

Universidade Federal de Juiz de Fora
Pós-Graduação em Química
Mestrado em Química

Weberton Reis do Carmo

**Análise de fármacos anti-hipertensivos por
Difração de Raios X por Policristais**

Juiz de Fora
2012

Weberton Reis do Carmo

Análise de fármacos anti-hipertensivos por Difração de Raios X por Policristais

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração Físico-Química, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Renata Diniz

Juiz de Fora

2012

Carmo, Weberton Reis do.

Análise de fármacos anti-hipertensivos por difração de raios X por policristais. – 2012.

121 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Química)-Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012.

1. Química. 2. Anti-hipertensivos. 3. Polimorfismo. 4. Difração de raios X por policristais. I. Título.

Dedico esse trabalho aos meus pais, Hélio e Gracinha, e aos meus irmãos. Dedico também a minha namorada que resistiu ao meu lado pacientemente. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me iluminar e me dar força nas horas difíceis. Obrigado senhor.

Aos meus pais, Helio e Gracinha, por acreditarem nas minhas decisões e principalmente por me apoiarem. Obrigado pai, obrigado mãe.

Aos meus irmãos, simplesmente por serem meus irmãos e dividir comigo todos os momentos da minha vida. Obrigado.

À minha avó Olita, que está sempre rezando por mim. Obrigado vó.

À minha linda namorada (Isa), que eu Amo muito e quero continuar dividindo todos os momentos da minha vida. Obrigado pela paciência e principalmente por dividir comigo todos os meus sonhos.

Aos pais da minha namorada, Marcio e Marilaila, que me receberam na sua casa como um filho, e sempre fizeram votos para que eu conseguisse alcançar meus objetivos. Obrigado.

A todos meus amigos e familiares que sempre torceram por mim. Em especial gostaria de agradecer ao Ronaldo e a Ibia, que estão sempre por perto. Obrigado pelo incentivo.

Gostaria de agradecer a uma pessoa extremamente importante para o desenvolvimento desse trabalho, a minha orientadora Renata Diniz. Obrigado pelo profissionalismo, amizade, paciência e principalmente por todos os ensinamentos. Aproveito para agradecer ao seu marido, Heitor, pela amizade e por estar sempre colaborando cientificamente com o grupo.

Agradeço a todos os amigos do grupo de cristalografia da UFJF, principalmente a Mariana que trabalhou diretamente comigo. Agradeço também aos amigos que fizeram parte desse grupo durante um tempo e foram para outras universidades, mas que não deixaram de trocar conhecimentos e idéias com o grupo. Obrigado.

Gostaria de agradecer uma amiga em especial, Márcia, que sempre me ajudou nos momentos que eu precisei. Muito obrigado Márcia. Você sabe que pode contar sempre comigo.

Agradeço a todos os amigos do NEEM, e do Nupec, por todas as boas conversas.

Agradeço a todos os professores e funcionários do Departamento de Química da UFJF.

À Universidade Federal de Juiz de Fora por possibilitar a realização deste trabalho.

A todos os órgãos de fomento: CNPq, FAPEMIG e a CAPES pela concessão da bolsa e as farmácias de manipulação Philadelphia e UFJF pelo fornecimento das amostras para análise.

Durante o desenvolvimento desse trabalho tive o prazer de conhecer grandes profissionais da área de cristalografia, então gostaria de agradecer:

Ao professor Renato Bastos do LDRX - UFF (Laboratório de Cristalografia da Universidade Federal Fluminense – Niterói) por abrir as portas do seu laboratório para realizarmos as medidas de difração de raios X por policristais. Obrigado por sempre nos acolher muito bem.

Ao professor Jackson Antônio Lamounier Camargos Resende do LDRX - UFF pela disponibilidade, ensinamentos, pelas ótimas conversas e principalmente pelas boas idéias. Obrigado professor.

Ao professor Fabio Furlan da Universidade Federal do ABC paulista (UFABC) pela disponibilidade em me ajudar e pelas medidas de difração de raios X de por policristais realizada. Obrigado professor.

Aos professores Carlos B. Pinheiro e Nivaldo L. Speziali, bem como o técnico Alexandre Melo do LabCri – UFMG (Laboratório de Cristalografia da Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte), pela parceria com o grupo e por sempre nos receber muito bem. Obrigado a todos do LabCri.

A todos que de uma forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho. Muito obrigado.

“Dê o primeiro passo na fé, você não precisa ver a escada inteira. Apenas dê o primeiro passo.”

Dr. Martin Luther King Jr. (1929-1968)

“A imaginação é tudo. É uma prévia das próximas atrações da vida.”

Albert Einstein (1879-1955)

RESUMO

A hipertensão arterial é uma doença que acomete milhões de pessoas no mundo todo, por esse motivo a classe de médicos cardiologistas na publicação da V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial ressaltou a importância de não se obter medicamentos anti-hipertensivos via farmácias de manipulação. De acordo com o que foi discutido, isso se deve a inexistência de informações adequadas de controle de qualidade, bioequivalência e/ou interação química dos compostos. Os fármacos utilizados no tratamento da hipertensão são administrados oralmente na forma sólida, podendo, portanto, cristalizar-se em diversas formas cristalinas, fenômeno este conhecido como polimorfismo. O polimorfismo em fármacos é um tema de grande interesse para a comunidade científica e apresenta um grande desafio para as indústrias farmacêuticas, uma vez que alterações no arranjo cristalino podem alterar as propriedades físico-químicas dos fármacos, e conseqüentemente afetar o desenvolvimento, a segurança e a eficácia de um medicamento. A principal técnica de caracterização do polimorfismo é a difração de raios X, cuja principal vantagem em relação às outras técnicas consiste na habilidade de diferenciar de maneira inequívoca uma fase cristalina da outra, mesmo que essa possua a mesma composição. Devido a todos os pontos levantados, nesse trabalho realizou-se a identificação e a quantificação de fases cristalinas dos fármacos anti-hipertensivos, Losartana, Clortalidona e Hidroclorotiazida que são disponibilizados às farmácias de manipulação da cidade de Juiz de Fora, denominadas de **A** e **B**. Realizou-se também a quantificação de fases em associações dos mesmos. Para esses propósitos as técnicas utilizadas foram espectroscopia vibracional Raman, análise termogravimétrica (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio e a difração de raios X por policristais. Os resultados mostraram que para os diuréticos (Clortalidona e Hidroclorotiazida) apenas uma fase cristalina foi encontrada nas amostras, porém para a Losartana foram observadas as fases ortorrômbica e monoclinica. A análise de fases indicou que a técnica pode ser utilizada na quantificação de associação de medicamentos.

Palavras-chave: Anti-hipertensivos. Polimorfismo. Método de Rietveld. Difração de raios X por policristais.

ABSTRACT

Hypertension is one of the most prevalent diseases worldwide affecting millions of people, for this reason the cardiologists in the publication of the V Brazilian Guidelines on Hypertension emphasized the importance of not buying antihypertensive medications through manipulation pharmacies. According to what was discussed, this is due to a lack of adequate information quality control, bioequivalence and / or chemical interaction of the compounds. The drugs used to treat hypertension are administered orally in solid form and therefore can crystallize in different crystalline forms, a phenomenon known as polymorphism. Polymorphism in drugs is a topic of great interest to the scientific community and presents a great challenge for the pharmaceutical industry, since changes in the crystalline arrangement can change the physicochemical properties of drugs, and consequently affect the development, security and effectiveness of a drug. The main technique for polymorphism characterization is the X-ray diffraction, whose main advantage over other techniques is the ability to differentiate unequivocally one of the other crystalline phases, even though this has the same composition. Based on aforementioned points, in this work was carried out the identification and quantification of crystalline phases of antihypertensive drugs, Losartan, Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone that are available to manipulation pharmacies in Juiz de Fora city, named **A** and **B**. There was also the quantification of phases in the same associations. For these purposes the techniques used were Raman vibrational spectroscopy, thermogravimetric analysis (TG) and differential scanning calorimetry (DSC), elemental analysis of carbon, hydrogen and nitrogen, and X-ray powder diffraction. The results showed that for diuretics (Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone) only one crystalline phase was found in the samples, but for Losartan were observed orthorhombic and monoclinic phases. The phase analysis indicated that this technique can be used in quantifying drug combination.

Keywords: Antihypertensive drugs. Polymorphism. Rietveld method. X-ray Powder Diffraction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 Estrutura química da Clortalidona.....	20
Figura 1.2 Estrutura química da Hidroclorotiazida.....	20
Figura 1.3 Estrutura química da Losartana potássica.....	21
Figura 2.1 Estrutura química do Ritonavir.....	25
Figura 2.2 Estrutura química do Paracetamol.....	26
Figura 2.3 Unidade assimétrica da forma I da Clortalidona, elipsóide 20% de probabilidade	27
Figura 2.4 Unidade assimétrica da forma III da Clortalidona, elipsóide 20% de probabilidade	28
Figura 2.5 Difratoograma simulado a partir da estrutura cristalina da forma I da Clortalidona	28
Figura 2.6 Difratoograma simulado a partir da estrutura cristalina da forma III da Clortalidona	29
Figura 2.7 Unidade assimétrica da forma I da Hidroclorotiazida, elipsóide 50% de probabilidade.....	30
Figura 2.8 Unidade assimétrica da forma II da Hidroclorotiazida, elipsóide 25% de probabilidade.....	31
Figura 2.9 Difratoograma simulado a partir da estrutura cristalina da forma I da Hidroclorotiazida.....	31
Figura 2.10 Difratoograma simulado a partir da estrutura cristalina da forma II da Hidroclorotiazida.....	32
Figura 2.11 Estruturas químicas de alguns solventes encontrados em pseudopolimorfos da Hidroclorotiazida.....	33
Figura 2.12 Unidade assimétrica do fármaco Losartana ($P2_1/c$), elipsóide 30% de probabilidade.....	37
Figura 2.13 Difratoograma simulado a partir da estrutura cristalina da Losartana monoclinica	37
Figura 2.14 Unidade assimétrica do fármaco Losartana ($Pbca$), elipsóide 30% de probabilidade.....	38
Figura 2.15 Difratoograma simulado a partir da estrutura cristalina da Losartana ortorrômbica.....	38
Figura 2.16 Unidade assimétrica do fármaco Losartana ($P2_1/n$), elipsóide 30% de probabilidade.....	39
Figura 2.17 Difratoograma simulado a partir da estrutura cristalina da Losartana na forma ácida.....	39

Figura 2.18 Padrão de Laue impresso na chapa fotográfica.....	44
Figura 2.19 Difração de Raios X por um cristal.....	44
Figura 4.1 Curvas TG das amostras de Losartana potássica: AL.1 (Lote: 0801002201); AL.2 (Lote: 0901017001); BL.1 (Lote: LTP/0909256).....	63
Figura 4.2 Curva DSC para a amostra de Losartana AL.1, Farmácia A (Lote: 0801002201).....	65
Figura 4.3 Curva DSC para a amostra de Losartana AL.2, Farmácia A (Lote: 0901017001).....	65
Figura 4.4 Curva DSC para a amostra de Losartana BL.1, Farmácia B (Lote: LTP/0909256).....	66
Figura 4.5 Espectros das amostras de Losartana, sendo: AL.1 (Lote: 0801002201); AL.2 (Lote: 0901017001); BL.1 (Lote: LTP/0909256).....	68
Figura 4.6 Ampliação dos espectros das amostras de Losartana em 1100 a 300 cm^{-1} . AL.1 (Lote: 0801002201); AL.2 (Lote: 0901017001); BL.1 (Lote:LTP/0909256).....	69
Figura 4.7 Sobreposição dos espectros das amostras, AL.2 (Lote: 0901017001); e BL.1 (Lote: LTP/0909256).....	69
Figura 4.8 Espectros de infravermelhos para as amostras de Losartana AL.2 (Lote: 0901017001) e BL.1(Lote: LTP/0909256).....	70
Figura 4.9 Comparação entre os difratogramas experimentais das amostras de Losartana AL.1 (Lote: 0801002201), AL.2 (Lote: 0901017001) e BL.1 (Lote: LTP/0909256).....	72
Figura 4.10 Comparação entre os difratogramas experimentais das amostras de Losartana, AL.1 (Lote: 0801002201), AL.2 (Lote: 0901017001) e BL.1 (Lote: LTP/0909256). Em preto estão as primeiras medidas e em vermelho estão as medidas após um ano.....	72
Figura 4.11 Comparação entre a matéria prima AL.1 (Lote: 0801002201) e o difratograma simulado da fase monoclinico ($P2_1/n$).....	73
Figura 4.12 Comparação entre a matéria prima AL.1 (Lote: 0801002201) e o difratograma simulado da fase monoclinico ($P2_1/c$).....	74
Figura 4.13 Comparação entre a matéria prima AL.1 (Lote: 0801002201) e o difratograma simulado da fase ortorrômbico (Pbca).....	74
Figura 4.14 Difratograma Losartana potássica, AL.1 (Lote: 0801002201). Medida realizada na UFABC e refinada pelo Método de Rietveld.....	75
Figura 4.15 Comparação entre a matéria prima AL.2 (Lote: 0901017001) e o difratograma simulado da fase monoclinico ($P2_1/n$).....	76
Figura 4.16 Comparação entre a matéria prima AL.2 (Lote: 0901017001) e o difratograma simulado da fase monoclinico ($P2_1/c$).....	77
Figura 4.17 Comparação entre a matéria prima AL.2 (Lote: 0901017001) e o difratograma simulado da fase ortorrômbico (Pbca).....	77
Figura 4.18 Comparação entre o difratograma da matéria prima AL.2 (Lote: 0901017001), após um ano da primeira medida e os difratogramas simulados, (a) monoclinico $P2_1/c$ e (b) ortorrômbico Pbca.....	78

Figura 4.19 Difratoograma do fármaco AL.2 (Lote: 0901017001). Medida realizada após um ano, no IF-UFF e refinada pelo Método de Rietveld.....	79
Figura 4.20 Comparação entre a matéria prima BL.1(Lote: LTP/0909256) e o difratoograma simulado da fase monoclinico ($P2_1/n$).....	80
Figura 4.21 Comparação entre a matéria prima BL.1 (Lote: LTP/0909256) e o difratoograma simulado da fase monoclinico ($P2_1/c$).....	80
Figura 4.22 Comparação entre a matéria prima BL.1 (Lote: LTP/0909256) e o difratoograma simulado da fase ortorrômbico (Pbca).....	81
Figura 4.23 Difratoograma da amostra BL.1 (Lote: LTP/0909256). Medida realizada na UFABC e refinada pelo Método de Rietveld.....	82
Figura 4.24 Difratoograma para a amostra BL.1 (Lote: LTP/0909256). (a) Ampliação do pico (2 0 -2); (b) Ampliação do pico (0 0 2); (c) Ampliação do pico em $31,1^\circ$ (2θ) e (d) Ampliação do pico em $33,2^\circ$ (2θ). Os traços em vermelho representam a fase monoclinica e em azul a ortorrômbica.....	83
Figura 4.25 Curvas TG das amostras de Clortalidona: AC.1 (Lote: 027CL0606), AC.2 (Lote: 1008041302), BC.1 (Lote: 047CLC1106).....	85
Figura 4.26 Curva DSC da amostra AC.1 (Lote: 027CL0606).....	85
Figura 4.27 Curva DSC da amostra AC.2 (Lote: 1008041302).....	86
Figura 4.28 Curva DSC da amostra BC.1 (Lote: 047CL C1106)	86
Figura 4.29 Sobreposição dos espectros das amostras de Clortalidona de diferentes farmácias de manipulação, AC.1 (Lote: 027CL0606), AC.2 (Lote: 1008041302), BC.1 (Lote: 047CLC1106).....	88
Figura 4.30 Comparação entre os difratoogramas experimentais das amostras, AC.1 (Lote: 027CL0606), AC.2 (Lote: 1008041302) e BC.1 (Lote: 047CLC1106).....	89
Figura 4.31 Comparação entre o difratoograma experimental do fármaco AC.2 (Lote: 1008041302) e o difratoograma simulado da forma I.....	90
Figura 4.32 Comparação entre o difratoograma experimental do fármaco AC.2 (Lote: 1008041302) e o difratoograma simulado da forma III.....	90
Figura 4.33 Difratoograma da matéria prima AC.1 (Lote: 027CL0606). Medida realizada no IF-UFF e refinada pelo Método de Rietveld.....	91
Figura 4.34 Difratoograma da matéria prima AC.2 (Lote: 1008041302). Medida realizada no IF-UFF e refinada pelo Método de Rietveld.....	92
Figura 4.35 Difratoograma da matéria prima BC.1 (Lote: 047CLC1106). Medida realizada no DF-UFGM refinada pelo Método de Rietveld.....	92
Figura 4.36 Curvas TG das amostras, AH.1 (Lote: 050823), AH.2 (Lote: 10010242A); BH.1 (Lote: 400260414).....	95
Figura 4.37 Curva DSC da amostra AH.1 (Lote: 050823).....	95
Figura 4.38 Curva DSC da amostra AH.2 (Lote: 10010242A).....	96
Figura 4.39 Curva DSC da amostra BH.1 (Lote: 400260414).....	96

Figura 4.40 Espectros das amostras da Hidroclorotiazida de diferentes farmácias de manipulação, AH.1 (Lote: 050823), AH.2 (Lote: 10010242A) e BH.1 (Lote: 400260414).....	98
Figura 4.41 Comparação entre os difratogramas experimentais das amostras AH.1 (Lote: 050823), AH.2 (Lote: 10010242A) BH.1 (Lote: 400260414).....	99
Figura 4.42 Comparação entre o difratograma experimental da amostra AH.1 (Lote: 050823) e o difratograma simulado da forma I.....	100
Figura 4.43 Comparação entre o difratograma experimental da amostra AH.1 (Lote: 050823) e o difratograma simulado da forma II.....	100
Figura 4.44 Difratograma do fármaco AH.1 (Lote: 050823). Medida realizada no IF-UFF e refinada pelo Método de Rietveld.....	101
Figura 4.45 Difratograma da amostra AH.2 (Lote: 10010242A). Medida realizada no IF-UFF e refinada pelo Método de Rietveld.....	102
Figura 4.46 Difratograma da amostra BH.1 (Lote: 400260414). Medida realizada no DF-UFG e refinada pelo Método de Rietveld.....	102
Figura 4.47 Difratograma do excipiente denominado de AE.1. Medida realizada no IF-UFF e refinada pelo Método de Rietveld.....	104
Figura 4.48 Difratograma do excipiente BE.1. Medida realizada no IF-UFF.....	105
Figura 4.49 Estrutura cristalina da alfa-lactose mono hidratada, elipsóides com probabilidade de 50%.....	105
Figura 4.50 (a) Difratograma experimental da associação ALC (Req/705019), (b) Comparação entre o difratograma experimental e o simulado da Losartana; (c) Comparação entre o difratograma experimental e o simulado da Clortalidona; (d) Comparação entre o difratograma experimental e o simulado da Lactose mono hidratado.....	107
Figura 4.51 Difratograma da associação ALC (Req/705019). Medida realizada no IF-UFF.....	108
Figura 4.52 (a) Difratograma experimental da associação ALH; (b) Comparação entre o difratograma experimental e o simulado da Losartana; (c) Comparação entre o difratograma experimental e o simulado da Hidroclorotiazida; (d) Comparação entre o difratograma experimental e o simulado da Lactose mono hidratado.....	109
Figura 4.53 Difratograma da associação ALH (Req/705020). Medida realizada no IF-UFF.....	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 Picos característicos das diferentes formas da Losartana encontradas na literatura.....	36
Tabela 2.2 Influência de fatores operacionais nos dados experimentais da DSC.....	43
Tabela 3.1 Amostras adquiridas em farmácias de manipulação de Juiz de Fora.....	48
Tabela 3.2 Condições experimentais para análise dos fármacos por difração de raios X por policristais.....	51
Tabela 4.1 Resultado da análise elementar para as diferentes amostras do fármaco Losartana.....	62
Tabela 4.2 Dados da DSC para os principais eventos das amostras da Losartana.....	66
Tabela 4.3 Atribuição espectroscópica dos fármacos Losartana (cm^{-1}).....	68
Tabela 4.4 Parâmetros estatísticos e de rede para a amostra AL.1 (Lote: 0801002201).....	75
Tabela 4.5 Resultado da análise elementar para a Clortalidona.....	84
Tabela 4.6 Dados da DSC para os principais eventos das amostras da Clortalidona.....	87
Tabela 4.7 Atribuição espectroscópica dos fármacos Clortalidona (cm^{-1}).....	88
Tabela 4.8 Parâmetros estatísticos e de rede para as amostras de Clortalidona.....	93
Tabela 4.9 Resultado da análise elementar para as amostras da Hidroclorotiazida.....	94
Tabela 4.10 Dados da DSC para os principais eventos das amostras da Hidroclorotiazida.....	97
Tabela 4.11 Atribuição espectroscópica dos fármacos Hidroclorotiazida (cm^{-1}).....	98
Tabela 4.12 Parâmetros estatísticos e de rede para as amostras da Hidroclorotiazida.....	103
Tabela 4.13 Parâmetros estatísticos e de rede para as amostras do excipiente AE.1 usado na farmácia A.....	106

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

OMS = Organização Mundial da Saúde

IECA = Fármacos Inibidores da Enzima Carboxipeptidase

AT1 = Receptor do tipo 1 da angiotensina

ECA = Enzima Carboxipeptidase

AII = Angiotensina II

AIDS = Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CHN = Análise Elementar de Carbono, Hidrogênio, Nitrogênio

XRPD = Difração de raios X por policristais

RMN = Ressonância Magnética Nuclear

IV = Infravermelho

TG = Análise Termogravimétrica

DSC = Calorimetria Exploratória Diferencial

IUPAC = União Internacional de Química Pura e Aplicada

DRX = Difração de raios X

AL.1 = Losartana, farmácia de manipulação A (Lote: 0801002201)

AL.2 = Losartana, farmácia de manipulação A (Lote: 0901017001)

AC.1 = Clortalidona, farmácia de manipulação A (Lote: 027CL0606)

AC.2 = Clortalidona, farmácia de manipulação A (Lote: 1008041302)

AH.1 = Hidroclorotiazida, farmácia de manipulação A (Lote: 050823)

AH.2 = Hidroclorotiazida, farmácia de manipulação A (Lote: 10010242A)

ALC = Losartana/Clortalidona, farmácia de manipulação A (Req/705019)

ALH = Losartana/Hidroclorotiazida, farmácia de manipulação A (Req/705020)

AE.1 = Excipiente, farmácia de manipulação A (Req/705048)

BL.1 = Losartana, farmácia de manipulação B (Lote: LTP/0909256)

BC.1 = Clortalidona, farmácia de manipulação B (Lote: 047CLC1106)

BH.1 = Hidroclorotiazida, farmácia de manipulação B (Lote: 400260414)

BE.1 = = Excipiente, farmácia de manipulação B (Req/127203)

IF-UFF = Instituto de Física da Universidade Federal Fluminense

DF-UFMG = Departamento de Física da Universidade Federal de Minas Gerais

UFABC = Universidade Federal do ABC

GSAS = Sistema de análise de estrutura

FWHM = Largura total a meia altura

1-D = Unidimensional

3D = Tridimensional

φ_i = Correção da rugosidade superficial no ponto i

K = Fator de escala

p_h = Multiplicidade da reflexão h

LP = Fator de Lorentz da polarização

F_{hkl} = Fator de estrutura

G_{hi} = Valor da função de perfil

A_{hi} = Valor da função de assimetria no ponto i

pV = Pseudo-Voigt

pV-TCHZ = Pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hasting

γ = deformação angular fora do plano

Φ = respiração do anel

LOS = Losartana

CLT = Clortalidona

HCTZ = Hidroclorotiazida

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	18
1.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	18
1.2 CLORTALIDONA E HIDROCLOROTIAZIDA.....	19
1.3 LOSARTANA.....	21
1.4 OBJETIVOS.....	22
2 POLIMORFISMO	24
2.1 FORMAS POLIMÓRFICAS DA CLORTALIDONA.....	26
2.2 FORMAS POLIMÓRFICAS DA HIDROCLOROTIAZIDA.....	29
2.3 FORMAS POLIMÓRFICAS DA LOSARTANA.....	33
2.4 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO.....	40
2.4.1 Espectroscopia vibracional.....	40
2.4.2 Análise Térmica.....	42
2.4.3 Difração de Raios X.....	43
3 METODOLOGIA	48
3.1 MATERIAIS E MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO.....	48
3.1.1 Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN).....	49
3.1.2 Espectros vibracionais.....	49
3.1.3 Análise térmica.....	49
3.1.4 Difração de raios X por policristais.....	50
3.2 ANÁLISE DE FASES.....	52
3.2.1 Método de Rietveld.....	52
3.2.1.1 Coleta de dados.....	56
3.2.1.2 Refinamento.....	57
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
4.1 FÁRMACO LOSARTANA POTÁSSICA.....	62
4.1.1 Análise Elementar.....	62
4.1.2 Análise Térmica.....	63
4.1.3 Espectroscopia vibracional.....	67
4.1.4 Difração de raios X por policristais.....	71
4.2 FÁRMACO CLORTALIDONA.....	83
4.2.1 Análise Elementar.....	83

4.2.2 Análise Térmica.....	84
4.2.3 Espectroscopia vibracional Raman.....	87
4.2.4 Difração de raios X por policristais.....	89
4.3 FÁRMACO HIDROCLOROTIAZIDA.....	93
4.3.1 Análise Elementar.....	93
4.3.2 Análise Térmica.....	94
4.3.3 Espectroscopia vibracional Raman.....	97
4.3.4 Difração de raios X por policristais.....	99
4.4 EXCIPIENTES.....	103
4.5 ASSOCIAÇÃO LOSARTANA/CLORTALIDONA.....	106
4.6 ASSOCIAÇÃO LOSARTANA/HIDROCLOROTIAZIDA.....	108
5 CONCLUSÕES.....	112
REFERÊNCIAS.....	113
ANEXO.....	120

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1. Hipertensão arterial

Em 1978 a hipertensão arterial foi definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como sendo uma doença caracterizada pela elevação crônica da pressão arterial sistólica e/ou pressão arterial diastólica (Lolio, 1990). A hipertensão é um problema de saúde pública e afeta milhões de pessoas em todo mundo. Dentre os seus principais fatores de risco destacam-se, idade, sexo, obesidade, sedentarismo, fatores socioeconômicos e hábitos alimentares (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2007).

O tratamento pode ser feito de duas maneiras denominadas de não medicamentoso e medicamentoso. O tratamento não medicamentoso envolve hábitos de vida saudável, como boa alimentação e a prática de exercícios físicos, que ajuda a reduzir a pressão arterial, enquanto o medicamentoso pode ser realizado pela prática clínica da monoterapia ou via associação de dois ou mais medicamentos.

O principal objetivo do tratamento medicamentoso deve-se a redução do número de casos da doença, bem como da mortalidade cardiovascular. Para alcançar esse propósito várias classes de medicamentos estão disponíveis no mercado brasileiro, como exemplos têm-se, os diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor AT1, inibidor direto da Renina, vasodilatadores diretos e bloqueadores do canal de cálcio. Também são fornecidos pela indústria farmacêutica combinações entre anti-hipertensivos, tais como, diuréticos com: - diurético, betabloqueador, inibidor da ECA, bloqueador do receptor AT1 e inibidor direto da Renina. Ainda são encontrados bloqueadores dos canais de cálcio associados a betabloqueadores, inibidores da ECA e bloqueadores do receptor AT1, e finalmente têm-se a associação entre bloqueador dos canais de cálcio, bloqueador do receptor AT1 e diurético (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2007; VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2010).

A associação entre bloqueador do receptor AT1 e diurético será o foco desse estudo, mais especificamente a mistura Losartana/Clortalidona e Losartana/ Hidroclorotiazida.

Por ser a hipertensão uma doença silenciosa e perigosa, a classe de médicos cardiologistas na publicação da V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial ressaltou a importância de não se obter medicamentos anti-hipertensivos via farmácias de manipulação. De acordo com o que foi discutido, isso se deve a inexistência de informações adequadas de controle de qualidade, bioequivalência e/ou interação química dos compostos. Sendo assim, acredita-se que a otimização de métodos eficientes de análise capazes de realizar um estudo de fases dos princípios ativos que são fornecidos às farmácias de manipulação é relevante, devido à importância da associação de anti-hipertensivos para o tratamento de doenças cardíacas.

A seguir são descritas algumas características dos fármacos estudados nesse trabalho. Fármacos são classificados como insumos farmacêuticos ativos, bem como droga e matéria prima. Trata-se de uma substância química ativa que possui propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa utilizada para diagnóstico, alívio ou tratamento. Os insumos farmacêuticos que são usados como medicamentos devem atender as exigências previstas em monografias individuais (Farmacopéia Brasileira, 2010).

Matérias primas são substâncias ativas ou inativas que se empregam na fabricação de medicamento e outros produtos. O medicamento é o produto farmacêutico que contém um ou mais fármacos e outras substâncias (Farmacopéia Brasileira, 2010), de uma maneira geral, pode-se dizer que o medicamento compõe todos os princípios ativos e inativos da formulação.

1.2. Clortalidona e Hidroclorotiazida

Os fármacos Clortalidona (Figura 1.1) e Hidroclorotiazida (Figura 1.2) são representantes dos diuréticos tiazídicos. Essa classe de medicamento é muito utilizada tanto na prática da monoterapia quanto em associações, principalmente por sua eficiência terapêutica e seu baixo custo. A principal diferença dos compostos que compõe a classe de diuréticos se deve a duração e o local de atuação no néfron (Pimenta, 2008).

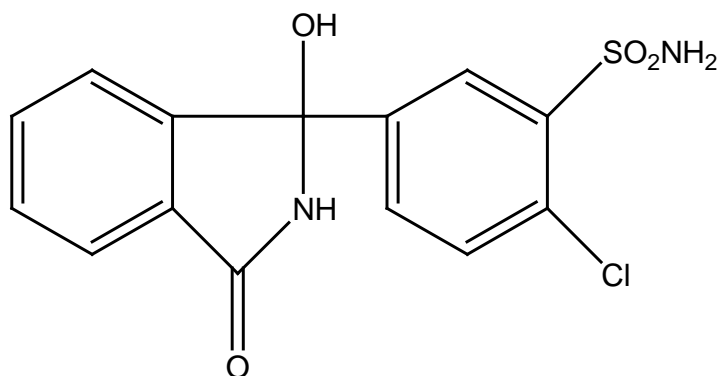


Figura 1.1. Estrutura química da Clortalidona.

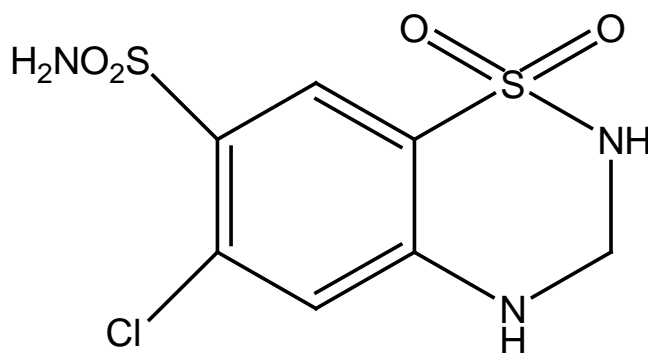


Figura 1.2. Estrutura química da Hidroclorotiazida.

Algumas características dos diuréticos tiazídicos foram discutidas na literatura (Nigro e Fortes, 2005), entre elas têm-se que esses fármacos possuem uma ação farmacológica longa e relativamente mais fraca, são recomendados para o tratamento da hipertensão arterial somente nos casos leves e moderados. Sabe-se ainda que a sua atuação, se deve a inibição da reabsorção do sódio na porção inicial do túbulo contornado distal.

Segundo a literatura (Pimenta, 2008) a disponibilidade de combinações fixas contendo a Clortalidona é menor quando comparado com a Hidroclorotiazida, que continua sendo o diurético tiazídico mais usado na prática clínica, apesar de alguns estudos e propriedades farmacológicas mostrarem que a Clortalidona parece ser mais potente que a Hidroclorotiazida.

1.3. Losartana

O fármaco Losartana foi o primeiro representante da classe de fármacos denominada de bloqueador do receptor AT1 usado no tratamento da hipertensão. O mesmo é oralmente ativo e é vendido na forma de Losartana potássica com pode ser observado na Figura 1.3. A principal ação dessa classe de fármacos se deve ao fato de que antagonizam a ação da angiotensina II (AII) por meio do bloqueio específico de seus receptores, subtipo AT1, resultando na inibição da vasoconstrição e diminuição da síntese da aldosterona (Mcintyre, Caffè *et al.*, 1997; Tamargo, Caballero *et al.*, 2006).

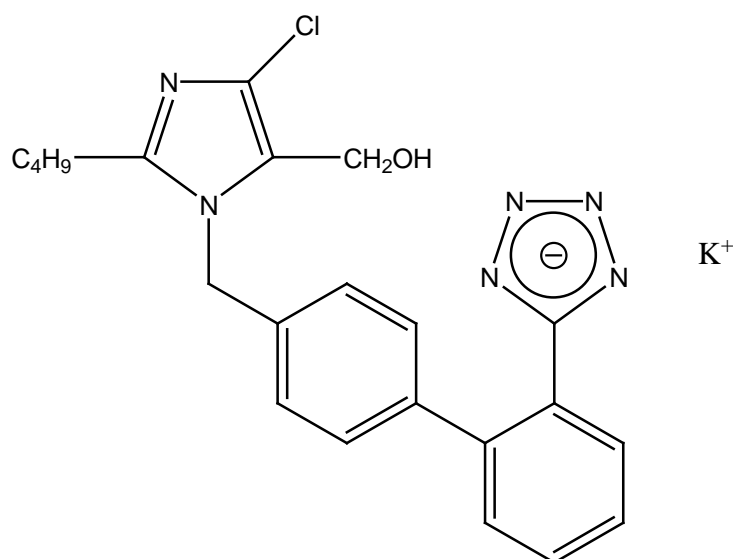


Figura 1.3. Estrutura química da Losartana potássica

Outra classe de fármacos responsável por prevenir a formação da AII são os inibidores da ECA, no entanto, dados da literatura (Ribeiro e Florêncio, 2000) indicam que a sua ação não é completa, visto que os níveis de AII voltam a se elevar em pacientes com uso prolongado de medicamentos dessa classe, uma vez que a formação da AII pode acontecer por vias alternativas.

1.4. Objetivos

O polimorfismo em fármacos é um tema de grande interesse para a comunidade científica e apresenta um grande desafio para as indústrias farmacêuticas, uma vez que alterações no arranjo cristalino podem alterar as propriedades físico-químicas dos fármacos, e consequentemente afetar o desenvolvimento, a segurança e a eficácia de um medicamento. Sendo assim o objetivo desse trabalho foi identificar e quantificar as fases cristalinas dos fármacos anti-hipertensivos, Losartana potássica, Clortalidona e Hidroclorotiazida, disponibilizados pelas farmácias de manipulação da cidade de Juiz de Fora, denominadas nesse trabalho de **A** e **B**. Além de realizar a quantificação de fases das associações Losartana/Clortalidona e Losartana/Hidroclorotiazida.

CAPÍTULO 2: POLIMORFISMO

2. POLIMORFISMO

O polimorfismo em sólidos cristalinos com a mesma composição química é definido como a capacidade do composto em cristalizar-se em diferentes fases, com diferentes arranjos cristalinos e/ou conformação da molécula na rede cristalina (Yu, Furness *et al.*, 2003; Lohani e Grant, 2006). De uma maneira geral, pode-se dizer que o polimorfismo é a habilidade do composto existir em mais de uma forma cristalina.

É importante diferenciar formas polimórficas das formas que possuem moléculas de solvente na sua rede. Esses compostos são denominados de solvatos, e quando o solvente encontrado na rede é a água, têm-se os hidratos. A presença de solventes na rede cristalina muda as propriedades dos compostos, uma vez que as interações intermoleculares sofrem alterações. Além dessas formas ainda se encontram as formas amorfas.

Os sólidos caracterizados como cristalino apresentam um arranjo atômico interno ordenado a longo alcance. Para explicar a formação interna dos cristais é utilizado o modelo mosaico, que descreve um cristal perfeito. De acordo com esse modelo o cristal é formado de pequenos blocos, que são ligeiramente deslocados em relação ao outro, se repetindo uniformemente no espaço (Guinier, 1994). Esse pequeno bloco é chamado de cela unitária e contém no seu interior o menor arranjo molecular que representa o sólido cristalino. Quando as celas unitárias não estão ordenadas no espaço ou quando a ordem não é de longo alcance como no material cristalino, têm-se o que se chama de material amorfo.

As formas polimórficas do mesmo composto podem apresentar diferenças em propriedades como solubilidade, ponto de fusão, forma do cristal, índice de refração, densidade, dureza, dentre outros (Dunitz e Bernstein, 1995; Strachan, Rades *et al.*, 2005).

A variação da solubilidade entre diferentes formas polimórficas é em particular uma característica importante para a indústria farmacêutica, pois esse fator pode comprometer a biodisponibilidade e, conseqüentemente a bioequivalência do medicamento (Llinàs e Goodman, 2008). Alterações no processo de absorção causado por fatores que alteram a solubilidade podem resultar em falha terapêutica ou toxicidade, representando um alto risco sanitário ao usuário.

A biodisponibilidade descreve a velocidade e o grau com que um princípio ativo é absorvido em uma forma de dosagem e se torna disponível no local de ação. Já um estudo de bioequivalência tem como objetivo comparar a biodisponibilidade de dois medicamentos

considerados equivalentes, ou seja, com a mesma substância ativa (Farmacopéia Brasileira, 2010).

Um caso interessante relacionado à solubilidade de fármacos foi relatado para o Ritonavir (Figura 2.1), que é um medicamento usado no tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e foi descoberto em 1992 pelo laboratório Abbott (Chemburkar, Bauer *et al.*, 2000). Esse medicamento foi introduzido no mercado em 1996 na forma cristalina atualmente conhecida como forma I, que possui a fase cristalina descrita como monoclinica e grupo espacial $P2_1$. Em 1998, outra forma, termodinamicamente mais estável, descrita como ortorrômbica e grupo espacial $P2_12_12_1$ (Bauer, Spanton *et al.*, 2001) denominada de forma II, apareceu inesperadamente durante a produção do medicamento.

