,17		2,45
	evento térmico		pico exo em 294,0 °C	exoterma entre 428,0-737,0 °C		
Famotidina	*T* (°C)	173,0	173,0-400,0	400,0-1000,0	168,0	
	perda massa (%)		39,10	60,37		0,53
	evento térmico		picos exo em 207,0 e 282,0 °C	exoterma entre 660,0-900,0 °C		
Famotidina A	*T* (°C)	173,0	173,0-400,0	400,0-800,0	168,5	
	perda massa (%)		38,43	60,14		1,43
	evento térmico		picos exo em 207,0 e 288,0 °C	eventos térmicos sobrepostos 418,3-737,3 °C		
Famotidina B	*T* (°C)	178,0	178,0-400,0	400,0-900,0	174,0	
	perda massa (%)		38,10	60,90		1,00
	evento térmico		picos exo em 204,0 e 279,0 °C	picos exo em 740,0 e 461,0 °C		
Famotidina C	*T* (°C)	173,0	173,0-400,0	400,0-1000,0	168,5	
	perda massa (%)		38,20	61,80		0
	evento térmico		picos exo em 210,0 e 287,0 °C	pico exo em 717,0 °C		
Famotidina D	*T* (°C)	175,0	175,0-400,0	400,0-800,0	168,0	
	perda massa (%)		38,56	59,84		1,6
	evento térmico		picos exo em 208,0 e 288,0 °C	pico exo em 740,0 °C		
Famotidina E	*T* (°C)	173,0	173,0-400,0	400,0-900,0	168,0	
	perda massa (%)		38,30	61,00		0,7
	evento térmico		picos exo em 204,0 e 282,0 °C	pico exo em 734,0 °C		
Famotidina F	*T* (°C)	173,0	173,0-370,0	370,0-900,0	171,0	
	perda massa (%)		35,10	63,70		1,2
	evento térmico		picos exo em 207,0 e 288,0 °C	picos exo em 496,0 e 742,0 °C		
Famotidina G	*T* (°C)	177,0	177,0-400,0	400,0-900,0	177,0	
	perda massa (%)		38,70	60,34		0,96
	evento térmico		picos exo em 206,0 e 284,0 °C	pico exo em 729,0 °C		

Tabela 3- Resumo dos resultados observados nas curvas TG-DSC das SQR e suas recristalizações (conclusão).

SQR / recristalização		Estabilidade térmica (°C)	Etapas de decomposição		Pico de fusão (°C)	Resíduo (%)
			primeira	segunda		
Famotidina H	*T* (°C)	179,0	179,0-400,0	400,0-800,0	181,0	
	perda massa (%)		39,70	60,30		0
	evento térmico		pico exo em 208,0 °C	eventos térm. sobrepostos 403,0-695,5 °C e pico exo em 744,0 °C		
Nizatidina	*T* (°C)	200,0	200,0-400,0	400,0-900,0	138,3	
	perda massa (%)		53,16	46,54		0,3
	evento térmico		pico exo em 242,0 °C	exoterma entre 402,0-785,0 °C		
Nizatidina A	*T* (°C)	195,0	195,0-400,0	400,0-800,0	139,5	
	perda massa (%)		54,10	45,90		0
	evento térmico		pico exo em 241,0 °C	pico exo em 615,0 °C		
Nizatidina B	*T* (°C)	195,0	195,0-400,0	400,0-800,0	136,5	
	perda massa (%)		53,74	46,26		0
	evento térmico		pico exo em 240,0 °C	exotermas 333,0-505,0 °C e 526,0-708,0 °C		
Nizatidina C	*T* (°C)	195,0	195,0-400,0	400,0-800,0	137,6	
	perda massa (%)		53,18	46,82		0
	evento térmico		pico exo em 240,0 °C	exotermas 320,0-505,0 °C e 520,0-710,0 °C		
Nizatidina D	*T* (°C)	195,0	195,0-400,0	400,0-800,0	138,0	
	perda massa (%)		53,12	46,28		0,6
	evento térmico		pico exo em 240,0 °C e exoterma entre 310,0-390,0 °C	exotermas 412,0-508,0 °C e 527,0-738,0 °C		

Através da análise dos dados da Tabela 4, é possível concluir que a estabilidade térmica das SQR aumenta na seguinte ordem:

ranitidina-HCl < famotidina < cimetidina < nizatidina

Quanto às recristalizações, nota-se que, a cimetidina A é mais estável que a cimetidina B que, por sua vez, é mais estável que a SQR. Esses resultados são condizentes com as imagens dos cristais obtidos, já que o composto mais estável apresenta cristais maiores.

Com relação à famotidina, todas as recristalizações promoveram um aumento de estabilidade térmica em relação à SQR, tendo em vista que o processo de recristalização purifica a amostra. A estabilidade térmica dessas recristalizações aumenta na seguinte ordem:

famot. C < famot. B < famot. G < famot. A = famot. E = famot. F < famot. D < famot. H

No caso da nizatidina, nota-se que as recristalizações apresentam menor estabilidade térmica, comparadas com a SQR. Nesse caso, o processo de recristalização ocasiona uma diminuição da estabilidade térmica da SQR.

4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas DSC estão apresentadas nas Figuras 51 a 68. Os resultados obtidos para todos os compostos estão de acordo com as curvas TG-DTA. As pequenas discrepâncias entre as temperaturas dos picos das curvas DSC e DTA são atribuídas à sensibilidade e ao diferente método de calibração dos equipamentos.

4.3.1 Cimetidina

A curva DSC (Figura 51) apresenta um pico de fusão endotérmico em 145,0 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 42,50 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 98,6%.

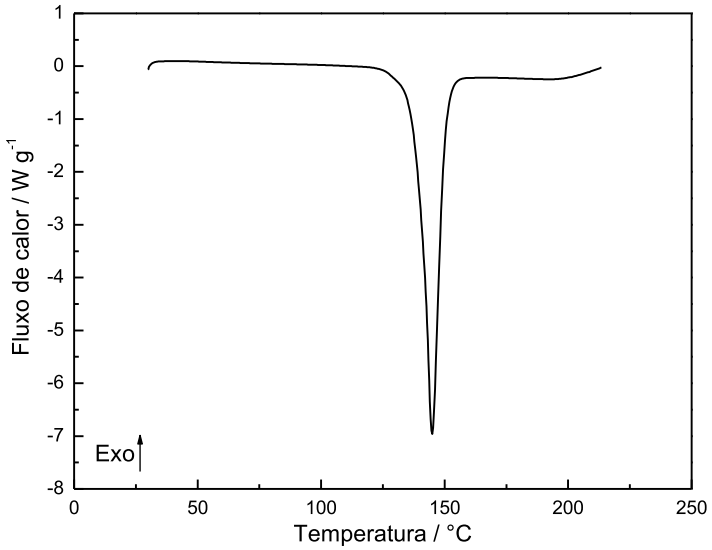


Figura 51 – Curva DSC da cimetidina (m_i = 3,115 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

4.3.2 Cimetidina A

A curva DSC (Figura 52) apresenta um pico de fusão endotérmico em 149,8 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 40,60 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 99,6%.

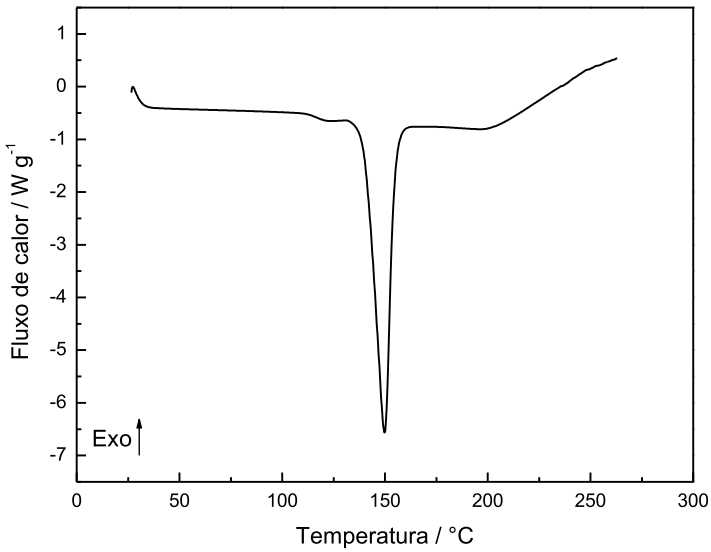


Figura 52 – Curva DSC da cimetidina A (m_i = 2,961 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

.

4.3.3 Cimetidina B

A curva DSC (Figura 53) apresenta um pico de fusão endotérmico em 147,1 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 45,34 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 99,5%.

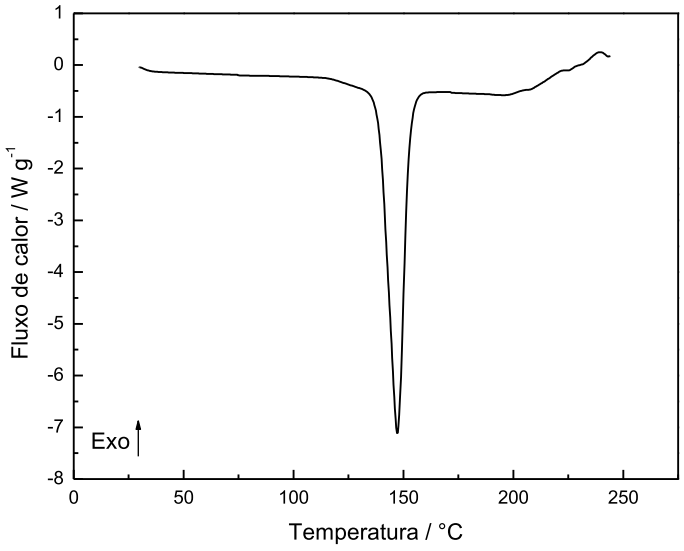


Figura 53 – Curva DSC da cimetidina B (m_i = 2,676 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

.

4.3.4 Famotidina

A curva DSC (Figura 54) apresenta um pico de fusão endotérmico em 166,0 ºC, seguido de uma exoterma de decomposição entre 188,1 °C e 230,7 °C. O $\Delta H_{fusão}$ é igual a 40,98 kJ mol^{-1}, e composto apresenta pureza igual a 100,2%.

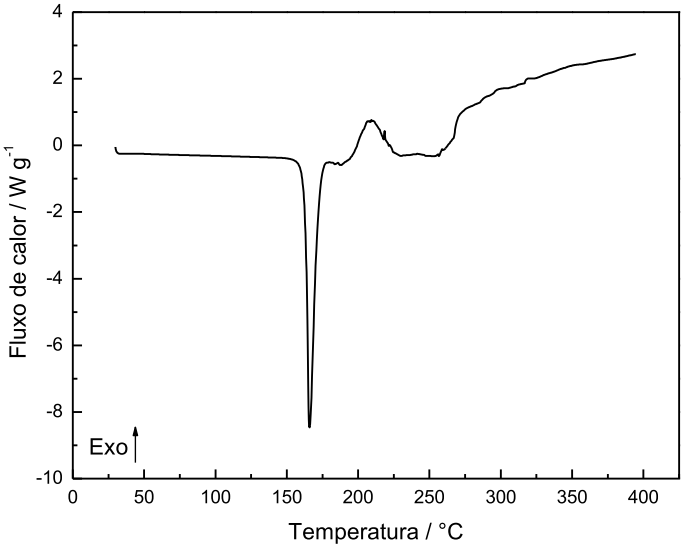


Figura 54 – Curva DSC da famotidina (m_i = 5,170 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

.

4.3.5 Famotidina A

A curva DSC (Figura 55) apresenta um pico de fusão endotérmico em 166,7 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 36,86 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 99,8% e apresenta uma exoterma de decomposição entre 187,0 °C e 239,7 °C.

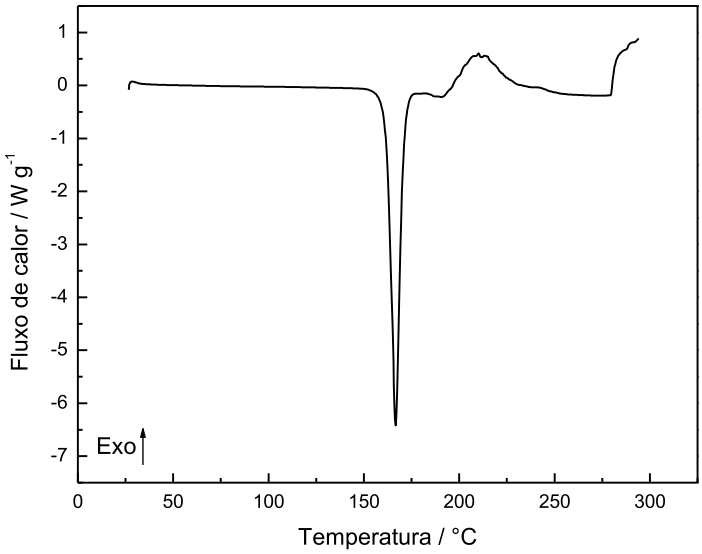


Figura 55 – Curva DSC da famotidina A (m_i = 3,010 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

.

4.3.6 Famotidina B

A curva DSC (Figura 56) apresenta um pico de fusão endotérmico em 166,1 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 8,72 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 99,9%.

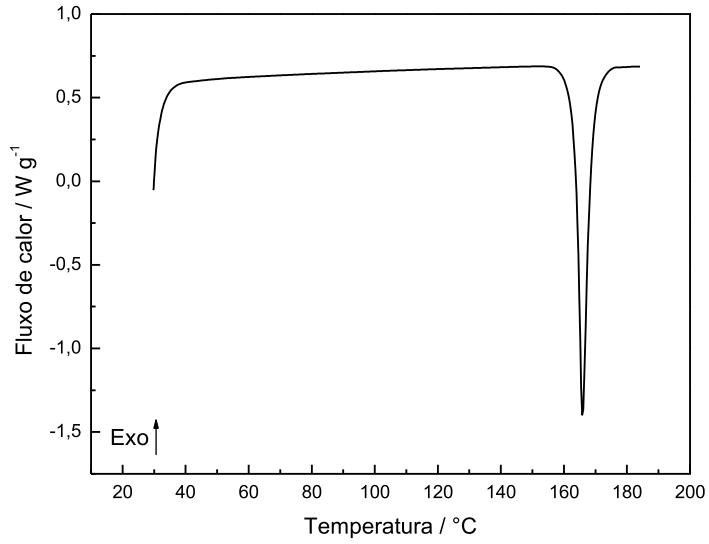


Figura 56 – Curva DSC da famotidina B (m_i = 3,126 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

4.3.7 Famotidina C

A curva DSC (Figura 57) apresenta um pico de fusão endotérmico em 166,7 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 52,61 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 99,8% e apresenta uma endoterma de decomposição entre 184,1 °C e 194,8 °C e uma exoterma de decomposição entre 194,8 °C e 235,7 °C.

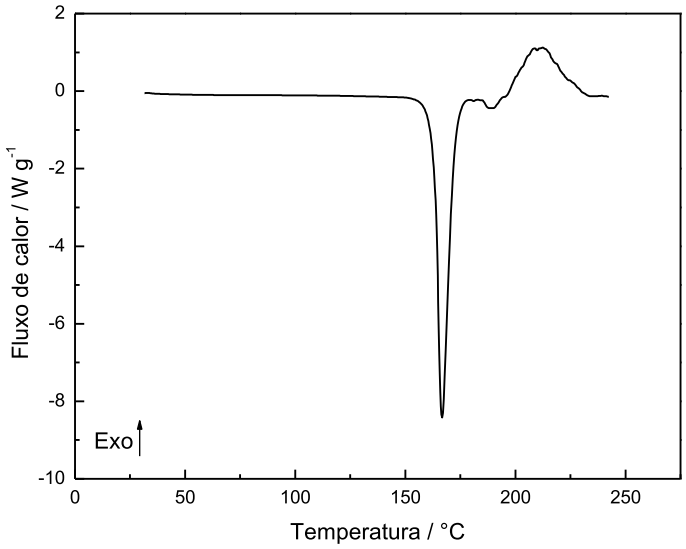


Figura 57 – Curva DSC da famotidina C (m_i = 3,912 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

4.3.8 Famotidina D

A curva DSC (Figura 58) apresenta um pico de fusão endotérmico em 165,8 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 52,19 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 100% e apresenta uma exoterma de decomposição entre 187-240 °C.

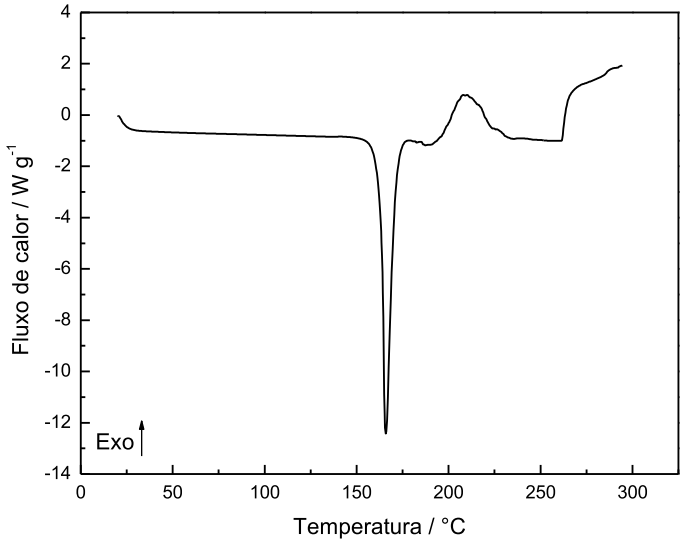


Figura 58 – Curva DSC da famotidina D (m_i = 2,490 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

4.3.9 Famotidina E

A curva DSC (Figura 59) apresenta um pico de fusão endotérmico em 166,3 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 53,32 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 99,6% e apresenta uma exoterma de decomposição entre 187,9-234,4 °C.

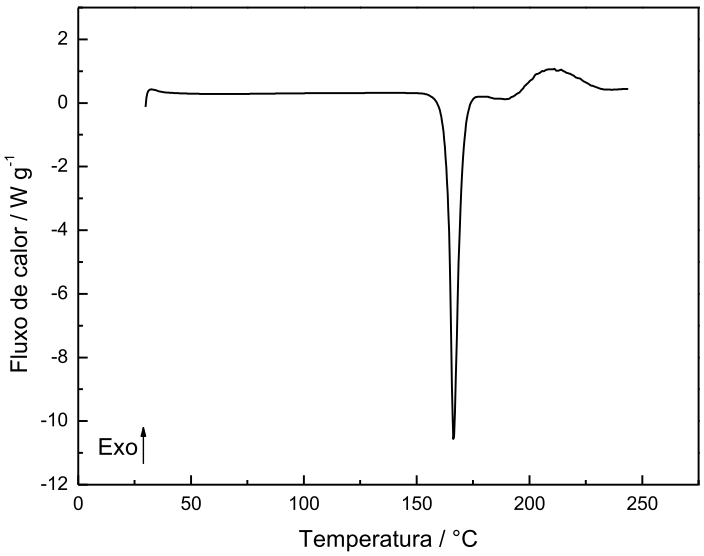


Figura 59 – Curva DSC da famotidina E (m_i = 1,502 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

4.3.10 Famotidina F

A curva DSC (Figura 60) apresenta um pico de fusão endotérmico em 168,1 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 57,21 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 100,0%.

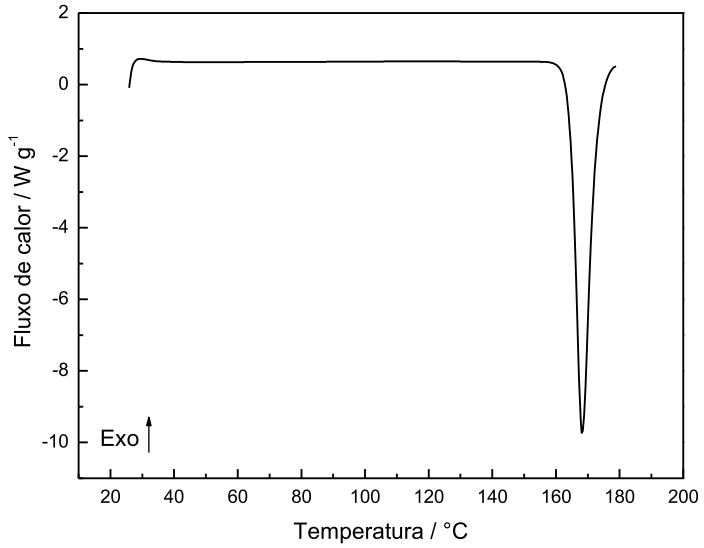


Figura 60 – Curva DSC da famotidina F (m_i = 2,175 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

4.3.11 Famotidina G

A curva DSC (Figura 61) apresenta um pico de fusão endotérmico em 173,8 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 39,70 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 100,0%.

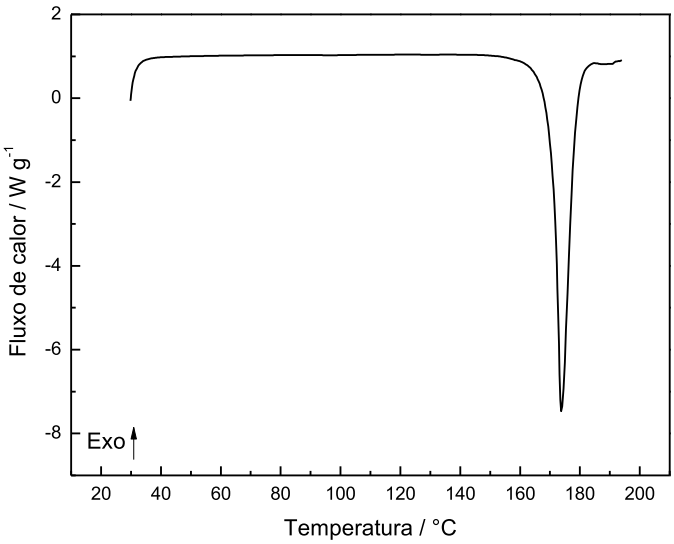


Figura 61 – Curva DSC da famotidina G (m_i = 3,118 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

.

4.3.12 Famotidina H

A curva DSC (Figura 62) apresenta um pico de fusão endotérmico em 176,5 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 57,66 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 101,1%.

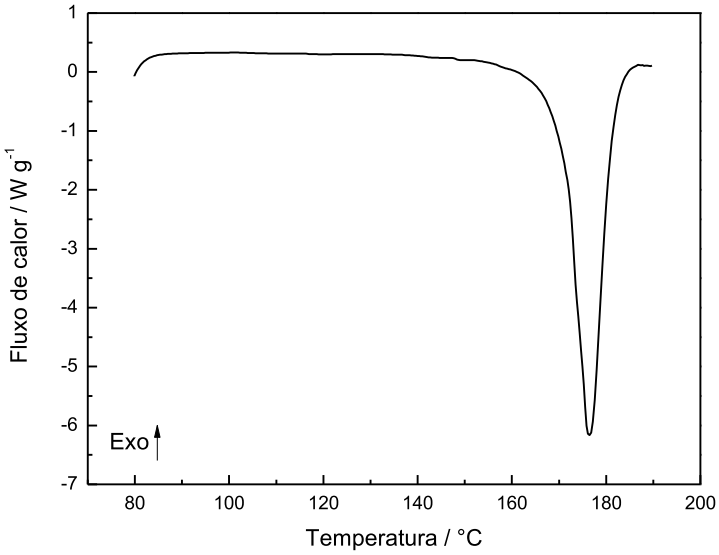


Figura 62 – Curva DSC da famotidina H (m_i = 3,109 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

.

4.3.13 Nizatidina

A curva DSC (Figura 63) apresenta um pico de fusão endotérmico em 133,3 ºC, e um $\Delta H_{fusão}$ = 30,50 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 100,4%.

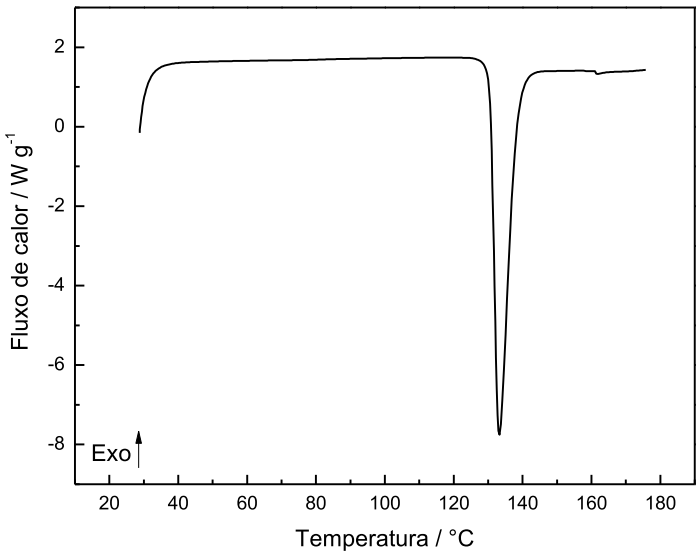


Figura 63 – Curva DSC da nizatidina (m_i = 2,945 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

4.3.14 Nizatidina A

A curva DSC (Figura 64) apresenta um pico de fusão endotérmico em 134,3 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 39,96 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 100%.

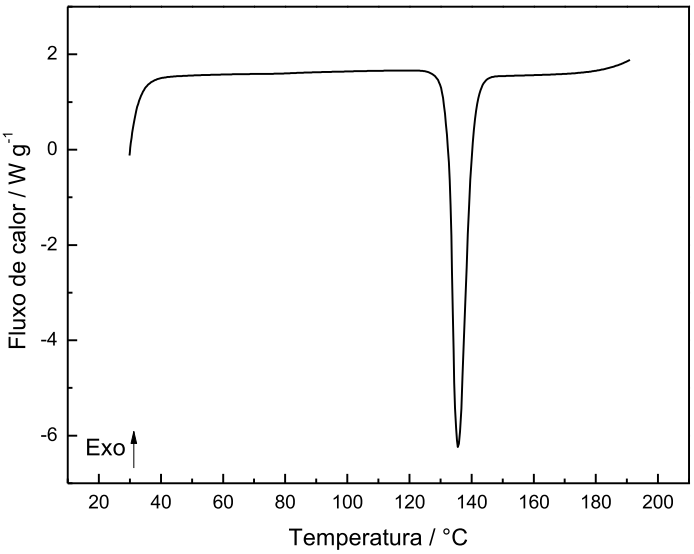


Figura 64 – Curva DSC da nizatidina A (m_i = 2,465 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

.

4.3.15 Nizatidina B

A curva DSC (Figura 65) apresenta um pico de fusão endotérmico em 134,8 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 36,08 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 100%.

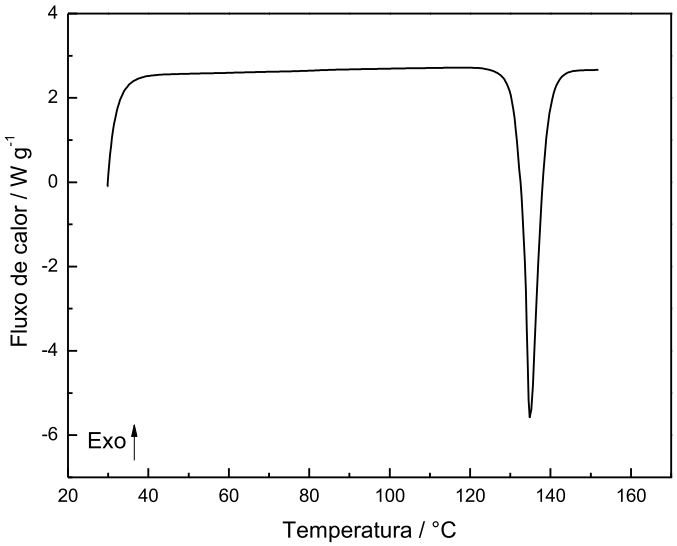


Figura 65 – Curva DSC da nizatidina B (m_i = 2,453 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

.

4.3.16 Nizatidina C

A curva DSC (Figura 66) apresenta um pico de fusão endotérmico em 132,5 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 23,55 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 100%.

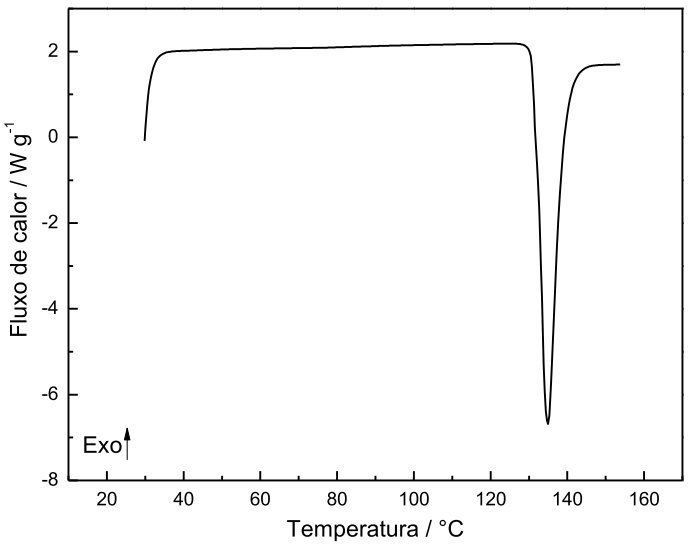


Figura 66 – Curva DSC da nizatidina C (m_i = 2,616 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

4.3.17 Nizatidina D

A curva DSC (Figura 67) apresenta um pico de fusão endotérmico em 134,8 ºC e um $\Delta H_{fusão}$ = 39,03 kJ mol^{-1}. O composto apresenta pureza igual a 100,1%.

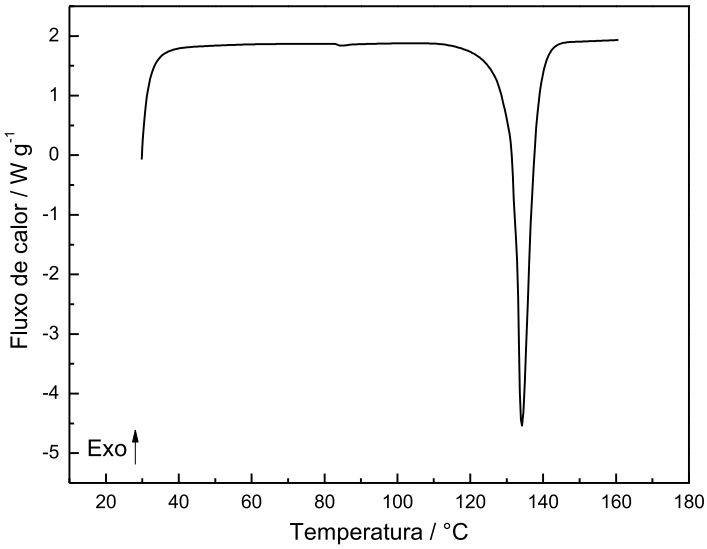


Figura 67 – Curva DSC da nizatidina D (m_i = 3,200 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

4.3.18 Ranitidina-HCl

A curva DSC (Figura 68) apresenta um pico de fusão endotérmico em 149,4 ºC, seguido de um pico exotérmico em 161,7 °C, atribuído à decomposição do fármaco. O $\Delta H_{fusão}$ é igual a 31,78 kJ mol^{-1}, e o composto apresenta pureza igual a 99,9%.

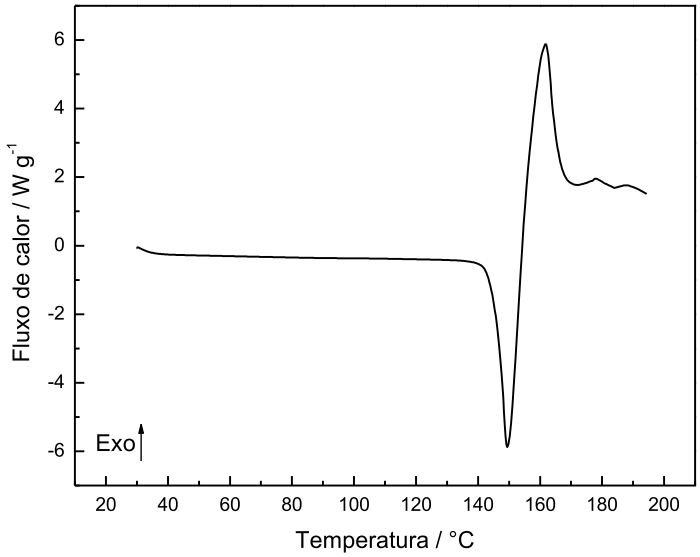


Figura 68 – Curva DSC da ranitidina-HCl (m_i = 5,003 mg, razão de aquecimento de 20 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

A Tabela 5 mostra um resumo das análises das curvas DSC das SQR e suas recristalizações.

Tabela 4- Resumo dos resultados observados nas curvas DSC das SQR e suas recristalizações

SQR / recristalização	Pico de fusão DSC (°C)	Pureza (%)	ΔH_f (kJ mol^{-1})	Variação do pico de fusão em relação às SQR (%)
Ranitidina-HCl	149,4	99,9	31,78	
Cimetidina	145,0	98,6	42,50	
Cimetidina A	149,8	99,6	40,60	3,3
Cimetidina B	147,1	99,5	45,34	1,4
Famotidina	166,0	100,2	40,98	
Famotidina A	166,7	99,8	36,86	0,4
Famotidina B	166,1	99,9	8,72	0,1
Famotidina C	166,7	99,8	52,61	0,4
Famotidina D	165,8	100,0	52,19	-0,1
Famotidina E	166,3	99,6	53,32	0,2
Famotidina F	168,1	100,0	57,21	1,3
Famotidina G	173,8	100,0	39,70	4,7
Famotidina H	176,5	101,1	57,66	6,3
Nizatidina	133,3	100,4	30,50	
Nizatidina A	134,3	100,0	39,96	1,7
Nizatidina B	134,8	100,0	36,08	1,1
Nizatidina C	132,5	100,0	23,55	1,3
Nizatidina D	134,8	100,1	39,03	0,7

A análise da Tabela 5 mostra que não houve variação significativa nos picos de fusão da cimetidina A e B em relação à SQR. Esses resultados indicam que, provavelmente, não ocorrem alterações na estrutura cristalina da SQR durante as recristalizações. Essa hipótese será confirmada através dos difratogramas de raios X de pó (item 4.5).

Quanto à famotidina, é possível verificar que não houve variação significativa nos picos de fusão das recristalizações de A a F (parte azul da Tabela) em relação à famotidina não

recristalizada. Isso indica que, provavelmente, essas recristalizações possuem uma mesma forma cristalina, idêntica à da famotidina não recristalizada. Por outro lado, as recristalizações G e H (parte verde da Tabela) apresentaram uma variação significativa nos picos de fusão em relação à famotidina não recristalizada e as demais recristalizações, indicando que, provavelmente, essas duas recristalizações possuem uma outra forma cristalina, diferente da famotidina não recristalizada e demais recristalizações. Esses apontamentos estão de acordo com os difratogramas de raios X de pó e com os espectros de FTIR (itens 4.5 e 4.6).

Com relação à nizatidina e suas recristalizações, nota-se que, provavelmente, todas elas possuem uma mesma forma cristalina, visto que não houve variação significativa em seus picos de fusão.

4.4 Termomicroscopia

Com o intuito de se confirmar os eventos térmicos mostrados nas curvas de TG-DTA e DSC, e, também, verificar a ocorrência de possíveis cristalizações e/ou transições vítreas, foram realizados os experimentos de termomicroscopia descritos abaixo.

4.4.1 Cimetidina

De acordo com as curvas TG-DTA, a cimetidina e todas as suas formas recristalizadas não se decompõem ao fundirem-se. Assim sendo, essas amostras foram aquecidas de 30-170 °C, resfriadas até 30 °C e novamente aquecidas até 170 °C, com o intuito de se verificar a ocorrência de possíveis eventos térmicos relacionados à cristalizações e/ou transições vítreas.

Esses experimentos foram realizados no equipamento DSC Q10, da TA Instruments. Utilizou-se como suporte de amostra, cadinho de alumínio com tampa prensada e perfurada. Como referência, utilizou-se um cadinho similar, vazio. As razões de aquecimento e resfriamento foram de 10 ºC min^{-1}, com uma massa de amostra da ordem de 2 mg, e atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}.

Dentre as amostras analisadas, a cimetidina B foi a única que apresentou indícios de ocorrência de uma possível cristalização e transição vítrea durante o resfriamento e o segundo aquecimento, respectivamente, como mostrado na Figura 69.