Os dados de difração de raios X por policristais mostraram picos característicos da forma I em 2θ nas posições $3,32$ e $6,75^\circ$, cujas distâncias interplanares (d) correspondentes são $13,31$ e $6,56 \text{ \AA}$, que não foram verificados no difratograma da forma II. No entanto, os picos característicos dessa forma apareceram nas posições $9,51$, $9,58$ e $22,2^\circ$ em 2θ , (d) correspondente igual a $4,67$, $4,63$ e $2,04 \text{ \AA}$, respectivamente. (Chemburkar, Bauer *et al.*, 2000). Essa nova forma encontrada apresentou sérios problemas de solubilidade comparada com a forma original, e conseqüentemente gerou sérios prejuízos para a indústria farmacêutica, que foi obrigada a remover do mercado todos os lotes do medicamento que continham a forma II, e para os pacientes que ficaram sem o remédio para o tratamento da doença. A diferença de solubilidade das formas I e II pode ser explicada pela diferença nas forças de interação intermoleculares, principalmente das ligações de hidrogênio presentes nos cristais (Chemburkar, Bauer *et al.*, 2000).

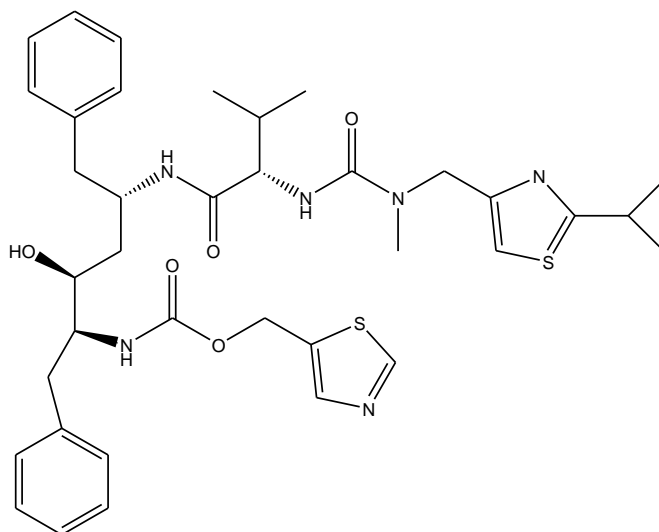


Figura 2.1. Estrutura química do Ritonavir.

Outro exemplo que justificava o estudo das diferentes fases cristalinas dos fármacos pode ser dado para o paracetamol (Figura 2.2), que é um medicamento usado para aliviar a dor. Duas fases cristalinas desse medicamento foram reportadas na literatura, uma monoclinica e a outra ortorrômbica. A fase monoclinica (forma I) é usada comercialmente e é termodinamicamente mais estável que a ortorrômbica (forma II). No entanto, a fase comercialmente vendida (forma I) não é usada na compressão direta dos comprimidos, isso porque essa fase não possui planos de deslizamento na sua estrutura cristalina, que é um pré-requisito para a deformação plástica no momento da compactação do comprimido. Isso faz com que a forma I seja misturada a outros agentes antes da compactação, trazendo custos adicionais para a indústria farmacêutica na produção do medicamento. Ao contrário do que ocorre para a forma II do paracetamol que possui planos de deslizamentos bem definidos na sua estrutura cristalina (Nichols e Frampton, 1998).

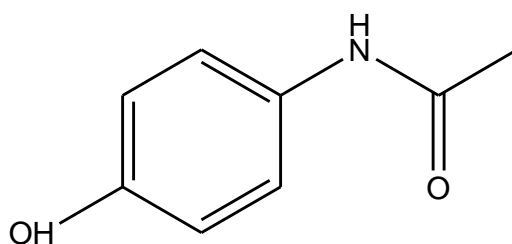


Figura 2.2. Estrutura química do Paracetamol.

Os fármacos estudados nesse trabalho apresentam diferentes formas cristalinas, sendo assim um estudo de revisão apresentando as principais características desses compostos é descrito a seguir.

2.1. Formas polimórficas da Clortalidona

A Clortalidona possui três formas polimórficas descritas na literatura, denominadas de forma I, II e III. As fases cristalinas para as formas I e III foram descritas como triclinica P $\bar{1}$ (Martins, Bocelli *et al.*, 2009). As unidades assimétricas das formas I e III são mostradas nas Figuras 2.3 e 2.4. A diferença estrutural dessas duas formas está nas orientações do núcleo do

grupo clorobenzenosulfonamida, onde uma rotação de cerca de 90° sobre o eixo da ligação C-C existente entre os anéis isoindolinil e fenil foi verificada para a forma III.

A forma I descrita na patente WO 2006/109318 A1 (Kumar, Saxena *et al.*, 2006) foi analisada por difração de raios X por policristais e calorimetria exploratória diferencial (DSC), onde apresentou um evento endotérmico entre 221 e 227 °C. O padrão de difração dessa forma apresentou picos em 2θ nas posições 6,24; 12,13, 13,23; 17,62; 21,72; 23,93, 26,67 e $30,68 \pm 0,20^\circ$, d igual a 7,09; 3,67; 3,37; 2,54; 2,08; 1,90; 1,72 e 1,51 Å, respectivamente. O difratograma simulado a partir da estrutura cristalina (Martins, Bocelli *et al.*, 2009) é representado na Figura 2.5.

Para a forma III, o difratograma simulado a partir da estrutura cristalina (Figura 2.6) mostra que esse polimorfo possui picos característicos nas posições 7,94; 12,56; 15,60; 17,88; 20,78; 26,10; 28,34° em 2θ , d correspondente igual a 5,58; 3,54; 2,86; 2,51; 2,17; 1,75; 1,62 Å, que não verificados para as formas I e II.

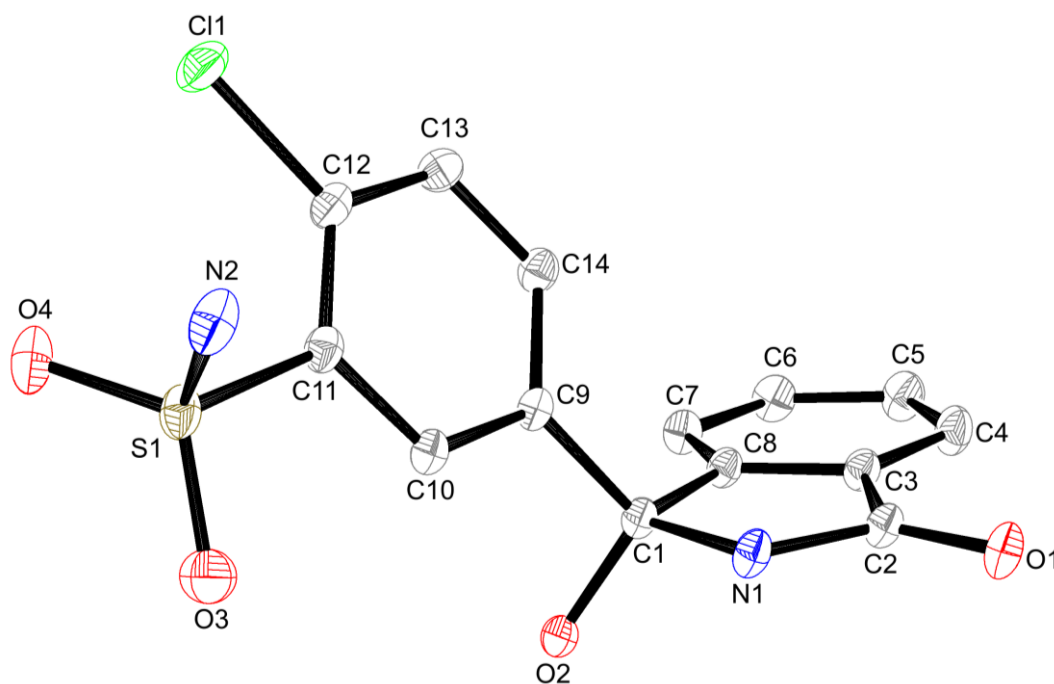


Figura 2.3. Unidade assimétrica da forma I da Clortalidona, elipsóide 20% de probabilidade (Martins, Bocelli *et al.*, 2009).

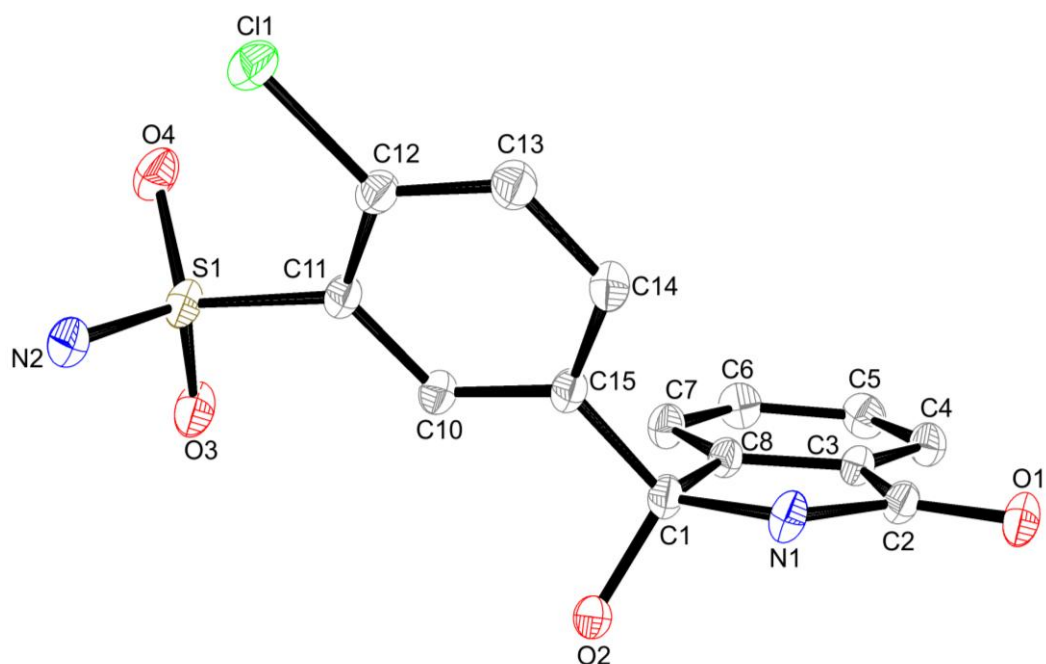


Figura 2.4. Unidade assimétrica da forma III da Clortalidona, elipsóide 20% de probabilidade (Martins, Bocelli *et al.*, 2009).

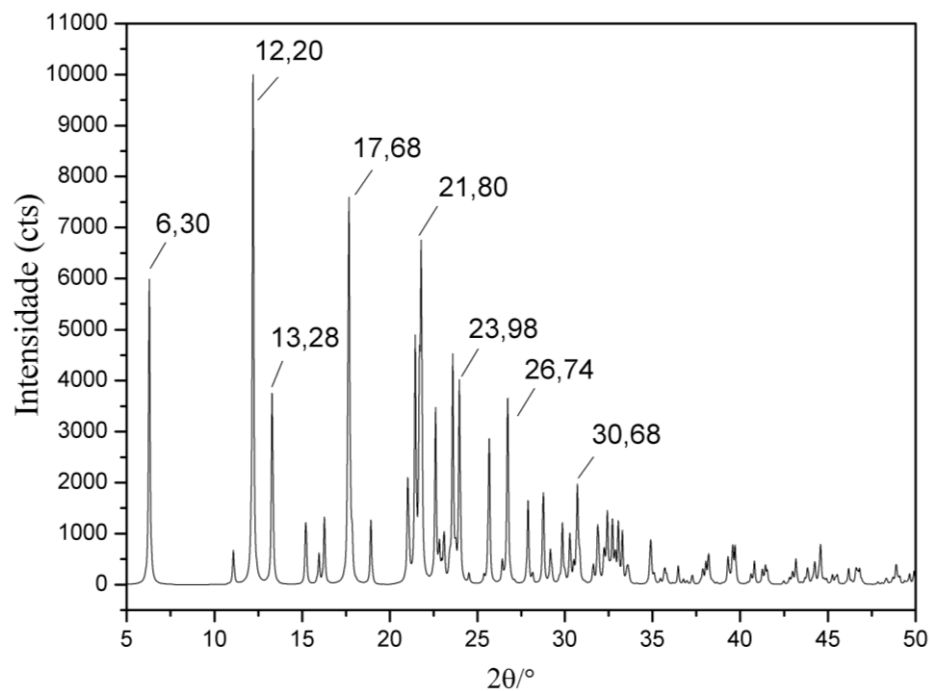


Figura 2.5. Difratograma simulado a partir da estrutura cristalina da forma I da Clortalidona.

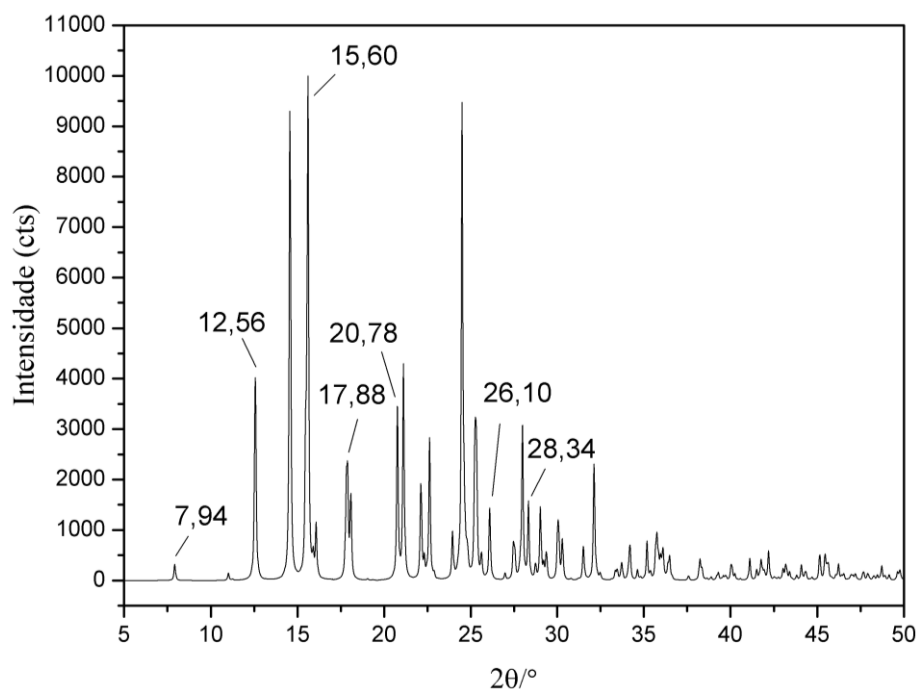


Figura 2.6. Difratograma simulado a partir da estrutura cristalina da forma III da Clortalidona.

A forma II não possui uma estrutura cristalina definida, mas sabe-se através dos dados da literatura (Kumar, Saxena *et al.*, 2006) que o padrão de difração dessa forma apresenta picos em 2θ nas posições, 7,33; 14,36; 16,22; 16,66; 17,09; 22,33; 24,80; 27,27 e $28,99 \pm 0,20^\circ$, d igual a 6,04; 3,11; 2,76; 2,69; 2,62; 2,03; 1,84; 1,68; 1,59 Å, respectivamente. A análise térmica através da DSC mostrou que essa forma possui um ponto de fusão entre 218 e 219 °C.

2.2. Formas polimórficas da Hidroclorotiazida

Para o fármaco Hidroclorotiazida duas formas polimórficas denominadas de I e II são descritas na literatura, essas formas se cristalizaram no sistema monoclinico $P2_1$ (Dupont e Dideberg, 1972) e $P2_1/c$ (Florence, A., Johnston, A. *et al.*, 2005). Para as duas formas descritas, o anel formado pelos átomos C/S/N/C/N/C não é plano, conforme foi discutido isso se deve a uma tensão provocada pela diminuição do ângulo C-S-N, os valores desses ângulos são respectivamente iguais a $101,9(6)^\circ$ e $100,9(1)^\circ$, para as formas I (C7-S2-N1) e II (C1-S1-N2). A principal diferença estrutural dessas formas (Figuras 2.7 e 2.8) se deve ao ângulo

de torção da cadeia lateral do grupo sulfonamida, onde a torção N3-S1-C5-C4 é de aproximadamente 120° para a forma I em relação à forma II (N3-S1-C5-C6) (Florence, A., Johnston, A. *et al.*, 2005).

Uma comparação entre os difratogramas simulados a partir das estruturas cristalinas para as duas formas da Hidroclorotiazida mostrou que a forma I (Figura 2.9) possui alguns de seus principais picos de Bragg nas posições, $9,50$; $12,68$; $18,66$; $20,88$; $22,98$; $24,60$; $26,26$ e $34,22^\circ$, cujas distâncias interplanares (d) são $4,67$; $3,51$; $2,41$; $2,16$; $1,97$; $1,85$; $1,74$; $1,40 \text{ \AA}$, respectivamente. Para o polimorfo II (Figura 2.10) os picos característicos surgem nas posições $10,14$; $12,38$; $14,70$; $17,56$; $19,20$; $20,34$; $22,26$; $23,64$; $24,90$; $30,12$ e $32,04^\circ$ em 2θ , d igual a $4,38$; $3,59$; $3,04$; $2,55$; $2,34$; $2,22$; $2,03$; $1,92$; $1,83$; $1,54$; $1,45 \text{ \AA}$, respectivamente.

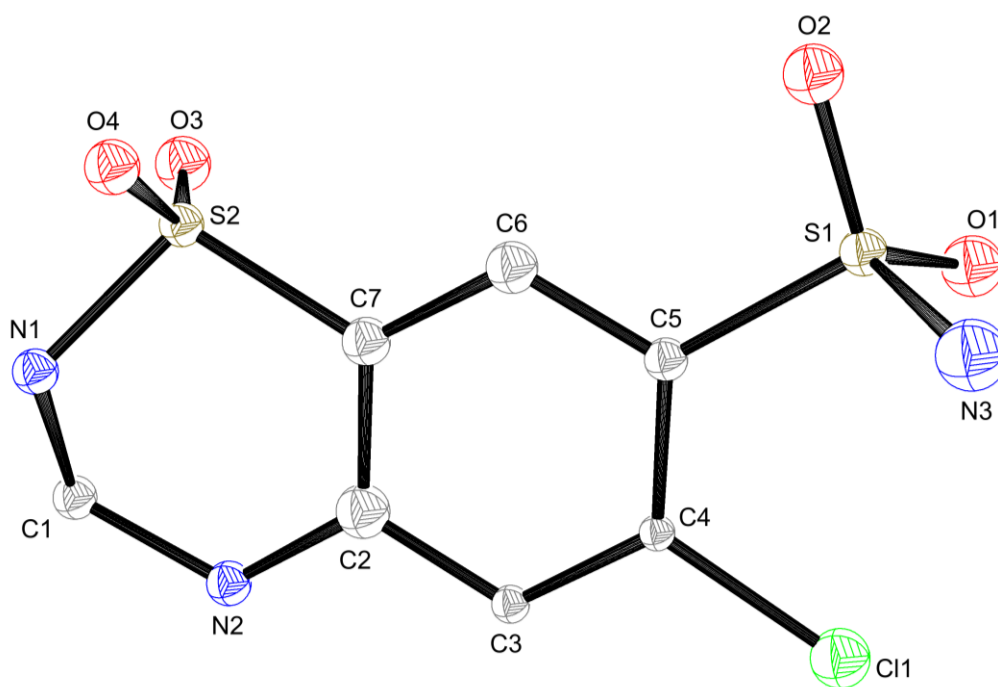


Figura 2.7. Unidade assimétrica da forma I da Hidroclorotiazida, elipsóide 50% de probabilidade (Dupont e Dideberg, 1972).

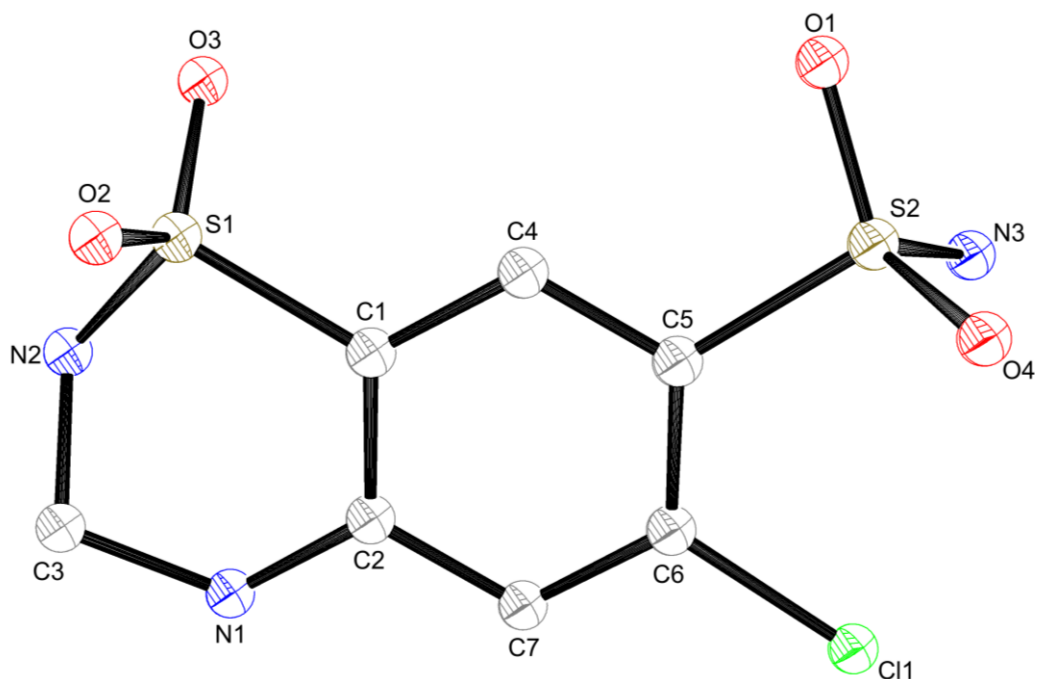


Figura 2.8. Unidade assimétrica da forma II da Hidroclorotiazida, elipsóide 25% de probabilidade (Florence, A., Johnston, A. *et al.*, 2005).

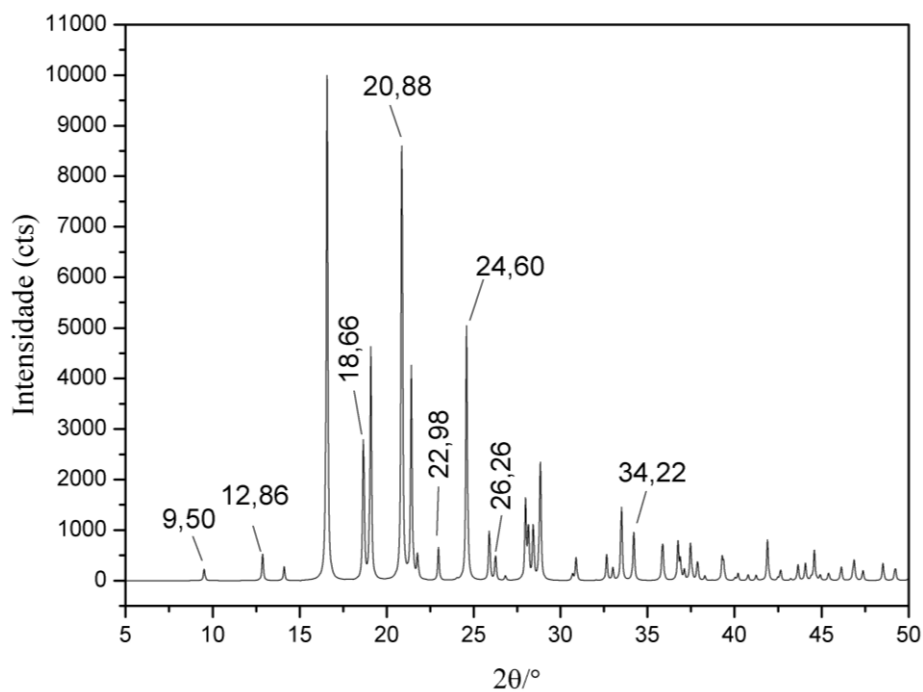


Figura 2.9. Difratograma simulado a partir da estrutura cristalina da forma I da Hidroclorotiazida.

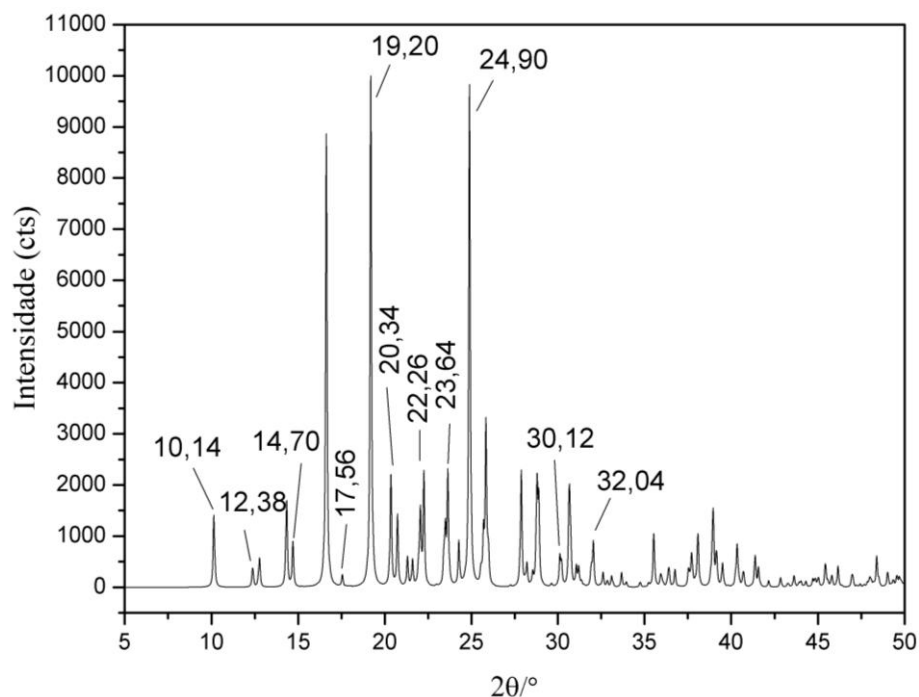


Figura 2.10. Difratograma simulado a partir da estrutura cristalina da forma II da Hidroclorotiazida.

Além das fases cristalinas descritas anteriormente, são conhecidas várias formas pseudopolimórficas para esse insumo farmacêutico, onde os solventes encontrados nas redes cristalinas são: *N,N*- dimetilacetamida (Johnston, Florence *et al.*, 2006c), 1,4- Dioxano (Johnston, Florence *et al.*, 2005a), Acetato de metila (Florence, A. J., Johnston, A. *et al.*, 2005), *N,N*-dimetilformamida (Johnston, Florence *et al.*, 2006d), Dimetilsulfóxido (Johnston, Florence *et al.*, 2006a), Fenilamina (Johnston, Florence *et al.*, 2005b) e *N*-metil-2-pirrolidona (Johnston, Florence *et al.*, 2006b). Esses solventes, representados na Figura 2.11, têm em comum a presença de grupos que servem como receptores (A) e, no caso da fenilamina, doador (D) de próton para ligações de hidrogênio $DH \cdots A$, auxiliando na estabilização e no empacotamento cristalino desses compostos.

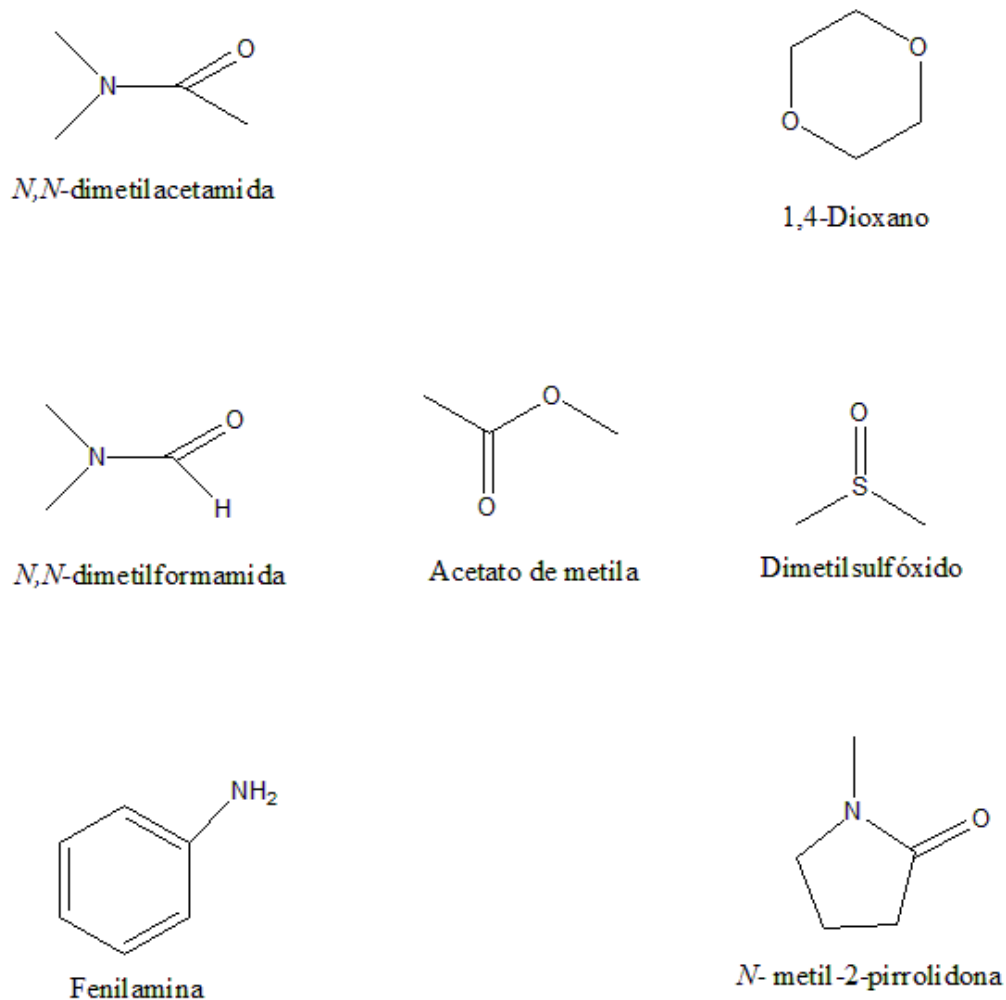


Figura 2.11. Estruturas químicas de alguns solventes encontrados em pseudopolimorfos da Hidroclorotiazida.

2.3. Formas polimórficas da Losartana

Para o fármaco Losartana potássica várias formas polimórficas foram patenteadas, sendo denominadas de formas I, II (Junior, Dwivedi *et al.*, 1997), III (Reddy, Eswaralah *et al.*, 2004), III hidratada, IV, V (Dolitzky, Wize *et al.*, 2008), X (Antoncic, Copar *et al.*, 2004), alfa (Ventimiglia, Balsamo *et al.*, 2006), A, B (Kumar, Manikandan *et al.*, 2004) e amorfa (Kumar, Sharma *et al.*, 2006).

A análise térmica para as formas I e II mostraram através dos dados de DSC que a forma I possui dois eventos endotérmicos característicos em 229,5 °C e 273,2 °C. Para a caracterização da forma II a amostra contendo a forma I foi previamente aquecida a 255°C, e foi observada a ausência do evento em 229,5 °C (Raghavan, Dwivedi *et al.*, 1993).

No trabalho descrito por Wu e colaboradores (Wu, Gerard *et al.*, 1993) a curva de DSC da forma I mostrou dois eventos endotérmicos, um em torno de 232 °C e outro mais intenso em torno de 276 °C. Esses dois fenômenos foram caracterizados, respectivamente, como sendo a transformação da forma I na II, seguida da decomposição da forma II, que é uma fase termodinamicamente menos estável que a forma I.

O comportamento térmico das formas III e X também foram caracterizados por DSC. A forma III exibiu um pico endotérmico significativo em 264 °C (Reddy, Eswaralah *et al.*, 2004), e a forma X apresentou três eventos endotérmicos em 34,5; 66,8 e 233,9 °C e um evento exotérmico em torno de 160,9 °C (Antoncic, Copar *et al.*, 2004).

Além da análise térmica, a difração de raios X por policristais (XRPD) foi utilizada para diferenciar as diferentes formas polimórficas do fármaco Losartana, os picos característicos dessas formas estão listados na Tabela 2.1. Os picos em destaque na Tabela 2.1 mostram a principal diferença entre as formas A e B.

São descritos na literatura três fases cristalográficas dessa matéria prima, sendo que uma das fases conhecida trata-se da forma ácida da Losartana. O polimorfo descrito por Fernandez e colaboradores (Fernandez, Vega *et al.*, 2002) cristalizou-se no sistema monoclinico ($P2_1/c$), com um ânion molecular e um cátion de potássio na unidade assimétrica (Figura 2.12). Essa estrutura apresenta desordem, onde 70% das celas unitárias são ocupadas por N5/N6/C11/C15-C18 e 30% da ocupação são referentes ao anel imidazol e os carbonos da cadeia butil C191-C221. Os carbonos da cadeia butil com 70% de ocupação forma divididos em duas posições com 35% de ocupação C19-C22 e C192-C222. O difratograma calculado com base na estrutura cristalina (Figura 2.13) mostra picos característicos dessa fase em 13,1; 16,0; 22,4; 24,2 e 27,8 ° em 2θ , sendo d igual a 3,40; 2,79; 2,02; 1,88; 1,65 Å, respectivamente.

A fase descrita como ortorrômbica (Pbca) (Hu, Wang *et al.*, 2005), apresentou dois cátions de potássio, dois ânions moleculares e sete moléculas de água na unidade assimétrica (Figura 2.14), tratando-se, portanto, de um pseudopolimorfo. O empacotamento cristalino é estabilizado por ligações de hidrogênio classificadas como fortes e moderadas (OH...N e OH...O). Alguns dos principais picos de Bragg são encontrados em 2θ nas posições 5,66;

6,88; 10,04; 12,68; 20,96, 23,56 °, d correspondente igual a 7,81; 6,43; 4,42; 3,51; 2,15; 1,93 Å. (Figura 2.15).

A forma ácida se cristalizou no sistema monoclinico e grupo espacial $P2_1/n$ (Tessler e Goldberg, 2004). O empacotamento cristalino, conforme foi discutido ocorreu de forma que na estrutura cristalina cada molécula é ligada a duas espécies vizinhas por quatro ligações de hidrogênio, onde os grupos $O1\cdots H$ (hidroxila) e $N3\cdots H$ (tetrazol) são os doadores e $N1$ (tetrazol) e $N6$ (imidazol) são os receptores de prótons. As distâncias $O1\cdots N1$ e $N3\cdots N6$ são 2,838 (2) e 2,724 (2) Å, respectivamente. Na Figura 2.16, tem-se representado a unidade assimétrica, onde se observa que a estrutura é perfeitamente ordenada. As posições em 2θ de alguns de seus picos característicos estão em 9,08; 10,26; 10,98; 11,90; 16,56; 17,84; 18,2; 20,62; 25,56, d igual a 4,88; 4,32; 4,04; 3,74; 2,70; 2,51; 2,47; 2,19, 1,79 Å, respectivamente (Figura 2.17).

Tabela 2.1: Picos característicos das diferentes formas da Losartana encontradas na literatura em 2θ e suas respectivas distâncias interplanares (d).

alfa ^a	d	I ^b	d	II ^b	d	III ^c	d	III- Hidra- tada ^d	d	IV ^d	d	V ^d	d	X ^e	d	A ^f	d	B ^f	d
(2θ)	(Å)	(2θ)	(Å)	(2θ)	(Å)	(2θ)	(Å)	(2θ)	(Å)	(2θ)	(Å)	(2θ)	(Å)	(2θ)	(Å)	(2θ)	(Å)	(2θ)	(Å)
6,8	6,6	7,2	6,1	2,9	15,0	7,2	6,2	5,7	7,8	4,3	10,3	6,4	6,9	6,9	6,4	5,6	7,9	5,6	7,9
7,1	6,3	11,0	4,0	6,9	6,4	7,6	5,8	8,9	5,0	15,6	2,9	12,2	3,7	13,8	3,2	6,8	6,5	6,8	6,5
12,2	3,7	14,2	3,2	7,9	5,6	8,0	5,5	13,3	3,3	23,4	1,9	20,7	2,2	20,6	2,2	8,9	5,0	7,3	6,0
14,1	3,2	15,1	3,0	12,6	3,5	13,2	3,4	17,5	2,6			21,5	2,1	24,0	1,9	13,2	3,4	8,9	5,0
17,5	2,6	18,5	2,4	14,3	3,1	13,9	3,2	20,0	2,3			22,5	2,0	24,8	1,8	13,9	3,2	11,1	4,0
19,3	2,3	18,9	2,4	19,0	2,4	15,3	2,9	21,1	2,1					28,7	1,6	14,2	3,1	13,2	3,4
24,1	1,9	26,5	1,7	20,0	2,3	16,0	2,8							29,2	1,6	14,9	3,0	13,9	3,2
24,8	1,8	27,3	1,7	21,6	2,1	17,2	2,6									15,6	2,9	14,2	3,1
25,3	1,8	29,2	1,6	23,9	1,9	17,8	2,5									15,7	2,9	14,8	3,0
29,0	1,6			24,6	1,9	18,5	2,4									16,1	2,8	15,0	3,0
				29,2	1,6	19,3	2,3									16,3	2,7	15,9	2,8
				35,8	1,3	20,7	2,2									17,0	2,6	16,1	2,8
						21,6	2,1									17,3	2,6	17,0	2,6
						24,2	1,9									17,9	2,5	17,2	2,6
						24,9	1,8									19,9	2,3	17,3	2,6
						26,1	1,7									20,7	2,2	18,5	2,4
						28,9	1,6									20,9	2,2	19,0	2,4
						29,5	1,5									21,6	2,1	19,2	2,3
						30,6	1,5									22,1	2,1	19,9	2,2
																22,9	2,0	20,7	2,2
																23,5	1,9	20,9	2,2
																24,0	1,9	21,7	2,1
																24,7	1,8	22,0	2,1
																25,1	1,8	22,1	2,1
																26,6	1,7	22,3	2,0
																27,4	1,7	23,5	1,9
																27,9	1,7	23,9	1,9
																28,4	1,6	24,1	1,9
																28,5	1,6	24,4	1,9
																29,3	1,6	24,8	1,8
																		25,1	1,8
																		26,1	1,8
																		26,3	1,7
																		26,6	1,7
																		27,4	1,7
																		27,8	1,7

a (Ventimiglia, Balsamo et al., 2006); b (Junior, Dwivedi et al., 1997); c (Reddy, Eswaralah et al., 2004); d (Dolitzky, Wizel et al., 2008); e (Antoncic, Copar et al., 2004); f (Kumar, Manikandan et al., 2004)

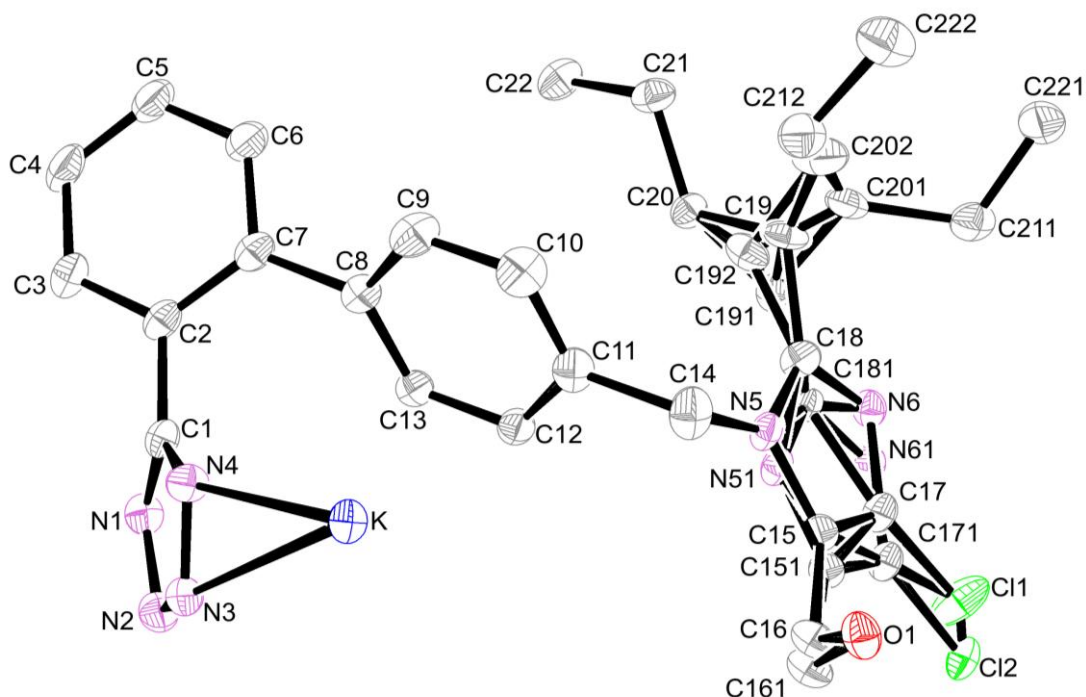


Figura 2.12. Unidade assimétrica do fármaco Losartana ($P2_1/c$), elipsóide 30% de probabilidade (Fernandez, Vega *et al.*, 2002).

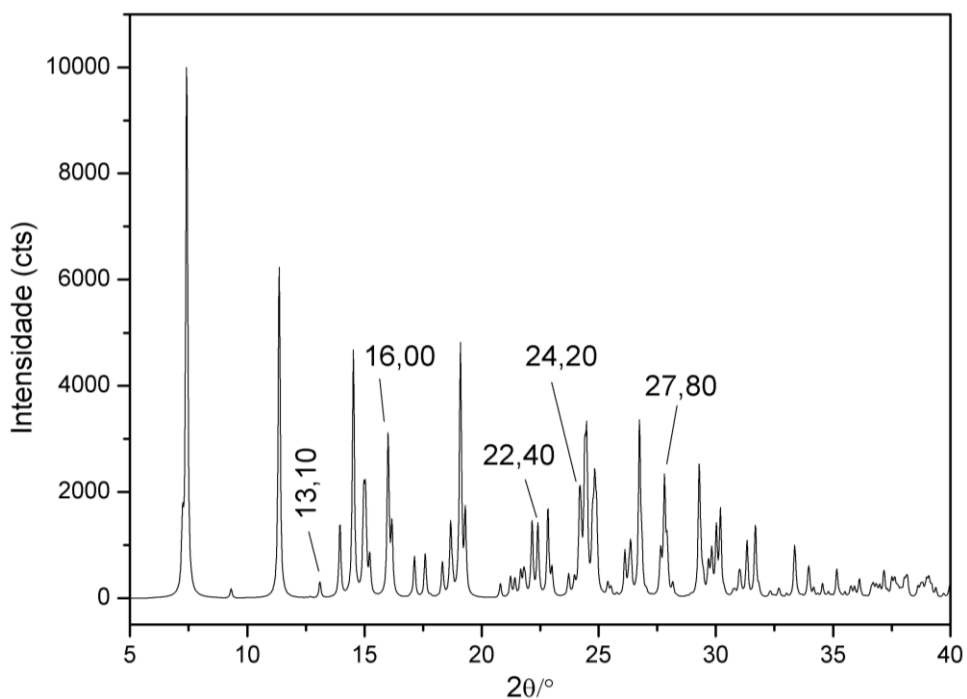


Figura 2.13. Difratograma simulado a partir da estrutura cristalina da Losartana monoclinica.

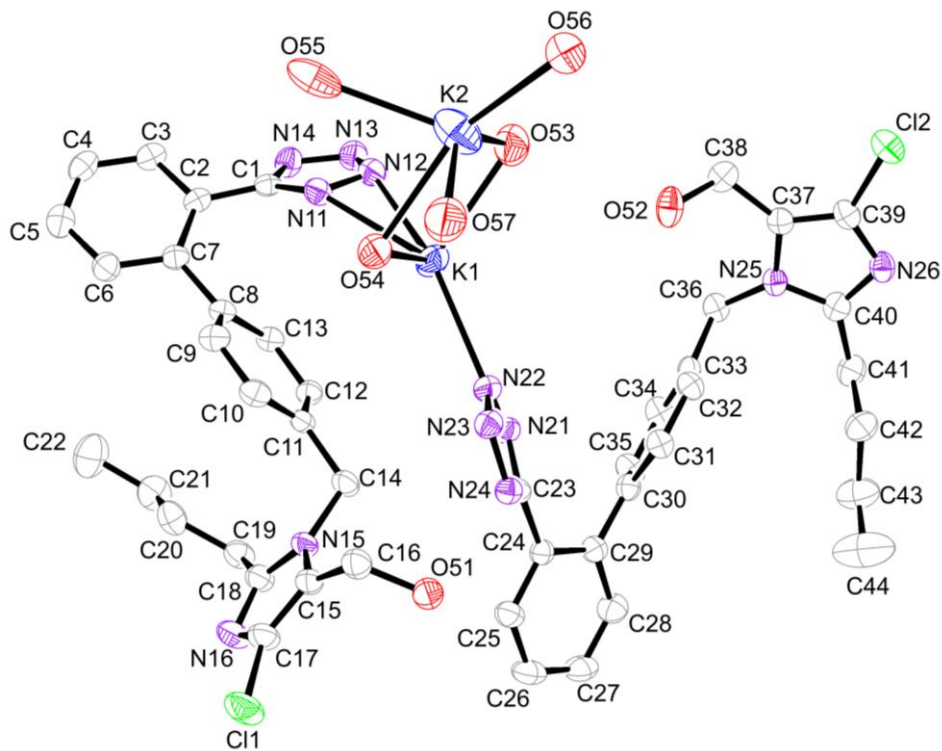


Figura 2.14. Unidade assimétrica do fármaco Losartana (Pbca), elipsóide 30% de probabilidade (Hu, Wang *et al.*, 2005).

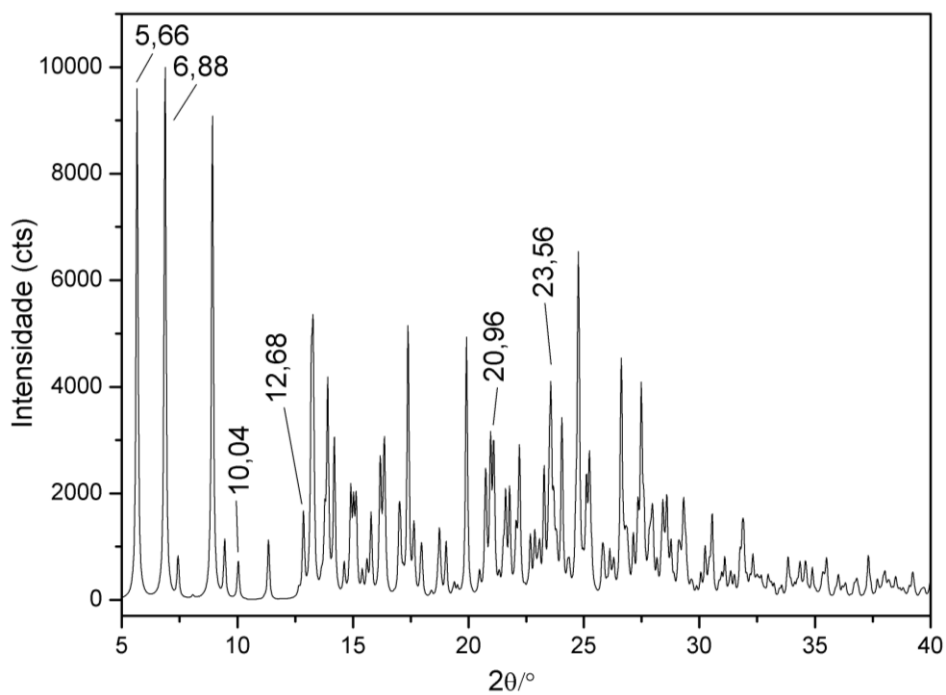


Figura 2.15. Difratograma simulado a partir da estrutura cristalina da Losartana ortorrômbica.

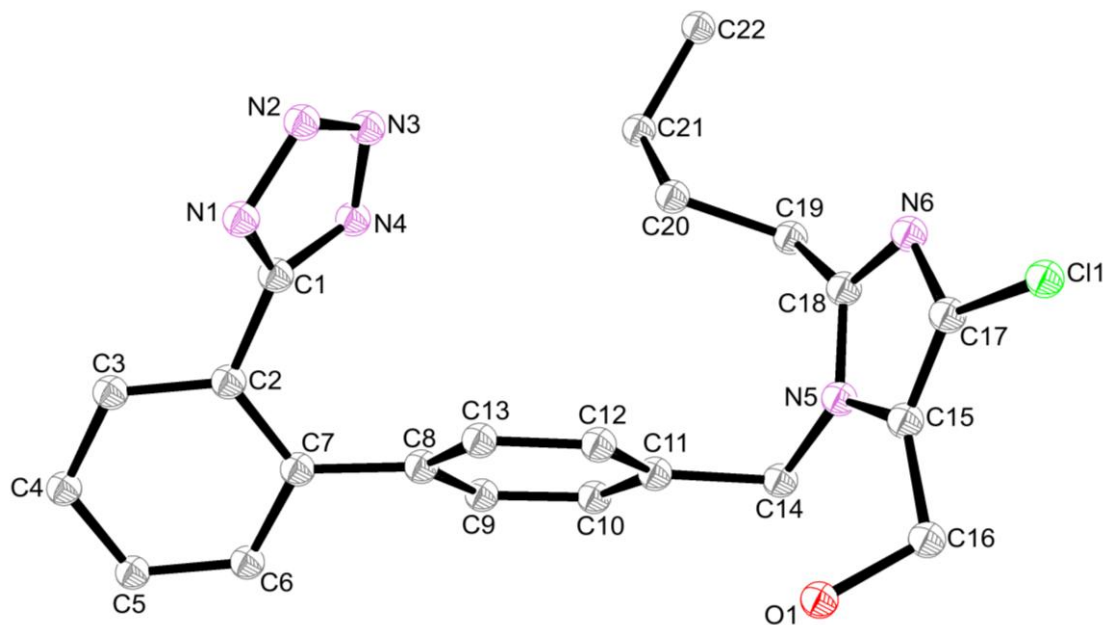


Figura 2.16. Unidade assimétrica do fármaco Losartana ($P2_1/n$), elipsóide 30% de probabilidade (Tessler e Goldberg, 2004).

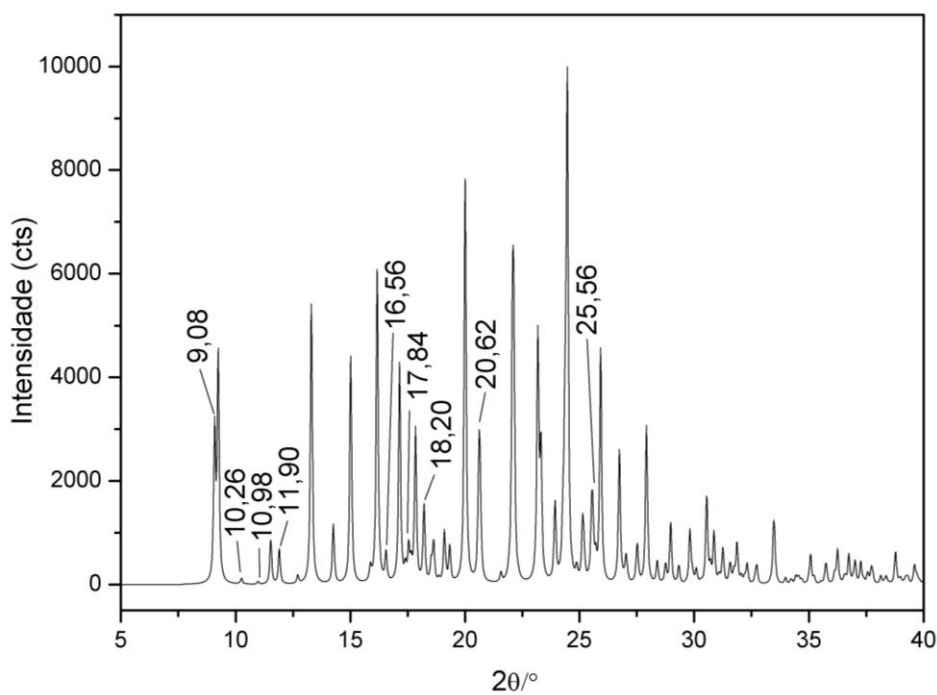


Figura 2.17. Difratograma simulado a partir da estrutura cristalina da Losartana na forma ácida.

2.4. Técnicas de caracterização

A principal técnica de caracterização de polimorfismo em fármacos é a difração de raios X por monocristal, no entanto, devido à dificuldade de obtenção de monocristais de qualidade adequada, outras técnicas são utilizadas, tais como: microscopias, espectroscopias [ressonância magnética nuclear (RMN); espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV) e de espalhamento Raman]; análise térmica [termogravimétrica (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC)]; difração de raios X por sólidos policristalinos (Raw, Furness *et al.*, 2004).

As técnicas utilizadas nesse trabalho para a caracterização dos fármacos serão descritas a seguir de maneira resumida, destacando-se o uso na identificação das diferentes formas polimórficas.

2.4.1. Espectroscopia vibracional

A espectroscopia vibracional vem sendo largamente usada na elucidação de estruturas moleculares, cristalinidade e principalmente polimorfismo (Raghavan, Dwivedi *et al.*, 1993).

As espectroscopias vibracionais na região do infravermelho (IV) e de espalhamento Raman, se diferem quanto à forma de interação com a matéria. Na espectroscopia na região do infravermelho, a interação da radiação eletromagnética ocorre através do fenômeno da absorção. Classicamente, a absorção da radiação ocorre devido à variação do momento de dipolo elétrico, sendo a frequência absorvida idêntica à da oscilação do dipolo.

O espectro Raman é observado devido ao espelhamento inelástico de uma radiação monocromática incidente na molécula. Nesse caso, a frequência da radiação espalhada pode ser maior ou menor do que a incidente. No efeito Raman a atividade está relacionada com o momento de dipolo induzido na molécula pelo campo elétrico da radiação. Através da variação das frequências no qual o momento de dipolo induzido oscila, são observados três fenômenos diferentes de espalhamento, sendo:

- O espalhamento Rayleigh (espalhamento elástico), o fóton espalhado possui a mesma energia do incidente, $\nu_o = \nu_s$.
- Espalhamento Stokes, o fóton espalhado tem energia menor que o incidente, $\nu_o > \nu_s$.

- Por fim, espalhamento anti-Stokes, o fóton espalhado possui energia maior que o incidente, $\nu_o < \nu_s$ (Sala, 2008).

Como as espectroscopias vibracionais na região do infravermelho e de espalhamento Raman são fenômenos fisicamente distintos, espera-se que suas regras de seleção sejam diferentes. Na região do infravermelho a probabilidade com que uma transição acontece depende do estado vibracional inicial (Ψ_{vi}), do estado vibracional final (Ψ_{vf}) e do momento de dipolo elétrico da molécula μ (equação 2.1).

$$P_{i \rightarrow f} \propto \left| \int \Psi_{vi}^* \mu \Psi_{vf} d\tau \right|^2 \quad (2.1)$$

A transição envolvendo os estados vibracionais $\Psi_{vi} \rightarrow \Psi_{vf}$ ocorrerá se pelo menos uma das integrais da equação 2.2 for diferente de zero.

$$\begin{aligned} & \int \Psi_{vi}^* \mu_x \Psi_{vf} d\tau \\ & \int \Psi_{vi}^* \mu_y \Psi_{vf} d\tau \\ & \int \Psi_{vi}^* \mu_z \Psi_{vf} d\tau \end{aligned} \quad (2.2)$$

Uma operação de simetria R aplicada em μ , afetará os eixos das coordenadas de tal forma que μ_x , μ_y e μ_z se transformarão, respectivamente, da mesma maneira que x, y e z se transformam.

Para que uma transição vibracional via espalhamento Raman ocorra, é necessário que pelo menos uma das integrais descritas na equação 2.3, sejam não nulas.

$$\int \Psi_{vi}^* \alpha_{kj} \Psi_{vf} d\tau, \quad k, j = 1, 2, 3 \quad (2.3)$$

As componentes do tensor de polarizabilidade de molécula α_{kj} , se transformam por uma operação de simetria R, da mesma forma que x^2 , y^2 , xy , z^2 , xz e yz ou combinações destas (tal como $x^2 - y^2$, $2z^2 - x^2 - y^2$, etc.) se transformam (Fazzio e Watari, 1998).

Uma informação obtida a partir da espectroscopia vibracional que pode ser útil na distinção de polimorfos é a relativa aos modos de vibração da rede cristalina, causada por diferentes empacotamentos cristalinos. Essas informações podem ser obtidas através da

espectroscopia Raman, uma vez que esses modos vibracionais aparecem na região de baixa frequência que fica entre $100\text{-}800\text{ cm}^{-1}$ (Rodríguez-Spong, Price *et al.*, 2004).

2.4.2. Análise Térmica

De acordo com a IUPAC análise térmica é definida como “Grupo de técnicas através dos quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida em função de temperatura e/ou tempo, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura”. De uma maneira geral esse tipo de caracterização tem como objetivo medir as propriedades físico-químicas de uma substância em função da temperatura (Giolito e Ionashiro, 1988).

A termogravimetria (TG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) são as técnicas termoanalíticas mais utilizadas na área farmacêutica para estudos de determinação de pureza, umidade, avaliação e estabilidade de fármacos, estudo de cinética de degradação, estudo de compatibilidade entre os constituintes das formulações farmacêuticas e identificação de polimorfismo (Oliveira, Yoshida *et al.*, 2010).

Na termogravimetria a variação de massa da amostra é determinada como uma função da temperatura. A fim de determinar com maior precisão o início e o fim da perda de massa, utiliza-se a derivada primeira (DTG) da curva TG.

No estudo de polimorfos em fármacos a análise por TG torna-se útil na identificação de pseudopolimorfismo, uma vez que é possível determinar a quantidade de solvente presente na amostra.

A DSC é uma técnica que permite avaliar os fenômenos energéticos, físicos e/ou químicos produzidos durante o aquecimento (ou resfriamento) de uma substância. Como resultado é possível determinar as variações de temperatura de eventos endotérmico e exotérmicos (Farmacopéia Brasileira, 2010).

O uso da DSC na identificação de polimorfismo torna-se relevante uma vez que é possível distinguir diferentes formas cristalinas através de suas entalpias de fusão características (Oliveira, Yoshida *et al.*, 2010), no entanto, alguns parâmetros influenciam nos resultados das análises, por exemplo, o tamanho da amostra e a taxa de aquecimento. Essas influências foram destacadas na literatura (Bhattacharya, Brittain *et al.*, 2009) e são descritas na tabela 2.2.

Tabela 2.2. Influência de fatores operacionais nos dados experimentais da DSC (Bhattacharya, Brittain *et al.*, 2009).

	Vantagens	Desvantagens
Tamanho da amostra		
<i>Amostra grande</i>	Detecta transições fracas	Picos largos Menor precisão da temperatura do evento Baixa resolução
<i>Amostra pequena</i>	Melhor resolução dos picos	Menor sensibilidade
Taxa de aquecimento		
<i>Rápido</i>	Maior sensibilidade	Menor resolução Menor precisão da temperatura
<i>Lento</i>	Maior resolução	Menor sensibilidade

2.4.3. Difração de Raios X

A difração de raios X é uma das principais técnicas de caracterização estrutural de materiais cristalinos, onde além de muito eficiente é não destrutiva.

Em 1912, o físico Max Von Laue, levantou algumas hipóteses sobre a regularidade dos cristais e natureza ondulatória dos raios X. De acordo com seu raciocínio se os cristais fossem compostos de átomos igualmente espaçados que pudessem atuar como centros espalhadores de raios X e ainda, se os raios X fossem ondas eletromagnéticas com comprimento de onda da mesma ordem de grandeza da distância entre os átomos nos cristais, então, a difração de raios X (DRX) por cristais seria possível. Nesse contexto, experimentos foram realizados e conseguiu-se provar as hipóteses levantadas por Laue. A Figura 2.18 descreve o padrão de difração de raios X observado por Laue.

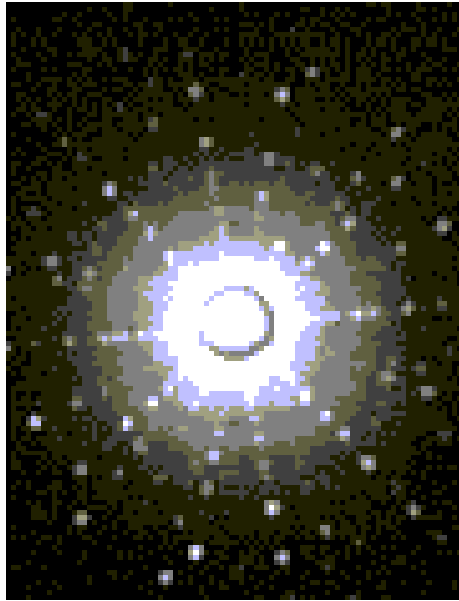


Figura 2.18. Padrão de Laue impresso na chapa fotográfica (Bleicher e Sazaki, 2000).

Esses dados levantaram o interesse de dois físicos ingleses, W. H. Bragg e seu filho W. L. Bragg que desenvolveram uma relação geométrica para encontrar os ângulos onde os picos de difração possuem intensidade máxima. Para chegar a essa relação pai e filho consideraram que planos cristalográficos, planos virtuais, contendo os centros espalhadores comportavam-se como se refletissem parcialmente os raios X (Figura 2.19).

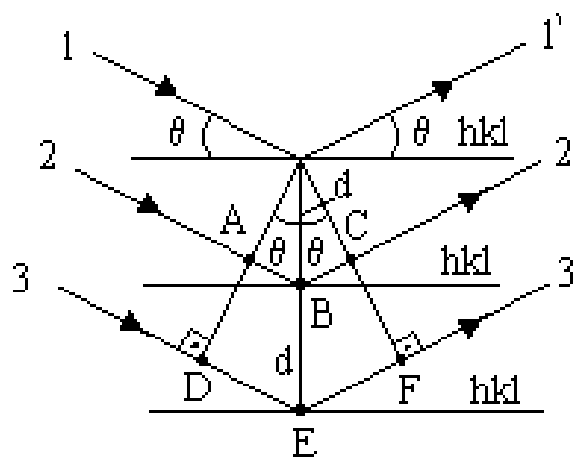


Figura 2.19. Difração de Raios X por um cristal (Bleicher e Sazaki, 2000).

A relação encontrada pelos Bragg é descrita na equação 2.4, que ficou conhecida como lei de Bragg. Essa lei estabelece a condição necessária para que a difração de raios X ocorra.

$$n\lambda = 2d_{hkl}\text{sen}\theta_{hkl}, \quad (2.4)$$

onde: d_{hkl} é a distância entre planos atômicos, n é um número inteiro, λ é o comprimento da radiação e $\text{sen}\theta_{hkl}$ é o seno do ângulo de Bragg (θ_{hkl}).

Através da lei de Bragg é possível obter o espaçamento entre os planos cristalográficos (d_{hkl}), sabendo-se o ângulo de incidência e o comprimento de onda do feixe incidente. Conhecendo o valor das distâncias entre os planos cristalográficos é possível obter os parâmetros de rede a , b , c e os ângulos α , β , γ , para as diferentes estruturas cristalinas (Cullity, 1978).

A partir da análise dos máximos de intensidade difratados tem-se o conhecimento da cela unitária característica do cristal analisado. Sendo assim, a partir do conhecimento do tamanho, forma e orientação da cela unitária é possível conhecer as posições dos átomos em seu interior. A equação que permite uma relação entre a intensidade difratada e as posições dos átomos é dada pelo fator de estrutura (F_{hkl}), equação 2.5.

$$F_{hkl} = \sum_{j=1}^N f_j \exp 2\pi i \left(\frac{hx}{a} + \frac{ky}{b} + \frac{lz}{c} \right) \quad (2.5)$$

onde; f_j é o fator de espalhamento atômico, dado por:

$$f_j = f_{j0} \exp(-B \text{sen}^2\theta/\lambda) \quad (2.6)$$

sendo; f_{j0} é o fator de espalhamento para o átomo em repouso e é dado pela equação 2.7:

$$f_{j0} = \sum_s a_{js} \exp(-b_{js} \sin^2 \theta / \lambda) + c_j + df' + idf'' \quad (2.7)$$

onde; a_{js} , b_{js} e c_j são os coeficientes para a correção do fator de espalhamento do átomo j e df' e df'' são as partes real e imaginária para a correção devida à dispersão anômala.

B_j o parâmetro de deslocamento isotrópico do átomo j e é escrito como:

$$B_j = 8\pi^2 \bar{U}_j^2 \quad (2.8)$$

\bar{U}_j^2 é uma função da temperatura e descreve a amplitude do deslocamento do átomo j a partir da sua posição de equilíbrio na direção da normal do plano de reflexão (Ladd e Palmer, 1994).

A análise dos dados obtidos nos experimentos de DRX permite distinguir, com exatidão, os diferentes arranjos dos átomos nos sólidos. Por meio da DRX de monocristal é possível determinar a estrutura de moléculas em um cristal, fornecendo informações fundamentais sobre o sólido polimórfico, como por exemplo, a demonstração de estruturas não equivalentes nas redes cristalinas. A partir da DRX por pó é possível obter informações relacionadas ao grau de cristalinidade, análise quantitativa das fases nos sólidos polimórficos, determinação da forma e tamanho de cristalito, e em alguns casos, determinar parâmetros da cela unitária, grupo espacial e estrutura molecular (Yu, Furness *et al.*, 2003).

CAPÍTULO 3: METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.1 Materiais e métodos de caracterização

As amostras analisadas, Tabela 3.1, foram adquiridas em farmácias de manipulação da cidade de Juiz de Fora/MG. As farmácias de manipulação foram denominadas de A e B.

Para facilitar na discussão dos resultados os nomes das amostras foram simplificados de acordo com a denominação de cada farmácia e a inicial do fármaco seguido dos números arábicos 1 e 2. Sendo assim a Losartana fornecida pela farmácia A lote 0801002201, será a amostra AL.1. A lista com todos os códigos estão na Tabela 3.1.

Tabela 3.1. Amostras adquiridas em farmácias de manipulação de Juiz de Fora.

	Amostra	Lotes	Códigos
Farmácia A	Losartana	0801002201	AL.1
		0901017001	AL.2
	Clortalidona	027CL0606	AC.1
		1008041302	AC.2
	Hidroclorotiazida	050823	AH.1
		10010242A	AH.2
Losartana/Clortalidona	Req/705019*	ALC	
Losartana/Hidroclorotiazida	Req/705020*	ALH	
	Excipiente	Req/705048*	AE.1
Farmácia B	Losartana	LTP/0909256	BL.1
	Clortalidona	047CLC1106	BC.1
	Hidroclorotiazida	400260414	BH.1
	Excipiente	Req/127203*	BE.1

* Essa amostras não contêm o número do lote, portanto, para auxiliar na identificação foi colocado o número do pedido.

3.1.1 Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN).

As análises dos teores percentuais de C, H e N foram realizadas em um analisador Perkin Elmer modelo 2400 na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

3.1.2 Espectros vibracionais

Os espectros Raman foram feitos utilizando um aparelho Bruker RFS 100, com laser Nd³⁺/YAG operando com uma linha de excitação de 1064 nm na região do infravermelho próximo, com detector CCD refrigerado por N₂. Uma boa relação sinal/ruído foi obtida a partir de 560 acumulações, em uma resolução espectral de 4 cm⁻¹.

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram registrados em um espectrômetro FT-IR Bomem MB102 na região de 4000-400 cm⁻¹ com uma média de 64 varreduras e 4 cm⁻¹ de resolução espectral utilizando como suporte pastilhas de KBr.

3.1.3 Análise térmica

Os dados de TG (termogravimétrica) e DSC (calorimetria exploratória diferencial) foram coletados em um Shimadzu TG-60 utilizando 6,0 mg de amostra acondicionadas em cadinho de platina.

As amostras foram aquecidas a 10°C/min a partir da temperatura ambiente até 900 °C para TG e até 450°C para DSC em uma atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão = 50 mL/min).

3.1.4 Difração de raios X por policristais

As medidas de difração de raios X por policristais foram realizadas nos difratômetros, *Bruker D8 Advanced*, equipado com tubo de cobre e geometria de Bragg-Brentano, que se encontra no Instituto de Física da Universidade Federal Fluminense (IF-UFF), *Rigaku – Geiger Flex*, tubo de cobre e geometria de Bragg-Brentano, instalado no Laboratório de Cristalografia do Departamento de Física da Universidade Federal de Minas Gerais (DF-UFMG) e *Bruker D8 Focus*, tubo de cobre e geometria Bragg – Brentano, instalado no Laboratório de Materiais da Universidade Federal do ABC (UFABC).

As amostras cujas medidas ocorreram no IF-UFF foram homogeneizadas em peneiras de 10 μ m. As condições experimentais para análise das amostras estão listadas na Tabela 3.2. Para todas as análises uma tensão de 40 KV e corrente de 30 mA foram aplicadas para geração da radiação incidente.

Tabela 3.2. Condições experimentais para análise dos fármacos por difração de raios X por policristais.

	Fármaco	Lotes	Passo Angular (°)	Δt (seg)	Intervalo Angular 2θ (°)	Localização dos difratômetros
Farmácia A	Losartana	0901017001	0,02	1	5-50	IF-UFF
		0801002201	0,001	2	3-50	UFABC
	Clortalidona	1008041302	0,02	1	5-50	IF-UFF
		027CL0606	0,02	1	5-80	IF-UFF
	Hidroclorotiazida	10010242A	0,02	22	5-50	IF-UFF
		050823	0,02	20	5-50	IF-UFF
	Losartana/Clortalidona	Req/705019	0,02	40	5-50	IF-UFF
		511685-1	0,02	40	5-50	IF-UFF
	Losartana/Hidroclorotiazida	Req/705020	0,02	40	5-50	IF-UFF
		511685	0,02	40	5-50	IF-UFF
Excipiente	Req/705048	0,02	1	5-80	IF-UFF	
Farmácia B	Losartana	LTP/0909256	0,001	2	3-50	UFABC
	Clortalidona	047CLC1106	0,05	1	5-80	IF-UFMG
	Hidroclorotiazida	400260414	0,05	1	5-80	IF-UFMG
	Excipiente	Req/127203	0,02	1	5-50	IF-UFF

3.2 Análise de fases

Para o tratamento dos dados de difração foi utilizado o programa GSAS (*General Structure Analysis System*) de autoria de Allen C. Larson e Robert B. Von Dreele, do Laboratório Nacional de Los Alamos, Estados Unidos (Larson e Dreele, 1994).

A quantificação de fase nos fármacos e medicamentos foi realizada pelo método de Rietveld (Rietveld, 1969). Para o refinamento foi utilizada a função de perfil pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings (Thompson, Cox *et al.*, 1987). A radiação de fundo foi ajustada pelo polinômio de Chebyshev (Larson e Dreele, 1994). Os seguintes parâmetros foram refinados; fator de escala, cela unitária, radiação de fundo, deslocamento da amostra, rugosidade superficial, assimetria do perfil, parâmetros da largura total a meia altura (FWHM) a partir dos parâmetros de alargamento instrumental obtidos com um padrão, deslocamentos atômicos isotrópicos U e orientação preferencial.

3.2.1 Método de Rietveld

O método de Rietveld (Rietveld, 1969) é um método de refinamento de estruturas cristalinas que faz com que o difratograma calculado, com base na estrutura cristalina, se aproxime o máximo possível do difratograma observado.

De um modo geral, a idéia por trás do método é considerar todo o padrão de difração usando uma variedade de parâmetros refináveis, de modo que problemas intrínsecos ao padrão de difração como sobreposição “*overlapping*” dos picos possam ser superados, na intenção de extrair o máximo de informação possível.

Na difração por uma amostra policristalina, com nêutrons ou raios X, a rede recíproca 3-D é reduzida para um diagrama 1-D, como consequência, os padrões sofrem uma sobreposição dos picos. Essa sobreposição pode ocorrer acidentalmente pela falta de resolução, ou pode ser uma característica própria da amostra, tornando inevitável que certas informações sejam perdidas.

Rietveld percebeu que usando a intensidade de perfil de cada passo ao invés da intensidade integrada no processo de refinamento, essa dificuldade poderia ser superada, permitindo ao mesmo tempo a extração de uma grande quantidade de informações. Por

exemplo, parâmetros de rede e grupo espacial que podem ser deduzidos e refinados a partir das posições dos picos de reflexão, fração de amorfo que pode ser deduzido através do background, tamanho de partícula e tensão que são analisados a partir da largura dos picos, além das análises qualitativa e quantitativa de fase (Will, 2006).

O método usa dados da intensidade de cada passo Y_i , onde cada ponto i desses dados é tratado como uma observação. Sendo assim, se considermos Y_{oi} como a intensidade observada em um ponto i medido no difratograma, e Y_{ci} a intensidade calculada para esse ponto, no refinamento de Rietveld a intensidade calculada é dada pela equação 3.1:

$$Y_{ci} = \varphi_i \sum_{\varphi} K_{\varphi} \sum_{h\varphi} p_{h\varphi} LP_{h\varphi} |F_{hkl}|^2 G_{hi} A_{h\varphi} T_{h\varphi} + y_{bi} \quad (3.1)$$

onde φ_i é a correção da rugosidade superficial no ponto i , K é o fator de escala, p_h é a multiplicidade da reflexão h , LP é o fator de Lorentz da polarização, F_{hkl} é o fator de estrutura, G_{hi} e A_{hi} são respectivamente os valores da função de perfil e da função de assimetria no ponto i , T_h é a função para corrigir a orientação preferencial, e y_{bi} é a intensidade da radiação de fundo no ponto i (Santos, 2009).

A presença de mais de uma fase cristalina faz com que a intensidade de um ponto tenha a contribuição de picos superpostos pertencentes a todas elas, portanto, o primeiro somatório na equação (3.1), leva em conta a superposição provocada por todas as fases cristalinas presentes na amostra. O segundo somatório envolve a soma sobre todas as reflexões que contribuem para a intensidade do ponto. A rugosidade superficial é tratada como uma característica da amostra e não da fase. Desse modo, ela fica fora de todos os somatórios na equação.

Para entender o método de Rietved várias propriedades inerentes ao método e problemas precisam ser resolvidos, dentre os principais têm-se; ajuste do perfil do pico, largura à meia altura (FWHM) e orientação preferencial (Will, 2006).

No padrão de difração de nêutrons a forma do pico é equivalente à forma do pico de uma função do tipo Gaussiana. Para a difração de raios X é diferente, visto que, as contribuições instrumentais levam a formas mais complicadas para os picos observados.

Para ajustar os picos de um padrão de difração de raios X, muitos cientistas usam preferencialmente a função descrita como pseudo-Voigt (pV), que é a soma de uma função Lorentziana com uma Gaussiana.

Nesse trabalho foi utilizado a função pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hasting (pV-TCHZ) modificada (equação 3.2) (Larson e Dreele, 1994), que é uma convolução de uma pseudo-Voigt e uma função que considera assimetrias nos picos de difração. No pacote de programa GSAS equivale a função de perfil 4.

$$pV - TCHZ = \eta L + (1 - \eta)G \quad (3.2)$$

onde η é descrita como:

$$\eta = 1,36603q - 0,47719q^2 + 0,1116q^3 \quad (3.3)$$

$q = \frac{H_L}{H}$, sendo

$$H = \sqrt[5]{H_G^5 + AH_G^4H_L + BH_G^3H_L^2 + CH_G^2H_L^3 + DH_GH_L^4 + H_L^5} \quad (3.4)$$

A diferença entre uma função pV e pV-TCHZ se deve ao fato de que na primeira não existe qualquer relação com o tamanho do cristalito, já a segunda função permite a determinação do tamanho do cristalito e microdeformações isotrópicas.

A largura do pico de difração é o segundo parâmetro importante e variável quando descrevemos um padrão de difração. A largura a meia altura do pico, descrito como FWHM, é em geral uma função do ângulo de difração 2θ . Essa relação da dependência de FWHM com 2θ é dada pela equação 3.5, para a componente de Gaussiana.

$$(FWHM)^2 = U \tan^2 \theta + V \tan \theta + W \quad (3.5)$$

A contribuição na largura à meia altura da Lorentziana, é dada por:

$$(FWHM) = X \tan \theta + Y/\cos \theta \quad (3.6)$$

onde U, V, W, X e Y são parâmetros ajustados no refinamento.

A difração por policristais é baseada em uma distribuição aleatória de cristalitos de tamanhos iguais, qualquer desvio a partir dessa distribuição pode afetar mais ou menos a intensidade da medida no padrão de difração. Esses desvios são chamados de orientação preferencial.