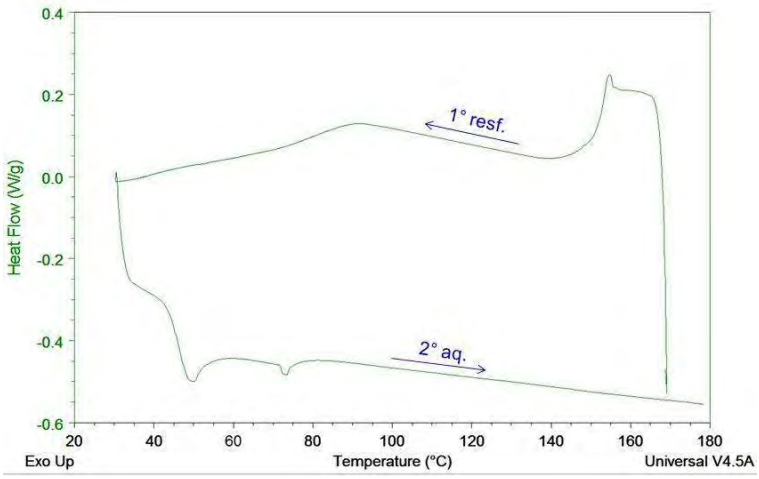


Figura 69 – Curva DSC cíclica da cimetidina B (m_i = 1,915 mg, razão de aquecimento e resfriamento de 10 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

Com o intuito de se confirmar a ocorrência desses eventos térmicos, 2,63 mg de cimetidina B foram aquecidos de 25-160 °C. Em seguida, realizou-se um resfriamento até 25 °C, seguido de um segundo aquecimento de 25-160 °C. Todos os aquecimentos e resfriamentos foram realizados a uma razão de 10 °C min^{-1}.

Esse experimento foi realizado no equipamento DSC Perkin-Elmer Pyris 1. Utilizou-se como suporte de amostra, cadinho de alumínio de 30 μL, hermeticamente fechado. Como

referência, utilizou-se um cadinho similar, vazio. As razões de aquecimento e resfriamento foram de 10 ºC min^{-1}, e atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}.

As curvas DSC obtidas (Figura 70) mostram um pico endotérmico em 143,8 °C, durante o primeiro aquecimento. Esse pico é atribuído à fusão do fármaco, cuja temperatura de fusão onset é igual a 135,2 °C, com um $\Delta H_{fusão}$ igual a 155,030 J g^{-1}. Nenhuma cristalização é observada durante o processo de resfriamento do fármaco, mesmo após o fármaco ficar a 100 °C por 24 horas. Isso se deve ao fato de que a cinética dessa reação seja, possivelmente, muito lenta. Contudo, observa-se um processo de vitrificação do fármaco, que é confirmado através da transição vítrea que ocorre em 39,9 °C, durante o segundo aquecimento, com um ΔC_p igual a 0,410 J g^{-1} $°C^{-1}$.

Esses eventos térmicos podem ser confirmados através das imagens obtidas pela técnica de termomicroscopia (Figura 71), com exceção da transição vítrea, já que essa técnica não distingue uma fase vítrea de uma fase líquida. Entretanto, após a realização do experimento acima, abriu-se o cadinho e observou-se que a amostra apresentava um aspecto vitrificado, de coloração alaranjada, indicando tratar-se de uma fase vítrea.

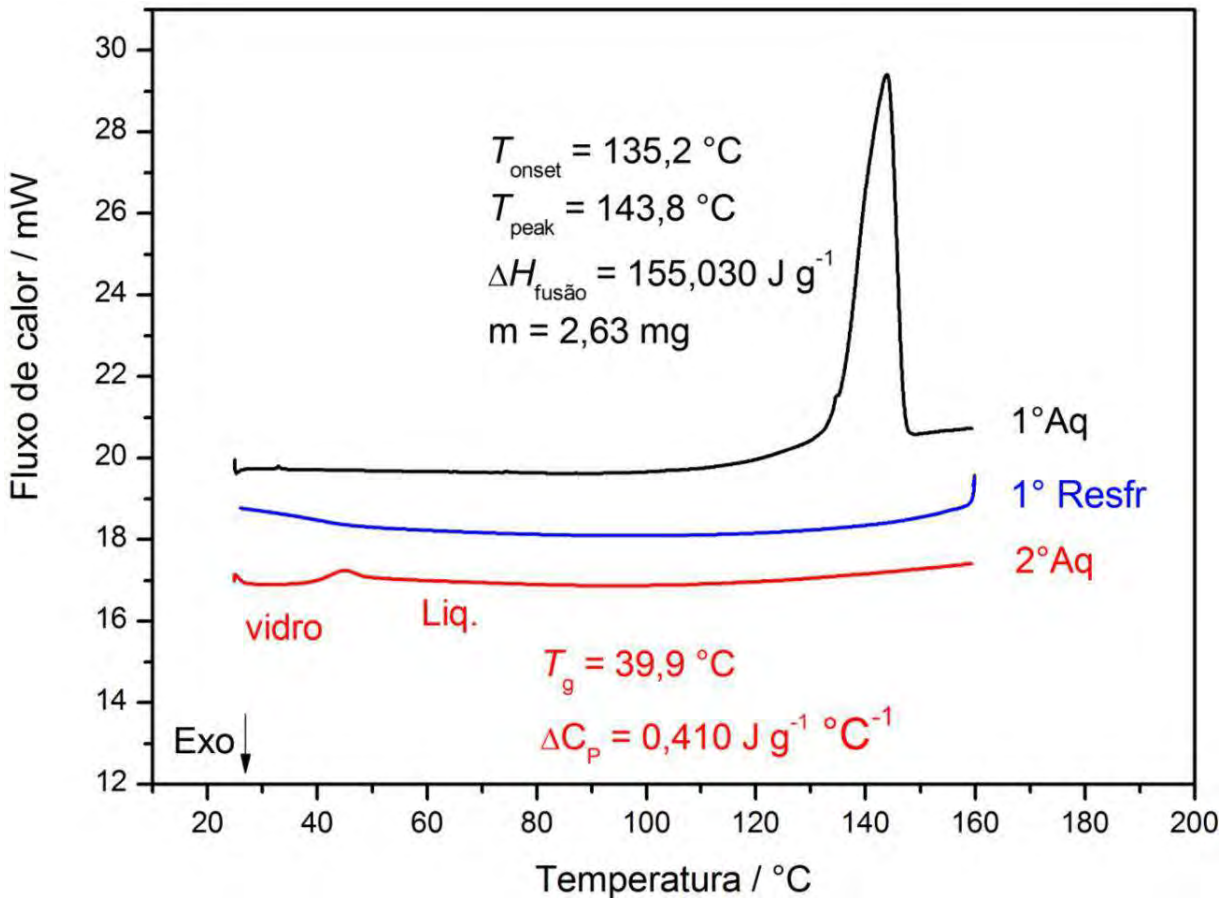


Figura 70 – Curva DSC cíclica da cimetidina B (m_i = 2,63 mg, razão de aquecimento e resfriamento de 10 ºC min^{-1}, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1}).

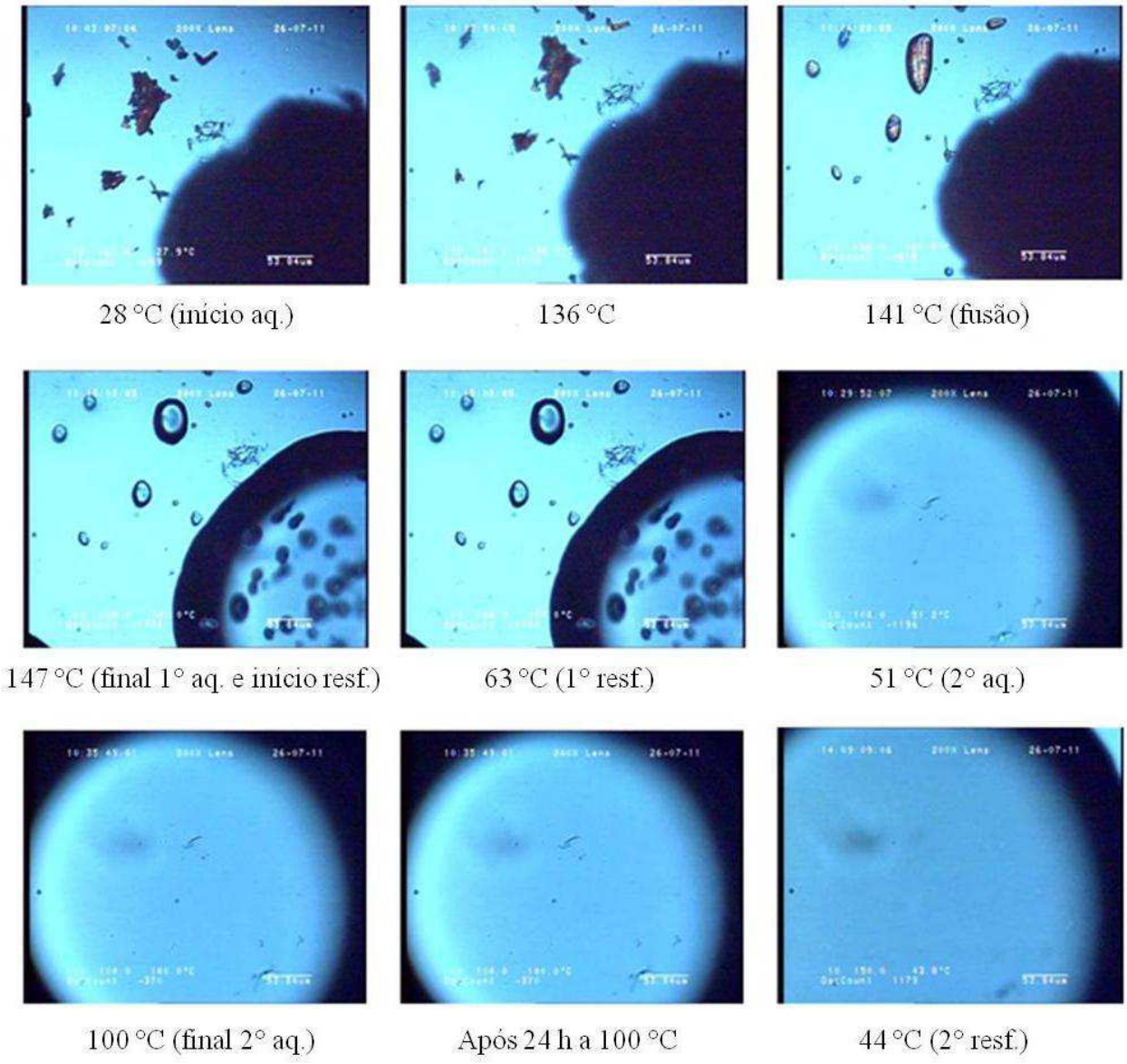


Figura 71 – Imagens de cristais de cimetidina B anidra observadas durante os processos de aquecimento e resfriamento da amostra. Aumento de 200x.

4.4.2 Famotidina

Conforme se verificou, através das análises das curvas DSC, a famotidina e todas as suas formas recristalizadas se decompõem durante a fusão e não sofrem nenhum tipo de transição

cristalina durante o aquecimento. Esse comportamento térmico pode ser verificado, através das imagens obtidas através da técnica de termomicroscopia (Figura 72).

A análise das imagens mostra que o fármaco funde-se por volta de 163 °C, não sofre nenhuma transição cristalina durante o processo de aquecimento, nem se recristaliza durante o processo de resfriamento. Em 32 °C, é possível verificar a presença de manchas marrom, atribuídas aos compostos formados durante a decomposição do fármaco, e que se solidificam durante o processo de resfriamento da amostra.

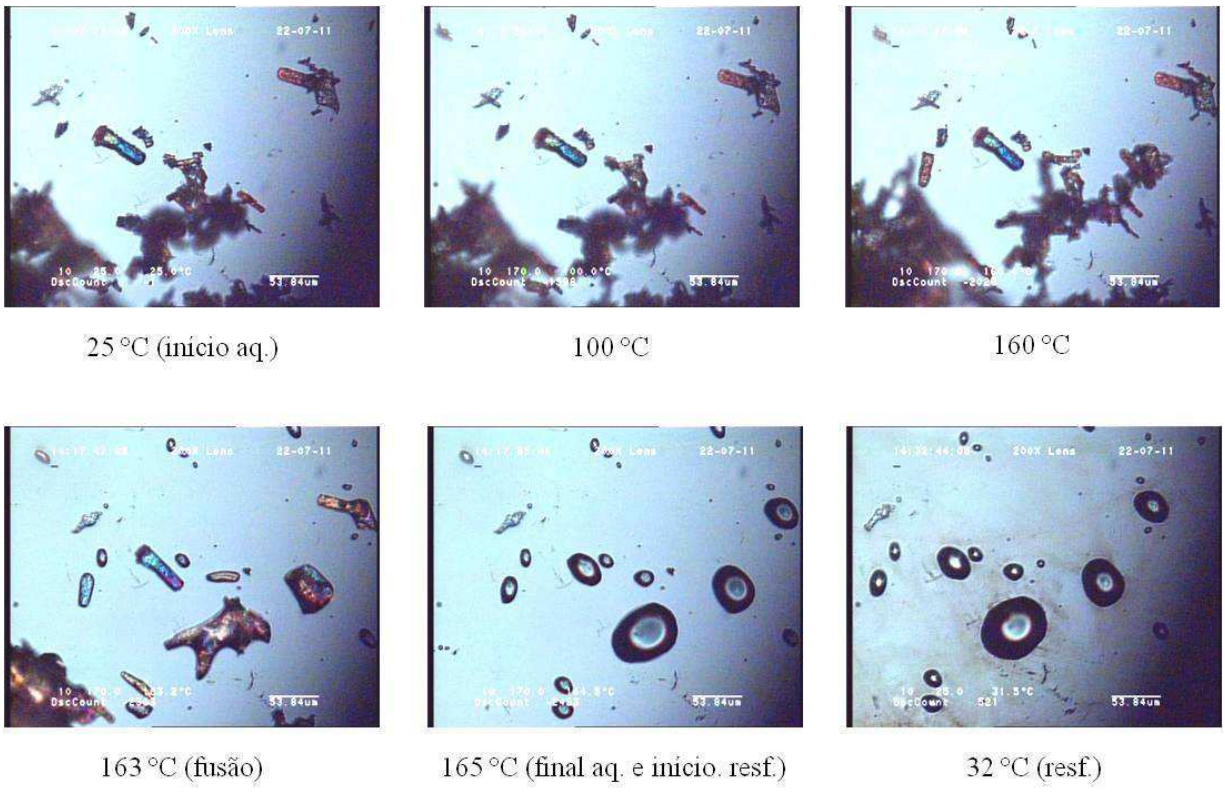


Figura 72 – Imagens de cristais de famotidina anidra observadas durante os processos de aquecimento e resfriamento da amostra. Aumento de 200x.

4.4.3 Ranitidina-HCl

Conforme se havia notado, através das análises das curvas DSC, a ranitidina-HCl se decompõe durante a fusão e não sofre nenhum tipo de transição cristalina durante o aquecimento. Esse comportamento térmico pode ser observado, através das imagens obtidas através da técnica de termomicroscopia (Figura 73).

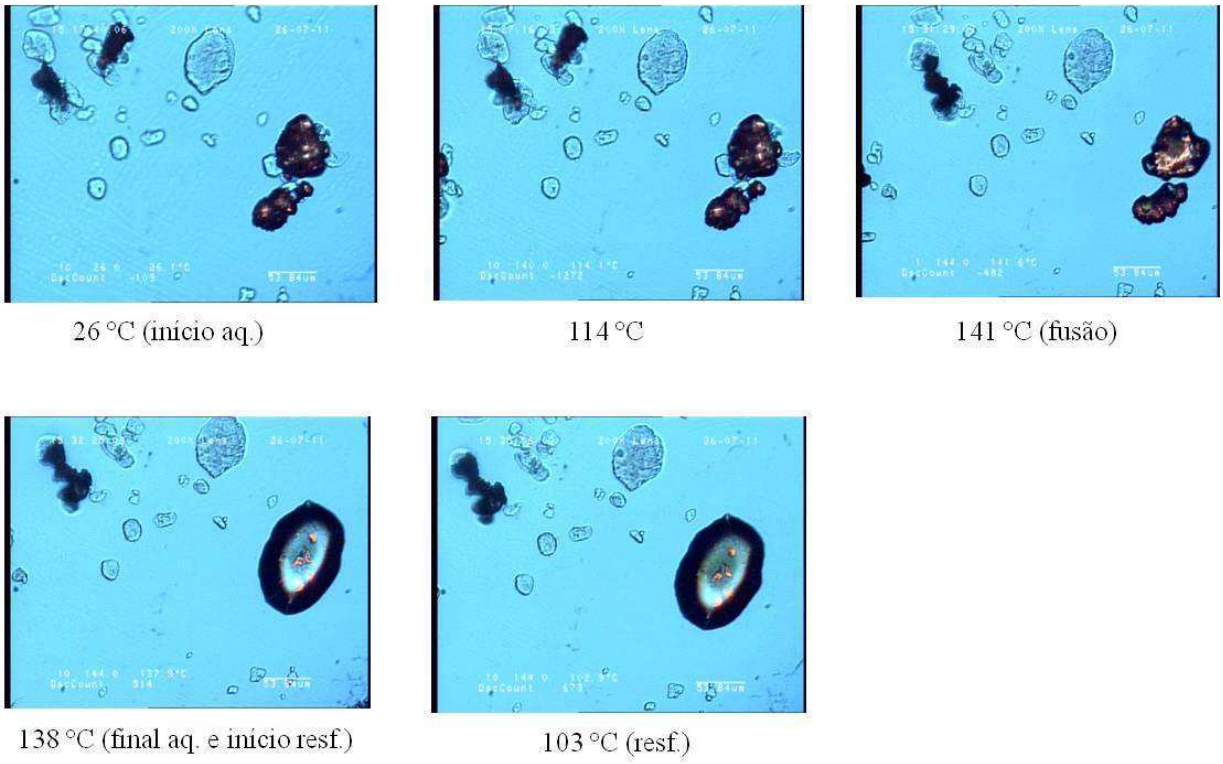


Figura 73 – Imagens de cristais de ranitidina-HCl anidra observadas durante os processos de aquecimento e resfriamento da amostra. Aumento de 200x.

4.4.4 Nizatidina

Através dos experimentos de termomicroscopia (Figura 74), pode-se constatar que a nizatidina não sofre nenhuma transição cristalina durante o processo de aquecimento e, também, não se recristaliza durante o processo de resfriamento.