A fórmula usada por Rietveld para a correção da orientação preferencial é mostrada na equação 3.7.

$$I_{corr} = I_{obs} \exp(-G\phi^2) \quad (3.7)$$

sendo G um parâmetro de correção, tratado como uma variável no refinamento. ϕ é um ângulo reto entre o vetor de espalhamento (hkl) e o vetor (HKL) definido como vetor de orientação preferencial.

Considerando a geometria Bragg-Brentano a fórmula de Rietveld foi adaptada e ficou sendo descrita como na equação 3.8.

$$I_{corr} = I_{obs} \exp\left(-G\left(\frac{\pi}{2} - \phi^2\right)\right) \quad (3.8)$$

Mais tarde, devido o alto grau de orientação preferencial de algumas amostras, a fórmula proposta por Rietveld passou por mais uma adaptação. A fórmula mais recente foi proposta por Dollase em 1986, como mostrado na equação 3.9 (Will, 2006).

$$I_{corr} = I_{obs} \left(G^2 \cos^2 \phi + \text{sen}\phi/G \right)^{-3/2} \quad (3.9)$$

No pacote do programa GSAS além do modelo proposto por March Dollase, ainda se encontra o modelo dos harmônicos esféricos para a correção da orientação preferencial.

3.2.1.1 Coleta de dados

O método de Rietveld é um procedimento complexo de minimização onde vários parâmetros estão envolvidos, sendo assim faz-se necessário uma coleta de dados eficiente de modo a minimizar os efeitos decorrentes da experimentação.

Alguns fatores como; geometria do difratômetro, qualidade do alinhamento instrumental, calibração do equipamento, a radiação utilizada (convencional, nêutrons ou síncrotron), o comprimento de onda, preparação adequada da amostra, tamanho de fenda e o tempo de contagem, devem ser levados em consideração antes de se iniciar a medida.

Muitas vezes, as fendas divergentes usadas são muito largas e o feixe atinge o porta amostra a baixo ângulo fazendo com que as intensidades medidas desses ângulos fiquem muito baixas. Além disso, fendas com larguras variadas para o refinamento Rietveld não é recomendado, pois ocorre uma progressiva dependência angular, fazendo com que haja desfocalização e conseqüentemente a deterioração dos dados.

Um dos problemas relacionado à geometria escolhida é o da transparência da amostra. Quando se utiliza a geometria de reflexão ou de Bragg-Brentano, parte-se do pressuposto que o feixe de raios X é totalmente absorvido pela amostra, no entanto, se a amostra contém somente elementos leves, essa condição pode não ser cumprida, fazendo com que as intensidades a alto ângulo sejam muito baixas e uma correção apropriada faz-se necessária no refinamento. Entretanto para amostras altamente absorventes, uma potencial fonte de erro na

geometria de reflexão é a rugosidade superficial. Nesse caso a intensidade a baixo ângulo de reflexão pode ser reduzida e levar para valores muito baixos os parâmetros térmicos no refinamento (Mccusker, Von Dreele *et al.*, 1999). Além disso, a transparência da amostra pode causar problemas de deslocamento nas posições dos picos e altas assimetrias para amostras com baixa absorção.

Outro problema comum à experimentação é o efeito da orientação preferencial. Esse efeito pode ser difícil de ser eliminado, e pode levar a medidas incorretas de intensidade. É caracterizado por apresentar fortes intensidades em uma determinada direção. Para eliminar esse efeito o ideal é que as partículas possuam o tamanho entre 5-10 μm , isso porque, se os cristais forem muito grandes haverá uma menor aleatoriedade nas orientações dos cristais e eles não estarão distribuídos de modo que todas as orientações dos cristalitos sejam igualmente representadas. O uso de porta amostra que permitam a rotação da amostra poderá melhorar a estatística da partícula sendo, portanto fortemente recomendado. O uso de capilar também ajuda a diminuir o efeito de orientação preferencial.

De uma maneira geral, uma estratégia adequada da coleta de dados vai depender da natureza da amostra, ou seja, o quanto ela espalha e o grau de sobreposição dos picos. O valor máximo de 2θ deve ser escolhido para dar o máximo de dados úteis possível (Mccusker, Von Dreele *et al.*, 1999).

3.2.1.2 Refinamento

Como discutido anteriormente, o método de Rietveld é usado para o ajuste de curvas de difração, para esse fim vários parâmetros são variados de forma a fazer com que a soma do quadrado da diferença entre a intensidade observada e a intensidade calculada ($\varepsilon_i = y_{ci} - y_{oi}$) atinja um valor de mínimo.

No ajuste pelo método dos mínimos quadrados a quantidade a ser minimizada é dada por:

$$M(P) = \sum_j w_j (Y_{ci} - Y_{oi})^2 = \sum_j w_j (\varepsilon_i)^2 \quad (3.10)$$

sendo o peso $w_i = 1/\sigma_{obs}^2$, onde σ^2 é a variância, que neste caso está relacionada com a intensidade observada.

O calculo dos mínimos quadrados contem um considerável número de parâmetros, que são muitos para ser refinado de uma só vez, isso porque muitas vezes esses parâmetros são afetados pela correlação que existe entre eles. Nesse caso, o aconselhável é realizar um refinamento em grupos.

O primeiro grupo define basicamente os parâmetros instrumentais que são parâmetros de perfil, largura à meia altura, ajuste do ponto zero e possíveis assimetrias nos picos de difração. O segundo grupo contém os parâmetros de cela unitária, simetria cristalográfica, e grupo espacial. O terceiro e último grupo envolve os parâmetros estruturais que definem as propriedades físicas do cristal analisado como, fator de escala, coordenadas atômicas, fator de temperatura isotrópica e ocupação do átomo (Will, 2006).

A qualidade do ajuste é verificada por indicadores estatísticos, que são observados constantemente no final de cada ciclo do refinamento. No pacote do programa GSAS alguns dos principais indicadores são dados por:

R de perfil

$$R_p = \frac{\sum_j (Y_{ci} - Y_{oi})}{\sum_j (Y_{oi})} \quad (3.11)$$

R de perfil ponderado (R_{wp}), que é definido como:

$$R_{wp} = 100 \left[\frac{\sum_j w_j (Y_{ci} - Y_{oi})^2}{\sum_j w_j (Y_{oi})^2} \right]^{1/2} \quad (3.12)$$

Qualidade do ajuste (χ^2) é dado pela equação 3.13:

$$\chi^2 = \left(\frac{R_{wp}}{R_e} \right)^2 \quad (3.13)$$

R_e é o valor estatisticamente esperado para R_{wp} , e χ^2 deve estar próximo de 1,0 no final do refinamento, significando que nada mais pode ser melhorado, pois o R_{wp} já atingiu o limite que se pode esperar para aqueles dados de difração medidos.

R_e é dado por:

$$R_e = 100 \left[\frac{N - P}{\sum_j w_j (Y_{oi})^2} \right]^{1/2} \quad (3.14)$$

sendo N o número de pontos efetivamente utilizados no refinamento e P o número de parâmetros refinados.

Nenhum desses índices fornecidos está relacionado com a estrutura cristalina e sim apenas com o perfil do difratograma. Para avaliar a qualidade do modelo estrutural refinado usa-se o índice R_F .

R de fator de estrutura (R_F) é dado por:

$$R_F = \frac{\sum_{hkl} F_{hkl}(obs) - F_{hkl}(calc)}{\sum_{hkl} F_{hkl}(obs)} \quad (3.15)$$

onde $F_{hkl}(obs)$ e $F_{hkl}(calc)$ são os fatores de estrutura observado e calculado, respectivamente (Larson e Dreele, 1994).

De todos os índices R usados para verificar a qualidade do refinamento R_{wp} é estatisticamente mais significativo, uma vez que o numerador é o resíduo que é minimizado no método dos mínimos quadrados.

Enfim, é importante ter em mente que os valores de R são indicadores usuais para a evolução do refinamento, mas esses índices não devem ser superestimados. Os critérios mais importantes para julgar a qualidade do refinamento são o ajuste do padrão de difração, calculado e observado, e a concordância química do modelo estrutural (Mccusker, Von Dreele *et al.*, 1999).

CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Fármaco Losartana potássica

4.1.1 Análise Elementar

Os resultados da análise elementar mostraram que a Losartana da farmácia **B**, BL.1 (Lote: LTP/0909256) difere quimicamente das amostras da farmácia **A**, AL.1 (Lote: 0801002201) e AL.2 (Lote: 0901017001), que apresentam na sua fórmula mínima três moléculas e meia de H₂O (Tabela 4.1). Esses compostos são, portanto, formas pseudopolimórficas da Losartana. As fórmulas moleculares se ajustaram a uma faixa de erro aceitável entre os valores experimentais e os calculados.

Tabela 4.1. Resultado da análise elementar para as diferentes amostras do fármaco Losartana.

	AL.1			AL.2			BL.1		
	Exp.	Calc.	Desvio (%)	Exp.	Calc.	Desvio (%)	Exp.	Calc.	Desvio (%)
%C	50,84	50,42	0,83	51,11	50,42	1,37	56,73	57,32	1,03
%H	5,45	5,58	2,33	5,31	5,58	4,84	4,83	4,81	0,42
%N	15,98	16,04	0,37	15,91	16,04	0,81	17,88	18,23	1,92
F.M.	$C_{22}H_{22}O_1N_6Cl_1K + 3,5 H_2O$			$C_{22}H_{22}O_1N_6Cl_1K + 3,5 H_2O$			$C_{22}H_{22}O_1N_6Cl_1K$		

4.1.2 Análise Térmica

A análise das curvas de TG para as amostras AL.1 e AL.2 (Figura 4.1) mostram que os dois primeiros eventos estão relacionados à perda de massa relativa a três mols e meio de moléculas de água para cada mol de Losartana, sendo que a primeira perda ocorre entre 70 e 90 °C e a segunda entre 90 e 100 °C, aproximadamente. Esses resultados concordam com os dados da análise elementar que demonstraram que essas duas amostras são formas hidratadas da Losartana. O terceiro e quarto eventos se associam a perda de massa relativa à decomposição de dois anéis benzênicos e um anel tetrazol e ocorrem em 379 °C e 536 °C, respectivamente. Para o composto BL.1 (Figura 4.1), nenhum evento relacionado à perda de água foi verificado e as duas primeiras perdas de massa são relativas à decomposição de dois anéis benzênicos e um anel tetrazol. A termodecomposição total dos compostos analisados não ocorreu até a temperatura final de análise, portanto o resíduo final não pôde ser identificado.

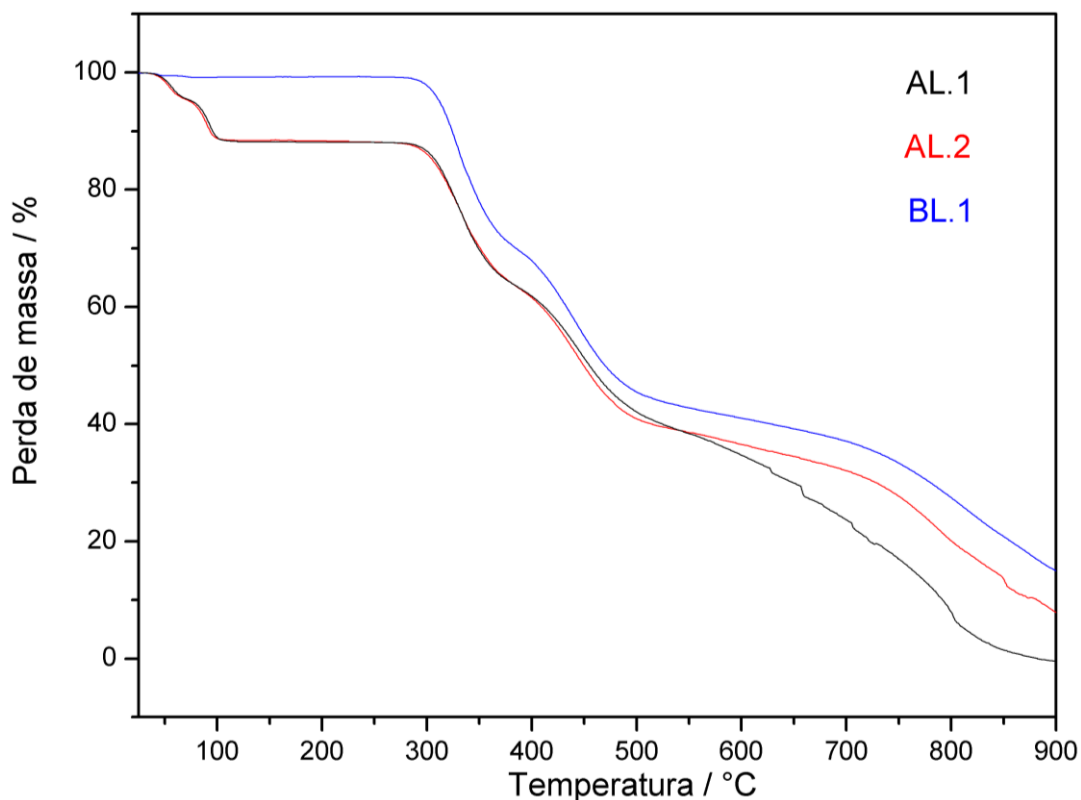


Figura 4.1. Curvas TG das amostras de Losartana potássica: AL.1 (Lote: 0801002201); AL.2 (Lote: 0901017001); BL.1 (Lote: LTP/0909256).

É possível observar através das curvas de DSC (Figuras 4.2, 4.3 e 4.4) que as amostras fornecidas pela farmácia A, AL.1 e AL.2 apresentam picos endotérmicos (a.1, b.1, a.2 e b.2) relativos à perda de moléculas de água. Os picos exotérmicos apresentados para as amostras AL.1 e AL.2 em 174, 144 e 168 °C (Tabela 4.2) denominados de c.1, c.2, d.2 (Figuras 4.2, 4.3), possivelmente trata-se de uma transição de fase, uma vez que nenhuma perda de massa no intervalo de temperatura apresentado foi verificado na curva TG. Analisando as curvas TG das amostras (Figura 4.1) verifica-se que a decomposição térmica dos três fármacos se inicia em aproximadamente 288 °C, logo, os picos endotérmicos d.1 e a.3 (Figuras 4.2 e 4.4) caracterizam uma nova transição de fase que ocorre nas temperaturas de 237 e 238 °C, respectivamente, cujo calor de transição é de -1,2 J/g para a amostra AL.1 e -2,5 J/g para BL.1 (Tabela 4.2). Foi reportado na literatura (Raghavan, Dwivedi et al., 1993; Wu, Gerard et al., 1993) que esse pequeno evento endotérmico que ocorre entre 235 a 250 °C trata-se da conversão da forma I na forma II, cuja temperatura de fusão é de 276 °C. Sendo assim, evidencia-se através dos dados de DSC a presença das formas I e II nas amostras AL.1 e BL.1.

Os picos endotérmicos e.1, e.2 e b.3 (Figuras 4.2, 4.3 e 4.4) que ocorrem em 274, 272 e 275 °C (Tabela 4.2) caracterizam a temperatura de fusão desses fármacos. As entalpias bem como o intervalo de temperatura dos principais eventos das amostras analisadas são mostrados na Tabela 4.2. Os dados apresentados pela DSC sugerem diferentes fases cristalinas para as amostras de Losartana analisadas.

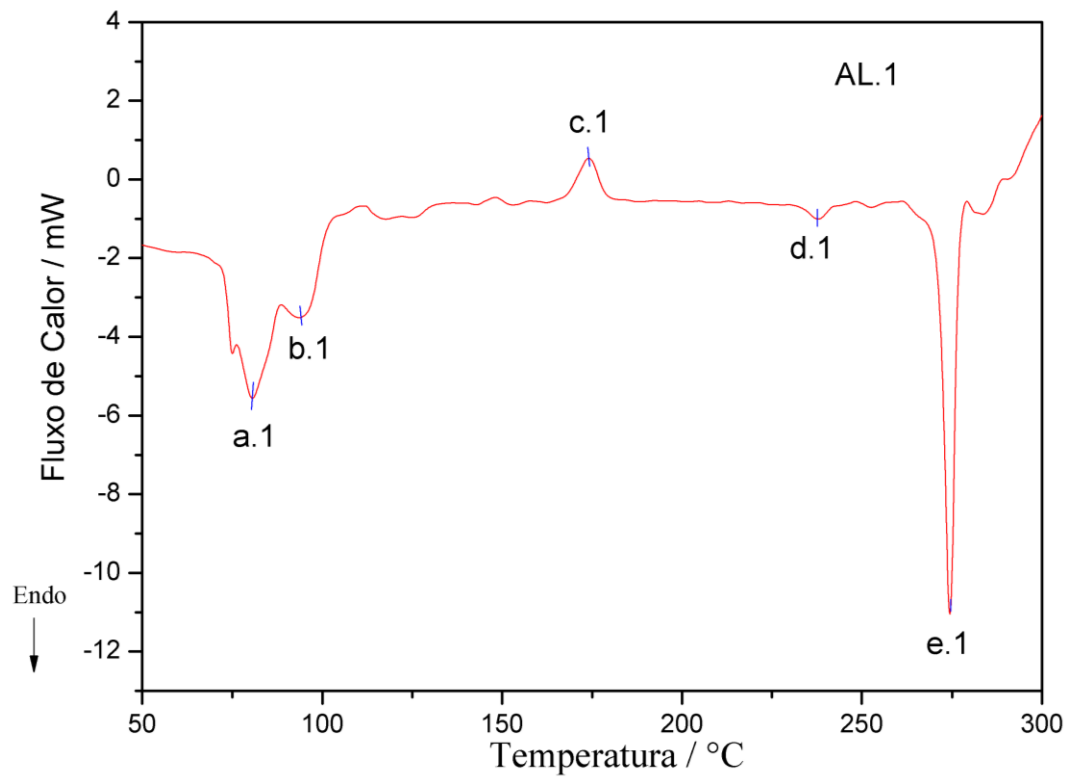


Figura 4.2. Curva DSC para a amostra de Losartana AL.1, Farmácia A (Lote: 0801002201).

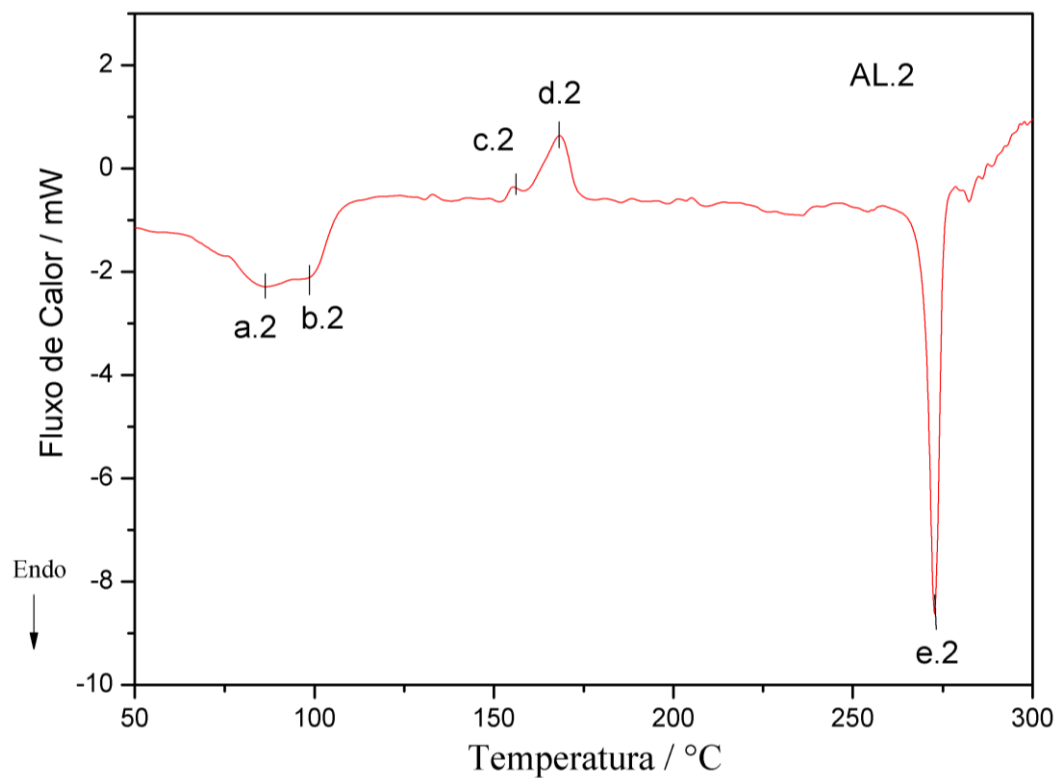


Figura 4.3. Curva DSC para a amostra de Losartana AL.2, Farmácia A (Lote: 0901017001).

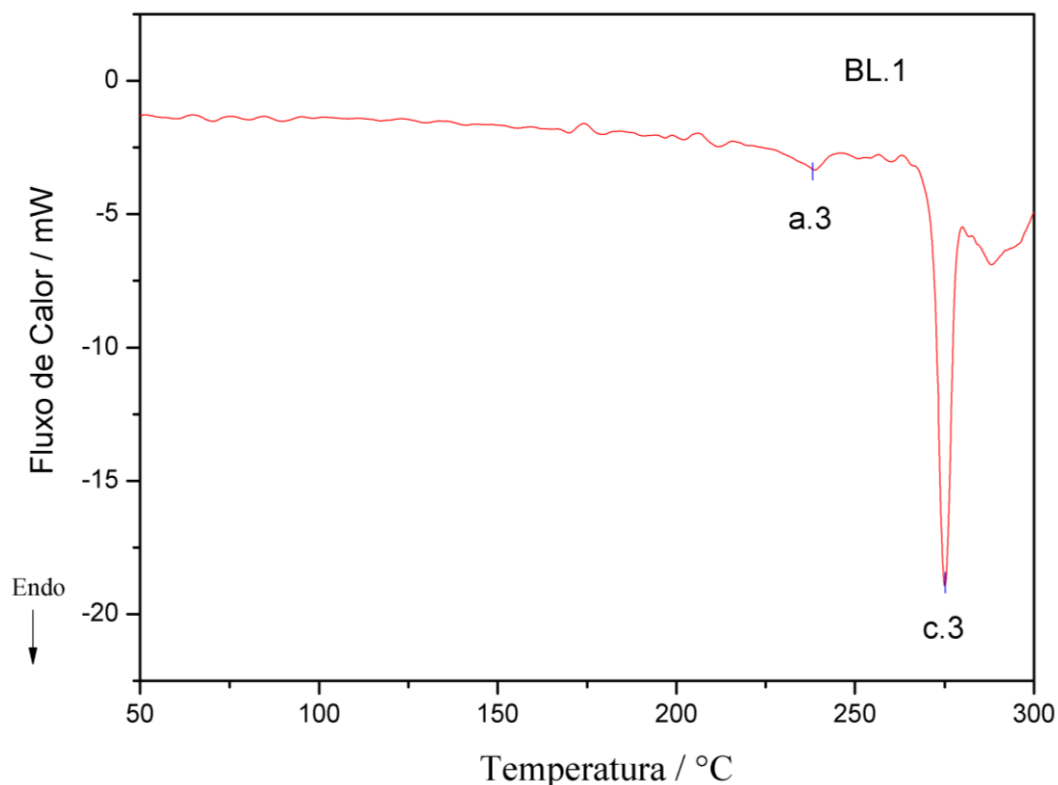


Figura 4.4. Curva DSC para a amostra de Losartana BL.1, Farmácia B (Lote: LTP/0909256).

Tabela 4.2. Dados da DSC para os principais eventos das amostras da Losartana.

Amostras LOS	Picos	$T_{\text{onset}} /$ $^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{endset}} /$ $^{\circ}\text{C}$	$T_p /$ $^{\circ}\text{C}$	$\Delta H /$ J g^{-1}	
Fármacia A	AL.1	a.1	76	87	81	-10,7
		b.1	89	100	94	-9,2
		c.1	169	179	174	5,8
		d.1	235	241	238	-1,2
		e.1	271	277	274	-32,4
Fármacia B	BL.1	a.2	77	93	86	-3,6
		b.2	95	105	107	-2,8
		c.2	153	158	155	0,6
		d.2	161	173	168	8,2
		e.2	270	275	273	-28,0
	a.3	241	242	239	-2,5	
	b.3	272	278	275	-59,6	

4.1.3 Espectroscopia vibracional

Os espectros Raman para as amostras de Losartana estão apresentados na Figura 4.5. Observa-se que o perfil do espectro da amostra AL.1 é diferente das amostras AL.2 e BL.1, sugerindo assim, diferenças entre as fases cristalinas desses fármacos. A ampliação dos espectros na região entre 300-1100 cm^{-1} permite uma melhor visualização (Figura 4.6) onde algumas das principais diferenças são destacadas com asterisco (*). Essa região em destaque revela a presença de bandas em 1079, 691, 310 cm^{-1} para a amostra AL.1 que não são observadas nos espectros das amostras AL.2 e BL.1. Para as amostras AL.2 e BL.1 a banda que aparece em 846 cm^{-1} é desdobrada em duas bandas vibracionais em 852 e 830 cm^{-1} para a amostra AL.1. Além disso, a banda com um ombro que aparece nos espectros dos compostos AL.2 e BL.1 em 529 cm^{-1} se divide no composto AL.1, em duas centradas em 539 e 526 cm^{-1} .

A atribuição das principais bandas do fármaco Losartana, mostra que os modos vibracionais relativos à respiração do anel imidazol ($\Phi_{\text{anel imidazol}}$), deformação angular fora do plano ($\gamma(\text{C-H})_{\text{anel bifenil}}$), estiramentos $\nu(\text{C=C})_{\text{aromático}}$, $\nu(\text{N=N})$ e $\nu(\text{CH}_3)_{\text{alifático}}$ encontram-se deslocados em menores número de onda para a amostra AL.1, quando comparado com as amostras AL.2 e BL.1. Já para os estiramentos $\nu(\text{C-H})_{\text{aromático}}$ e $\nu(\text{CH}_2)_{\text{alifático}}$ o deslocamento ocorre no sentido em que há um aumento do número de onda para a amostra AL.1.

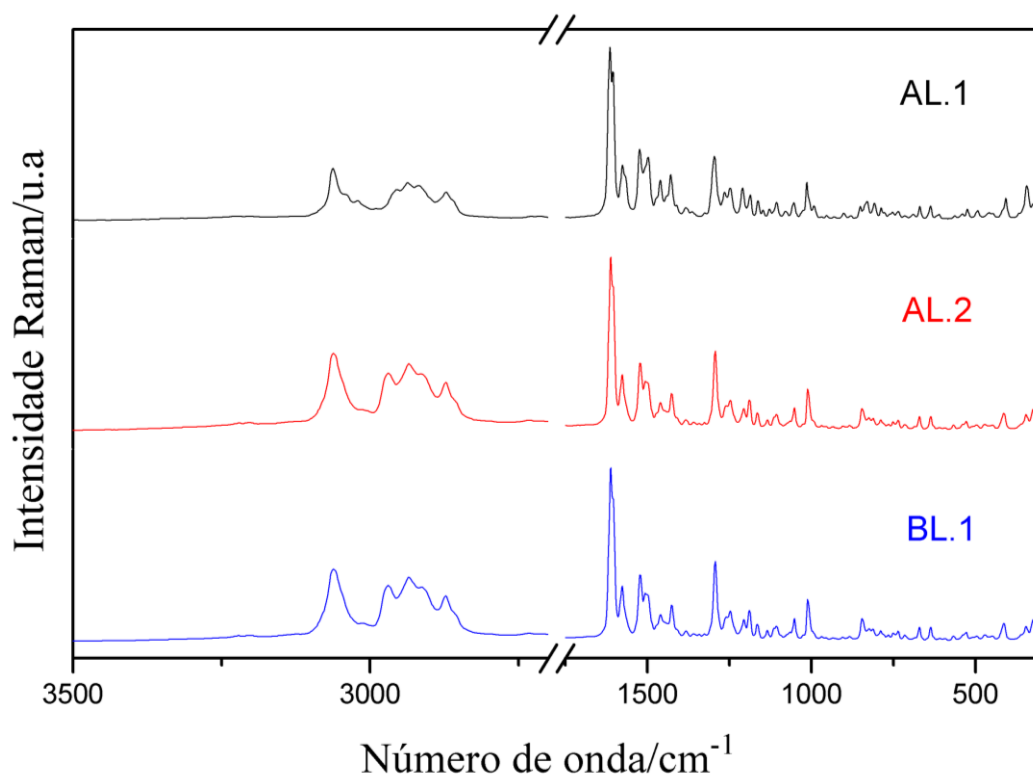


Figura 4.5. Espectros das amostras de Losartana, sendo: AL.1 (Lote: 0801002201); AL.2 (Lote: 0901017001); BL.1 (Lote: LTP/0909256).

Tabela 4.3. Atribuição espectroscópica dos fármacos Losartana (cm^{-1}) (Raghavan, Dwivedi *et al.*, 1993).

Modos vibracionais	Amostra AL.1	Amostras AL.2 e BL.1
$\gamma(\text{C-H})_{\text{anel bifenil}}$	761	765
$\Phi_{\text{anel imidazol}}$	810	813
$\nu(\text{C=C})_{\text{aromático}}$	1616	1612
$\nu(\text{N=N})$	1498	1502
$\nu(\text{C-H})_{\text{aromático}}$	3064	3062
$\nu(\text{CH}_3)_{\text{alifático}}$	2955	2971
$\nu(\text{CH}_2)_{\text{alifático}}$	2939, 2919, 2871	2935, 2913, 2873

γ : deformação angular fora do plano; Φ respiração do anel

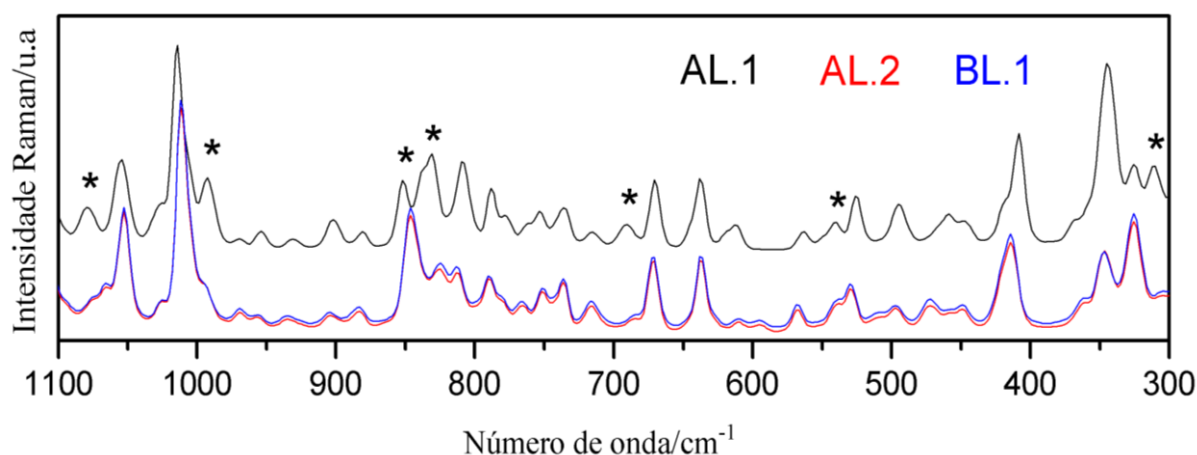


Figura 4.6. Ampliação dos espectros das amostras de Losartana em 1100 a 300 cm⁻¹. AL.1 (Lote:0801002201); AL.2 (Lote: 0901017001); BL.1 (Lote:LTP/0909256).

Foi observado através das técnicas de CHN e TG que a amostra AL.2 possui moléculas de água na sua composição e que a amostra BL.1 trata-se de uma forma anidra. A sobreposição dos espectros abrangendo toda região analisada das amostras AL.2 e BL.1 é mostrada na Figura 4.7, e nenhuma diferença foi encontrada para essas duas amostras.

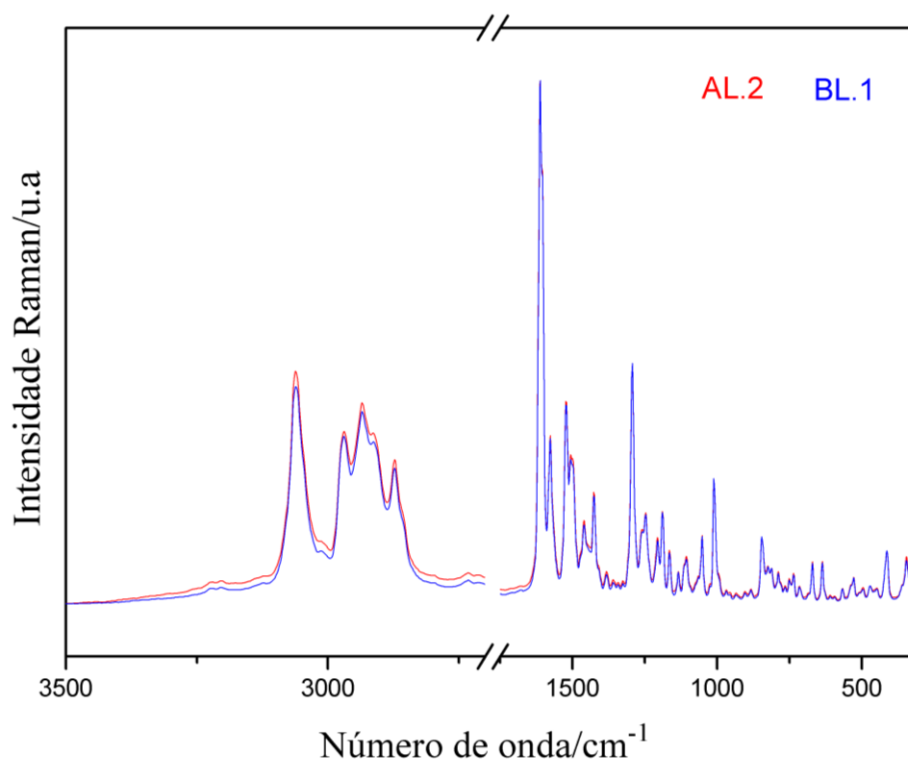


Figura 4.7. Sobreposição dos espectros das amostras, AL.2 (Lote: 0901017001); e BL.1 (Lote: LTP/0909256).

Como na espectroscopia Raman dificilmente observa-se modos vibracionais relativos à molécula de água, deve-se ter cuidado ao se determinar qual a fase cristalina presente com base apenas nos resultados de espectroscopia vibracional Raman. Esse resultado indica uma das limitações da técnica em relação ao estudo de polimorfismo, sendo assim, o uso de outras técnicas faz-se necessário para confirmar os resultados encontrados pela análise Raman. Os dados da espectroscopia vibracional na região do infravermelho confirmam a presença de moléculas de água para a amostra AL.2, uma vez que se observa a presença de bandas em 3370 cm^{-1} , referente ao estiramento OH de molécula de água. Essas bandas não são observadas no espectro do fármaco da farmácia B, BL.1, onde se observa somente a banda relacionada ao estiramento NH do anel imidazol em 3180 cm^{-1} (Figura 4.8), confirmando mais uma vez que se trata de uma forma anidra da Losartana.

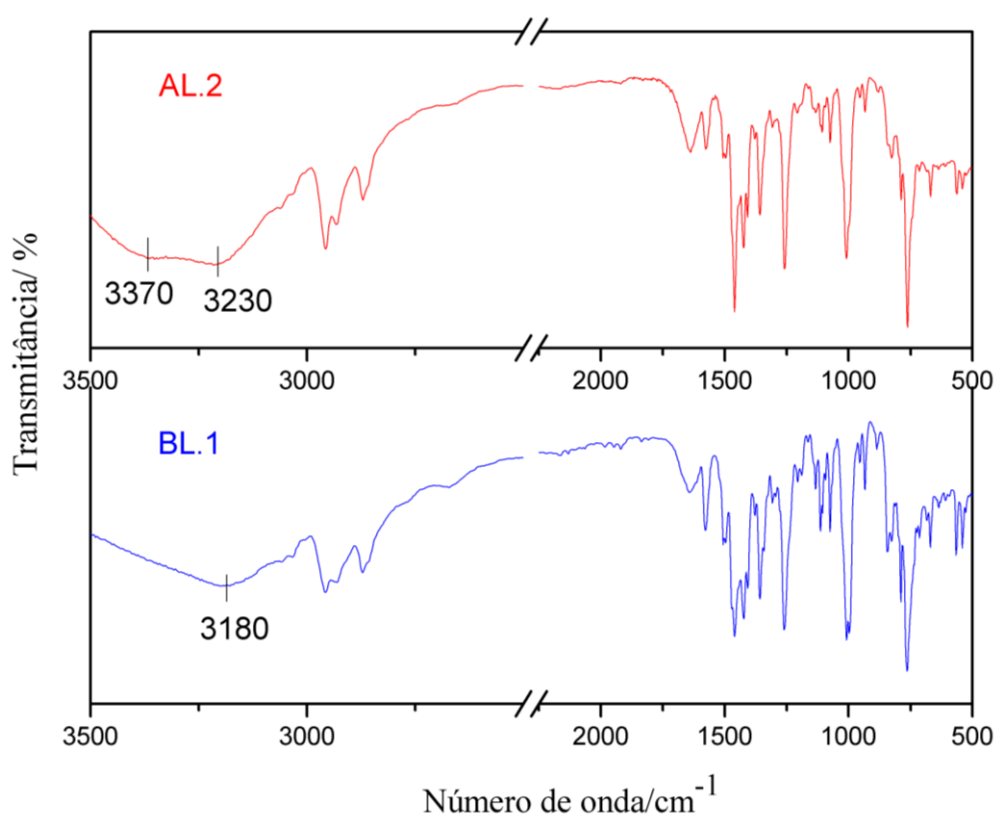


Figura 4.8. Espectros de infravermelhos para as amostras de Losartana AL.2 (Lote: 0901017001) e BL.1(Lote: LTP/0909256).

4.1.4 Difração de raios X por policristais

Os dados de difração de raios X (Figura 4.9) mostram que as três amostras do fármaco Losartana possuem fases diferentes, apesar da grande quantidade de picos em posições semelhantes entre as fases dos fármacos AL.2 e BL.1. A comparação entre os difratogramas dessas duas amostras mostraram a presença dos picos em aproximadamente $5,7^\circ$; $7,2^\circ$; $8,9^\circ$ no fármaco denominado BL.1 que não são verificados na amostra AL.2 (Figura 4.9). A partir desses dados já se levanta a suspeita de uma possível mistura de fases para a amostra BL.1, onde uma das fases presentes é aquela encontrada na amostra AL.2.