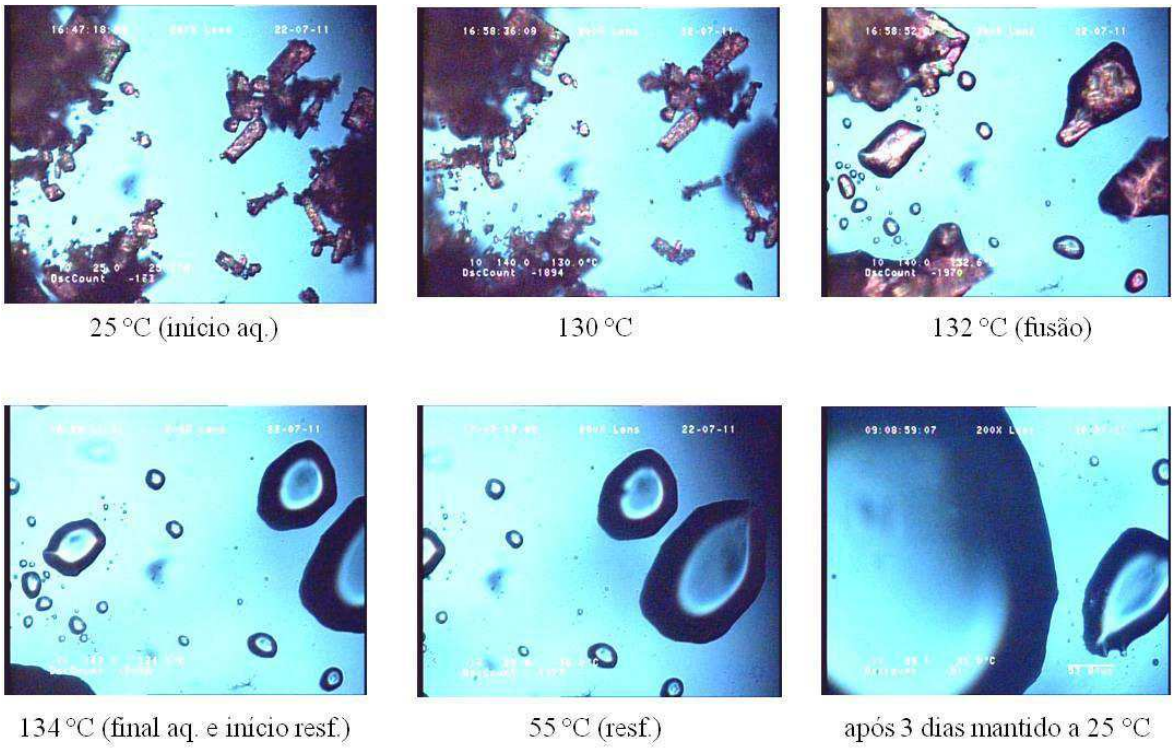


Figura 74 – Imagens de cristais de nizatidina anidra observadas durante os processos de aquecimento e resfriamento da amostra. Aumento de 200x.

4.5 Difratometria de raios X

As Figuras 75 a 78 mostram os difratogramas de raios X pelo método do pó dos fármacos padrão e suas recristalizações.

Através da análise dos difratogramas da Figura 75, é possível verificar que a cimetidina e a famotidina apresentam menor cristalinidade, quando comparadas com a ranitina-HCl e a nizatidina.

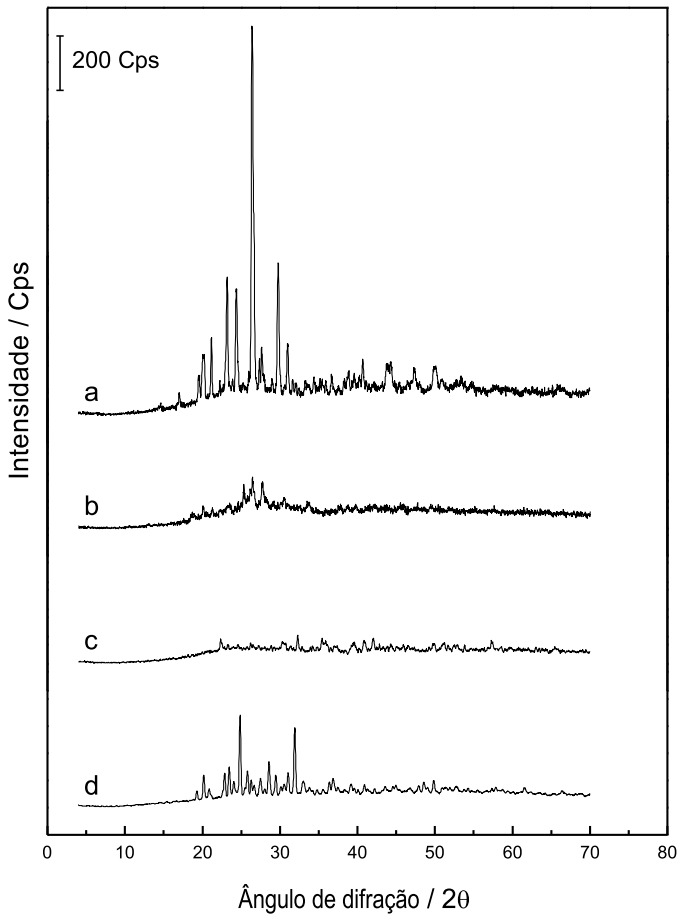


Figura 75 - Difratograma de raios X pelo método do pó: **a** nizatidina, **b** cimetidina, **c** famotidina e **d** ranitidina-HCl.

A Figura 76 mostra os difratogramas da cimetidina e suas recristalizações. Nota-se que a cimetidina B é mais cristalina do que a cimetidina A e a SQR.

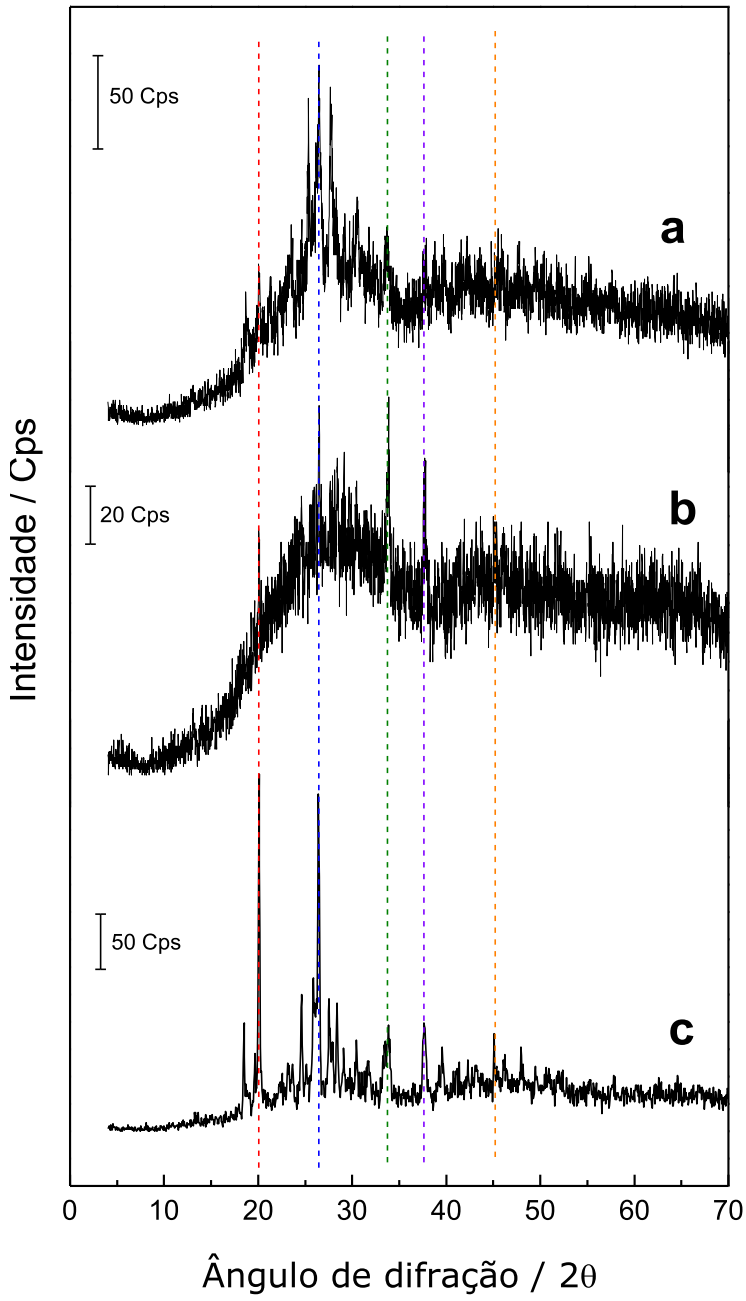


Figura 76 – Difratograma de raios X pelo método do pó: **a** cimetidina, **b** cimetidina A e **c** cimetidina B.

No caso da famotidina (Figura 77), ocorre um deslocamento dos picos que é devido, provavelmente, a uma orientação preferencial do cristal que ocorre durante o preparo da amostra para a coleta dos dados de difração. Contudo, os difratogramas de **a** a **e** sugerem que as

recristalizações correspondentes a esses difratogramas possuem uma mesma forma cristalina, enquanto que o difratograma **f** indica que a famotidina G possui uma forma cristalina diferente das demais recristalizações.

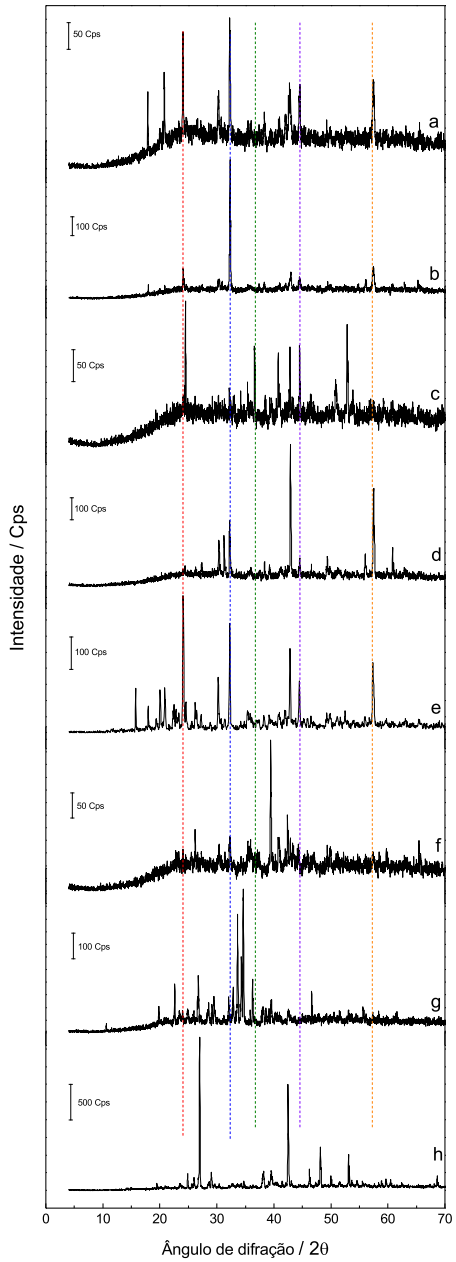


Figura 77 – Difratograma de raios X pelo método do pó: **a** famotidina A, **b** famotidina B, **c** famotidina C, **d** famotidina D, **e** famotidina E, **f** famotidina F, **g** famotidina G e **h** famotidina H..

A Figura 78 mostra que, provavelmente, todas as recristalizações da nizatidina possuem uma mesma forma cristalina, visto que os difratogramas diferem entre si apenas quanto às intensidades dos picos.

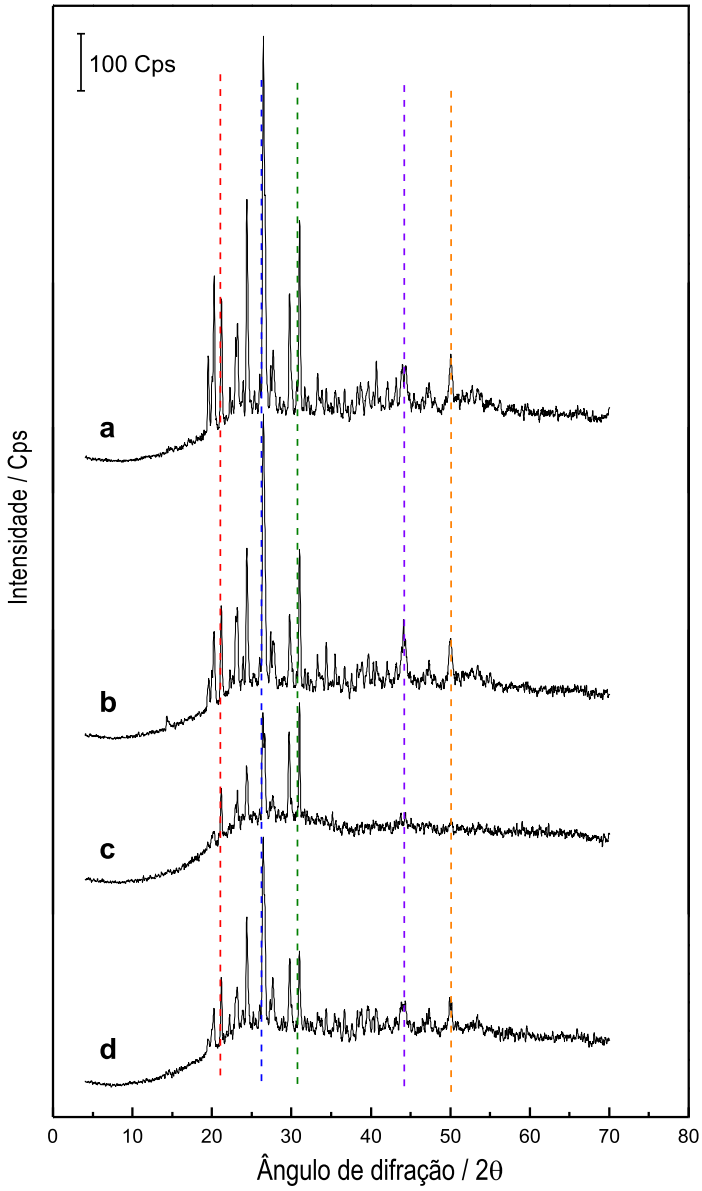


Figura 78 – Difratograma de raios X pelo método do pó: **a** nizatidina B, **b** nizatidina A, **c** nizatidina C e **d** nizatidina D.

4.6 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformações de Fourier (FTIR)

4.6.1 Cimetidina

Através da análise dos espectros de FTIR (Figura 79), pode-se observar que a cimetidina e todas as suas recristalizações apresentam a mesmas bandas de absorção, visto que os espectros são idênticos entre si. As principais bandas vibracionais são mostradas na Figura 80 e descritas na tabela 6. Todas essas bandas estão de acordo com aquelas encontradas na literatura **(27, 39, 40).**

Tabela 5- Bandas de FTIR da cimetidina

Número de onda / cm^{-1}	**Descrição da banda**
1612	grupo ciano-guanidina (>C=N-)
1586	grupos C-C e C-N aromáticos
1448	C=C
1114, 1066, 1030	CH

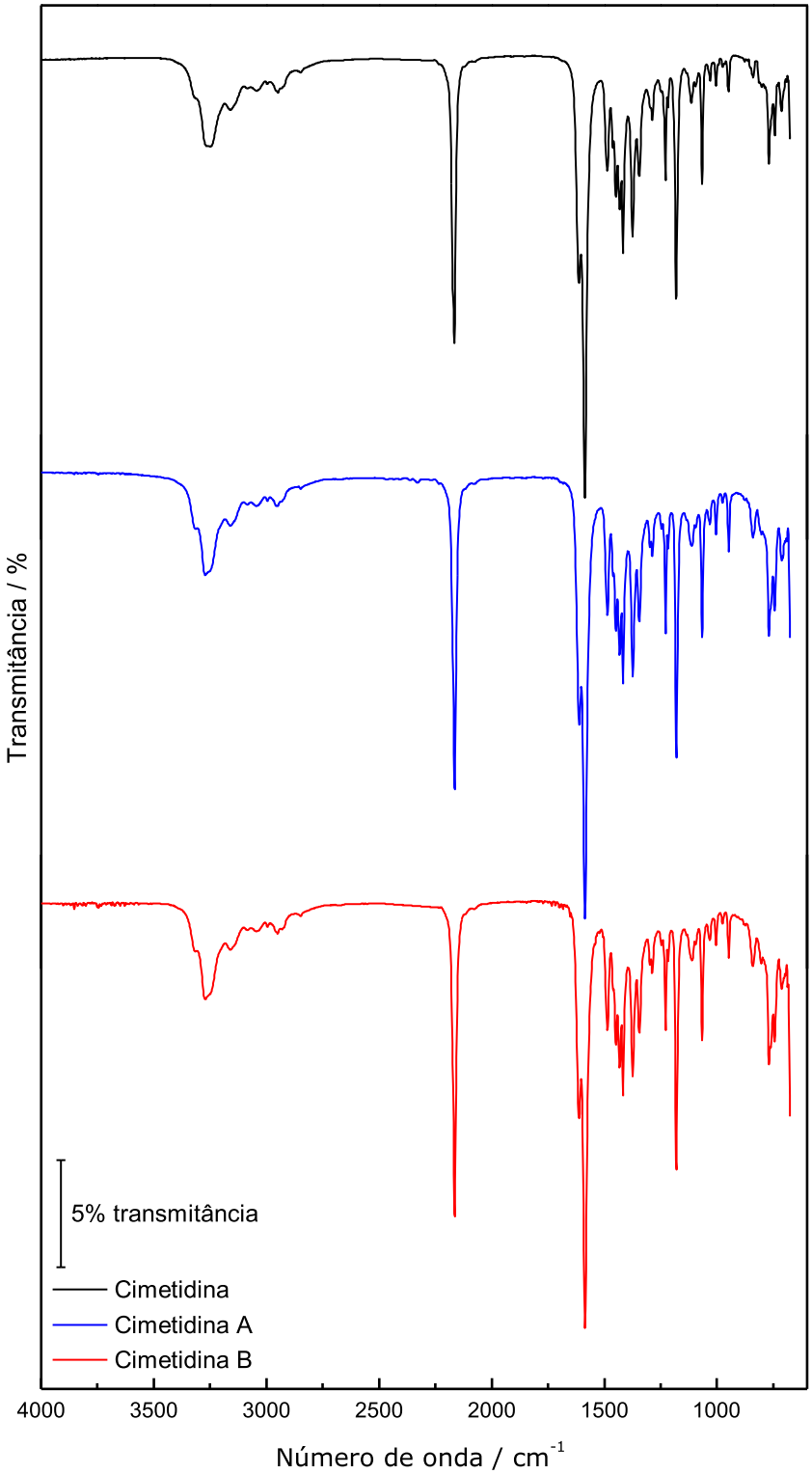


Figura 79 – Espectros de FTIR da cimetidina e suas recristalizações.

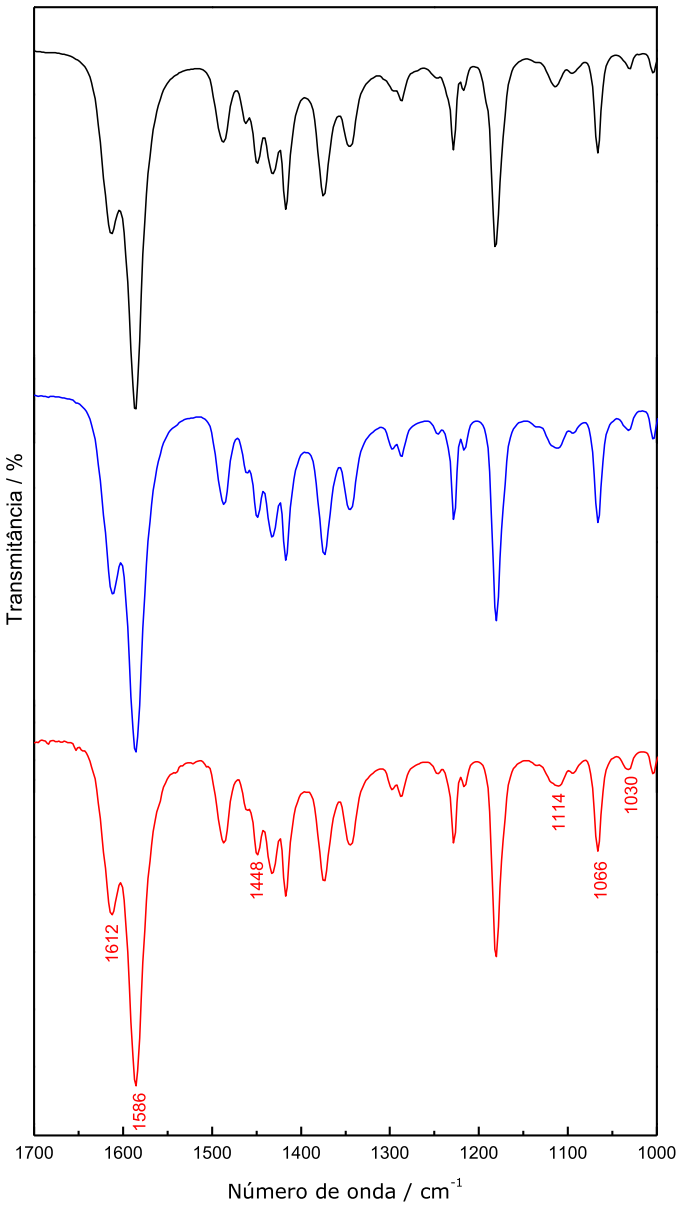


Figura 80 – Espectros de FTIR da cimetidina e suas recristalizações, com as principais bandas assinaladas.

4.6.2 Famotidina

Através da análise dos espectros de FTIR, pode-se observar que a famotidina e as suas recristalizações de A a F (Figura 81), apresentam a mesmas bandas de absorção, visto que os espectros são idênticos entre si. As recristalizações G e H (Figura 82) apresentam bandas

ligeiramente deslocadas, na região entre 3250-3500 cm^{-1}, com relação às bandas da Figura 81. Esses deslocamentos são atribuídos aos grupos NH da molécula. As principais bandas vibracionais são mostradas na Figura 81, e estão de acordo com aquelas encontradas na literatura **(12, 29, 41).**

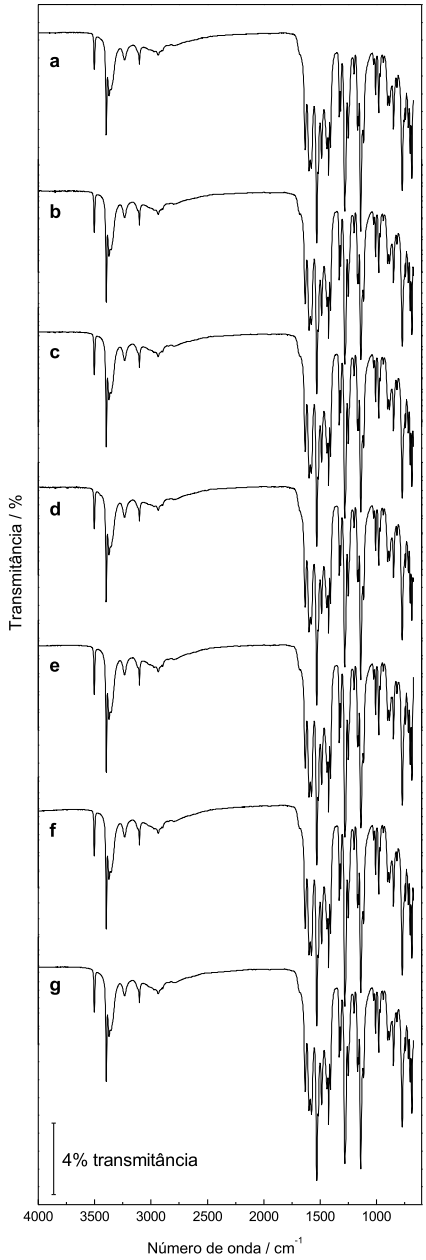


Figura 81 – Espectros de FTIR: **a** famotidina, **b** famotidina A, **c** famotidina B, **d** famotidina C, **e** famotidina D, **f** famotidina E e **g** famotidina F.

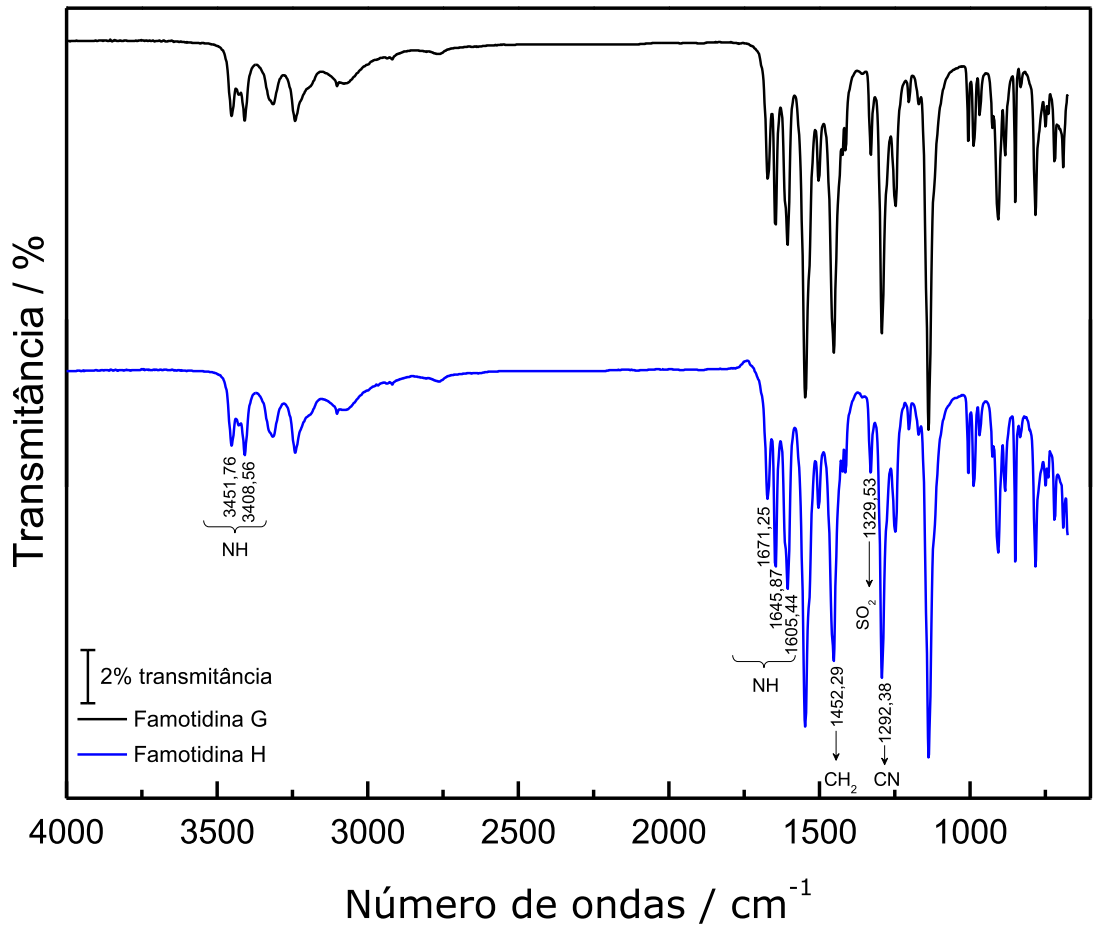


Figura 82 – Espectros de FTIR da famotidina e suas recristalizações G e H, com as principais bandas assinaladas.

4.6.3 Ranitidina

O espectro de FTIR da ranitidina (Figura 83) mostra bandas em 1569,53 e 1589,25 cm^{-1}, atribuídas aos estiramentos vibracionais do grupo NO_2. Em 2505,83 e 2557,10 cm^{-1}, aparecem bandas atribuídas às ligações NH^+ que existem nos grupos amino protonados e, em 1620,15 cm^{-1} aparece uma banda intensa, atribuída aos estiramentos vibracionais do grupo CN. Todas essas bandas estão de acordo com aquelas encontradas na literatura **(31).**

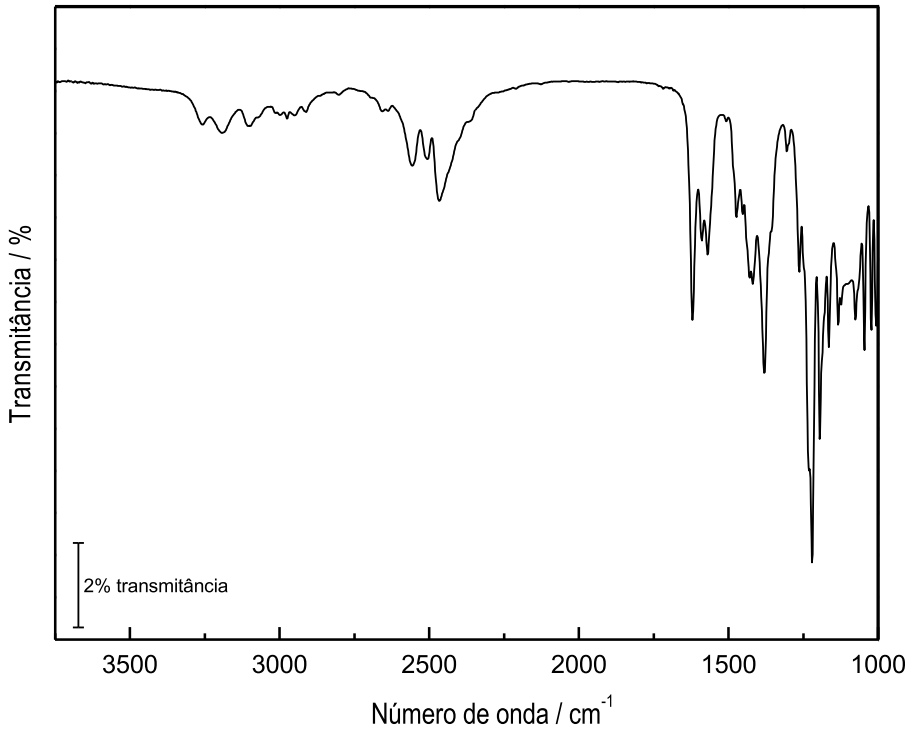


Figura 83 – Espectros de FTIR da ranitidina-HCl.

4.6.4 Nizatidina

Através da análise dos espectros de FTIR (Figura 84), pode-se observar que a nizatidina e todas as suas recristalizações apresentam a mesmas bandas de absorção, visto que os espectros são idênticos entre si. As principais bandas vibracionais estão descritas na Tabela 7. Todas essas bandas estão de acordo com aquelas encontradas na literatura **(33).**

Tabela 6- Bandas de FTIR da nizatidina

Número de onda / cm^{-1}	Descrição da banda
3279,56	estiramento vibracional dos grupos NH
3094,22	estiramento vibracional de CH no grupo tiazol
2942,25; 2828,40 2782,99	estiramentos vibracionais de CH em NCH_3 e CH_2CH_2
1619,57	C=C conjugado com NO_2
1585,04	estiramento vibracional assimétrico do grupo NO_2
1520,99	grupo tiazol
1469,26; 1456,69	deformação CH em NCH_3 e CH_2
1435,70; 1420,78	estiramento vibracional de CN

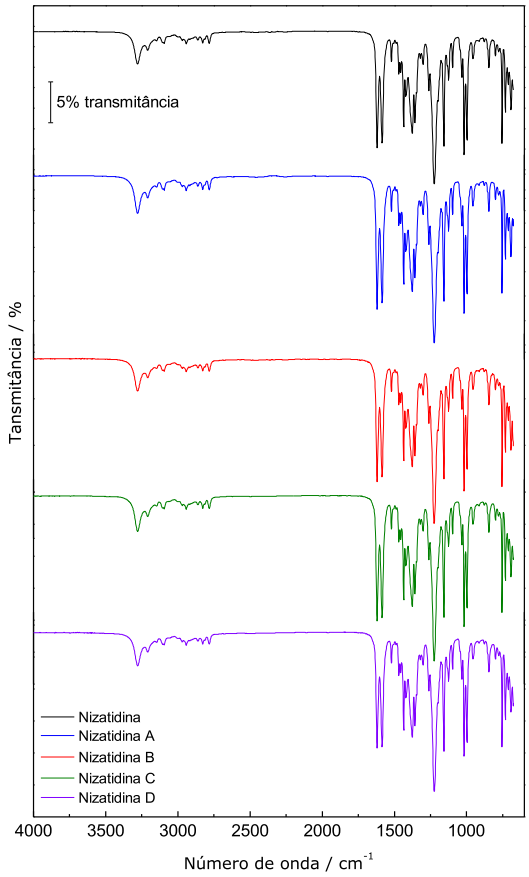


Figura 84 – Espectros de FTIR da nizatidina e suas recristalizações.

4.6.5 Modelagem Molecular

Modelagem Molecular (MM) compreende um número de ferramentas e métodos computacionais e teóricos que tem como objetivo entender e prever o comportamento de sistemas reais, equilíbrio de reações, propriedades termodinâmicas, entre outras.

Esses métodos abrangem estudos de minimização de energia de moléculas, análise conformacional, simulações de dinâmica molecular, entre outros; e são aplicáveis de átomos isolados a biomacromoléculas.

Além de fornecer dados estruturais, os cálculos teóricos são usados também com interesse químico e farmacológico, como para computar calores de formação de moléculas, distâncias interatômicas, energias eletrônicas de HOMO e LUMO, energias de ionização, densidades eletrônicas atômicas, cargas atômicas líquidas, ordens de ligação, momentos dipolo, entre outros.

O grande desenvolvimento da MM deveu-se em grande parte ao avanço dos recursos computacionais em termos de hardware e software. No passado, a utilização da MM era restrita a um seleto grupo de pessoas que desenvolviam seus próprios programas. Atualmente não é mais necessário a um modelista compor seu próprio programa em virtude deles serem comercializados através de grandes companhias e até mesmo de laboratórios acadêmicos.

A MM fornece informações importantes para o processo de planejamento de fármacos. Ela permite a obtenção de propriedades específicas de um composto que podem influenciar na interação com seu receptor. Como exemplo, pode-se citar o mapa de potencial eletrostático, o contorno da densidade eletrônica e as energias e os coeficientes dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO. Outras informações importantes também podem ser obtidas a partir da comparação estrutural entre diferentes moléculas, o que permite a geração de um índice de similaridade que pode ser correlacionado com a atividade farmacológica **(42, 43)**.

4.6.5.1 Formatos e Coordenadas

Existe um número variado de programas de química computacional. Cada programa tem o seu próprio formato de entrada e saída de dados. Podemos classificar os mais empregados entre os que fazem uso de:

a) uma matriz de coordenadas Z, ou coordenadas internas;

b) uma matriz de coordenadas xyz;

c) uma matriz xyz mais uma matriz de conectividade e

d) informações cristalográficas.

Serão descritos somente os três primeiros casos:

a) Coordenada Interna, Matriz-Z

Essa é uma matriz de coordenadas dependentes. Cada átomo I, a partir do segundo, está conectado a um átomo anterior J através de uma distância I J, fazendo um ângulo I J K, a partir do terceiro K, descrevendo um ângulo entre dois planos, ângulo diedro IJKL com um quarto átomo L, portanto a partir do quarto átomo. São 3N-6 coordenadas internas necessárias para descrever a molécula, distâncias, ângulos e diedros. Programas como: Gaussian, Gamess, Molden, Mopac e Hyperchem utilizam a matriz Z diretamente em suas entrada de dados.

Entretanto os formatos de entrada deste programas diferem em várias linhas. Os programas lêem os dados de entrada linha a linha, em geral utilizando instruções em linguagem Fortran, neste caso a linha tem em geral 80 caracteres ou colunas. Desta forma algumas leituras

são ditas formatadas, cada coluna de uma linha pode conter determinada informação. A linha abaixo tem 72 entradas, útil para programas compilados no Fortran padrão 77.

01234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234567890123456789
012

b) Matriz de Coordenadas Cartesianas.

O uso de matriz em coordenadas cartesianas retira informações diretas de pares ligados contido na matriz-Z. Mopac, Gaussian, Gamess utilizam matriz em coordenadas cartesianas. A definição de coordenada cartesiana não requer como na matriz-Z o uso do primeiro átomo na origem. A diferença entre o Gaussian, o Mopac e o Gamess é menor e encontra-se na seqüência.