Um estudo por difração de raios X por policristais sobre duas formas polimórficas da Losartana denominadas de I e II está descrita na literatura por Wu e colaboradores (Wu, Gerard *et al.*, 1993). Nesse estudo foi verificado que a maioria dos cristais da forma II se transformavam na forma I após um ano de estocagem a temperatura ambiente. Diante desses dados, em aproximadamente um ano realizamos novas medidas de difração de raios X para as amostras de Losartana disponibilizadas pelas farmácias de manipulação, e verificamos que o perfil do difratograma da amostra AL.1, assim como a Losartana da farmácia BL.1 manteve-se inalterado, no entanto, a amostra AL.2 teve seu perfil do difratograma alterado, como pode ser observado na Figura 4.10.

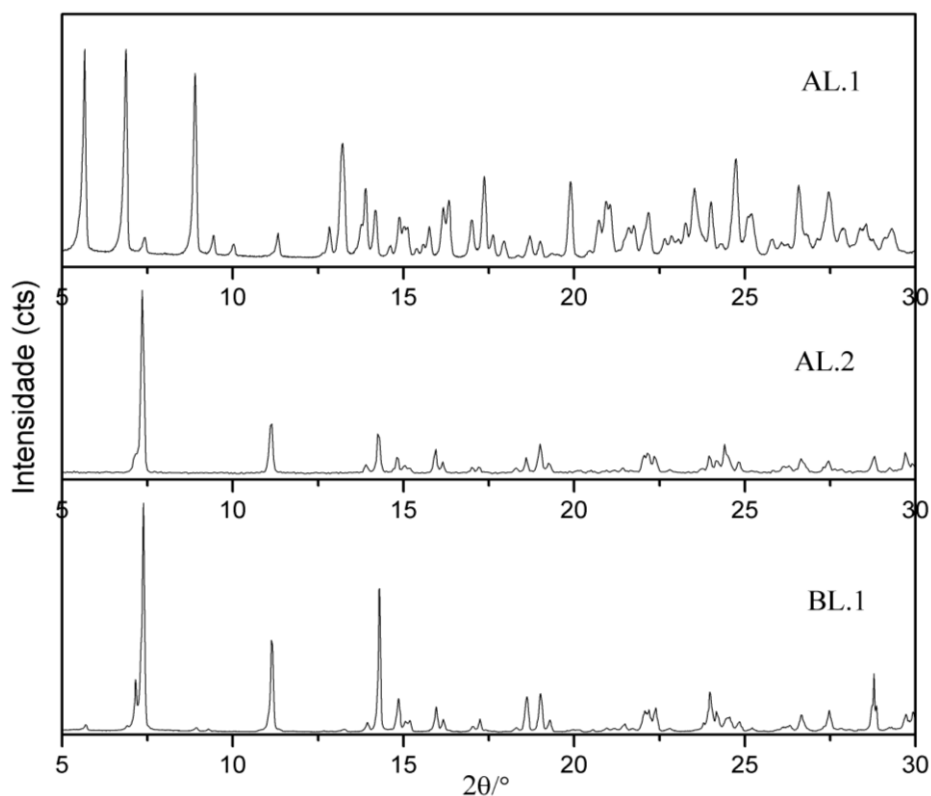


Figura 4.9. Comparação entre os difratogramas experimentais das amostras de Losartana AL.1 (Lote: 0801002201), AL.2 (Lote: 0901017001) e BL.1 (Lote: LTP/0909256).

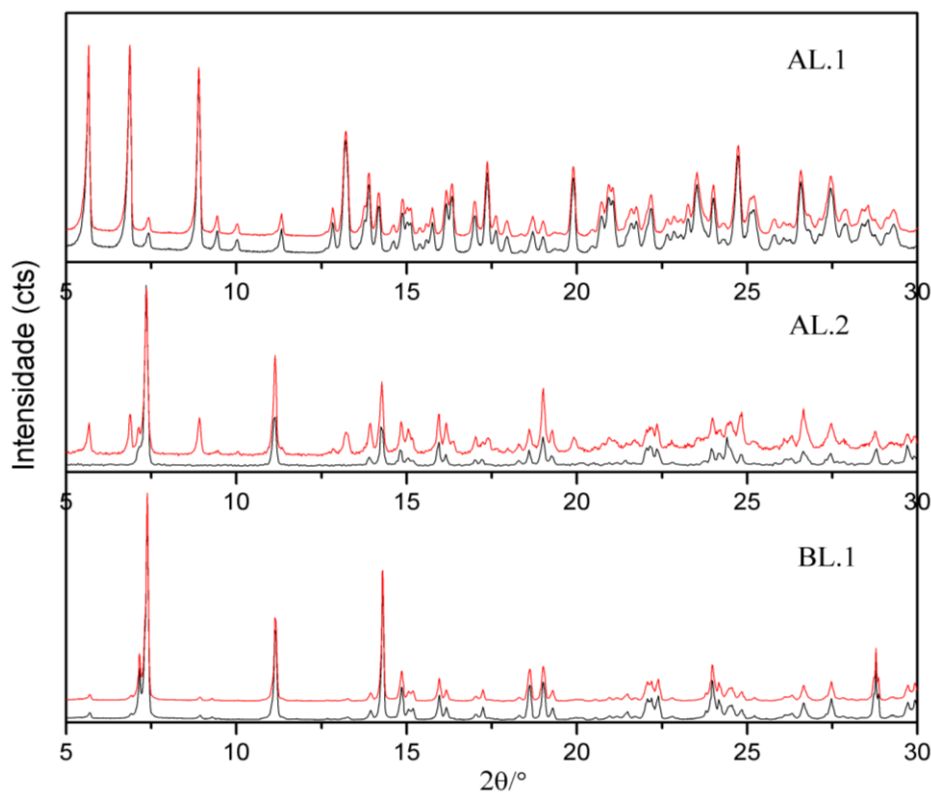


Figura 4.10. Comparação entre os difratogramas experimentais das amostras de Losartana, AL.1 (Lote: 0801002201), AL.2 (Lote: 0901017001) e BL.1 (Lote: LTP/0909256). Em preto estão as primeiras medidas e em vermelho estão as medidas após um ano.

A análise entre os difratogramas simulados a partir das fases cristalinas conhecidas e os difratogramas experimentais das amostras fornecidas pelas farmácias de manipulação foi realizada a fim de verificar uma possível fase correlacionada.

Para a amostra AL.1 a análise de perfil entre os difratogramas (Figuras 4.11, 4.12 e 4.13) mostrou que esse fármaco possui todos os picos nas mesmas posições (2θ) que a fase cristalina descrita como ortorrômbica e grupo espacial $Pbca$ (Figura 4.13), cuja cela unitária é $a = 13,1389(3) \text{ \AA}$, $b = 25,6885(5) \text{ \AA}$, $c = 31,1822(7) \text{ \AA}$ (Hu, Wang *et al.*, 2005). A análise quantitativa através do refinamento de Rietveld para essa AL.1 mostra um bom ajuste entre as curvas calculada e observada (Figura 4.14). Os dados estatísticos desse refinamento estão listados na Tabela 4.4.

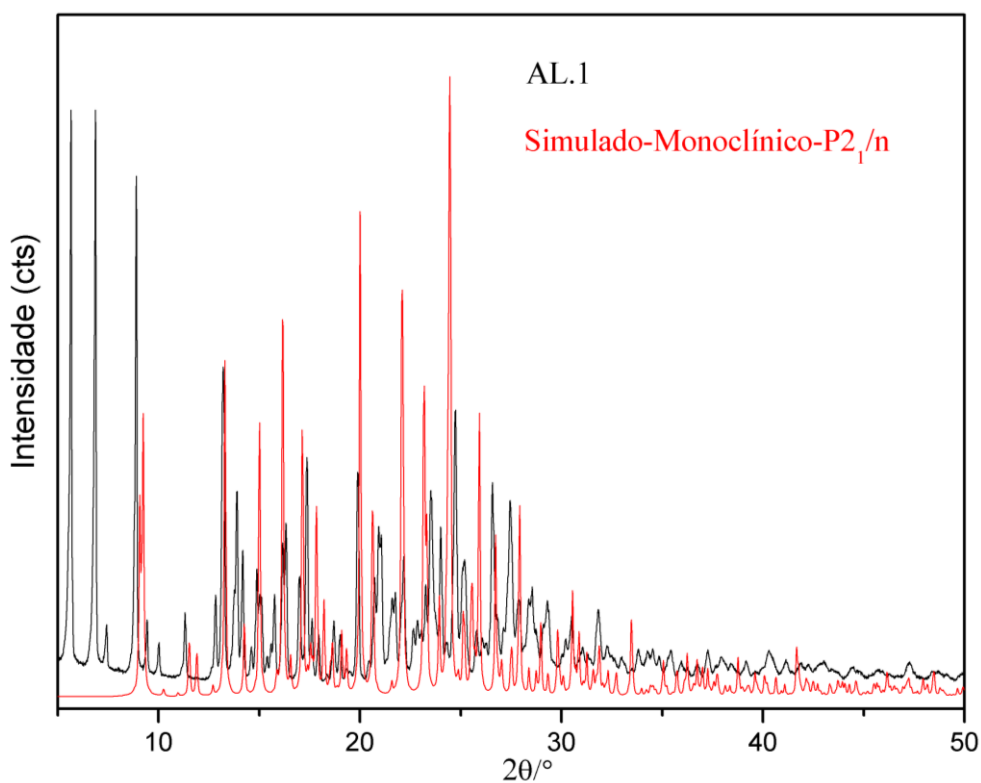


Figura 4.11. Comparação entre a matéria prima AL.1 (Lote: 0801002201) e o difratograma simulado da fase monoclinico ($P2_1/n$).

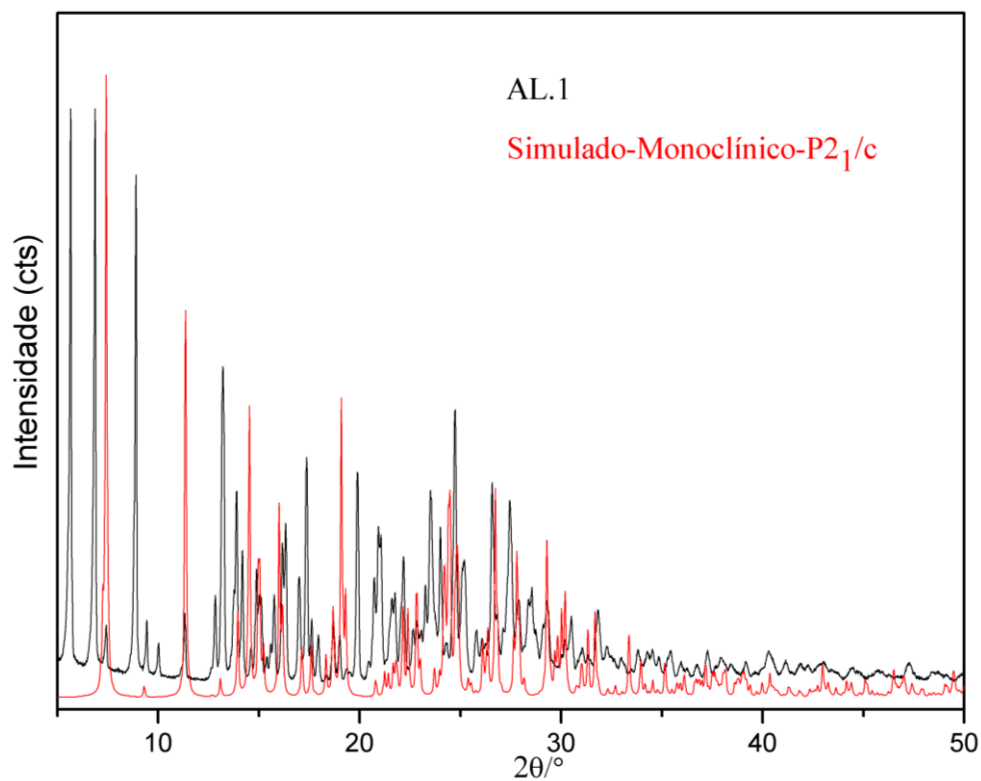


Figura 4.12. Comparação entre a matéria prima AL.1 (Lote: 0801002201) e o difratograma simulado da fase monoclinico (P2₁/c).

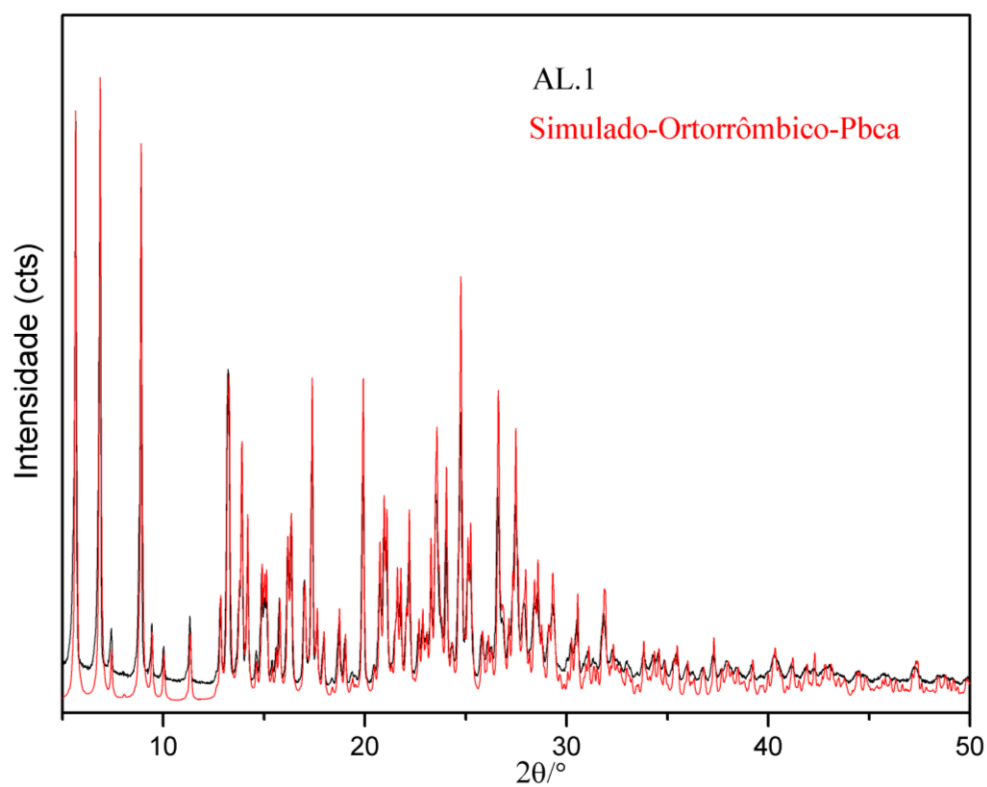


Figura 4.13. Comparação entre a matéria prima AL.1 (Lote: 0801002201) e o difratograma simulado da fase ortorrômbico (Pbca).

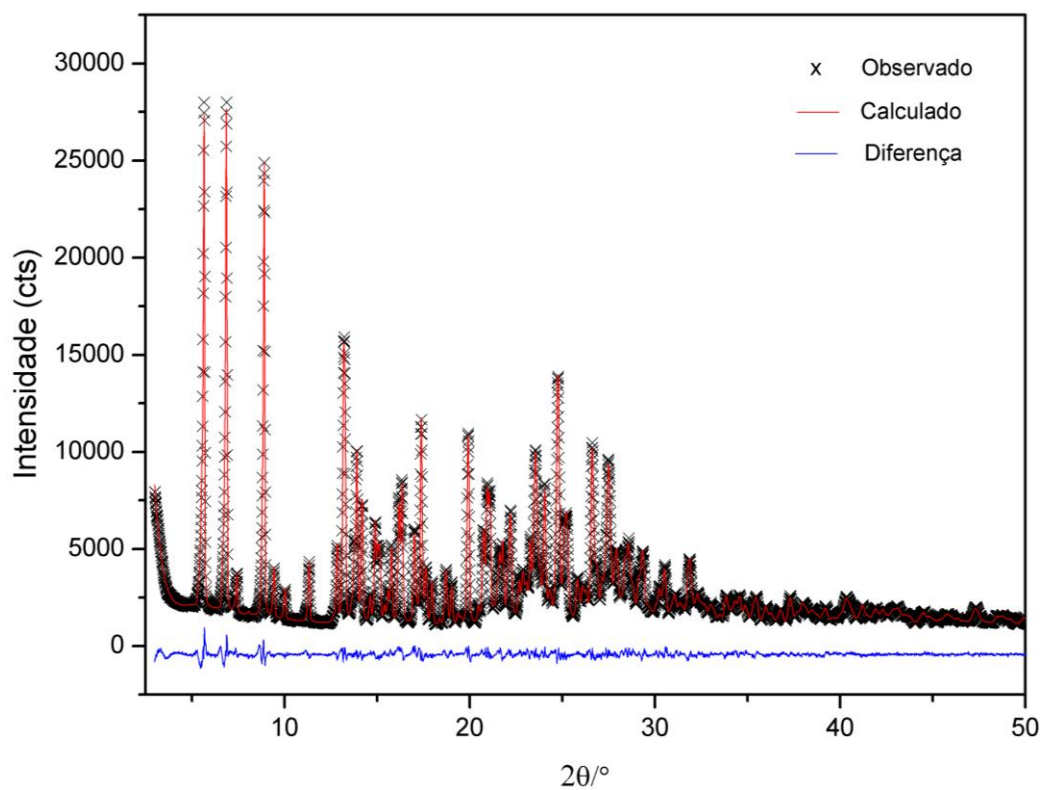


Figura 4.14. Difratoograma Losartana potássica, AL.1 (Lote: 0801002201). Medida realizada na UFABC e refinada pelo Método de Rietveld.

Tabela 4.4. Parâmetros estatísticos e de rede para a amostra AL.1 (Lote: 0801002201).

AL.1	
<i>Sistema cristalino</i>	Ortorrômico
<i>Grupo espacial</i>	Pbca
$a/\text{Å}$	13,1404(2)
$b/\text{Å}$	25,7252(5)
$c/\text{Å}$	31,2118(5)
R_{wp}	0,0347
R_p	0,0281
R_F	0,0231
χ^2	4,173

Para o fármaco AL.2 a análise de perfil dos difratogramas simulado e experimental (Figuras 4.15, 4.16 e 4.17) mostra uma grande semelhança entre os picos de Bragg com a fase descrita como monoclinica $P2_1/c$ (Figura 4.16). Vale a pena ressaltar que o difratograma experimental utilizado para essa comparação foi o medido no ano em que recebemos essa amostra. Um ano depois, a comparação do difratograma experimental obtido com os simulados a partir da estrutura cristalina revela uma mistura de fases para essa amostra, onde além da fase monoclinica, a ortorrômbica também foi observada (Figura 4.18).

Após um ano da primeira medida, o refinamento pelo método de Rietveld mostra que a quantidade da fase ortorrômbica presente na amostra é de 79%, enquanto que a fase monoclinica é de 21%, os parâmetros estatísticos para esse refinamento são $R_p = 0,066$; $R_{wp} = 0,088$ e $\chi^2 = 2,382$, e o gráfico de Rietveld está apresentado na Figura 4.19.

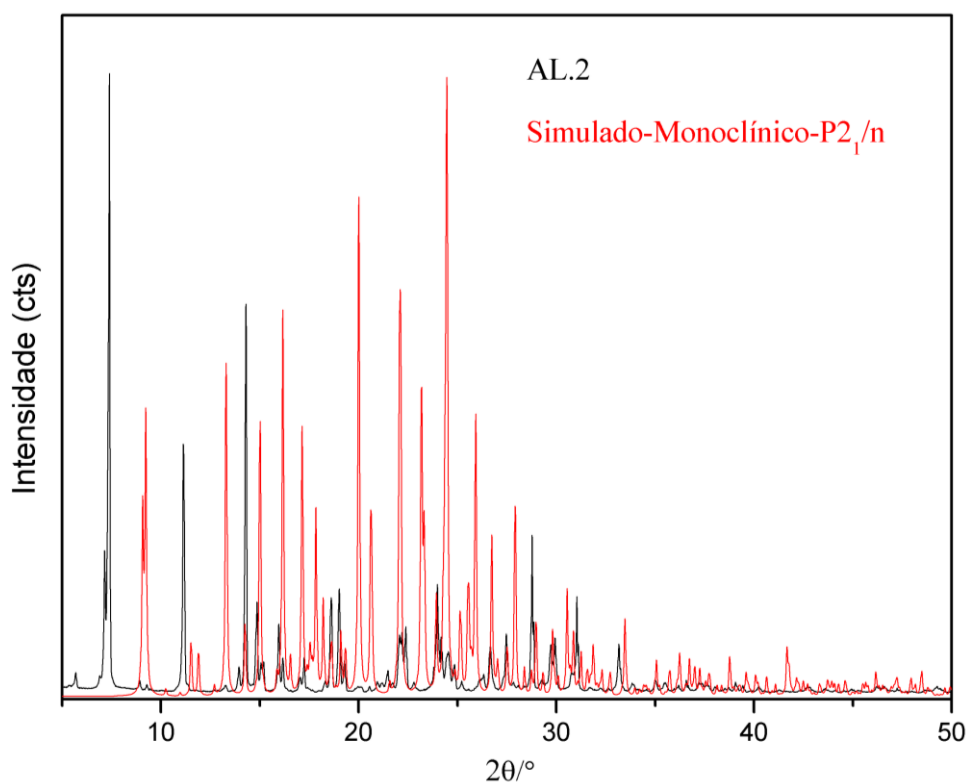


Figura 4.15. Comparação entre a matéria prima AL.2 (Lote: 0901017001) e o difratograma simulado da fase monoclinico ($P2_1/n$).

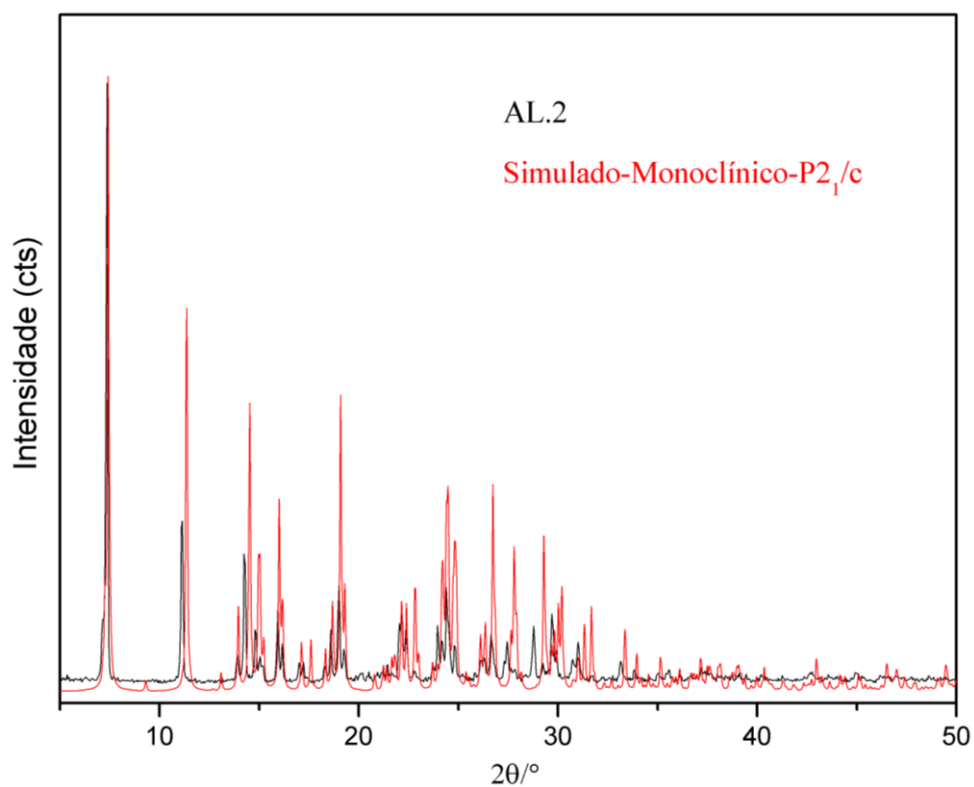


Figura 4.16. Comparação entre a matéria prima AL.2 (Lote: 0901017001) e o difratograma simulado da fase monoclinico (P₂₁/c).

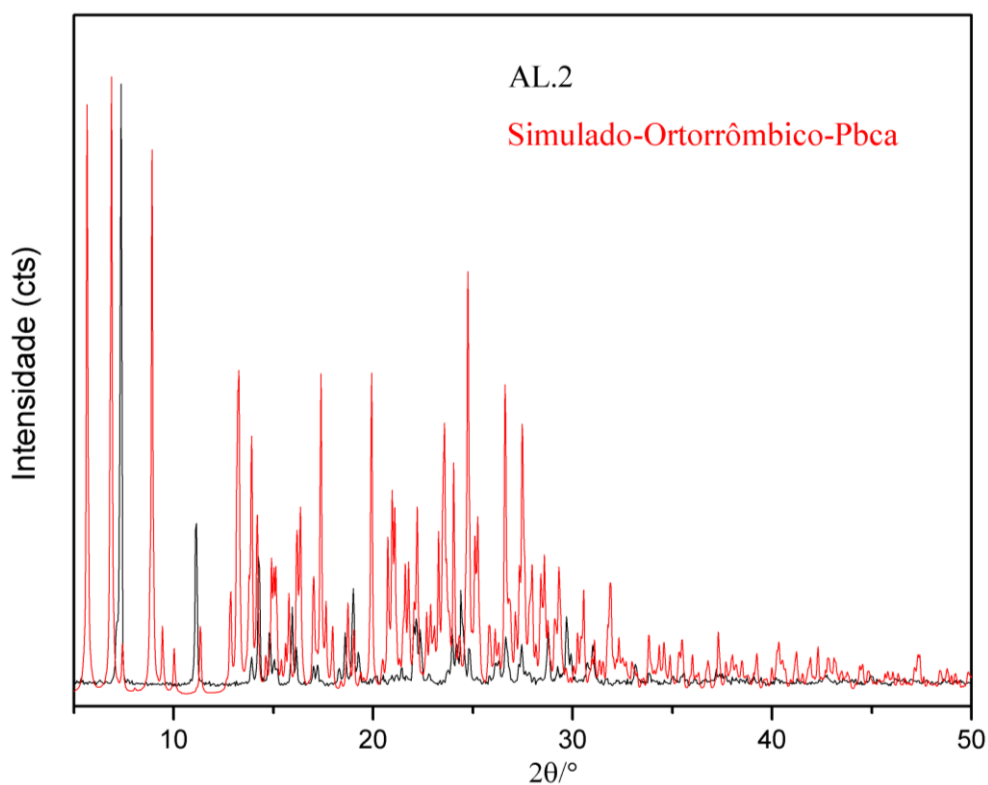
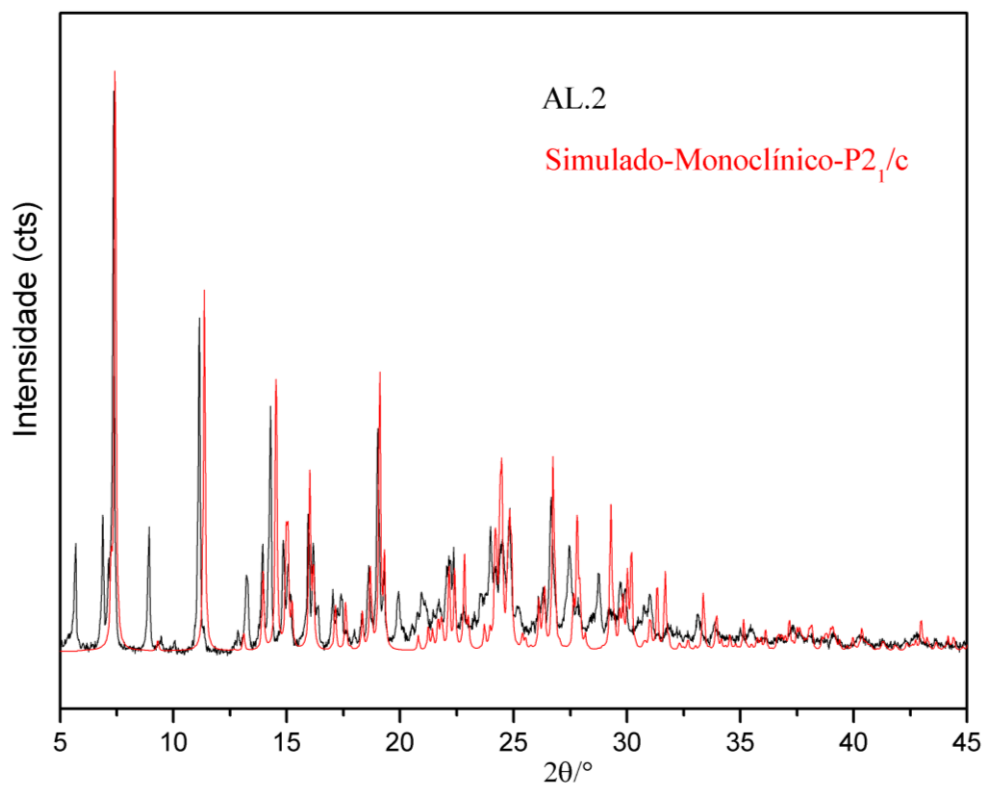
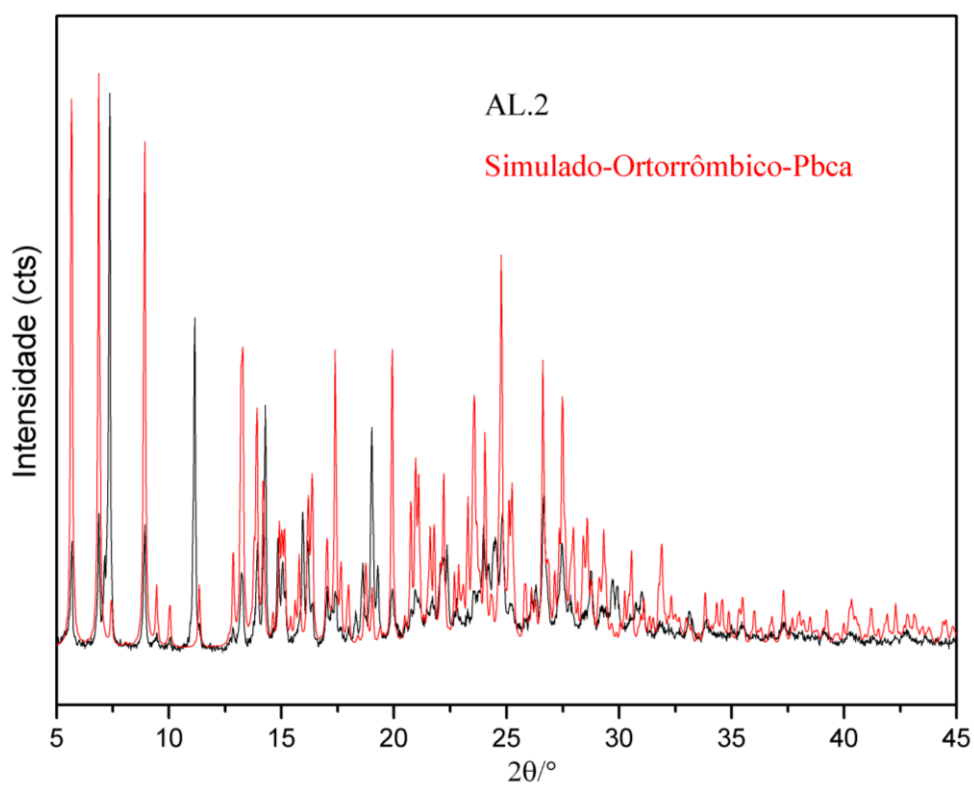


Figura 4.17. Comparação entre a matéria prima AL.2 (Lote: 0901017001) e o difratograma simulado da fase ortorrômbico (Pbca).



(a)



(b)

Figura 4.18. Comparação entre o difratograma da matéria prima AL.2 (Lote: 0901017001), após um ano da primeira medida e os difratogramas simulados, (a) monoclinico P₂₁/c e (b) ortorrômbico Pbca.

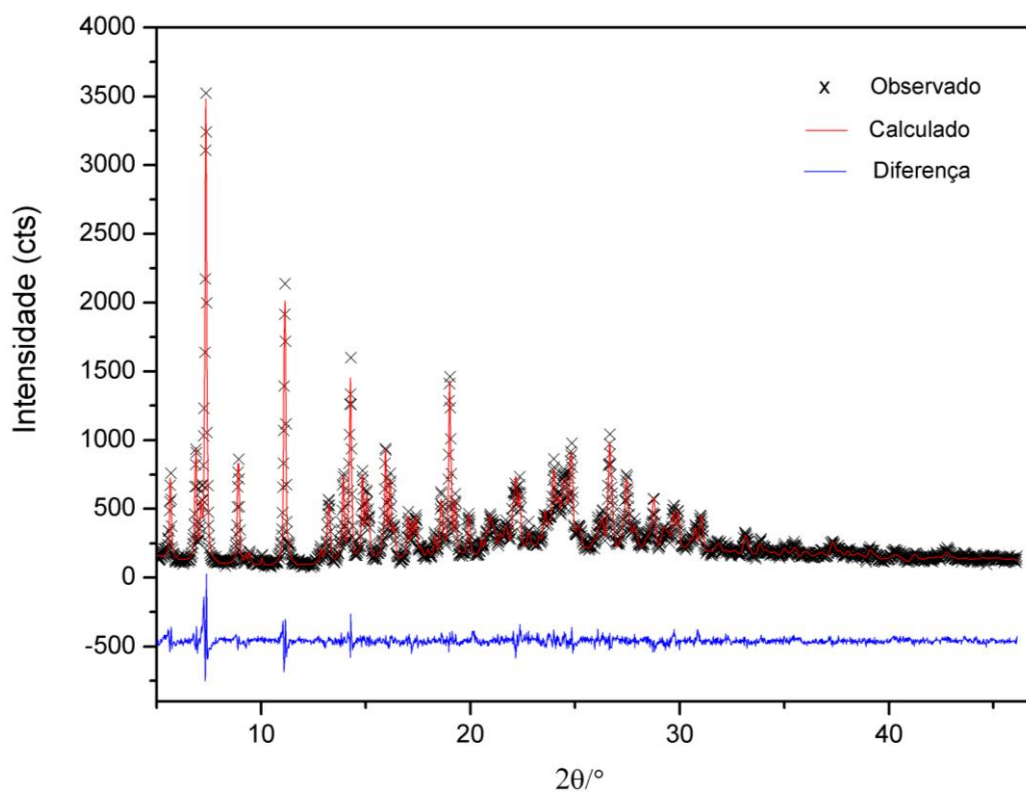


Figura 4.19. Difratograma do fármaco AL.2 (Lote: 0901017001). Medida realizada após um ano, no IF-UFF e refinada pelo Método de Rietveld.

Para amostra BL.1, a comparação entre o difratograma experimental com os simulados a partir da estrutura cristalina da Losartana, estão dispostos nas Figuras 4.20 – 4.22, onde se observa uma possível mistura de fases, visto que os picos de Bragg provenientes da amostra concordam com as fases que se cristalizaram nos sistemas, monoclinico $P2_1/c$ e ortorrômbico $Pbca$ (Figuras 4.21 e 4.22).

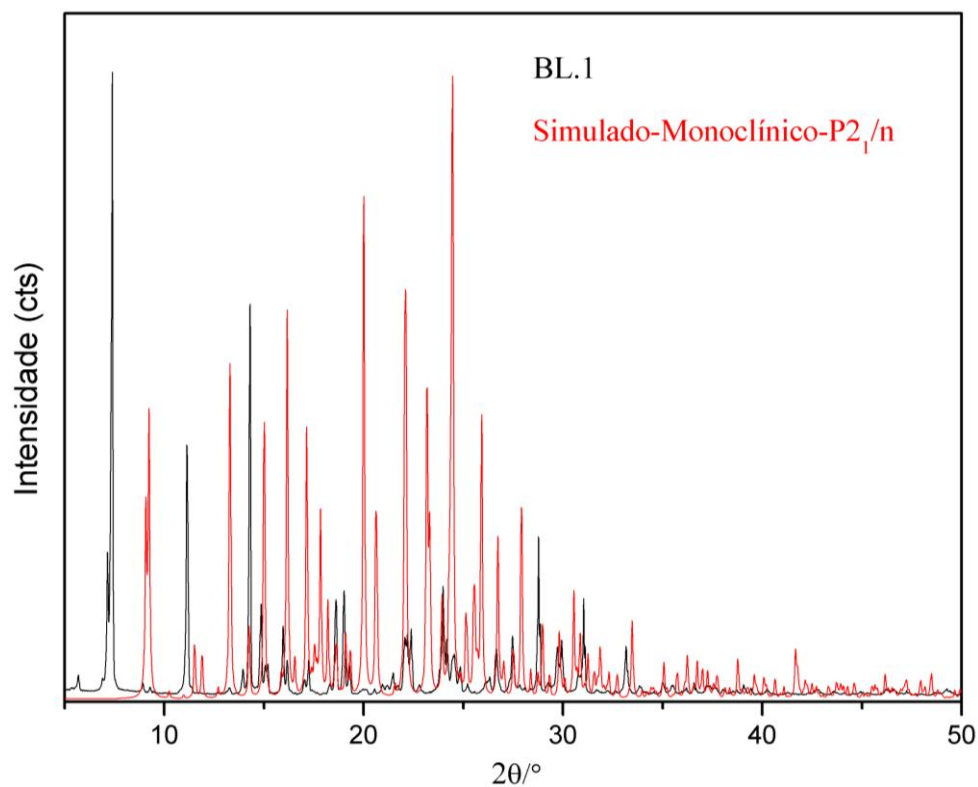


Figura 4.20. Comparação entre a matéria prima BL.1(Lote: LTP/0909256) e o difratograma simulado da fase monoclinico ($P2_1/n$).