Z-Matriz Gaussian:

Símbolo ou número atômico	*	X	Y	Z

***** essa coluna depende de a otimização não existir ou ser nula.

Z-Matriz MOPAC:

Símbolo ou número atômico	X	Bandeira	Y	Bandeira	Z

Z-Matriz CAMESS:

Nome	Número atômico	X	Y	Z

c) Matriz xyz mais uma matriz de conectividade (PDB)

Um sistema de entrada de dados bastante utilizado é o PDB principalmente em estudos envolvendo proteínas. No PDB, a matriz de coordenas cartesianas é seguida de uma matriz de conectividades, na seção CONECT.

Programas como o Spartan, Molden e Hyperchem utilizam também esse formato, em geral com uma boa compatibilidade. Os programas de visualização WebLabView e Rasmol também utilizam o formato PDB para a leitura de dados.

4.6.5.2 Construção da Matriz de Coordenadas Internas

A matriz de coordenadas internas é composta por seis parâmetros: distância, ângulo, diedro, conectividades IJ, IJK e IJKL respectivamente. O exemplo mais simples seria a molécula de H_2:

1 – numerar os átomos: H(1)-H(2)

2 – como somente existem dois átomos, necessitamos apenas da distância para definir a geometria, podemos usar d(H(1)-H(2)) = 0.71Å.

3- a conectividade IJ está implícita, pois somente temos uma possibilidade (2-1).

No caso de uma molécula com três átomos, teremos que identificar a conectividade IJ e um ângulo IJK. O exemplo da molécula de água (Figura 85), utiliza a conectividade H(1)-O(2)-

H(3), portanto o ângulo 3-2-1 é o próprio ângulo de ligação da molécula de água, seguindo as ligações químicas.

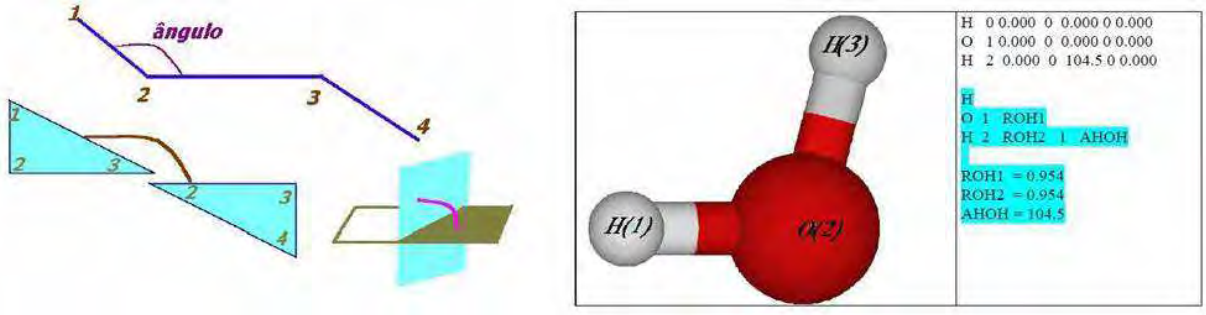


Figura 85- Representação geométrica da molécula de água.

Quando temos quatro ou mais átomos é necessário identificar um ângulo, o diedro, o qual é o ângulo entre dois planos, como é representado na Figura 86.

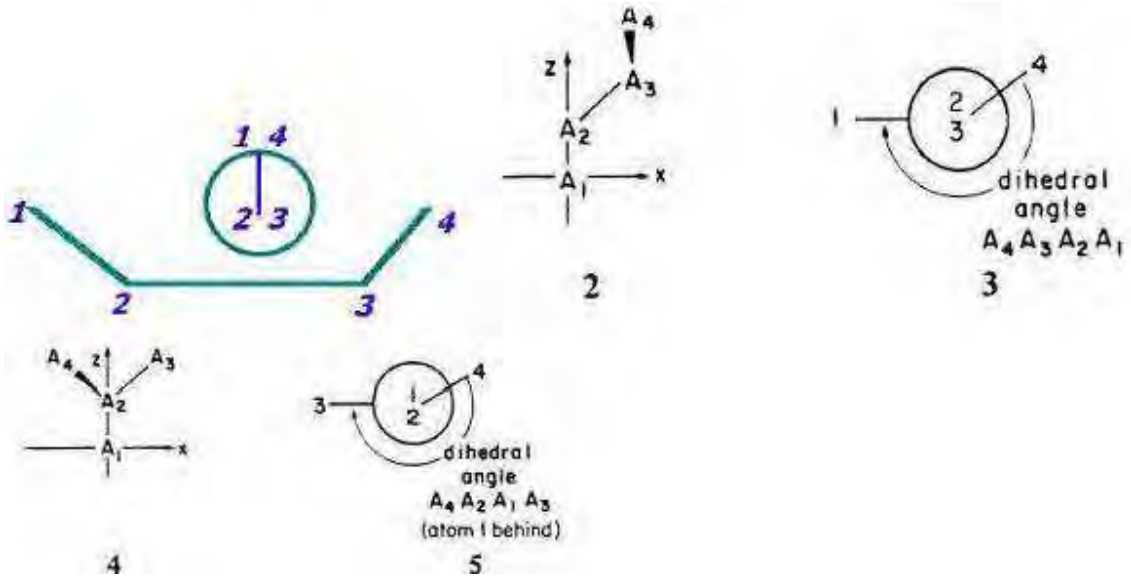
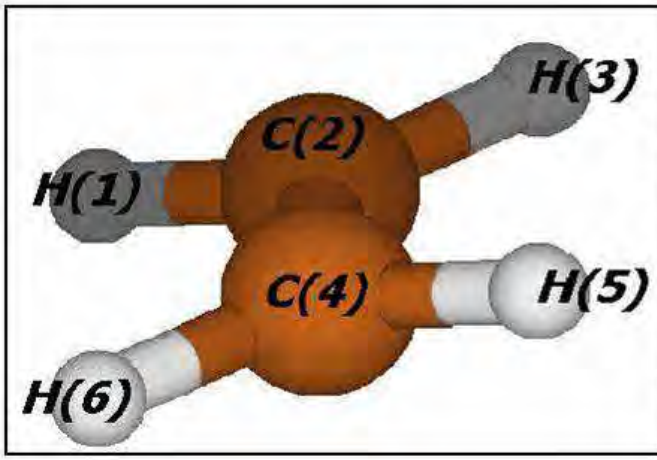


Figura 86- Representação geométrica dos ângulos e do diedro de um composto constituído por quatro átomos.

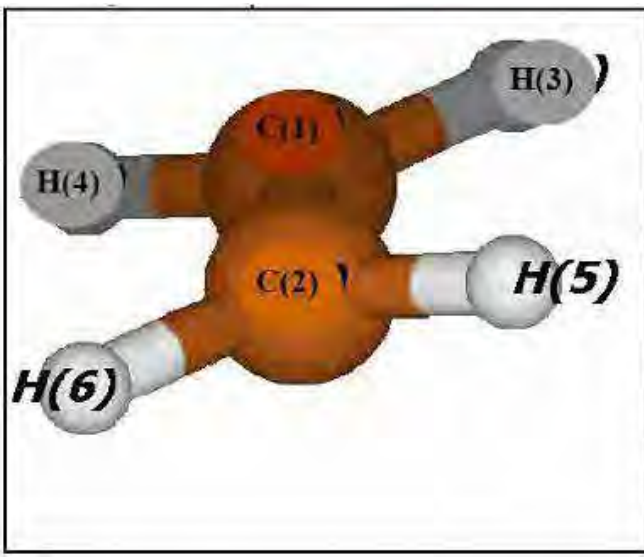
Para o eteno, teremos a seguinte matriz-Z:




```
H
C  1  HC
H  2  HC  1  A1
C  2  CC  3  A1  1  D1
H  4  HC  2  A1  1  D1
H  4  HC  2  A1  1  D2

HC = 1.10
CC = 1.4
A1 = 120.0
D1 = 180.0
D2 = 0.0
```

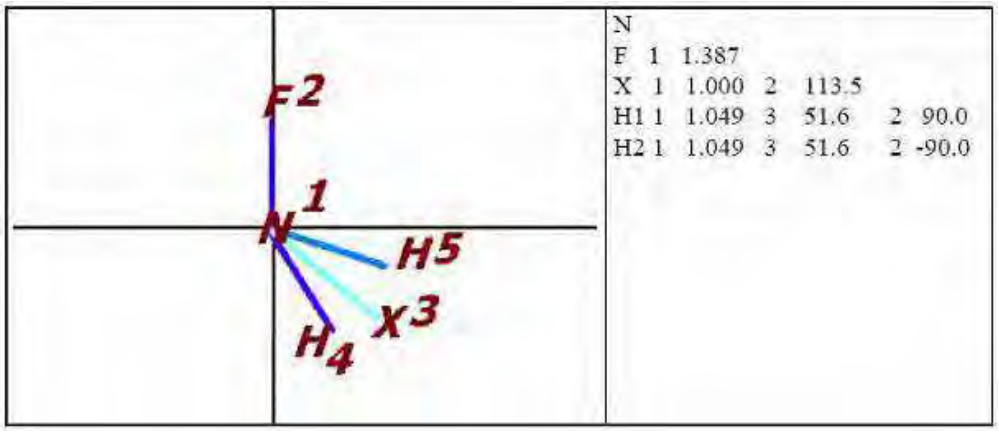
Que também pode ser escrita como:




```
C
C   1  cc2
H   1  hc3   2  hcc3
H   1  hc4   2  hcc4   3  dih4
H   2  hc5   1  hcc5   3  dih5
H   2  hc6   1  hcc6   3  dih6

cc2          1.500000
hc3          1.241974
hcc3         139.899
hc4          1.241974
hcc4         139.899
dih4         180.000
hc5          1.241974
hcc5         139.899
dih5           0.000
hc6          1.241974
hcc6         139.899
dih6         180.000
```

Em alguns casos pode ser útil utilizar o chamado átomo fantasma, uma referência no espaço que possibilita escrever melhor a matriz-Z **(44)**. Como no exemplo da fluoramina abaixo:



As Figuras 87 a 90 mostram as estruturas teóricas para cada um dos fármacos não recristalizados, usando a teoria dos parâmetros híbridos de Becke **(45)**, usando a teoria do funcional da densidade de Lee-Yang-Par (LYP) **(46)** e a base atômica 6-311^{++}g*. Os cálculos moleculares foram executados no software Gaussian 09 **(47)**.

.

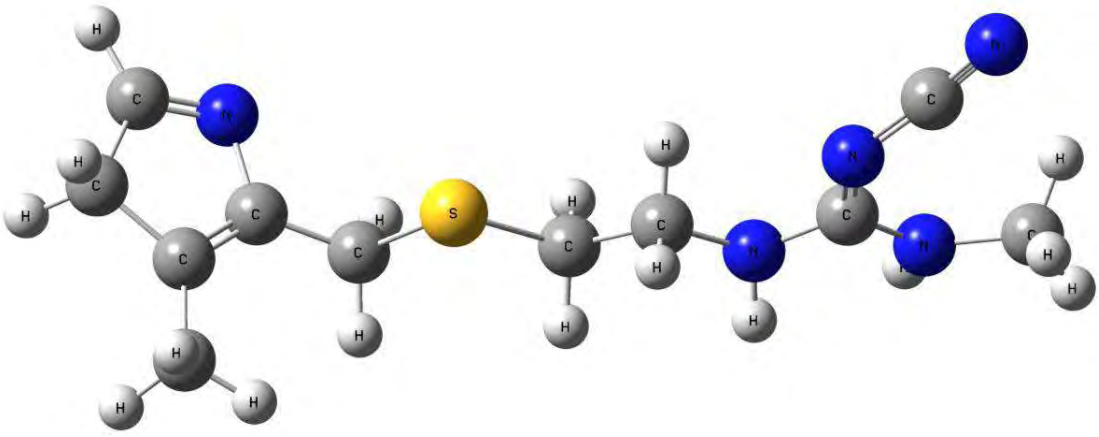


Figura 87- Estrutura Teórica 3D da Cimetidina (Otimizada usando o método DFT/B3LYP)

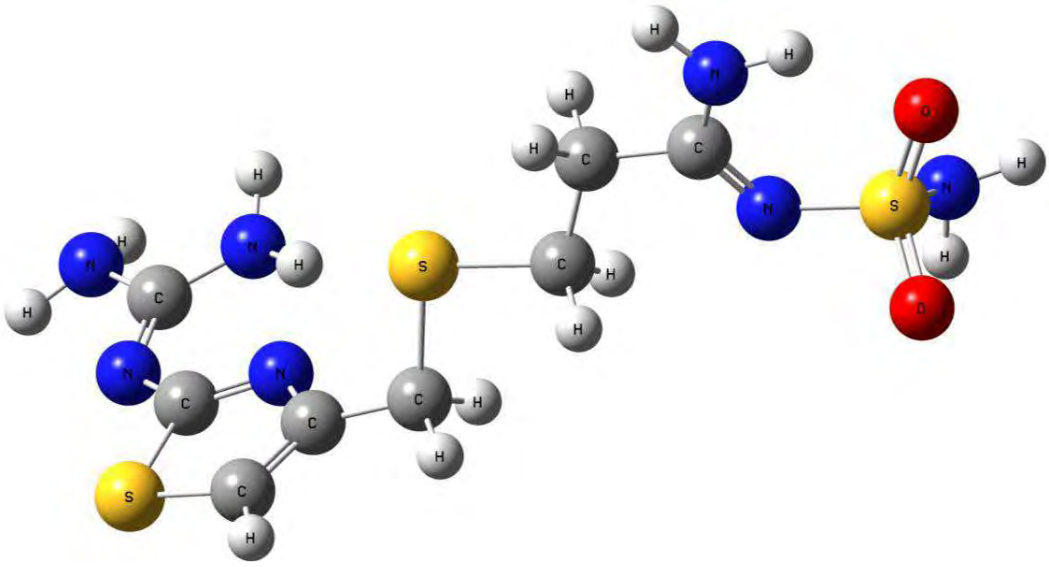


Figura 88- Estrutura Teórica 3D da Famotidina (Otimizada usando o método DFT/B3LYP)

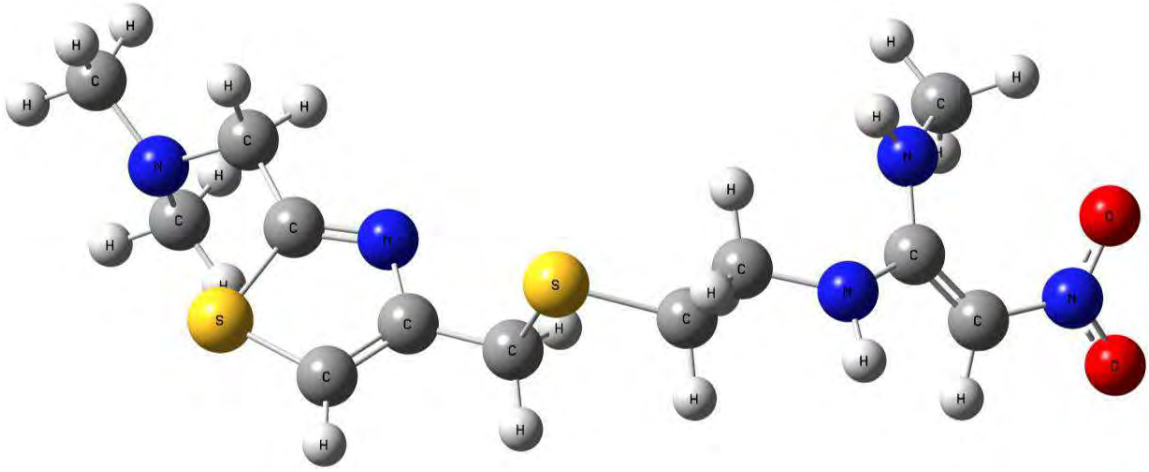


Figura 89- Estrutura Teórica 3D da Nizatidina (Otimizada usando o método DFT/B3LYP)

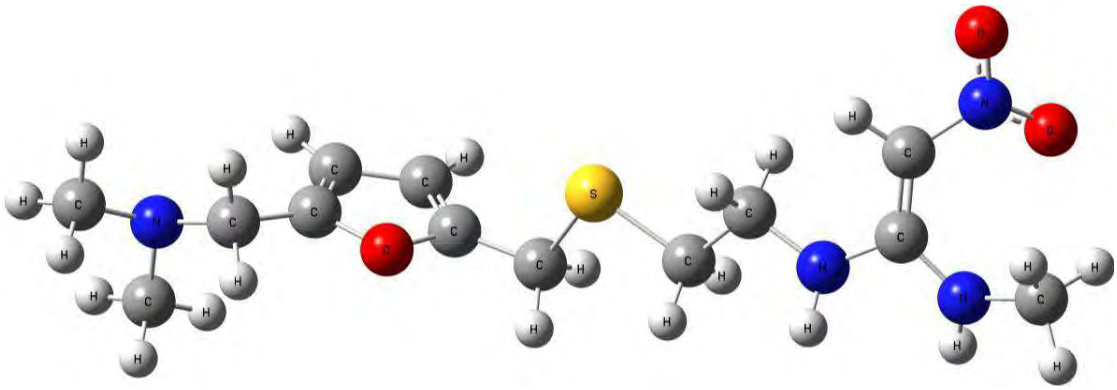


Figura 90- Estrutura Teórica 3D da Ranitidina (Otimizada usando o método DFT/B3LYP)

As estruturas teóricas são muito semelhantes às estruturas encontradas na literatura **(26, 28, 30, 32)**, visto que os resultados de FTIR teóricos e experimentais são muito próximos uns dos outros. As Tabelas 8 a 11 mostram os dados teóricos das estruturas 3D, mostradas acima (Figuras 87 a 90). A comparação entre os dados de FTIR teóricos e experimentais está mostrada na Tabela 12 e nas Figuras 91 a 94.

Tabela 7- Dados teóricos das estruturas 3D da cimetidina anidra no estado sólido (otimizado através do método DFT/B3LYP)

Átomo Nº	Símbolo	NA	NB	NC	Ligação / Å	Ângulo / graus	Diedro / graus	X / Å	Y / Å	Z / Å
1	C							-3,91068	-0,06939	-0,44062
2	C	1			1,35134			-4,87568	-0,29346	0,47845
3	C	1	2		2,18265	78,27583		-5,40561	1,42129	-0,9947
4	N	3	1	2	1,28317	38,89719	179,85875	-4,24765	0,9912	-1,34209
5	H	3	1	2	1,08621	160,57019	-179,06482	-5,89761	2,22939	-1,52834
6	C	2	1	4	1,49371	129,52892	-179,35888	-4,91462	-1,28695	1,59318
7	H	6	2	1	1,09579	111,36357	118,2873	-4,9795	-0,79075	2,56803
8	H	6	2	1	1,09602	111,55405	-122,69656	-5,78857	-1,94392	1,51669
9	H	6	2	1	1,09154	111,90398	-1,69635	-4,02256	-1,91578	1,60955
10	C	1	2	6	1,49119	129,42968	0,18776	-2,59619	-0,7505	-0,61905
11	H	10	1	2	1,09149	109,1662	150,83533	-2,31552	-0,71718	-1,67331
12	H	10	1	2	1,09173	111,57862	30,23154	-2,6361	-1,79183	-0,29363
13	C	10	1	2	2,80158	149,17161	-105,56311	0,19318	-0,70142	-0,36242
14	H	13	10	1	1,09594	84,39374	149,58076	0,09248	-1,7846	-0,2295
15	H	13	10	1	1,09283	87,76042	-101,70551	0,24507	-0,48907	-1,43316
16	C	13	10	1	1,52683	150,32971	26,83166	1,45265	-0,19035	0,33309
17	H	16	13	10	1,09583	110,64722	53,83439	1,39251	-0,35901	1,41419
18	H	16	13	10	1,08901	110,78982	-64,68227	1,56836	0,88218	0,18398
19	C	16	13	10	4,97893	132,85541	-176,71752	6,30876	-0,90927	-0,49824
20	H	19	16	13	1,08907	91,28283	-150,41802	6,53392	-0,78034	0,55947
21	H	19	16	13	1,09082	127,19609	-36,41332	6,79092	-1,82699	-0,83768
22	H	19	16	13	1,09121	110,08902	99,41864	6,72491	-0,06166	-1,04514
23	S	13	10	1	1,8347	40,73764	21,93546	-1,28314	0,12227	0,35041
24	N	16	13	10	1,46265	109,6725	176,56763	2,62965	-0,84761	-0,23437
25	H	24	16	13	1,01014	115,67705	-49,15712	2,57684	-1,85377	-0,30667
26	N	19	16	13	1,45993	22,54724	-2,15663	4,87014	-1,06168	-0,69458
27	H	26	19	16	1,00814	117,06865	178,21917	4,57091	-1,65157	-1,4554
28	C	26	19	16	1,36602	126,05651	8,63452	3,89293	-0,33208	-0,07916
29	N	28	26	19	1,3048	127,72348	12,03259	4,03303	0,76093	0,61956
30	C	29	28	26	1,32049	124,17981	15,63363	5,11752	1,51424	0,60901
31	N	30	29	28	1,16411	173,92323	171,05147	6,00887	2,26093	0,66471
32	C	3	1	2	1,50286	74,27878	0,07471	-5,97532	0,6944	0,1909
33	H	32	3	1	1,09841	111,73662	120,20961	-6,16853	1,3751	1,03103
34	H	32	3	1	1,09829	111,98318	-120,9413	-6,93715	0,21814	-0,04214

Atom Nº + NA = ligação; Atom Nº + NA + NB = ângulo; Atom Nº + NA + NB + NC = diedro; X Y Z = coord. cartesianas.

Tabela 8- Dados teóricos das estruturas 3D da famotidina anidra no estado sólido (otimizado através do método DFT/B3LYP)

Átomo Nº	Símbolo	NA	NB	NC	Ligação / Å	Ângulo / graus	Diedro / graus	X / Å	Y / Å	Z / Å
1	C							-2,67143	-1,18803	-0,44966
2	C	1			1,36278			-3,38261	-2,34732	-0,36345
3	C	1	2		2,23571	82,32595		-4,70342	-0,27751	-0,24874
4	N	3	1	2	1,31597	34,86614	-179,86031	-3,41824	-0,03024	-0,38651
5	H	2	1	4	1,07984	128,11045	179,85436	-3,01104	-3,36082	-0,392
6	C	1	2	4	1,4946	125,2279	-179,35464	-1,18899	-1,09639	-0,61638
7	H	6	1	2	1,09265	110,06925	132,7234	-0,94395	-0,38259	-1,40653
8	H	6	1	2	1,09123	110,37132	12,61514	-0,77567	-2,07072	-0,88211
9	C	6	1	2	2,79431	151,63416	-111,00045	1,35862	-0,46388	0,34164
10	C	9	6	1	1,52545	149,82159	5,76998	2,2639	-0,01569	1,4847
11	H	9	6	1	1,09187	86,13499	130,82203	1,65604	-1,45372	-0,01043
12	H	9	6	1	1,08981	86,78774	-120,83948	1,43458	0,22912	-0,49602
13	H	10	9	6	1,09691	109,89832	-60,55807	1,96027	0,97903	1,83336
14	H	10	9	6	1,09532	109,92847	56,15443	2,14777	-0,6906	2,33953
15	C	10	9	6	1,51749	114,26666	178,66539	3,73534	0,06077	1,12167
16	S	2	1	4	1,73694	110,43216	0,10654	-5,07785	-2,00776	-0,19677
17	S	9	6	1	1,83624	40,89912	4,59877	-0,37569	-0,51995	0,9423
18	N	15	10	9	1,30092	117,18607	20,19476	4,03209	0,14597	-0,14208
19	S	18	15	10	1,66019	122,41712	-179,25489	5,59919	0,21831	-0,68539
20	O	19	18	15	1,45745	107,60726	117,80824	5,83241	-0,95618	-1,51626
21	O	19	18	15	1,47387	114,2116	-15,90571	6,58622	0,54772	0,35843
22	N	19	18	15	1,68913	98,8233	-126,2962	5,48517	1,62122	-1,61919
23	H	22	19	18	1,01612	108,4179	163,22998	6,42464	1,96268	-1,80164
24	H	22	19	18	1,01579	110,39376	-75,86504	5,00528	1,42673	-2,49309
25	N	15	10	9	1,34821	115,20299	-160,17799	4,58643	0,03938	2,16707
26	H	25	15	10	1,01314	120,1399	-171,68388	5,57415	0,21252	2,02254
27	H	25	15	10	1,00605	119,90402	-2,25954	4,22673	0,0107	3,10618
28	N	3	1	2	1,35857	164,42689	-179,44231	-5,74585	0,58851	-0,15353
29	C	28	3	1	1,30698	121,33988	-7,39626	-5,55211	1,87731	-0,05522
30	N	29	28	3	1,35907	126,50325	5,89232	-4,36071	2,52498	-0,14556
31	H	30	29	28	1,01716	115,65318	-6,96068	-3,53805	1,92882	-0,19504
32	H	30	29	28	1,00803	118,96245	-156,93174	-4,26599	3,43427	0,2791
33	N	29	28	3	1,37956	117,50646	-173,49373	-6,65615	2,67186	0,17494
34	H	33	29	28	1,00957	117,22401	-146,05824	-6,65942	3,5905	-0,24377
35	H	33	29	28	1,00917	113,24218	-9,86013	-7,52993	2,17473	0,08671

Atom Nº + NA = ligação; Atom Nº + NA + NB = ângulo; Atom Nº + NA + NB + NC = diedro; X Y Z = coord. cartesianas.

Tabela 9- Dados teóricos das estruturas 3D da ranitidina-HCl anidra no estado sólido (otimizado através do método DFT/B3LYP)

Átomo Nº	Símbolo	NA	NB	NC	Ligação / Å	Ângulo / graus	Diedro / graus	X / Å	Y / Å	Z / Å
1	C							2,85355	-0,36507	1,0113
2	C	1			1,36192			3,56456	0,2194	2,01513
3	C	2	1		1,43227	106,75841		4,82273	0,61289	1,45515
4	C	3	2	1	1,36098	106,47804	0,01515	4,79537	0,2423	0,14588
5	H	2	1	4	1,08029	125,98482	179,82451	3,23045	0,35622	3,0333
6	H	3	2	1	1,07898	127,81266	-179,80671	5,64421	1,1036	1,95373
7	O	4	3	2	1,36773	109,73849	-0,13249	3,60026	-0,35865	-0,13921
8	C	1	2	3	1,47967	133,44102	-179,05336	1,4989	-0,95531	0,93409
9	H	8	1	2	1,09104	109,69056	-23,68199	1,17749	-1,26928	1,92832
10	H	8	1	2	1,09252	110,42141	-143,60356	1,49913	-1,82497	0,27281
11	C	8	1	2	2,80093	151,44975	104,39973	-1,18935	-0,85139	0,1545
12	C	11	8	1	1,52816	150,39217	-20,29359	-2,41907	-0,05058	-0,27186
13	H	11	8	1	1,09536	88,18212	110,41198	-0,97137	-1,63695	-0,57706
14	H	11	8	1	1,09284	84,29827	-140,90882	-1,37516	-1,32368	1,12234
15	H	12	11	8	1,09079	109,9968	-58,01963	-2,67185	0,68184	0,49592
16	H	12	11	8	1,09784	109,92662	60,0948	-2,20384	0,50205	-1,19572
17	C	12	11	8	4,98778	128,97289	-169,15614	-7,14883	-1,56803	-0,7242
18	H	17	12	11	1,09225	122,06667	-36,26487	-7,40552	-2,5661	-1,08609
19	H	17	12	11	1,09003	115,7208	102,63348	-7,81816	-1,27816	0,08582
20	H	17	12	11	1,09053	89,20447	-147,49387	-7,28105	-0,86164	-1,54445
21	S	11	8	1	1,83464	40,98361	-11,58179	0,26148	0,26492	0,27637
22	N	12	11	8	1,45926	109,78849	-176,74627	-3,55979	-0,94601	-0,43429
23	H	22	12	11	1,0112	115,53572	-49,23583	-3,39003	-1,77121	-0,99354
24	N	17	12	11	1,45459	21,03555	16,98363	-5,75361	-1,57689	-0,313
25	H	24	17	12	1,00875	117,32906	-171,00188	-5,40629	-2,41464	0,12871
26	C	24	17	12	1,35954	126,76101	13,56055	-4,8784	-0,53882	-0,38205
27	C	26	24	17	1,38018	127,06668	21,8477	-5,18539	0,80521	-0,4471
28	H	27	26	24	1,07721	121,41238	-156,8912	-4,49211	1,52024	-0,85755
29	N	27	26	24	1,41157	125,85397	26,74436	-6,35657	1,4111	0,05667
30	O	29	27	26	1,23901	116,73507	-170,99348	-6,54228	2,59912	-0,24211
31	O	29	27	26	1,24173	120,18415	11,26583	-7,12169	0,77149	0,79651
32	C	4	3	2	1,49648	133,81749	177,73311	5,75282	0,39418	-0,99415
33	H	32	4	3	1,096	109,13815	-87,4762	5,57463	1,35662	-1,48726
34	H	32	4	3	1,10615	108,69396	157,28264	5,53045	-0,38246	-1,74977
35	C	32	4	3	2,41316	143,88087	14,8374	8,03651	0,92638	-1,56412
36	H	35	32	4	1,0923	143,65864	23,41552	9,05762	0,94902	-1,17688
37	H	35	32	4	1,10583	95,31333	153,63178	8,04431	0,34793	-2,50656
38	H	35	32	4	1,09236	90,12223	-98,09301	7,74193	1,95232	-1,79631
39	N	35	32	4	1,45653	34,19994	29,31721	7,14538	0,36603	-0,55746
40	C	39	35	32	1,45813	111,36799	126,39951	7,57128	-0,96916	-0,15496
41	H	40	39	35	1,10576	112,52426	-61,17772	7,56868	-1,6863	-0,99663
42	H	40	39	35	1,09233	109,66564	59,201	8,58454	-0,92513	0,25066
43	H	40	39	35	1,09094	110,15919	178,00098	6,91193	-1,35535	0,62367

Atom Nº + NA = ligação; Atom Nº + NA + NB = ângulo; Atom Nº + NA + NB + NC = diedro; X Y Z = coord. cartesianas.

Tabela 10- Dados teóricos das estruturas 3D da nizatidina anidra no estado sólido (otimizado através do método DFT/B3LYP)

Átomo Nº	Símbolo	NA	NB	NC	Ligação / Å	Ângulo / graus	Diedro / graus	X / Å	Y / Å	Z / Å
1	C							2,33834	-0,97355	0,54502
2	C	1			1,36515			3,25264	-1,98062	0,66135
3	C	1	2		2,21813	81,90188		4,14075	0,16945	-0,05913
4	N	3	1	2	1,29676	35,32173	-179,9287	2,86065	0,2381	0,13634
5	H	2	1	4	1,0803	128,19686	179,03856	3,08635	-3,00089	0,9751
6	S	2	1	4	1,73165	110,6214	0,16928	4,8378	-1,41533	0,25352
7	C	1	2	6	1,49526	125,85422	-179,77772	0,8726	-1,08542	0,8187
8	H	7	1	2	1,09132	109,5054	145,94833	0,50633	-0,14438	1,23256
9	H	7	1	2	1,0912	110,93154	25,43889	0,66849	-1,8907	1,52622
10	C	7	1	2	2,80442	150,2324	-104,98494	-1,76963	-1,26245	-0,10434
11	C	10	7	1	1,53211	150,2455	10,36014	-2,76819	-1,45262	-1,25067
12	H	10	7	1	1,09419	87,602	138,77464	-1,94297	-2,01115	0,67454
13	H	10	7	1	1,09317	85,25686	-112,65215	-1,89498	-0,2711	0,33897
14	H	11	10	7	1,09054	109,74308	-54,13751	-2,56298	-0,73041	-2,0416
15	H	11	10	7	1,09217	110,4828	62,88681	-2,65198	-2,44192	-1,69858
16	C	11	10	7	2,51394	102,32792	-150,4181	-4,75325	-0,12906	-0,45845
17	C	16	11	10	1,38329	133,73884	-49,78279	-5,46644	-0,09127	0,72622
18	H	17	16	11	1,07872	120,77464	-9,40679	-5,29553	-0,8263	1,49703
19	S	10	7	1	1,83556	40,68256	14,43966	-0,05738	-1,4254	-0,74536
20	N	16	11	10	1,38677	29,12826	-116,92564	-4,16648	-1,33135	-0,82358
21	H	20	16	11	1,00979	113,19659	145,55626	-4,51349	-2,1196	-0,29638
22	N	17	16	11	1,41041	126,23282	176,43753	-6,53373	0,77951	1,02934
23	N	16	11	10	1,35248	94,08299	105,32097	-4,53305	0,89571	-1,31317
24	H	23	16	11	1,00821	116,02335	44,84918	-4,31117	0,63979	-2,26279
25	C	23	16	11	1,45502	126,87477	-136,77013	-4,61533	2,31686	-1,01207
26	H	25	23	16	1,09214	108,25131	146,94417	-3,87343	2,83886	-1,62023
27	H	25	23	16	1,08968	112,23143	-91,14051	-5,60955	2,72126	-1,20023
28	H	25	23	16	1,09027	109,44013	28,91661	-4,37616	2,4795	0,03914
29	O	22	17	16	1,23948	116,76637	-173,68886	-6,97041	0,7448	2,18882
30	O	22	17	16	1,24178	120,133	8,39	-7,01709	1,50469	0,14475
31	C	3	1	2	1,50393	159,88624	172,07985	4,98968	1,29829	-0,57571
32	H	31	3	1	1,10309	107,7239	26,79533	4,44646	2,23991	-0,38842
33	H	31	3	1	1,09527	108,19765	-88,11848	5,0717	1,19475	-1,66299
34	N	31	3	1	1,45796	112,56745	152,53062	6,33648	1,28634	-0,01748
35	C	34	31	3	1,45944	112,20543	-74,29487	6,36197	1,73467	1,37116
36	H	35	34	31	1,09199	109,66203	173,95408	7,36674	1,60822	1,7797
37	H	35	34	31	1,10458	112,47904	-65,48761	6,07566	2,79618	1,47757
38	H	35	34	31	1,0914	110,28615	55,22799	5,67631	1,13705	1,97439
39	C	34	31	3	1,45731	112,2277	159,24669	7,27987	2,03536	-0,83768
40	H	39	34	31	1,10483	113,07452	63,88482	7,04258	3,11283	-0,89601
41	H	39	34	31	1,09216	109,48561	-175,79571	8,28443	1,93524	-0,42097
42	H	39	34	31	1,09222	110,0436	-57,32527	7,29527	1,63267	-1,85283

Atom Nº + NA = ligação; Atom Nº + NA + NB = ângulo; Atom Nº + NA + NB + NC = diedro; X Y Z = coord. cartesianas.

Tabela 11- Comparação entre os dados de FTIR teóricos e experimentais.