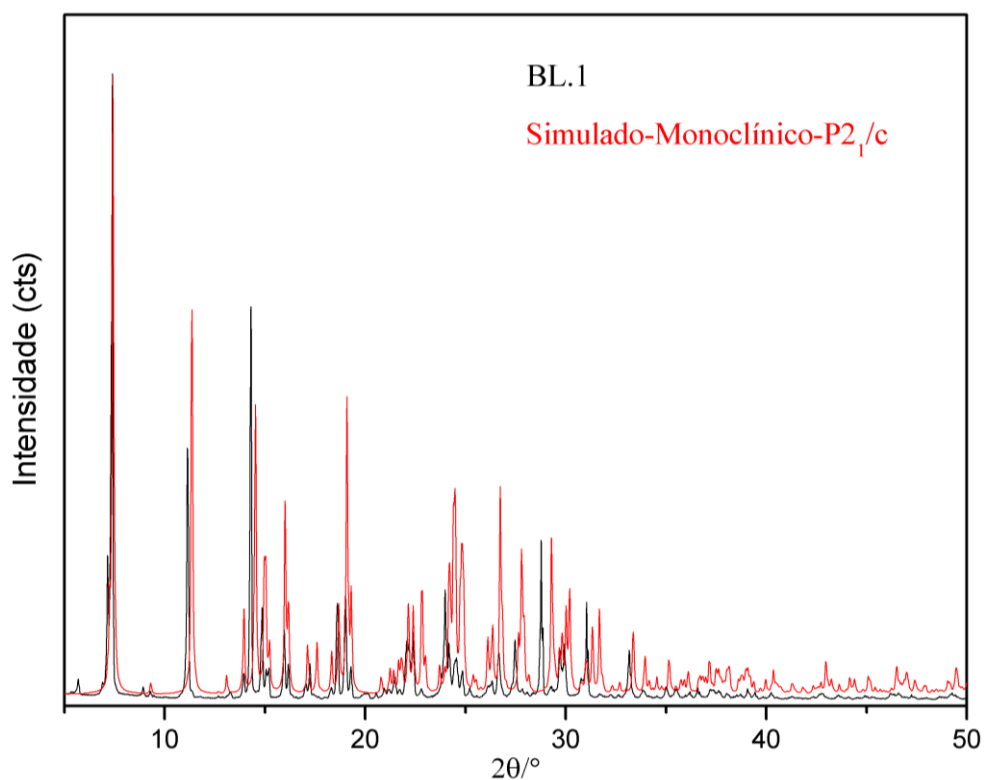


Figura 4.21. Comparação entre a matéria prima BL.1 (Lote: LTP/0909256) e o difratograma simulado da fase monoclinico ($P2_1/c$).

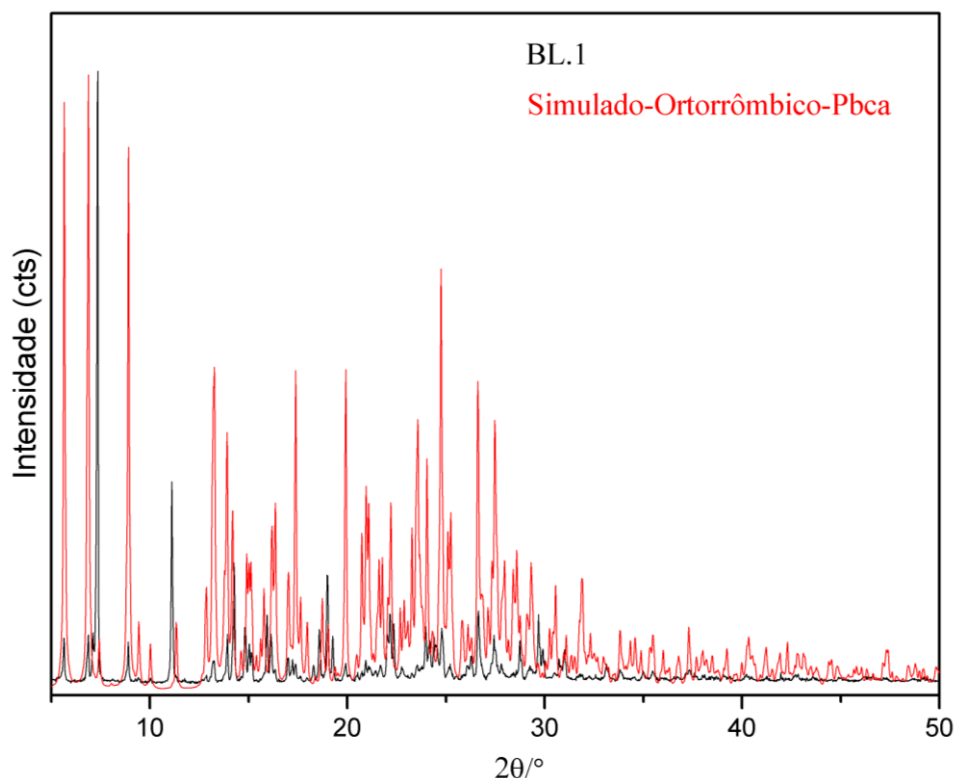


Figura 4.22. Comparação entre a matéria prima BL.1 (Lote: LTP/0909256) e o difratograma simulado da fase ortorrômico (Pbca).

O ajuste da curva experimental a partir do método de Rietveld confirma a presença das fases monoclinica e ortorrômica na amostra (Figura 4.23). A quantidade encontrada das fases cristalinas foi de aproximadamente 94% para a fase monoclinica e 6% para a ortorrômica, no entanto, o índice correspondente a qualidade do ajuste da curva χ^2 não se encontra adequado para esse refinamento. O valor de χ^2 deve estar próximo de 1,0 ao final do refinamento, significando que nada mais pode ser melhorado, pois o Rwp já atingiu o limite que se pode esperar para aqueles dados de difração medidos. Se χ^2 é muito diferente de 1,0 com as condições experimentais é porque os fatores de ponderação não são apropriados ou os modelos teóricos para a estrutura ou picos de difração estão incompletos ou incorretos. Analisando o gráfico de Rietveld nota-se na ampliação problemas de assimetria à esquerda do pico (2 0 -2) em 11,2 ° (2θ) (Figura 4.24a), assim como a direita e a esquerda do pico (2 0 0), (Figura 4.24b). Além dos alargamentos assimétricos não bem ajustados ainda se observa a presença de picos próximos de 31,1° e 33,2° que não corresponde a nenhuma das fases analisadas (Figuras 4.24c e 4.24d). Diante desses dados, ainda não se sabe ao certo se existe mais uma fase cristalina presente na amostra, ou se a assimetria é causada pela dificuldade de ajuste de perfil da fase ortorrômica, decorrente da sua pequena quantidade. Ainda existe a

dúvida se os picos em $31,1$ e $33,2^\circ$ aparecem devido ao efeito de granularidade da amostra. Sendo assim, sabe-se somente que as fases monoclinicas e ortorrômbricas da Losartana estão presentes na amostra.

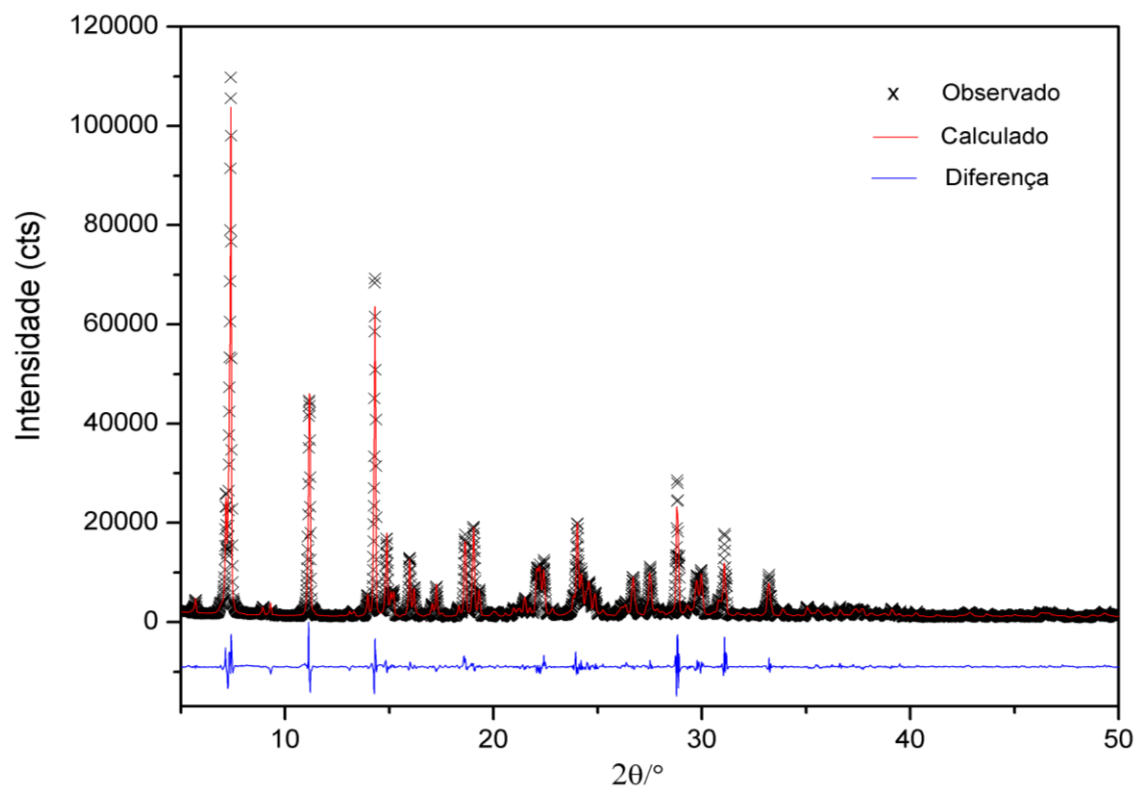


Figura 4.23. Difratograma da amostra BL.1 (Lote: LTP/0909256). Medida realizada na UFABC e refinada pelo Método de Rietveld.

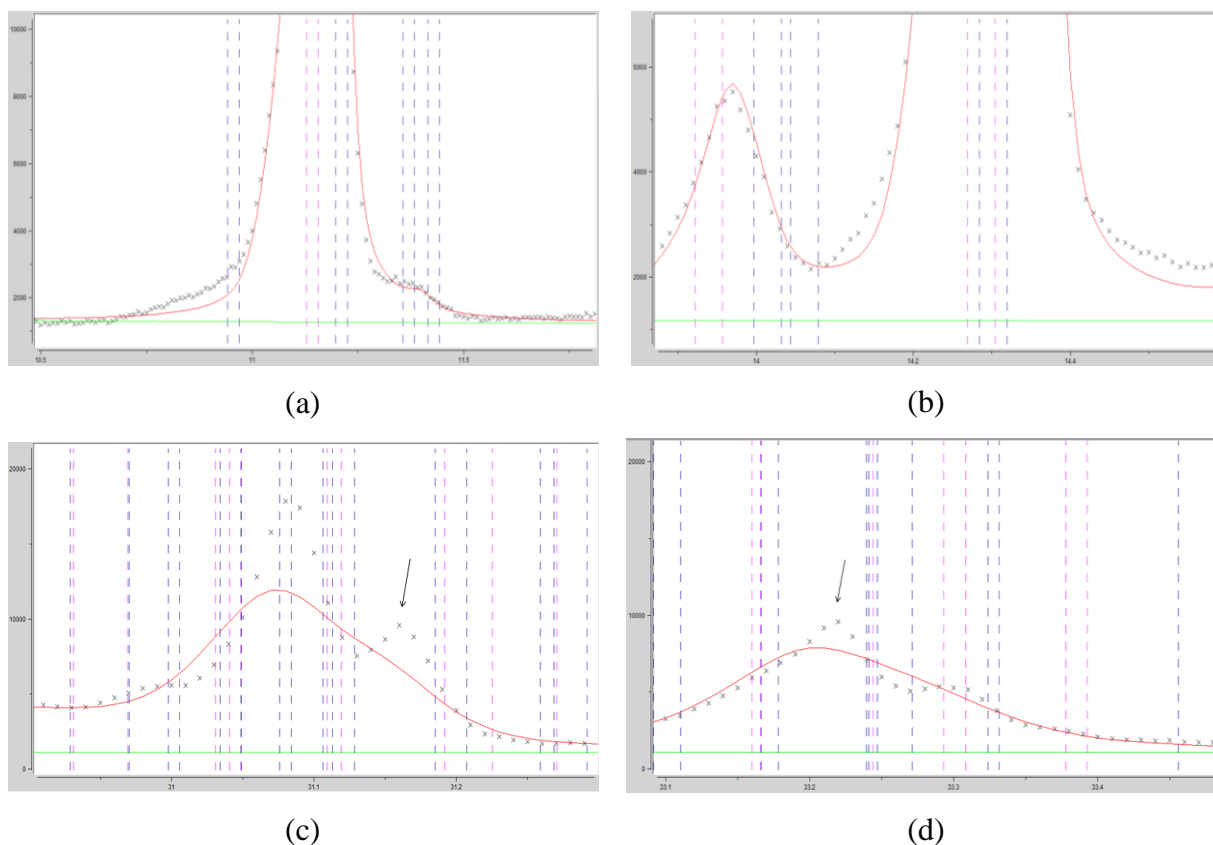


Figura 4.24. Difratograma para a amostra BL.1 (Lote: LTP/0909256). (a) Ampliação do pico (2 0 -2); (b) Ampliação do pico (0 0 2); (c) Ampliação do pico em 31,1° (2θ) e (d) Ampliação do pico em 33,2° (2θ). Os traços em vermelho representam a fase monoclinica e em azul a ortorrômbica.

4.2 Fármaco Clortalidona

4.2.1 Análise Elementar

Os dados da análise elementar, mostrados na Tabela 4.5, sugerem uma mesma fórmula molecular ($C_{14}H_{11}O_4N_2Cl_1S_1$) para os fármacos da Clortalidona AC.1 (Lote: 027CL0606), AC.2 (Lote: 1008041302) e BC.1 (Lote: 047CLC1106) das diferentes farmácias de manipulação. Os dados analisados apresentaram desvios entre os valores experimentais e os calculados dentro de uma faixa aceitável em torno de 5%.

Tabela 4.5. Resultado da análise elementar para a Clortalidona.

	AC.1			AC.2			BC.1		
	Exp.	Calc.	Desvio	Exp.	Calc.	Desvio	Exp.	Calc.	Desvio
%C	49,73	49,64	0,18	49,63	49,64	0,02	49,52	49,64	0,24
%H	3,36	3,27	2,75	3,33	3,27	1,83	3,28	3,27	0,31
%N	8,14	8,27	1,57	8,24	8,27	0,36	8,03	8,27	2,90
F.M.	$C_{14}H_{11}O_4N_2Cl_1S_1$			$C_{14}H_{11}O_4N_2Cl_1S_1$			$C_{14}H_{11}O_4N_2Cl_1S_1$		

4.2.2 Análise Térmica

Os dados da análise termogravimétrica, (Figura 4.25) mostram que a decomposição térmica das três amostras analisadas AC.1, AC.2 e BC.1 se inicia em aproximadamente 219, 220 e 216 °C, respectivamente. Os dois primeiros eventos apresentados nas curvas TG estão relacionados à perda de massa relativa à $\frac{1}{2}$ mol do grupo sulfonamida ($R-SO_2NH_2$). A termod decomposição total dos compostos analisados não ocorreu até a temperatura final de análise, dificultando a identificação do resíduo final.

Os dados de DSC (Figuras 4.26, 4.27 e 4.28) mostram picos endotérmicos característicos da Clortalidona para as três amostras analisadas, nas temperaturas de 226, 228 e 230 °C (Tabela 4.6), para AC.1, AC.2 e BC.1, respectivamente. Esses dados sugerem que essas as três amostras tratam-se do polimorfo denominado de forma I (KUMAR, SAXENA et al., 2006). Observa-se ainda para essas amostras, picos exotérmicos nas temperaturas de 291 (AC.1), 286 (AC.2) e 285 °C (BC.1). Esses dois eventos encontrados nas três amostras analisadas estão relacionados à decomposição da Clortalidona. Os valores relativos a esses picos bem como suas entalpias estão apresentados na Tabela 4.6, onde se verifica que as entalpias de decomposição das três amostras analisadas são muito próximas.

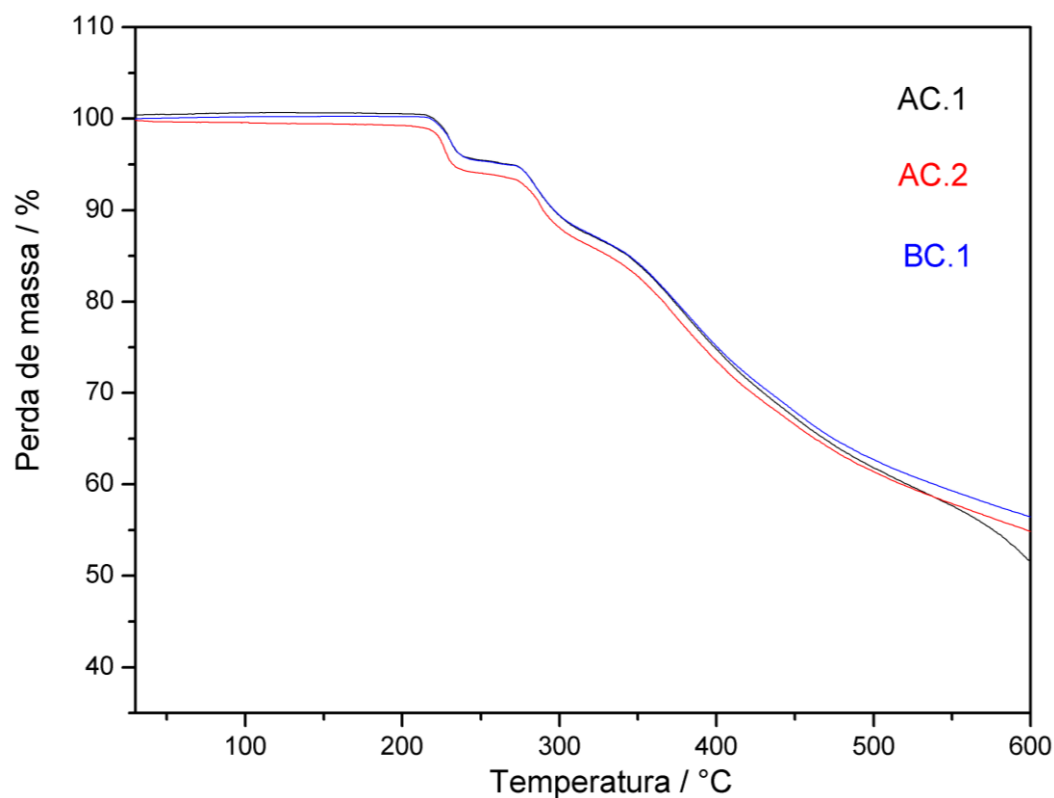


Figura 4.25. Curvas TG das amostras de Clortalidona: AC.1 (Lote: 027CL0606), AC.2 (Lote: 1008041302), BC.1 (Lote: 047CLC1106).

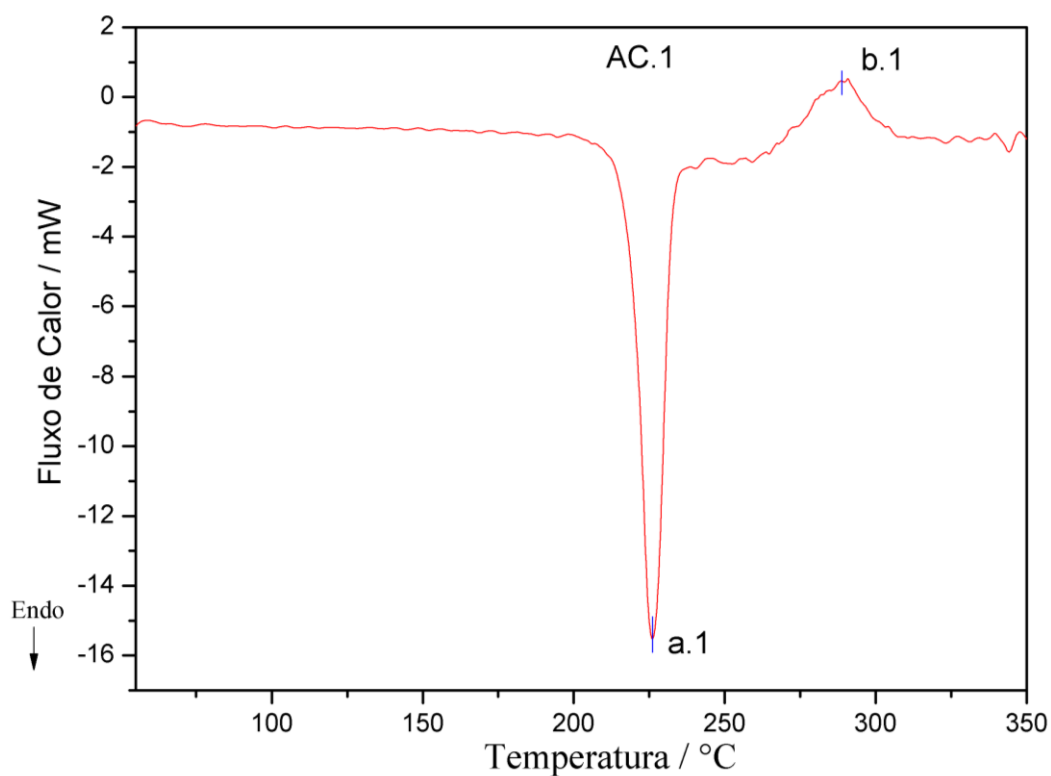


Figura 4.26. Curva DSC da amostra AC.1 (Lote: 027CL0606).

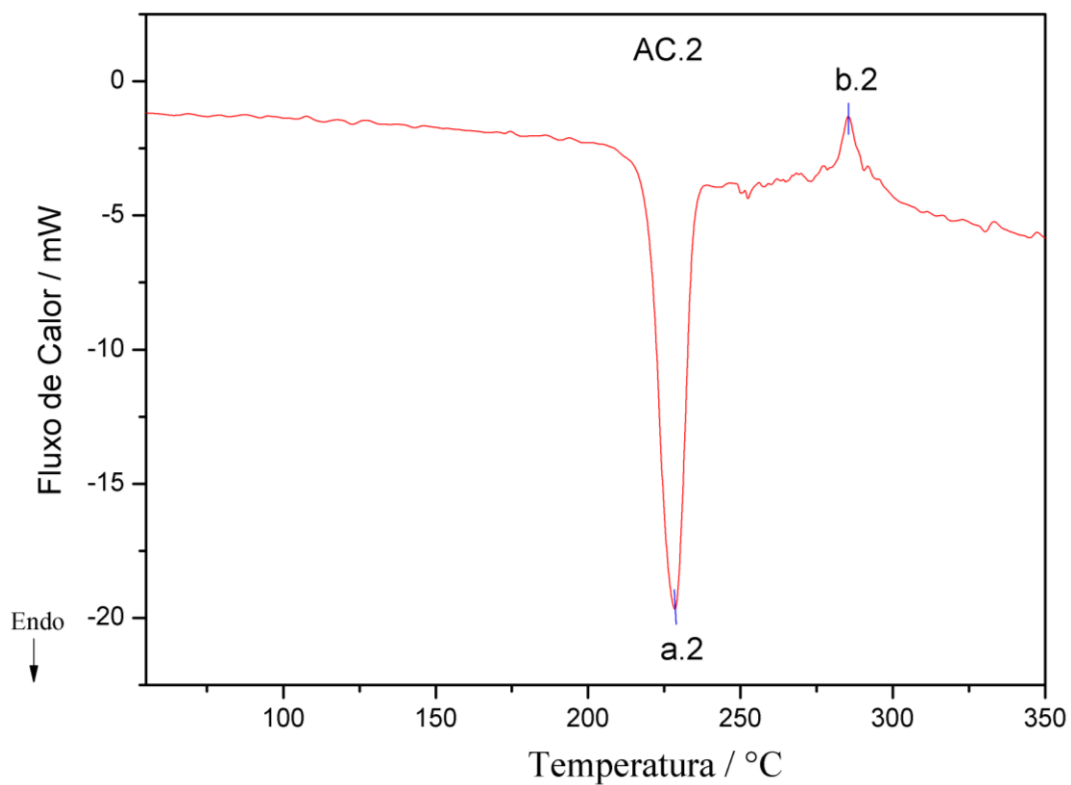


Figura 4.27. Curva DSC da amostra AC.2 (Lote: 1008041302).

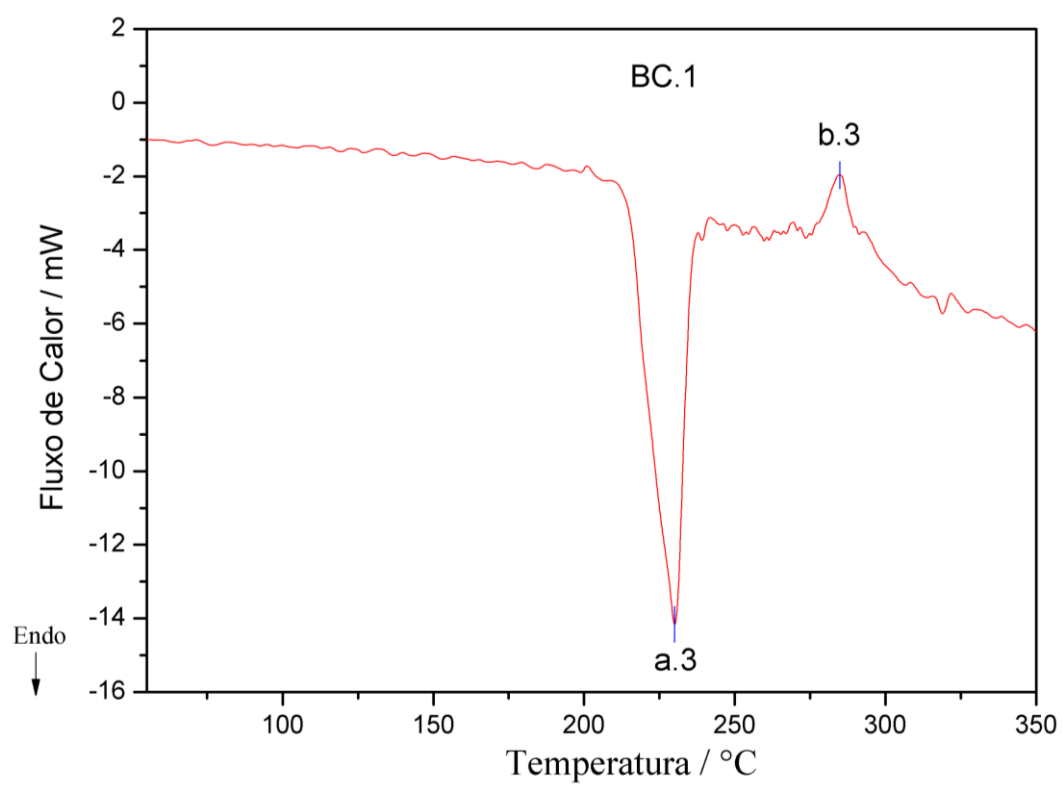


Figura 4.28. Curva DSC da amostra BC.1 (Lote: 047CLC1106).

Tabela 4.6. Dados da DSC para os principais eventos das amostras da Clortalidona.

Amostras CLT		Picos	T _{onset} / °C	T _{endset} / °C	T _p / °C	ΔH / J g ⁻¹
Farmácia A	AC.1	a.1	219	232	226	-122,4
		b.1	279	291	291	10,8
	AC.2	a.2	221	234	228	-128,8
		b.2	282	290	286	9,9
Farmácia B	BC.1	a.3	216	235	230	-123,5
		b.3	279	289	285	9,6

4.2.3 Espectroscopia vibracional Raman

A análise dos espectros Raman mostra que os fármacos da Clortalidona de diferentes lotes são iguais (Figura 4.29), sugerindo, assim como na análise térmica, uma mesma fase cristalina para essas amostras.

O espectro Raman (Figura 4.29) apresenta bandas relativas aos modos vibracionais característicos desse princípio ativo em 3251 e 1658 cm⁻¹ referente, respectivamente, aos estiramentos $\nu(\text{NH})$, $\nu(\text{CO})$ do grupo amida, $\nu(\text{SO})$ em 1159 cm⁻¹ do grupo sulfona e $\nu(\text{CCI})$ em 682 cm⁻¹. As atribuições de alguns dos principais modos vibracionais estão listadas na Tabela 4.7.

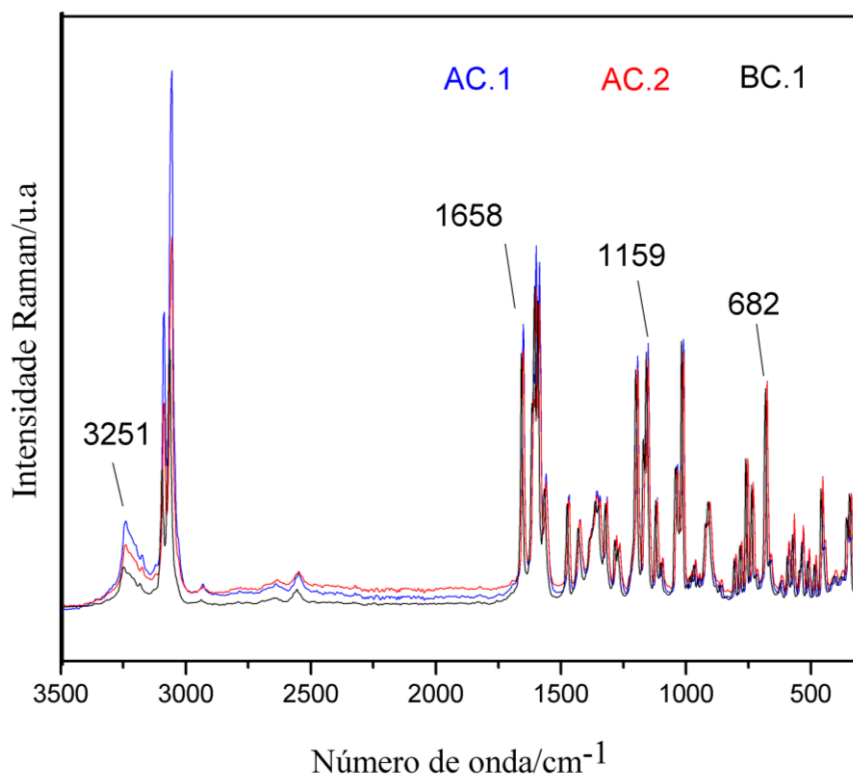


Figura 4.29. Sobreposição dos espectros das amostras de Clortalidona de diferentes farmácias de manipulação, AC.1 (Lote: 027CL0606), AC.2 (Lote: 1008041302), BC.1 (Lote: 047CLC1106).

Tabela 4.7. Atribuição espectroscópica dos fármacos Clortalidona (cm^{-1}) (Souza, 2011).

Modos vibracionais	Amostras AC.1, AC.2 e BC.1
$\nu(\text{C-Cl})$	682
$\gamma(\text{CH})$	761
$\delta(\text{CH})$	1156
$\nu(\text{S=O})$	1159
$\nu(\text{C-C})$	1567
$\delta(\text{NH})$	1605
$\nu(\text{C=O})_{\text{amida}}$	1658
$\nu(\text{C-H})$	3064
$\nu(\text{N-H})$	3251

4.2.4 Difração de raios X por policristais

Para a Clortalidona os dados de difração de raios X (Figura 4.30) sugerem a mesma fase cristalina para as três amostras analisadas, corroborando assim com os dados das análises térmicas e da espectroscopia vibracional Raman. A análise de perfil entre os difratogramas experimental e das formas cujas estruturas cristalinas são conhecidas (Figuras 4.31 e 4.32) mostra que os picos de Bragg do difratograma experimental se encontram na mesma posição que os picos do polimorfo descrito como forma I (KUMAR, SAXENA et al., 2006).

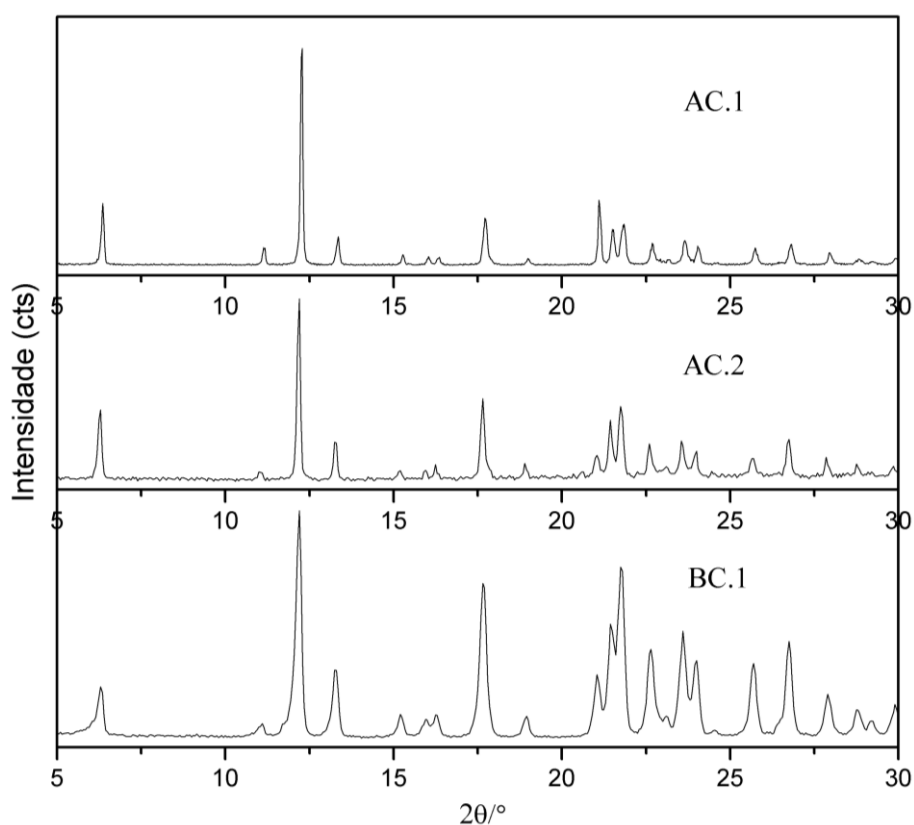


Figura 4.30. Comparação entre os difratogramas experimentais das amostras, AC.1 (Lote: 027CL0606), AC.2 (Lote: 1008041302) e BC.1 (Lote: 047CLC1106).

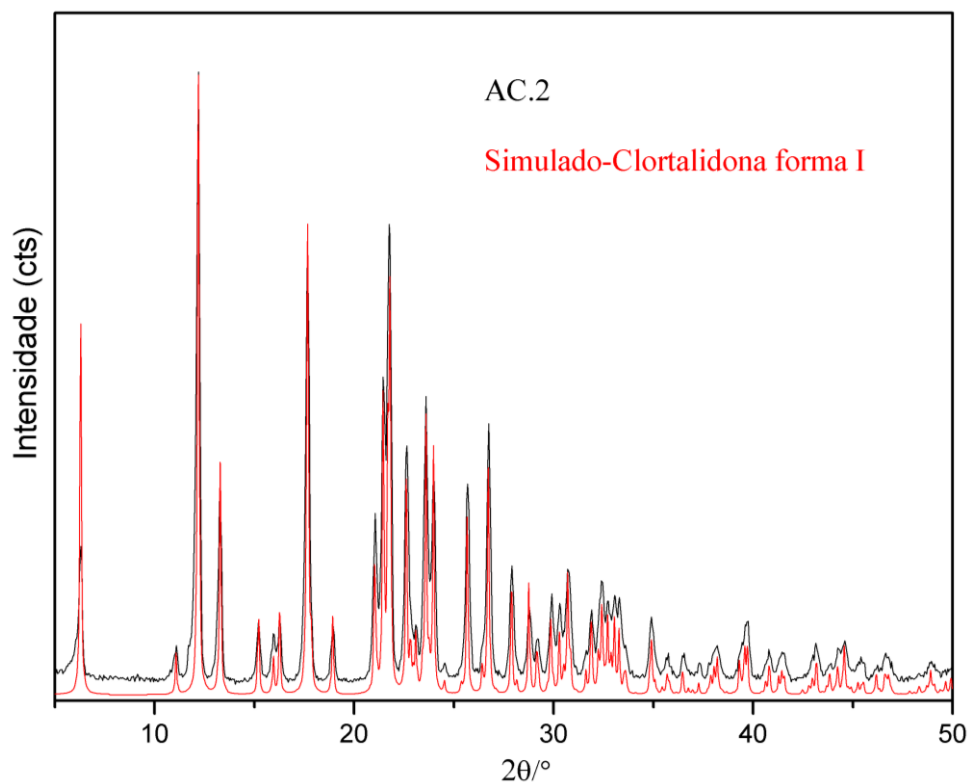


Figura 4.31. Comparação entre o difratograma experimental do fármaco AC.2 (Lote: 1008041302) e o difratograma simulado da forma I.

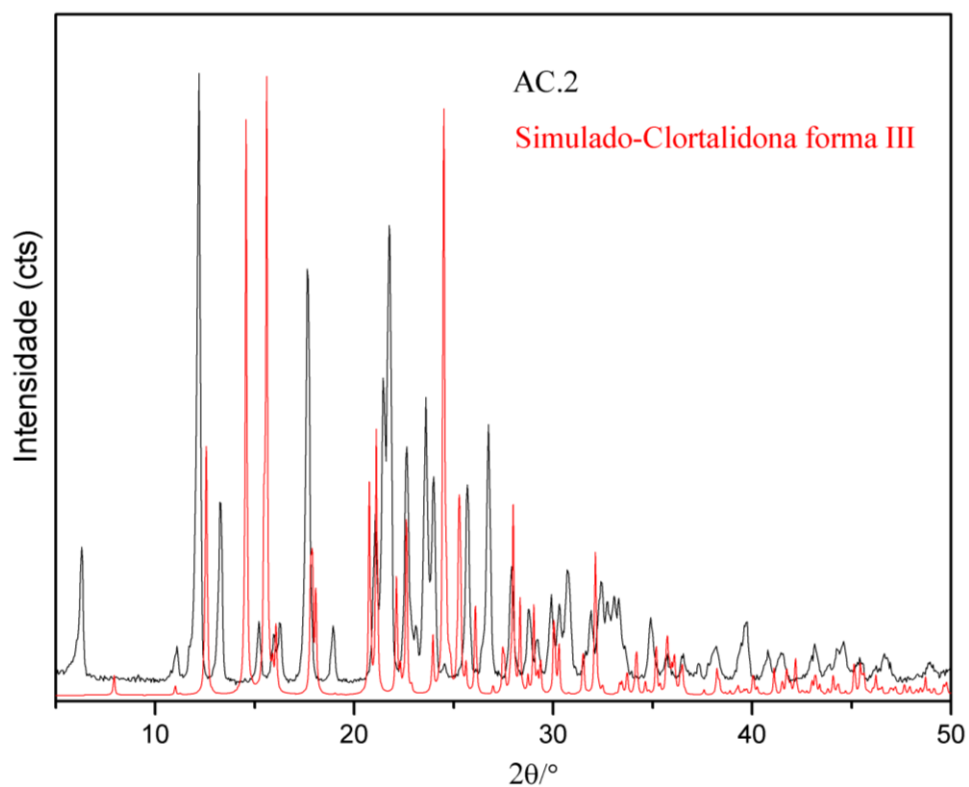


Figura 4.32. Comparação entre o difratograma experimental do fármaco AC.2 (Lote: 1008041302) e o difratograma simulado da forma III.

A análise quantitativa pelo método de Rietveld para as três amostras analisadas da Clortalidona (Figuras 4.33, 4.34 e 4.35) mostra um bom ajuste entre as curvas experimental e calculada a partir da estrutura cristalina da forma I, que se cristaliza no sistema triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$, cuja cela unitária é $a = 6,2270(2) \text{ \AA}$, $b = 8,3870(3) \text{ \AA}$, $c = 14,3640(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 92,141(2)^\circ$, $\beta = 101,050(2)^\circ$, $\gamma = 107,024(2)^\circ$. Observa-se a partir dos difratogramas das amostras 4.33 e 4.34 um forte efeito de orientação preferencial na direção do plano (0 1 -1) em $12,28^\circ$, como consequência, as intensidades dos picos vizinhos ficaram menores em comparação ao difratograma padrão. Os parâmetros estatísticos e de rede do refinamento encontram-se na Tabela 4.8.

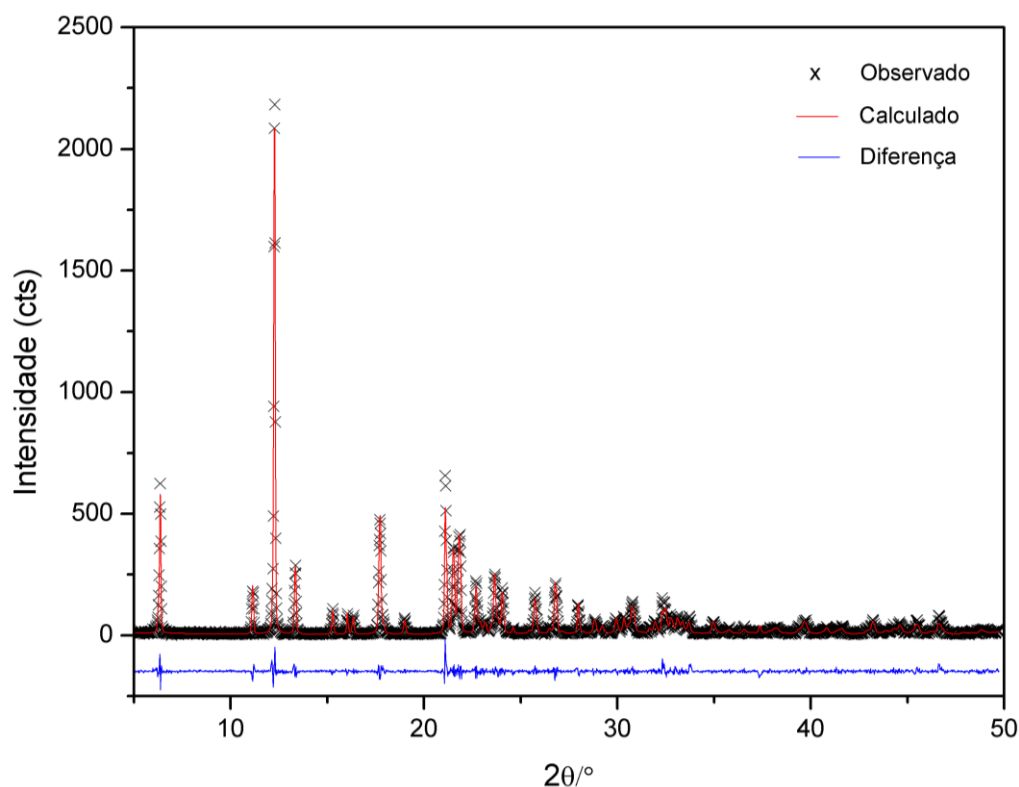


Figura 4.33. Difratograma da matéria prima AC.1 (Lote: 027CL0606). Medida realizada no IF-UFF e refinada pelo Método de Rietveld.

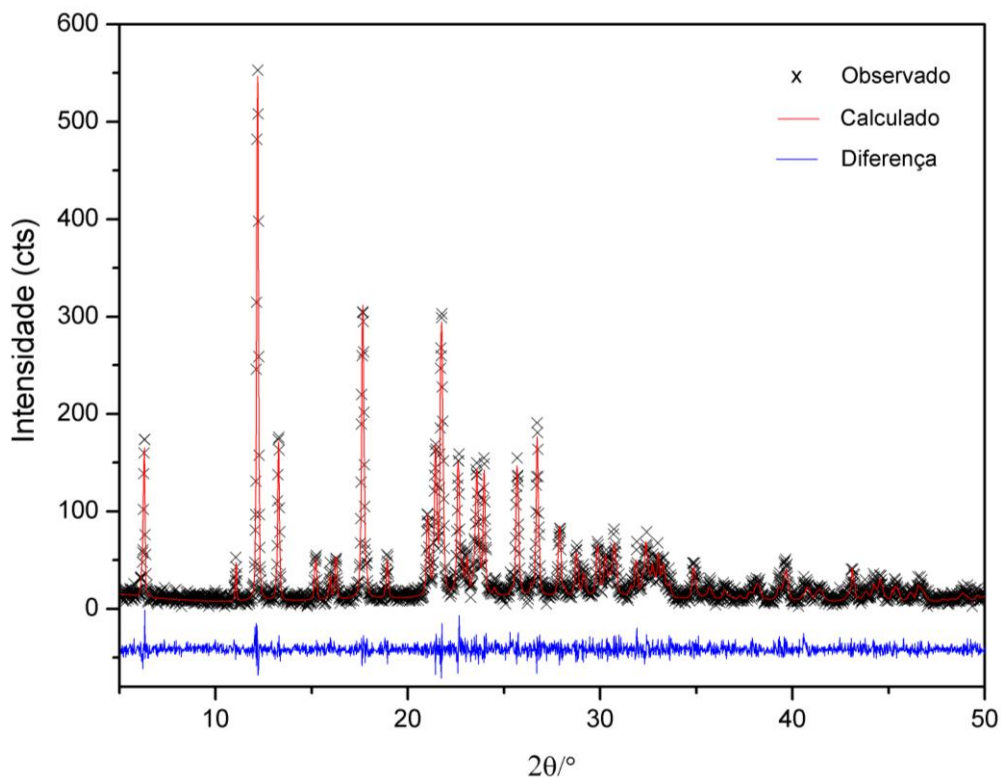


Figura 4.34. Difratograma da matéria prima AC.2 (Lote: 1008041302). Medida realizada no IF-UFF e refinada pelo Método de Rietveld.

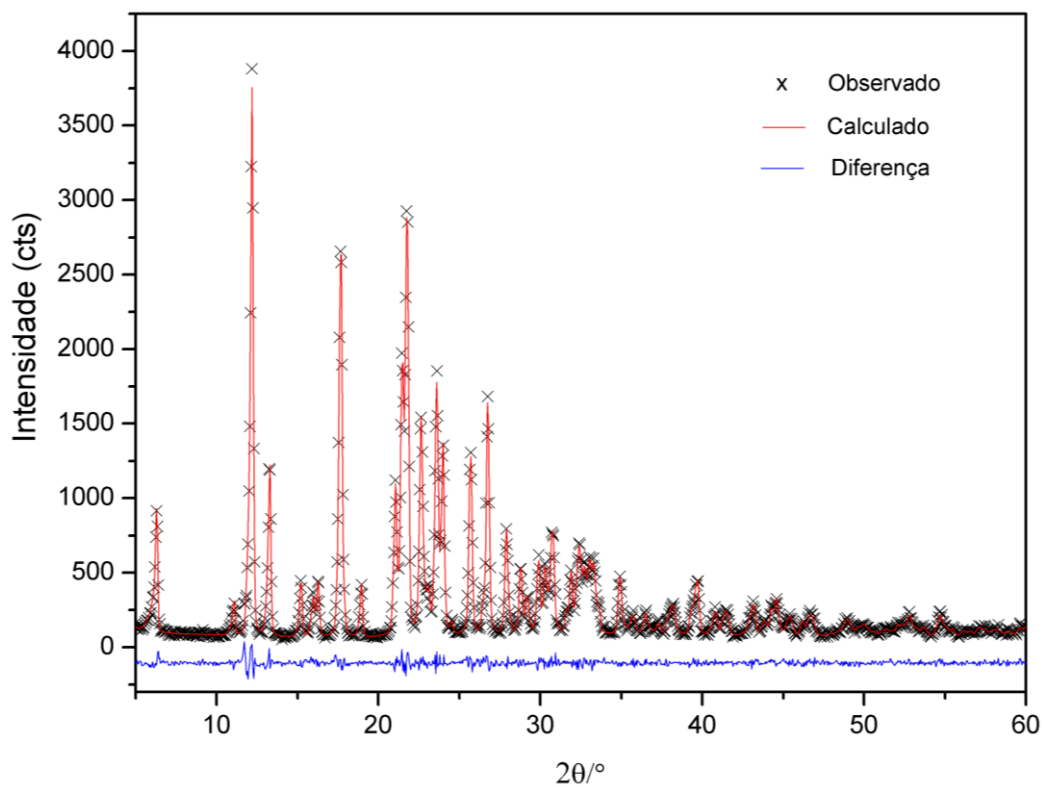


Figura 4.35. Difratograma da matéria prima BC.1 (Lote: 047CLC1106). Medida realizada no DF-UFMG refinada pelo Método de Rietveld.

Tabela 4.8. Parâmetros estatísticos e de rede para as amostras de Clortalidona.

	AC.1	AC.2	BC.1
<i>Sistema cristalino</i>	Triclinico	Triclinico	Triclinico
<i>Grupo espacial</i>	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$
<i>a/Å</i>	6,2322(5)	6,2281(7)	6,2250(4)
<i>b/Å</i>	8,3936(5)	8,3982(7)	8,3935(5)
<i>c/Å</i>	14,366(1)	14,368(2)	14,3631(8)
<i>α°</i>	92,083(5)	92,097(8)	92,109(5)
<i>β°</i>	101,015(7)	101,013(8)	101,000(5)
<i>γ°</i>	107,018(5)	107,027(6)	107,021(4)
<i>R_{wp}</i>	0,3138	0,2014	0,0567
<i>R_p</i>	0,1206	0,1234	0,0450
<i>R_F</i>	0,0957	0,0932	0,0375
<i>χ^2</i>	1,553	1,166	1,369

4.3 Fármaco Hidroclorotiazida

4.3.1 Análise Elementar

A mesma fórmula molecular, C₇H₈O₄N₃Cl₁S₂, para as três amostras do fármaco Hidroclorotiazida AH.1 (Lote: 050823), AH.2 (Lote:10010242A), BH.1 (Lote: 400260414) foram sugeridas através da análise de CHN, Tabela 4.9. Os desvios encontrados estão dentro de uma faixa de erro aceitável.

Tabela 4.9. Resultado da análise elementar para as amostras da Hidroclorotiazida.

	AH.1			AH.2			BH.1		
	Exp.	Calc.	Desvio	Exp.	Calc.	Desvio	Exp.	Calc.	Desvio
%C	28,27	28,24	0,11	28,57	28,24	1,16	28,12	28,24	0,43
%H	2,67	2,71	1,48	2,63	2,71	2,95	2,64	2,71	2,58
%N	13,95	14,11	1,13	14,01	14,11	0,71	14,80	14,11	4,89
F.M.	$C_7H_8O_4N_3Cl_1S_2$			$C_7H_8O_4N_3Cl_1S_2$			$C_7H_8O_4N_3Cl_1S_2$		

4.3.2 Análise Térmica

Os dados obtidos pela análise termogravimétrica mostram que a decomposição térmica das três amostras analisadas se inicia em aproximadamente 305°C (Figura 4.36), evidenciando uma mesma estabilidade térmica para as mesmas. Para esses fármacos a termodecomposição se mostrou constante em função da temperatura, por isso um mecanismo de decomposição não foi proposto.

A Hidroclorotiazida possui um ponto de fusão entre 268 – 270 °C (Macêdo, Do Nascimento et al., 2001). Observa-se através das curvas de DSC (Figuras 4.37, 4.38 e 4.39) um evento endotérmico correspondente à fusão das amostras analisadas. As temperaturas na qual os fármacos AH.1, AH.2 e BH.1 mudaram de fase foram respectivamente, 270, 271 e 272 °C, cujos calores de fusão correspondentes foram de -61,3 J/g, -100,2 J/g e -63,9 J/g (Tabela 4.10). Em temperaturas mais elevadas um pico exotérmico é observado para as três amostras, representando a decomposição desse diurético. Na Tabela 4.10 estão representados os valores de temperatura no qual esses eventos ocorreram. Verifica-se que as temperaturas T_{onset} , T_{endset} e T_p possuem valores muito próximos para as três amostras analisadas, sugerindo dessa maneira uma mesma fase cristalina para os fármacos analisados.

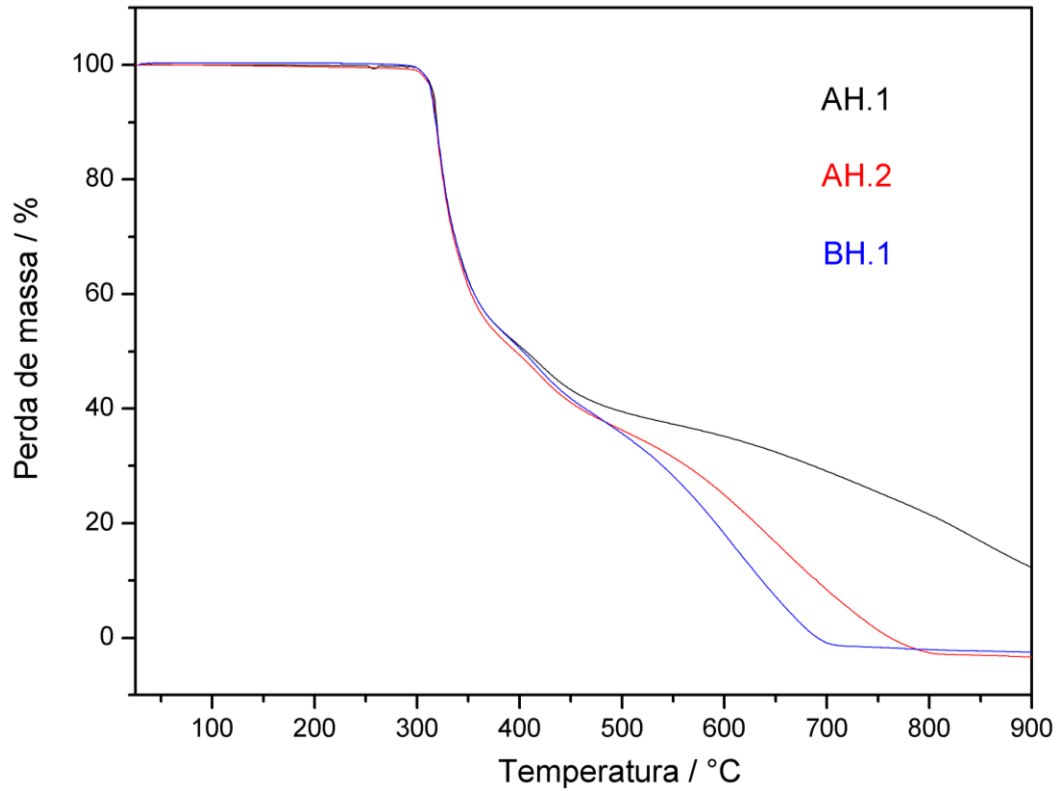


Figura 4.36. Curvas TG das amostras, AH.1 (Lote: 050823), AH.2 (Lote: 10010242A); BH.1 (Lote: 400260414).

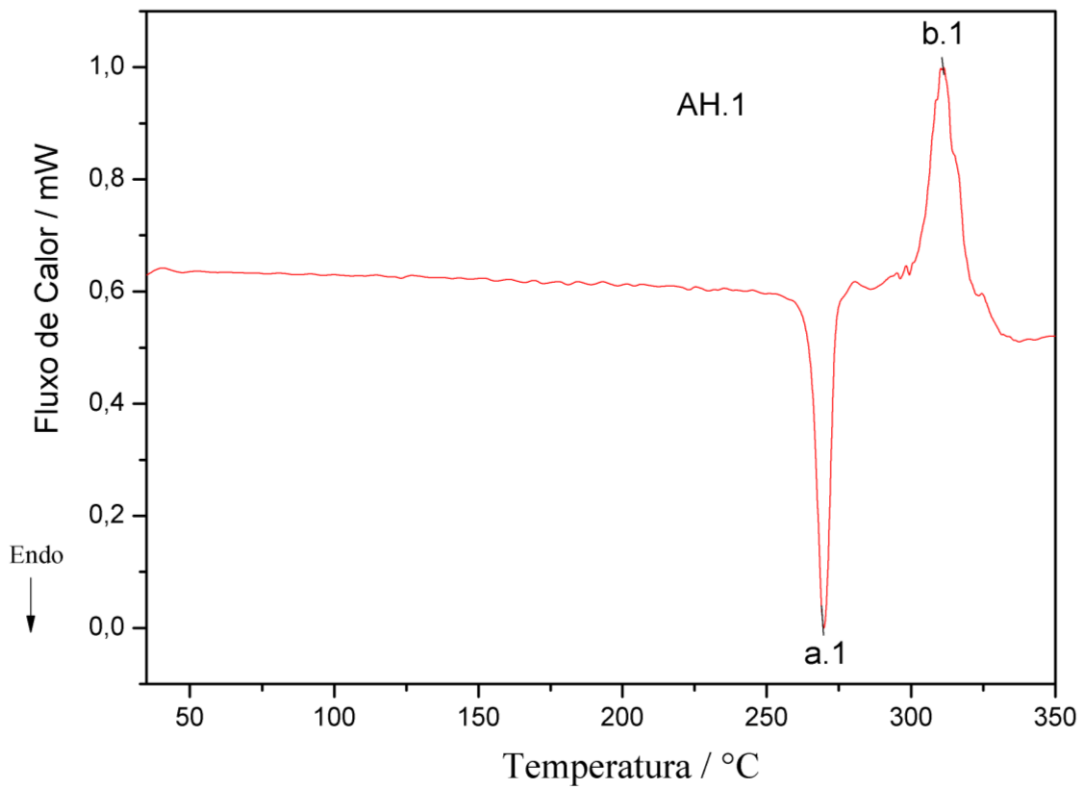


Figura 4.37. Curva DSC da amostra AH.1 (Lote: 050823).

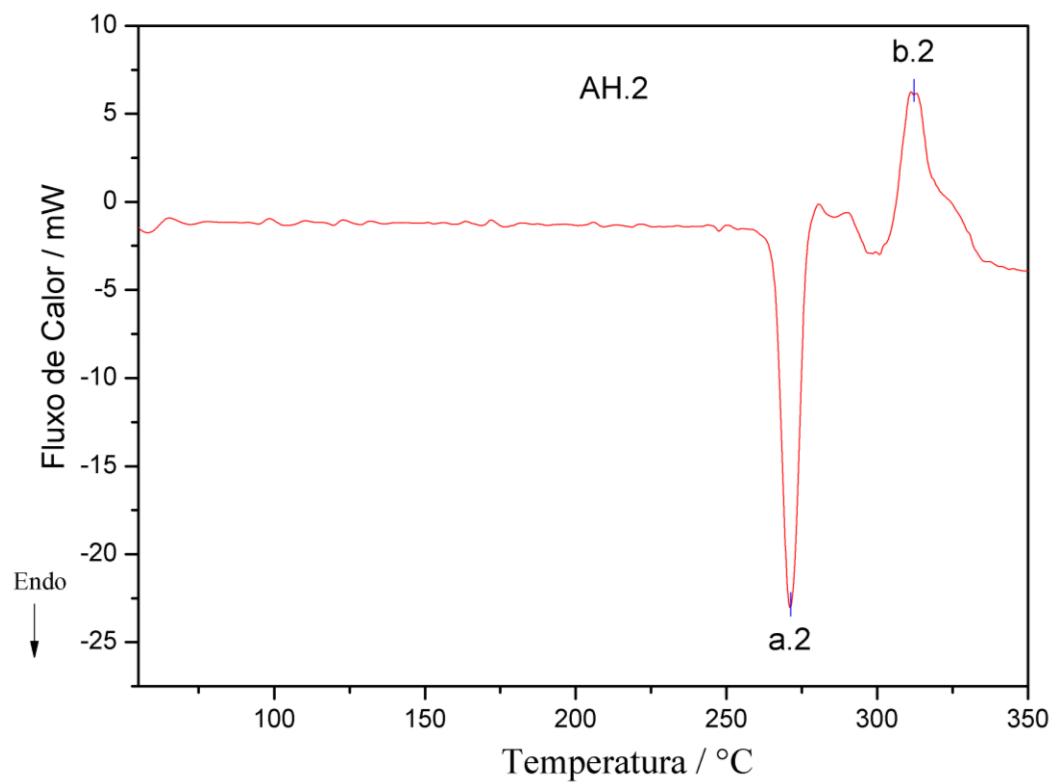


Figura 4.38. Curva DSC da amostra AH.2 (Lote: 10010242A).

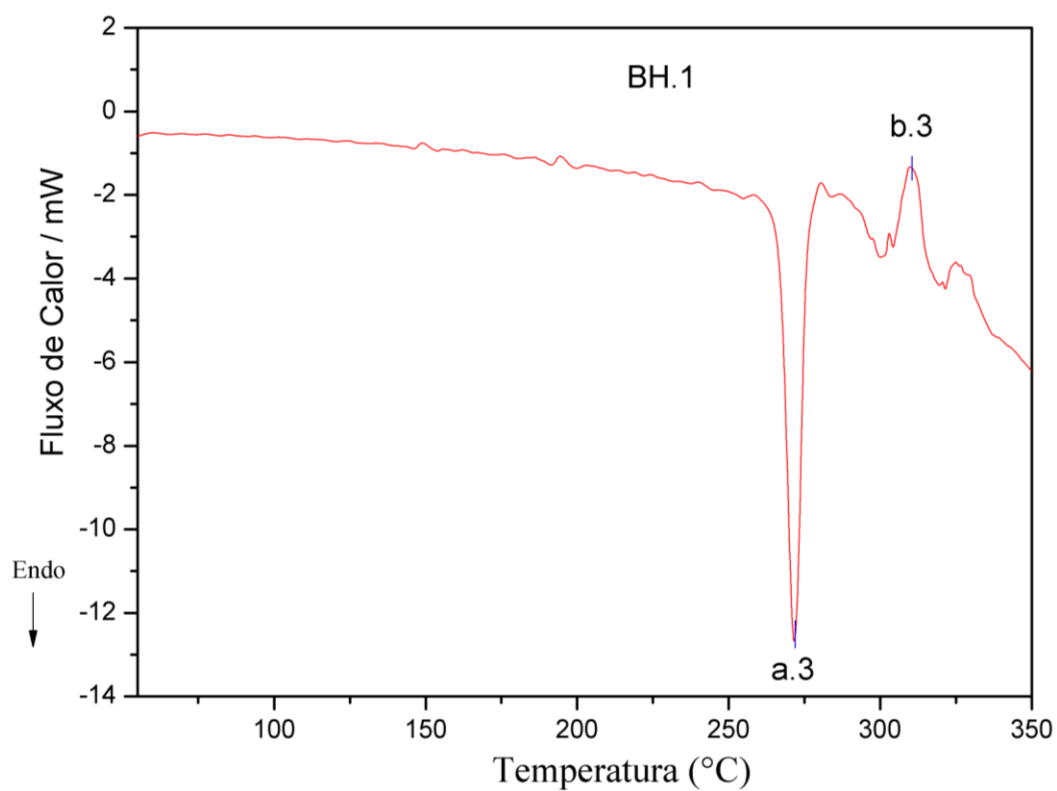


Figura 4.39. Curva DSC da amostra BH.1 (Lote: 400260414).

Tabela 4.10. Dados da DSC para os principais eventos das amostras da Hidroclorotiazida.

Amostras HCTZ	Picos	T _{onset} / °C	T _{endset} / °C	T _p / °C	ΔH / J g ⁻¹
AH.1	a.1	265	274	270	-61,3
	b.1	305	316	311	59,0
Farmácia A					
AH.2	a.2	267	275	271	-110,2
	b.2	306	318	311	59,3
Farmácia B					
BH.1	a.3	267	275	272	-63,9
	b.3	305	315	310	16,8

4.3.3 Espectroscopia vibracional Raman

Para o diurético Hidroclorotiazida a espectroscopia Raman sugere a mesma fase cristalina para os diferentes lotes analisados como se observa na Figura 4.40. Esses dados concordam com aqueles sugeridos pela análise térmica. Alguns dos principais modos vibracionais desse fármaco foram caracterizados e encontram-se listados na Tabela 4.11, onde se observa a presença de bandas relativas aos estiramentos $\nu(\text{NH})$ do grupo amida, $\nu(\text{SO})$ do grupo sulfona e $\nu(\text{C-Cl})$ em 3266, 1166 e 610 cm^{-1} , respectivamente (Figura 4.40).

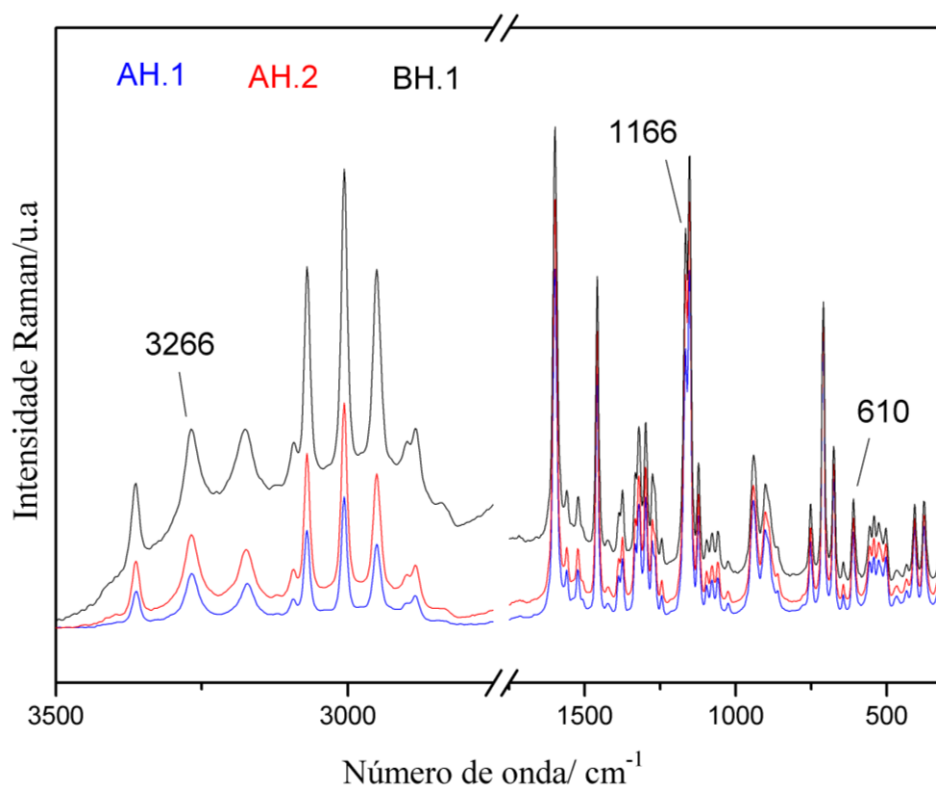


Figura 4.40. Espectros das amostras da Hidroclorotiazida de diferentes farmácias de manipulação, AH.1 (Lote: 050823), AH.2 (Lote: 10010242A) e BH.1 (Lote: 400260414).

Tabela 4.11. Atribuição espectroscópica dos fármacos Hidroclorotiazida (cm^{-1}) (Souza, 2011).

Modos vibracionais	Amostras AH.1, AH.2 e BH.1
$\nu(\text{C-Cl})$	610
$\gamma(\text{CH})$	710
$\nu(\text{S-O})$	1166
$\nu(\text{C-C})$	1552
$\delta(\text{NH})$	1602
$\nu(\text{CH})$	3069
$\nu(\text{NH})$	3266

4.3.4 Difração de raios X por policristais

Os dados de difração de raios X por policristais para o fármaco Hidroclorotiazida sugerem uma mesma fase cristalina para os três lotes analisados, como se observa na Figura 4.41. A comparação entre os difratogramas simulados a partir da estrutura cristalina e o difratograma experimental (Figuras 4.42 e 4.43) mostra que ocorre maior concordância entre os picos de Bragg com a fase cristalina denominada de forma I (Dupont e Dideberg, 1972).

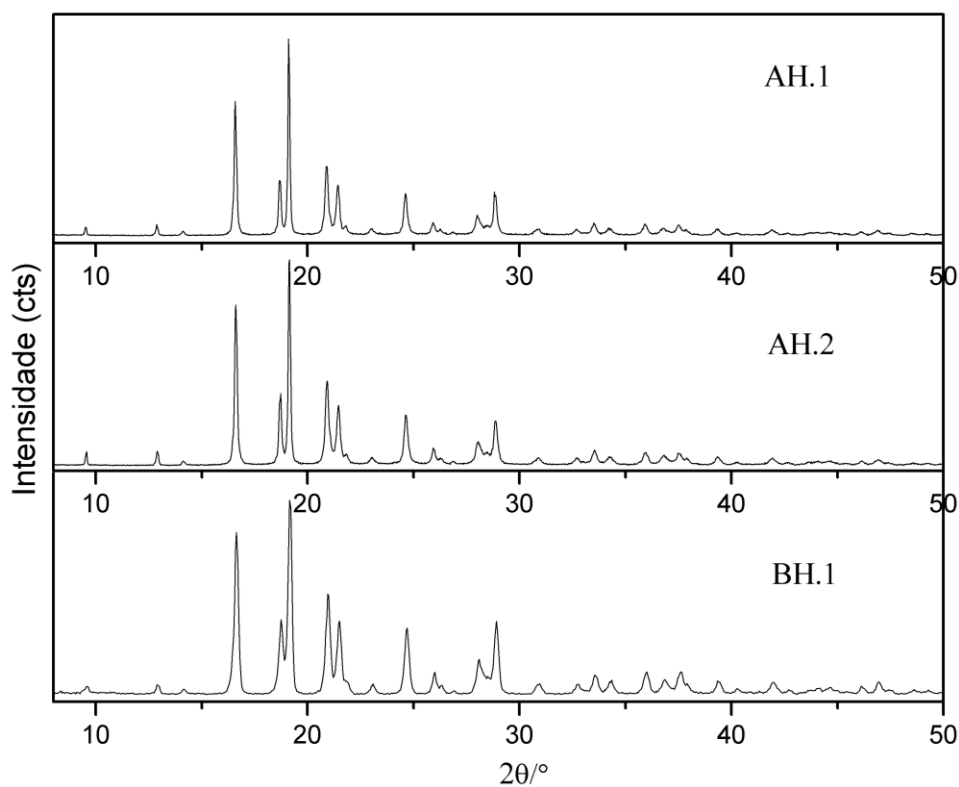


Figura 4.41. Comparação entre os difratogramas experimentais das amostras AH.1 (Lote: 050823), AH.2 (Lote: 10010242A) BH.1 (Lote: 400260414).

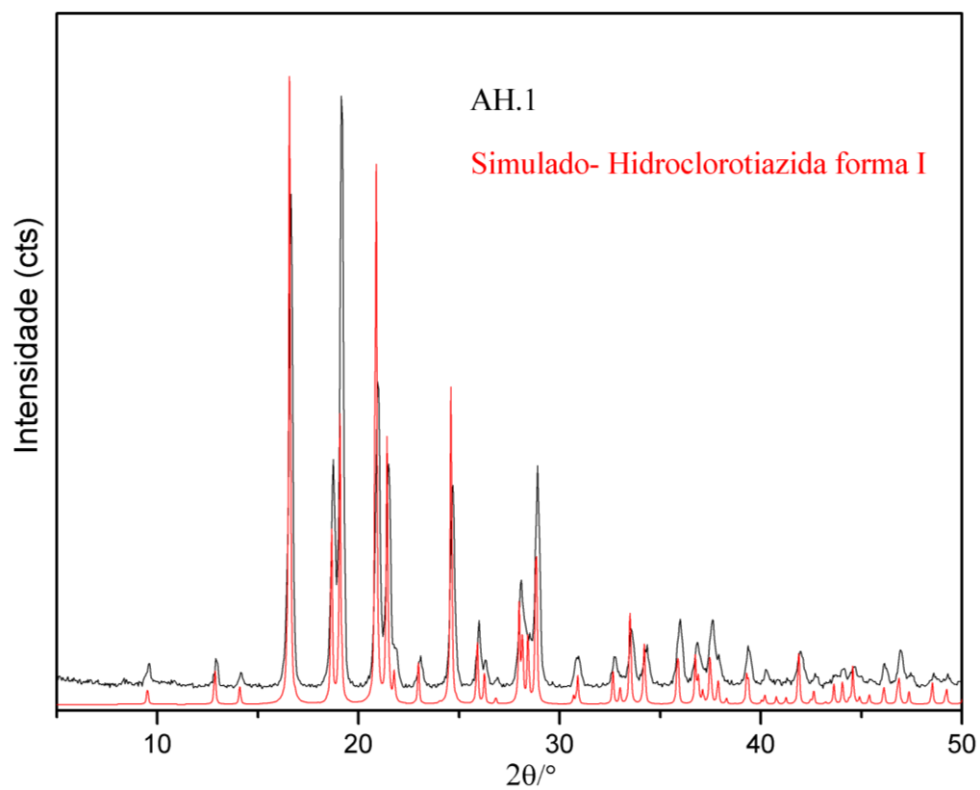


Figura 4.42. Comparação entre o difratograma experimental da amostra AH.1 (Lote: 050823) e o difratograma simulado da forma I.

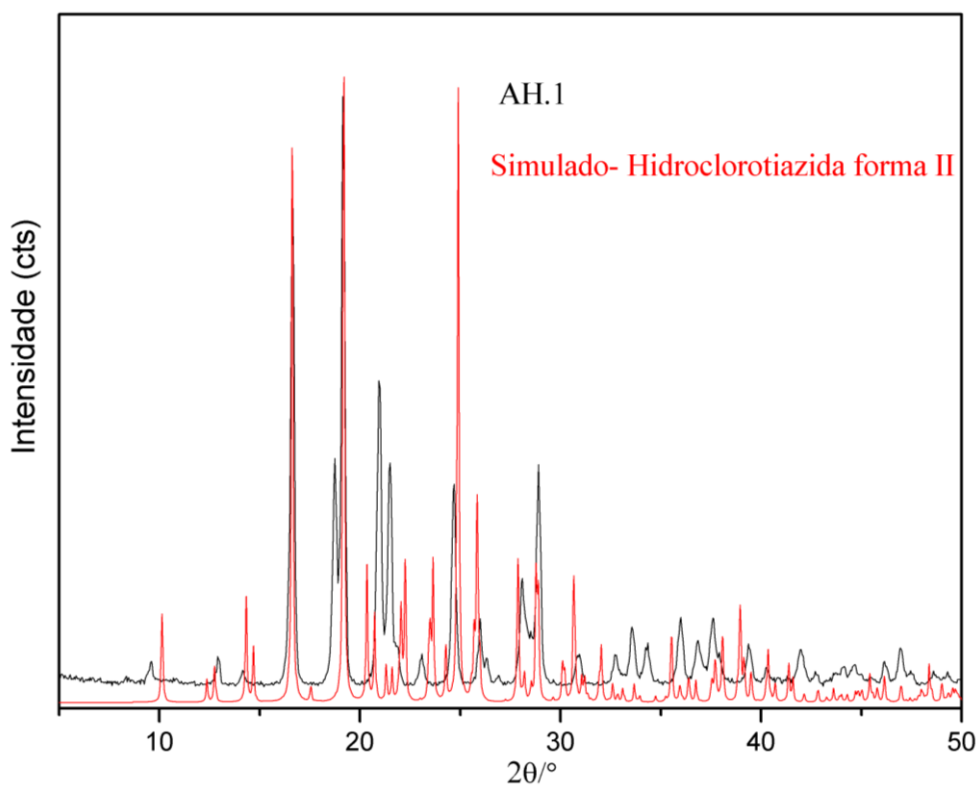


Figura 4.43. Comparação entre o difratograma experimental da amostra AH.1 (Lote: 050823) e o difratograma simulado da forma II.

A análise por Rietveld para o princípio ativo Hidroclorotiazida das farmácias A e B estão mostrados nas Figuras 4.44, 4.45 e 4.46. Verifica-se pelos picos ajustados e pelos dados descritos na Tabela 4.12 que as matérias primas desses fármacos possuem a mesma fase cristalina daquela descrita como monoclinica e grupo espacial $P2_1$. Os parâmetros da cela unitária são $a = 7,419(6) \text{ \AA}$, $b = 8,521(3) \text{ \AA}$, $c = 10,003(2) \text{ \AA}$, $\beta = 111,720^\circ$ (Dupont e Dideberg, 1972).