Composto	Cimetidina			Famotidina			Ranitidina			Nizatidina		
Dados FTIR (cm^{-1})	ν Theor.	ν Exp.	Δν / %	ν Theor.	ν Exp.	Δν / %	ν Theor.	ν Exp.	Δν / %	ν Theor.	ν Exp.	Δν / %
	3596,33	3248,97	10,69	3526,90	3505,27	0,62				3623,54	3279,56	10,49
estiramento NH				3499,26	3399,21	2,94						
				3449,26	3375,46	2,19						
estiramento CH em NO_2-CH-										3107,16	3094,22	0,42
C=C conjugado com NO_2										1649,90	1619,67	1,87
estiramento assim. NO_2 conjugado com C-C										1595,33	1585,04	0,65
anel thiazol										1535,21	1520,99	0,93
estiramento CN										1410,80	1420,78	-0,70
deformação de CH NCH_3, CH_2										1480,51	1469,26	0,77
										1456,62	1456,69	0,00
estiramento >N-CN	2291,67	2166,01	5,80									
estiramento >C-N (anel)	1610,47	1612,93	-0,15									
estiramento NO_2							1523,68	1569,53	-2,921			
estiramento CN							1589,04	1620,15	-1,92			
estiramento CH				3102,16	3105,02	-0,09						
estiramento assim. CH_2				3060,14	2938,64	4,13						
estiramento SO_2				1276,83	1320,56	-3,31						
estiramento CN (grupo thiazol)				1289,22	1284,34	0,38						

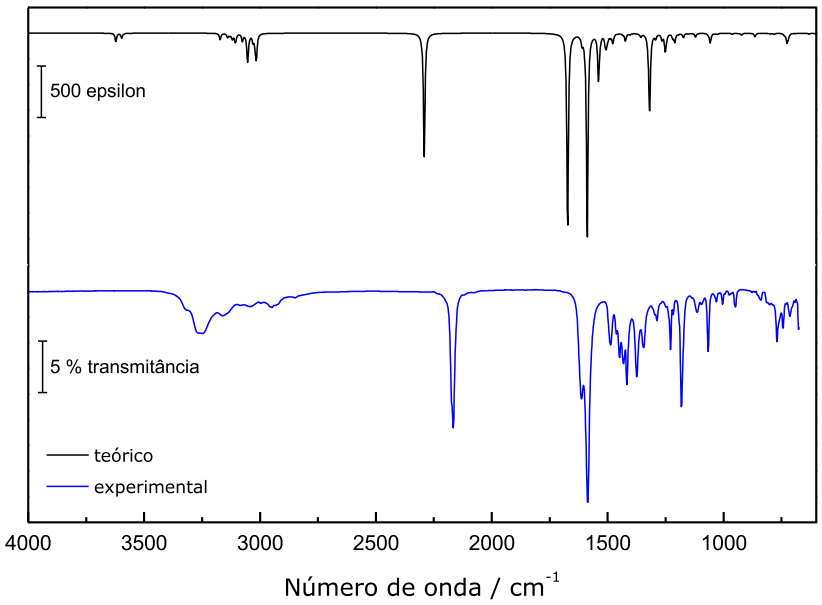


Figura 91- FTIR teórico e experimental da cimetidina

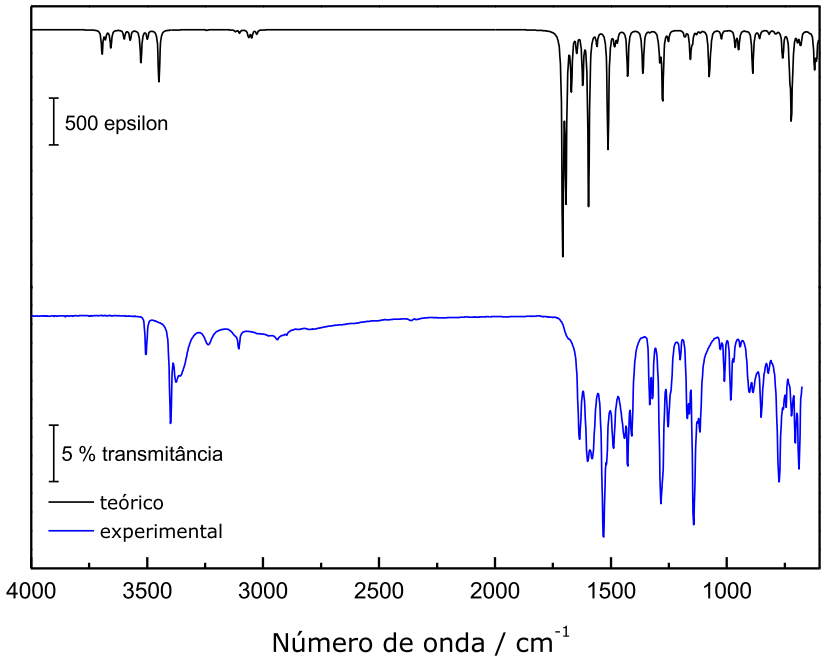


Figura 92- FTIR teórico e experimental da famotidina

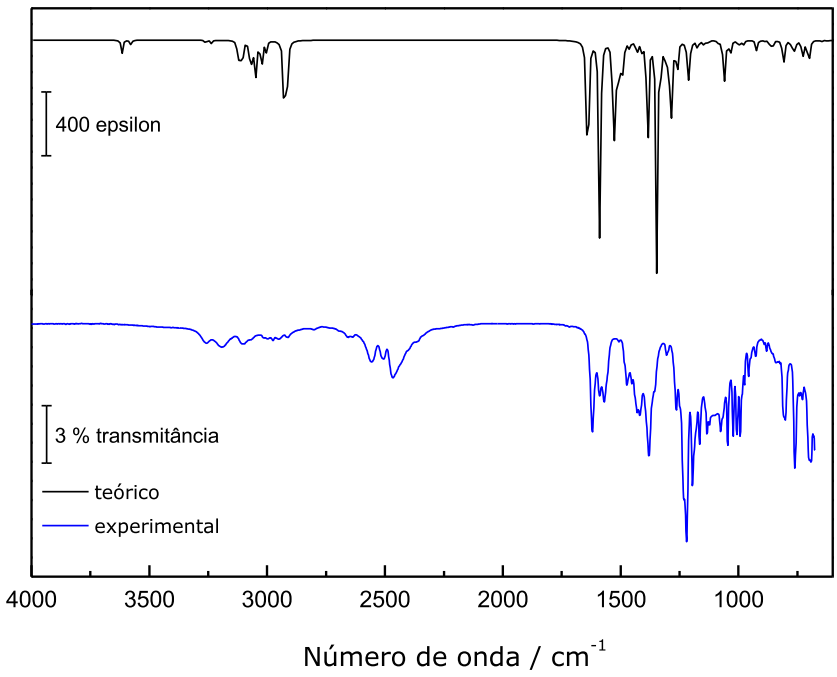


Figura 93- FTIR teórico e experimental da ranitidina-HCl

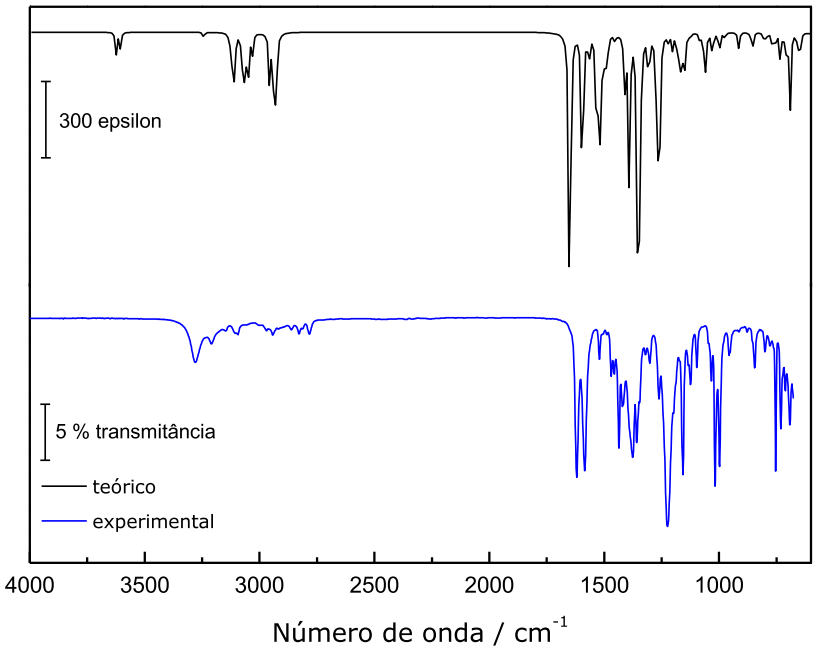


Figura 94- FTIR teórico e experimental da nizatidina

Através da análise dos resultados acima, pode-se concluir que os dados de FTIR teóricos estão de acordo com os dados obtidos experimentalmente, visto que em alguns casos (sublinhados em azul), praticamente, não existem diferenças entre os valores teóricos e experimentais, chegando até a serem idênticos em um dos casos (sublinhado em verde). Todas as bandas de absorção teóricas estão próximas das bandas experimentais e estão de acordo com aquelas encontradas na literatura **(26, 28, 30, 32).**

5. CONCLUSÃO

As curvas TG-DSC forneceram informações sobre a estabilidade térmica dos compostos estudados, sendo que a mesma aumenta na seguinte ordem: ranitidina-HCl < famotidina < cimetidina < nizatidina.

Quanto aos processos de recristalização, nota-se que, a cimetidina A é mais estável que a cimetidina B que, por sua vez, é mais estável que a SQR. Esses resultados estão de acordo com as imagens dos cristais obtidos e com os resultados de DSC.

Com relação à famotidina, todas as recristalizações promoveram um aumento de estabilidade térmica em relação à SQR, sendo que a estabilidade térmica dessas recristalizações aumenta na seguinte ordem: famot. C < famot. B < famot. G < famot. A = famot. E = famot. F < famot. D < famot. H

No caso da nizatidina, verificou-se o processo de recristalização diminuiu a estabilidade térmica da SQR.

As curvas DSC indicaram, através dos picos de fusão, que a cimetidina e todas as suas recristalizações possuem uma mesma forma cristalina, ocorrendo o mesmo no caso da nizatidina. Com relação à famotidina, os picos de fusão indicaram que as recristalizações de A a F possuem

uma mesma forma cristalina, enquanto que as recristalizações G e H possuem uma outra forma cristalina, iguais entre si.

Os experimentos de termomicroscopia confirmaram as informações obtidas a partir das análises das curvas TG-DSC e DSC, em relação à estabilidade térmica e decomposição térmica dos compostos estudados. Esses experimentos também mostraram informações quanto à irreversibilidade dos processos térmicos ocorridos durante o aquecimento e resfriamento dos anti-histamínicos estudados.

Os difratogramas de raios X de pó permitiram constatar que a cimetidina e a famotidina apresentam picos de difração menos intensos, quando comparadas com a ranitina-HCl e a nizatidina, e, quanto às recristalizações, as posições dos picos dos difratogramas mostraram que ocorreram diferenças de estruturas cristalinas (não determinadas), apenas nos casos das recristalizações G e H da famotidina. Esse resultado está de acordo com as curvas DSC obtidas, já que os resultados da Tabela 5 mostraram uma significativa variação do pico de fusão das recristalizações G e H em relação à SQR, sugerindo, assim, a ocorrência de polimorfismo.

Os espectros de FTIR obtidos para cimetidina e todas as suas recristalizações são iguais entre si, ocorrendo o mesmo no caso da nizatidina. Isso indica que não houve nenhuma interação entre os grupos funcionais das moléculas, durante as recristalizações.

No caso da famotidina, os espectros de FTIR das recristalizações de A a F e da famotidina não recristalizada são idênticos entre si. Por outro lado, as recristalizações G e H apresentaram espectros idênticos entre si, porém diferentes dos anteriores, indicando que, nesse caso, houve uma alteração nas bandas de absorção, devido às interações entre os grupos funcionais das moléculas, durante o processo de recristalização. As recristalizações G e H apresentaram bandas ligeiramente deslocadas, na região entre 3250-3500 cm^{-1},sendo que esses deslocamentos são atribuídos aos grupos NH da molécula. Isso é um indicativo de ocorrência de

polimorfismo/pseudo-polimorfismo, e esses resultados estão de acordo com os difratogramas de raios X e com os resultados de DSC.

Os cálculos quânticos realizados permitiram a comparação entre as bandas de absorção teóricas com as bandas de absorção experimentais, para cada um dos quatro fármacos não recristalizados, visto que em alguns casos, praticamente, não houve diferenças entre os valores teóricos e experimentais, chegando até a serem idênticos em um dos casos.

6. REFERÊNCIAS

1. FERREIRA, F. G.; POLLI, M. C.; OSHIMA-FRANCO, Y.; FRACETO, L. F. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. **Revista Eletrônica de Farmácia.** v. 6(1), 14-24, 2009.

2. PFAFFENBACH, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Revista da Associação Médica Brasileira.** v. 48, n. 3, p. 237-241, 2002.

3. **World Health Organization.** International drug monitoring: the role of the hospital. Report of a WHO meeting. Geneva: WHO; p.1-24, 1969.

4. DAINESI, S. M. Pharmacovigilance: More than ever, an overall responsibility. **Clinics.** v. 60, n. 4, p. 267-270, 2005.

5. PIMENTEL, L. C. F.; CHAVES, C. R.; FREIRE, L. A. A.; AFONSO, J. C. O inacreditável emprego de produtos químicos perigosos no passado. **Química Nova.** v. 29, n. 5, p. 1138-1149, 2006.

6. SHEKUNOV, B. Y.; YORK, P. Crystallization process in pharmaceutical technology and drug delivery design. **Journal of Crystal Growth**, v. 211, p. 122-136, 2000.

7. GIRON, D.; MUTZ, M.; GARNIER, S. Solid-state of pharmaceutical compounds. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.** 77(2), 709-747, 2004.

8. GIRON, D. Characterization of salts of drug substances. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 73(2), 441-57, 2003.

9. GIRON, D. Characterization of pharmaceuticals by thermal analysis. **American Pharmaceutical Review**. 3(2), 53-54, 56, 58-61, 2000.

10. GIRON, D. Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.** 64(1), 37-60, 2001.

11. HEGEDÜS, B. et al. Comparison of the polymorphic modifications of famotidine. **Journal of Pharmaceutical & Biomedical analysis**, v. 7, n. 5, p. 563-569, 1989.

12. MOHAMAD, A. H. et al. Characterization of famotidine polymorphic forms. **International Journal of Pharmaceutics**. 149, 227-232, 1997.

13. GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of plymorphs and solvates. **Thermochimica Acta.** 248, 1-59, 1995.

14. GIRON, D. Thermal analysis, microcalorimetry and combined techniques for the study of pharmaceuticals. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 56, n.3, p. 1285-1304, 1999.

15. CARSTENSEN, J. T. Advanced Pharmaceutical Solids, In: **Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series**, Volume 110. SWARBRICK, J. (Ed.), Marcel Dekker, New York, N.Y., 2001.

16. BRITTAIN, H. G. (Ed.), Polynorphism in pharmaceutical solids. In: **Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series**, Volume 95, Marcel Dekker, New York, N.Y.,1999.

17. HAJMOWICZ, H.; SYNORADZKI, L.; BUJNOWSKI, K.; ZACHARA, J. Polymorphism of (+)N-tosyl-L-glutamic acid. **Journal of Thermal Analysis**. 48(6), 1385-1392, 1997.

18. CHEUNG, E. Y.; PETERSON, M. L. Reconciling thermal and structural data from the polymorphic transitions of malonamide. **Thermochimica Acta**. 482(1-2), 57-61, 2009.

19. FINI, A.; FAZIO, G.; BENETTI, L.; GHEDINI, V. Thermal analysis of some diclofenac salts with alkyl and alkylhydroxy amines. **Thermochimica Acta**. 464(1-2), 65-74, 2007.

20. DEFOSSEMONT, G.; RANDZIO, S.; LEGENDRE, B. Identification of an enantiotropic system with hindered multiphase transitions. Reexamination of polymorphism in carbamazepine. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 89(3), 751-755, 2007.

21. IKEDA, Y.; HIRAYAMA, T.; TERADA, K. Application of thermally stimulated current measurement to the polymorphic characterization of drug substances. **Thermochimica Acta**. 431(1-2), 195-199, 2005.

22. CILURZO, F.; SELMIN, F.; LIBERTI, V.; MONTANARI, L. Thermal characterization of poly(lactide-co-glycolide) microspheres containing bupivacaine base polymorphs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 79(1), 9-12, 2005.

23. SHMEIS, R. A.; KRILL, S. L. Weak solid-solid transitions in pharmaceutical crystalline solids detected via thermally stimulated current. **Thermochimica Acta**. 427(1-2), 61-68, 2005.

24. FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia.** São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003. p. 37-45.

25. ROCHA JUNIOR, M. A. Histamina e anti-histamínicos. In: SILVA, P. **Farmacologia.** 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 521-532.

26. The MERCK INDEX: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 30 ed. Nova Jersey: Whitehouse Station, 2001. p. 395-396.

27. BAVIN, P.M.G.; POST, A.; ZAREMBO, J. E. Cimetidine. Cap. 4. In: FLOREY, K. **Analytical profiles of drug substances**. New York: Academic Press, 1984. v. 13.

28. The MERCK INDEX: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 30 ed. Nova Jersey: Whitehouse Station, 2001. p. 696.

29. AL-OMAR, M. A.; AL-MOHIZEA, A. M. Famotidine. In: BRITTAIN, H. G. (Ed.). **Profiles of drug substances, excipients and related methodology**. Amsterdan: Elsevier, 2009. v. 34.

30. The MERCK INDEX: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 30 ed. Nova Jersey: Whitehouse Station, 2001. p. 1454.

31. HOHNJEC, M. et al. Ranitidine. Cap. 13. In: FLOREY, K. **Analytical profiles of drug substances**. New York: Academic Press, 1984. v. 15.

32. The MERCK INDEX: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 30 ed. Nova Jersey: Whitehouse Station, 2001. p. 1192.

33. WOZNIAK, T. J. Nizatidine. p. 397-424. In: FLOREY, K. **Analytical profiles of drug substances**. New York: Academic Press, 1984. v. 19.

34. IONASHIRO, M. **Giolito**: fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial. São Paulo: Giz, 2005.

35. RIBEIRO, J. D. B. **Investigação de co-cristais de (S)-Naproxeno.** 2010. 105 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.

36. CULLITY, B. D. **Elements of X-ray Diffractio**n. New York: Addison-Wesley Co., 1978. p. 21.

37. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectroscópica de compostos orgânicos.** 7. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2006. p. 70-122.

38. MARTIN, M. C. **Fourier transform infrared spectroscopy.** 2001. Disponível em: http//spectroscopy.lbl.gov/FTIR-Martin/FTIR-Martin.PDF. Acesso em 13/jan/2010.

39. BUENO, W. A.; SOBRINHO, E. G. Hydrogen bonds in the cimetidine molecule. **Spectrochimica Acta**. 51A(2), 287-292, 1995.

40. BARANSKA, M.; PRONIEWICZ, L. M. FT-IR and FT-Raman spectra of cimetidine and its metallocomplexes. **Journal of molecular structure.** 511-512, 153-162, 1999.

41. LIN, S-Y.; CHENG, W-T.; WANG S-L. Thermodynamic and kinetic characterization of polymorphic transformation of famotidine during grinding**. International Journal of Pharmaceutics.** 318, 86-91, 2006.

42. SANT' ANNA, C. M. R. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos. **Revista Virtual de Química.** 1, 1, 49-57, 2009.

43. RODRIGUES, C. R. Processos modernos no desenvolvimento de fármacos: Modelagem molecular. **Química Nova na Escola.** 3, 43-9, 2001.

44. LEACH, A. R. **Molecular Modeling: Principles and applications**. 2 ed. London: Prentice Hall, 2001.

45. BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry.3. The role of exact exchange. **Journal of Chemical Physics.** 98:5648–52, 1993.

46. LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron- density. **Physical Review B.** 37:785–9, 1988.

47. Gaussian 09, Revision A.02, Frisch MJ, et al. **Gaussian, Inc.**, Wallingford CT, 2009.