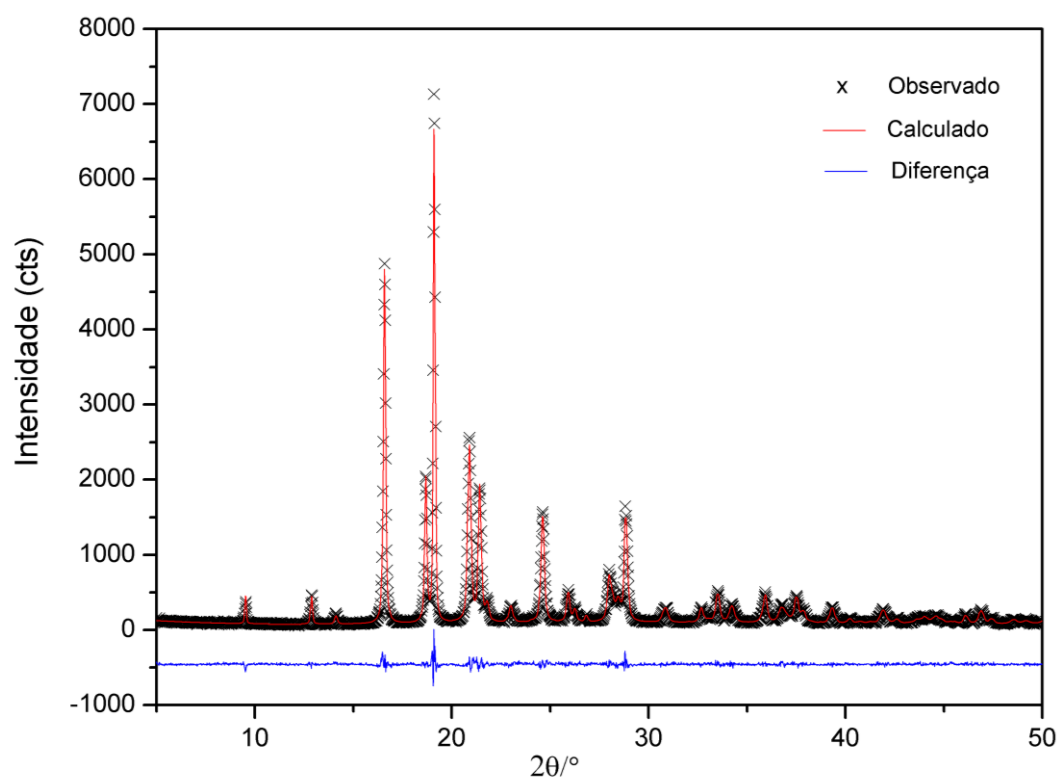


Figura 4.44. Difratograma do fármaco AH.1 (Lote: 050823). Medida realizada no IF-UFF e refinada pelo Método de Rietveld.

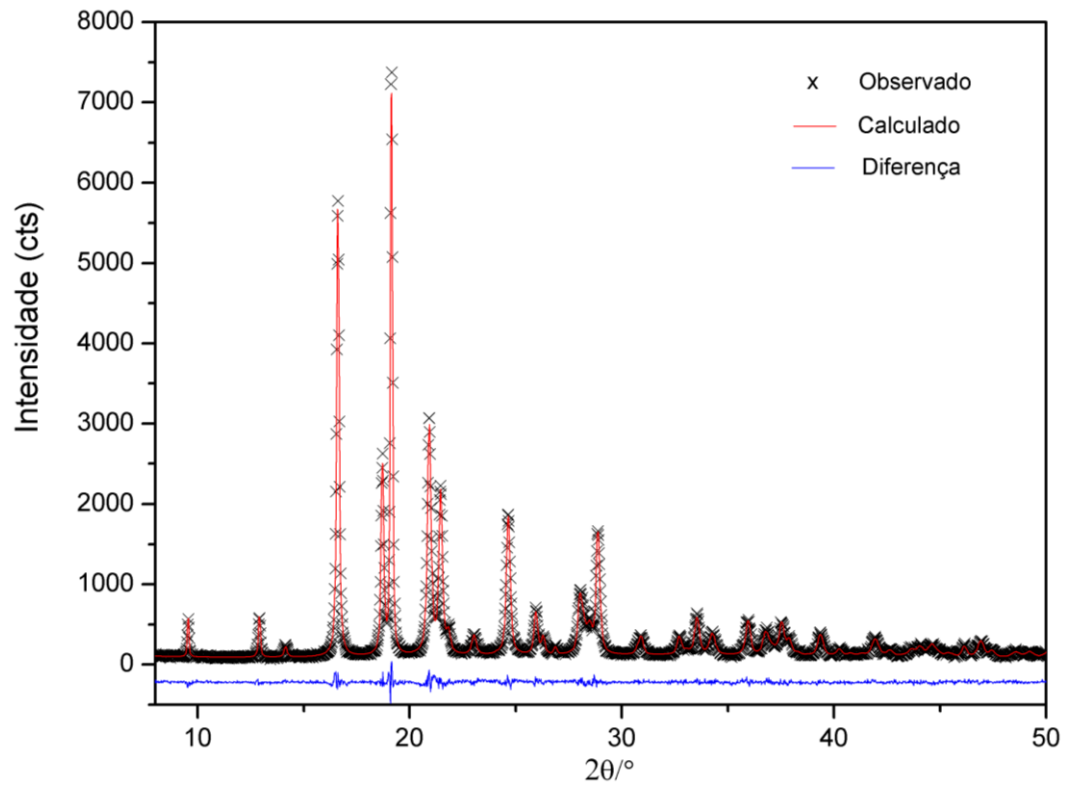


Figura 4.45.. Difratograma da amostra AH.2 (Lote: 10010242A). Medida realizada no IF-UFF e refinada pelo Método de Rietveld.

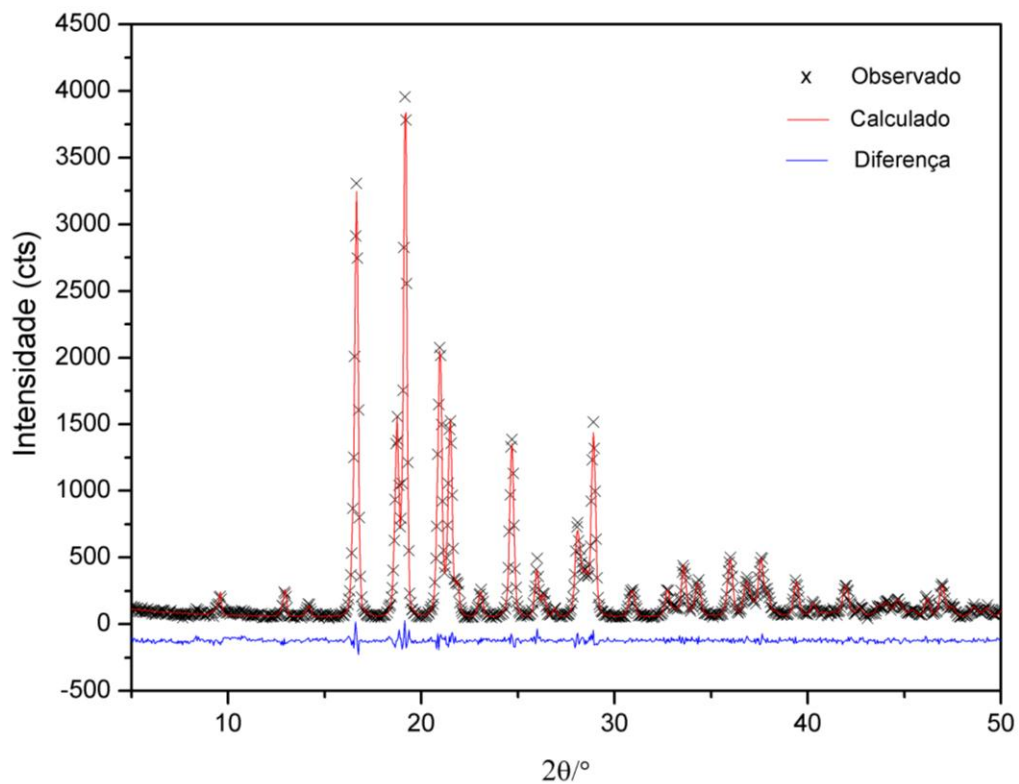


Figura 4.46. Difratograma da amostra BH.1 (Lote: 400260414). Medida realizada no DF-UFG e refinada pelo Método de Rietveld.

Tabela 4.12. Parâmetros estatísticos e de rede para as amostras da Hidroclorotiazida.

	AH.1	AH.2	BH.1
<i>Sistema cristalino</i>	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
<i>Grupo espacial</i>	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁
<i>a/Å</i>	7,4068(3)	7,4048(3)	7,4050(6)
<i>b/Å</i>	8,5078(3)	8,5079(2)	8,5042(6)
<i>c/Å</i>	10,0073(3)	10,0059(3)	10,0062(7)
<i>β/°</i>	111,758(4)	111,732(4)	111,727(7)
<i>R_{wp}</i>	0,0589	0,0519	0,0601
<i>R_p</i>	0,0484	0,0437	0,0503
<i>R_F</i>	0,0177	0,0390	0,0479
<i>χ²</i>	1,395	1,309	1,395

4.4 Excipientes

Os excipientes utilizados pelas farmácias de manipulação também foram analisados. Somente aquele fornecido pela farmácia **A** possui cristalinidade para ser analisado por difração de raios X (Figura 4.47). Os excipientes analisados AE.1 e BE.1, possuem em comum os compostos, estearato de magnésio, aerosil e celulose, diferindo apenas no amido que é utilizado pela farmácia **B** e a lactose usada pela farmácia **A**. Como pode ser observado na Figura 4.48, o amido que é um material parcialmente amorfo o que dificulta a análise por difração de raios X. Devido a essa propriedade, esse material possui picos largos na região entre 10° e 30° que contribuirão para a intensidade da radiação de fundo dificultando a análise nas misturas com os princípios ativos. Já a lactose é um material cristalino e possui diferentes fases cristalinas descritas na literatura, citando como alguns exemplos têm-se; α/β – lactose (Lefebvre, Willart *et al.*, 2005), α – lactose (Platteau, Lefebvre *et al.*, 2004) e α – lactose mono hidratada (Smith, Dann *et al.*, 2005) que se cristalizaram nos sistemas triclinico (P1) e monoclinico (P2₁).

A fase cristalina usada para o ajuste dos picos foi aquela descrita como monoclínica e grupo espacial $P2_1$, cuja cela unitária é $a = 4,7830(5) \text{ \AA}$, $b = 21,540(2) \text{ \AA}$, $c = 7,7599(8) \text{ \AA}$, $\beta = 105,911(2)^\circ$ (Smith, Dann *et al.*, 2005). A estrutura cristalina da alfa-lactose mono hidratada pode ser vista na Figura 4.49. Os dados do refinamento encontram-se descritos na Tabela 4.13.

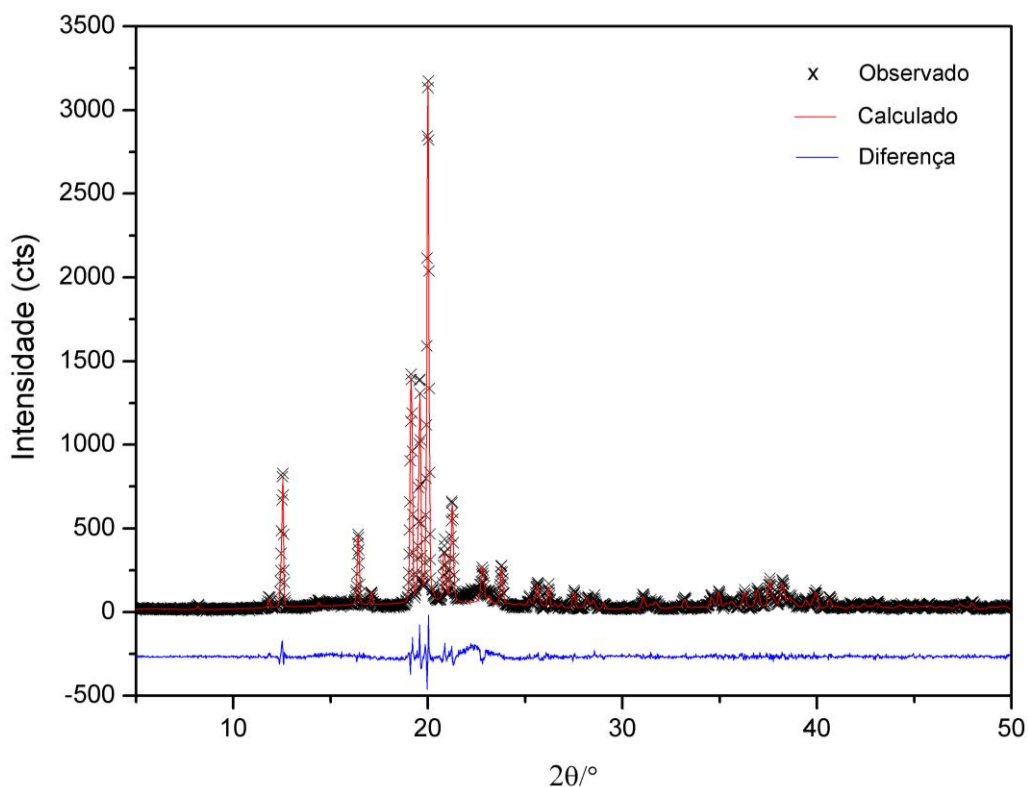


Figura 4.47. Difratograma do excipiente denominado de AE.1. Medida realizada no IF-UFF e refinada pelo Método de Rietveld.

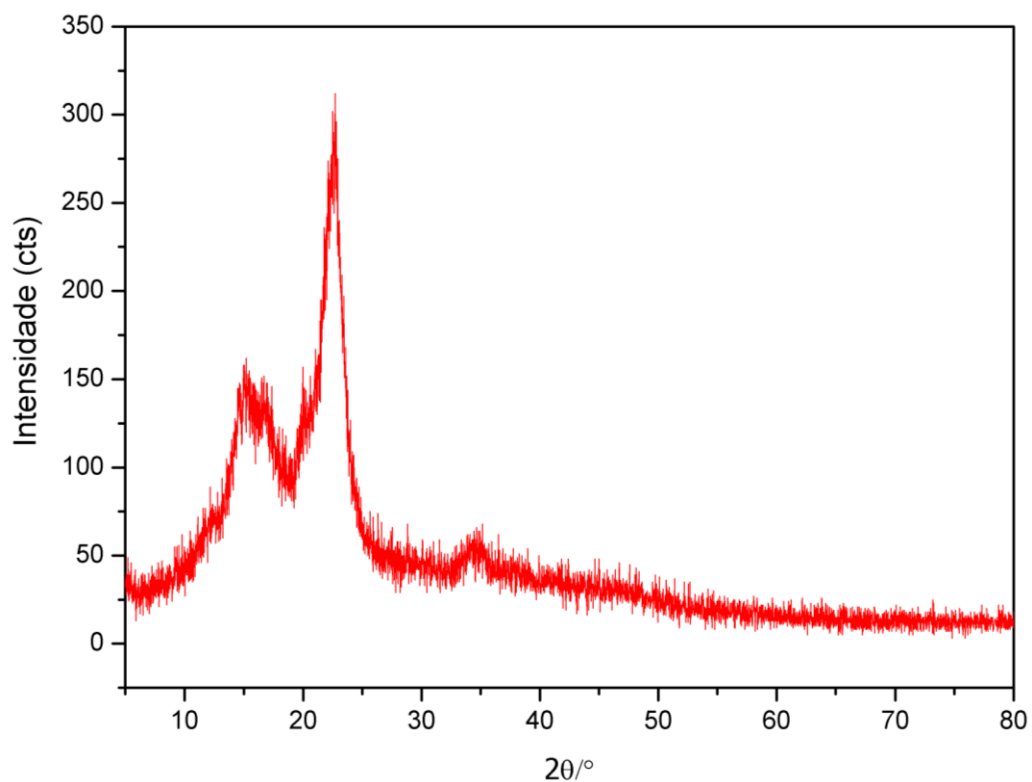


Figura 4.48. Difratoograma do excipiente BE.1. Medida realizada no IF-UFF.

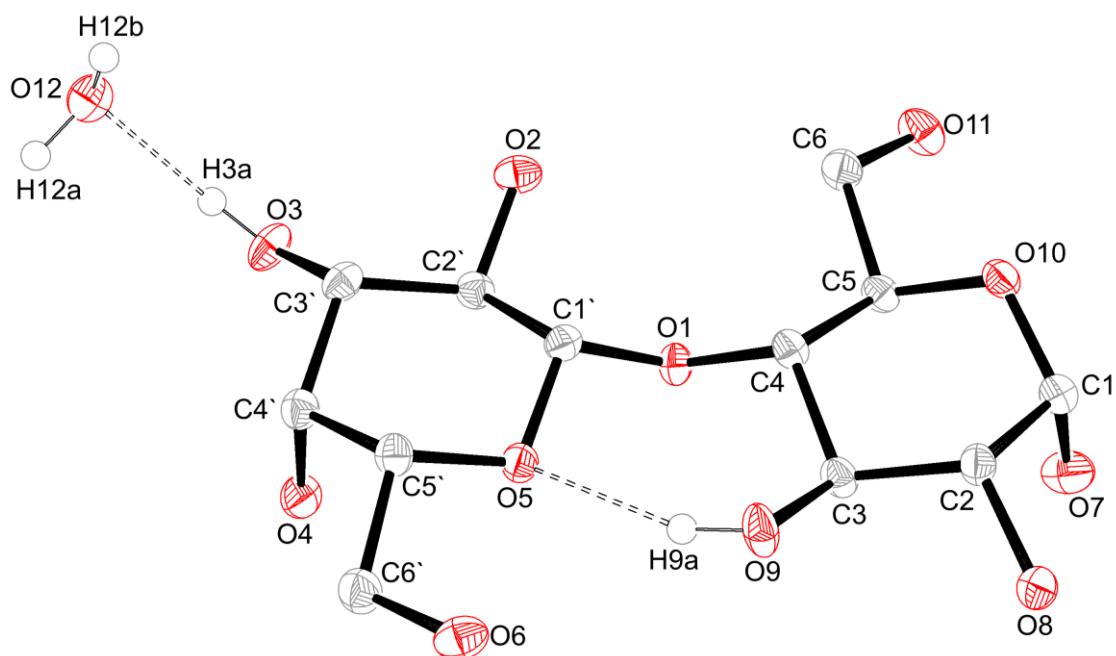


Figura 4.49.. Estrutura cristalina da alfa-lactose mono hidratada, elipsóides com probabilidade de 50% (Smith, Dann *et al.*, 2005).

Tabela 4.13. Parâmetros estatísticos e de rede para as amostras do excipiente AE.1 usado na farmácia A.

		AE.1
<i>Sistema cristalino</i>		Monoclínico
<i>Grupo espacial</i>		P2 ₁
$a/\text{Å}$		4,80941(21)
$b/\text{Å}$		21,5448(18)
$c/\text{Å}$		7,7557(5)
$\beta/^\circ$		105,896(4)
R_{wp}		0,1355
R_p		0,1032
R_F		0,0876
χ^2		2,314

4.5 Associação Losartana/Clortalidona

O difratograma experimental da associação Losartana/Clortalidona disponibilizada pela farmácia A (ALC) na proporção de 2:1 está mostrado na Figura 4.50a. A comparação entre o difratograma experimental e os difratogramas calculados a partir das estruturas cristalinas dos componentes que compõe o medicamento foi realizada e verificou-se que para a Losartana os picos de Bragg concordam com o da fase descrita como monoclínica e grupo espacial P2₁/c (Figura 4.50b). Para a Clortalidona o ajuste ocorreu com a fase conhecida como forma I (Figura 4.50c), e para o excipiente a concordância entre os picos de Bragg ocorre com a lactose mono hidratada (Figura 4.50d).

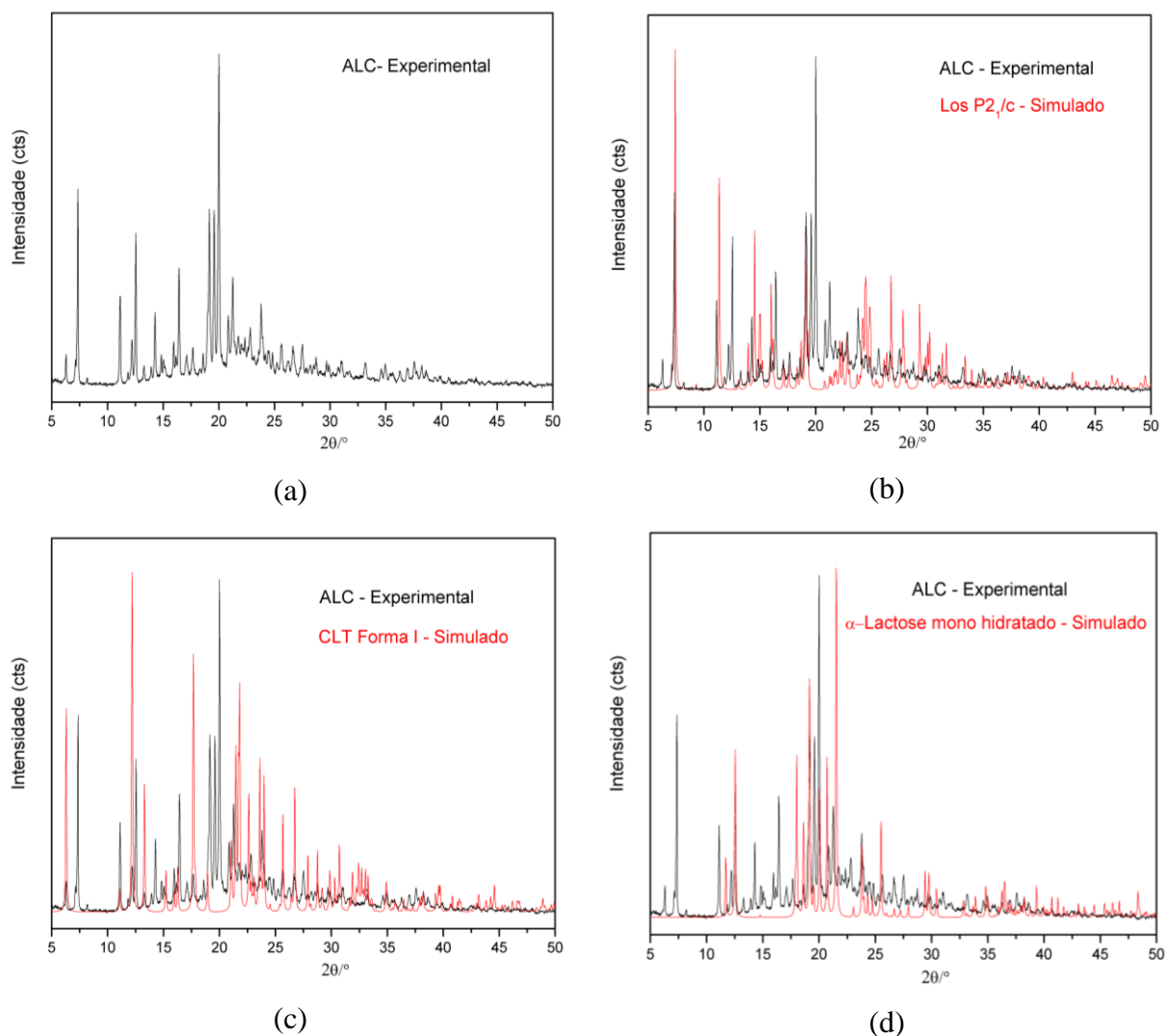


Figura 4.50. (a) Difratoograma experimental da associação ALC (Req/705019), (b) Comparação entre o difratoograma experimental e o simulado da Losartana; (c) Comparação entre o difratoograma experimental e o simulado da Clortalidona; (d) Comparação entre o difratoograma experimental e o simulado da Lactose mono hidratado.

A quantificação das fases foi realizada pelo método de Rietveld, onde foi encontrado que a quantidade de Losartana presente no medicamento é de 50%, para a Clortalidona a quantidade encontrada foi de 25%, e o 25% restante corresponde à fase da Lactose presente no excipiente utilizado para o preparo das capsulas. Os resultados estatísticos obtidos pelo método de Rietveld são $R_p = 0,034$; $R_{wp} = 0,040$ e $\chi^2 = 1,809$. O gráfico de Rietveld está representado na Figura 4.51.

Essa mistura trata-se de uma mistura padrão fornecida pela farmácia de manipulação A onde a quantidade de Clortalidona presente na mistura equivale a 12,5% em massa, sendo assim, podemos utilizar um fator de escala para corrigir a proporção do padrão interno, que no

caso é a Clortalidona. Esse fator de escala é encontrado pela divisão (12,5/25), que corresponde à quantidade conhecida, dividida pela quantidade encontrada no refinamento da Clortalidona, e o valor encontrado foi igual a 0,5. Uma vez determinado o fator de escala para o padrão interno é possível corrigir a proporção de todas as outras fases, que no caso fica para a Losartana ($50\% * 0,5 = 25\%$), para a lactose ($25\% * 0,5 = 12,5\%$) e a contribuição do material amorfo na mistura é de 50%, já que a soma de todas as fases presentes na amostra é de 50%.

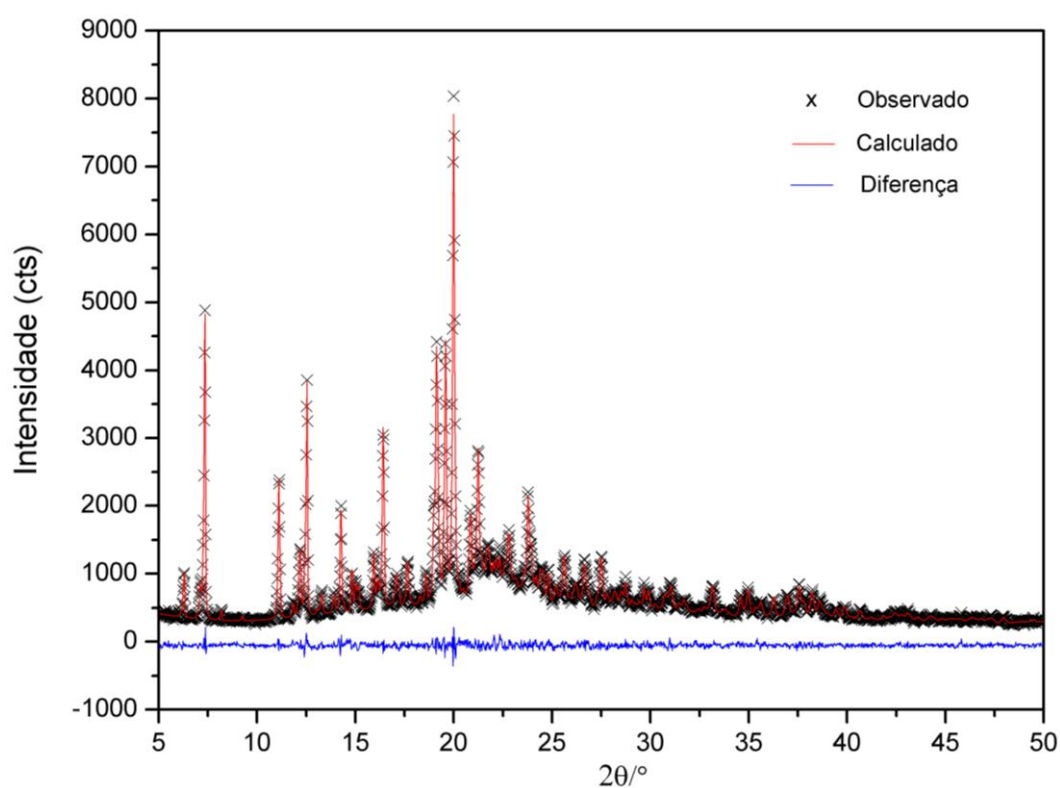


Figura 4.51. Difratograma da associação ALC (Req/705019). Medida realizada no IF-UFF.

4.6 Associação Losartana/Hidroclorotiazida

Para a associação Losartana/Hidroclorotiazida disponibilizada pela farmácia A (ALH) na proporção de 2:1, a comparação entre os perfis dos difratogramas simulados a partir das estruturas cristalinas das matérias primas presentes no medicamento e o difratograma experimental mostram que as fases da Losartana, Clortalidona e Lactose possuem os mesmos

picos de Bragg das fases cristalinas descritas, respectivamente, como monoclinica $P2_1/c$ e monoclinica $P2_1$. O difratograma experimental bem como a comparação com as fases cristalinas simuladas a partir das estruturas cristalinas estão representados na Figura 4.52.

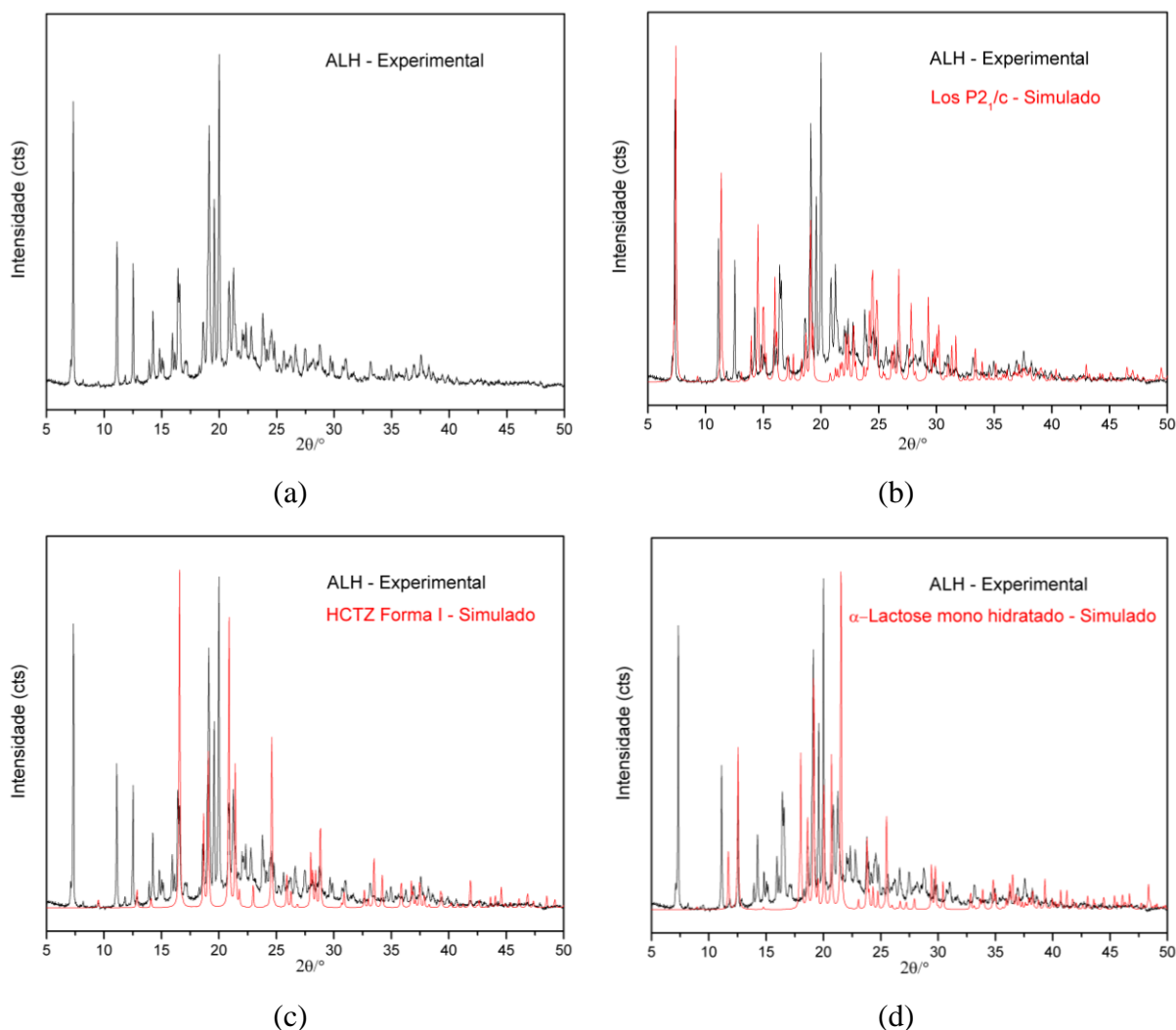


Figura 4.52. (a) Difratograma experimental da associação ALH; (b) Comparação entre o difratograma experimental e o simulado da Losartana; (c) Comparação entre o difratograma experimental e o simulado da Hidroclorotiazida; (d) Comparação entre o difratograma experimental e o simulado da Lactose mono hidratado.

A quantificação das fases através do método de Rietveld mostrou que a quantidade de Losartana presente na amostra é de 50% e para o diurético Hidroclorotiazida e a Lactose a quantidade encontrada foi de 25%, esses dados não levam em consideração a quantidade de amorfo presente na amostra proveniente do excipiente utilizado.

Realizando a mesmo raciocínio utilizado para a associação ALC, a quantidade de amorfo presente é de 50%, e a quantidade corrigida de Losartana é de 25%. Para a Hidroclorotiazida e a Lactose a quantidade encontrada é de 12,5% na amostra. Essa quantidade corresponde com a informada pela farmácia de manipulação. Os parâmetros R_p ; R_{wp} e χ^2 para esse refinamento são, respectivamente iguais a 0,046, 0,066 e 2,720. O gráfico de Rietveld está representado na Figura 4.53.

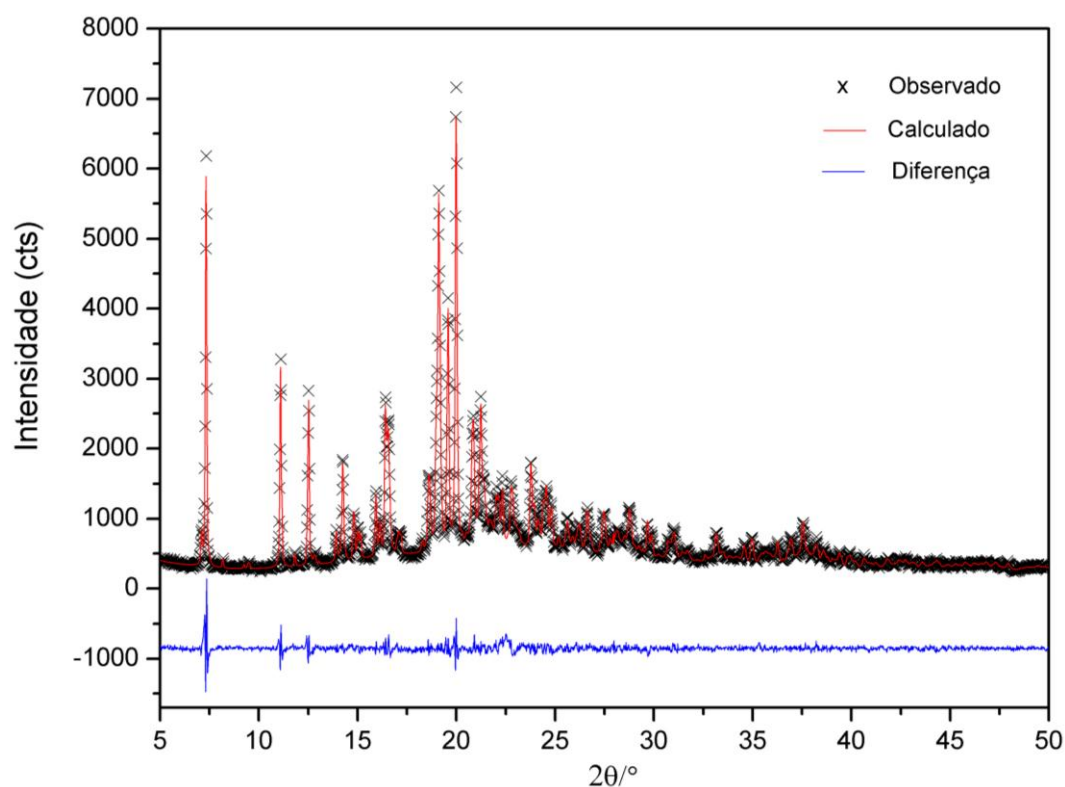


Figura 4.53. Difratograma da associação ALH (Req/705020). Medida realizada no IF-UFF.

CAPÍTULO 5: CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

As análises de CHN mostraram que as composições químicas dos diuréticos das diferentes farmácias e lotes são iguais, já para as amostras de Losartana potássica, aquela fornecida pela farmácia **B**, BL.1, difere quimicamente das matérias primas fornecidas pela farmácia **A**, AL.1 e AL.2, pois essas apresentam três mols de moléculas e meia de água por mol de Losartana potássica em sua composição, tratando-se, portanto de formas pseudopolimórficas. A análise térmica e a espectroscopia vibracional Raman, sugerem uma mesma fase cristalina para os compostos Clortalidona e Hidroclorotiazida e a difração de raios X por policristais confirma que os fármacos Clortalidona (forma I) e Hidroclorotiazida (forma I) cristalizaram-se nos sistemas triclinico (grupo espacial $P\bar{1}$) e monoclinico (grupo espacial $P2_1$), respectivamente.

Para o fármaco Losartana potássica as curvas TG corroboram com os dados sugeridos pela análise de CHN, uma vez que foram observados somente eventos relativos à perda de massa de água para amostras da farmácia **A**. As curvas de DSC sugerem diferentes formas polimórficas para as três amostras analisadas, esses resultados concordam com os dados fornecidos pela espectroscopia vibracional na região do infravermelho e Raman. O refinamento pelo método de Rietveld mostra que os picos de difração do fármaco AL.1, se ajustam a fase descrita como ortorrômbica $Pbca$. Para o fármaco AL.2 a análise de perfil dos difratogramas simulado e experimental mostrou uma grande semelhança entre os picos de Bragg da fase descrita como monoclinica $P2_1/c$. Para amostra BL.1 observou-se pelo método de Rietveld que as fases, monoclinica $P2_1/c$ e ortorrômbica $Pbca$ fazem parte da composição da amostra. Após um ano da primeira medida observou-se que o perfil dos difratogramas das amostras AL.1 e BL.1, manteve-se inalterado, sendo observado somente uma alteração no perfil do difratograma da amostra AL.2. A partir da quantificação de fase pelo método de Rietveld verificou-se que 79% dos cristalitos correspondiam à fase ortorrômbica.

Além da quantificação de fase dos medicamentos a difração de raios X de policristais junto ao método de Rietveld mostrou-se útil na quantificação de fase em associações dos medicamentos.

REFERÊNCIAS

V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.89, p.e24-e79, 2007.

VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.95, p.I-III, 2010.

ANTONCIC, L.; COPAR, A.; SVETE, P.; HUSU-KOVACECIC, B.; HAM, Z.; MAROLT, B. (2004). Preparation of new pharmaceutically suitable salt of Losartan and forms thereof with new purification and isolation methods. Int. Cl. A61K 31/4178, C07D 403/10, A61P 9/12. WO 2004/066997.

BAUER, J.; SPANTON, S.; HENRY, R.; QUICK, J.; DZIKI, W.; PORTER, W.; MORRIS, J. Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism. **Pharmaceutical Research**, v.18, n.6, p.859-866, 2001.

BHATTACHARYA, S.; BRITAIN, H. G.; SURYANARAYANAN, R. **Thermoanalytical and Crystallographic Methods**, Harry G. Brittain, 2009.

BLEICHER, L.; SAZAKI, J. M. Introdução à difração de raios X em cristais Universidade Federal do Ceará, 2000.

CHEMBURKAR, S. R.; BAUER, J.; DEMING, K.; SPIWEK, H.; PATEL, K.; MORRIS, J.; HENRY, R.; SPANTON, S.; DZIKI, W.; PORTER, W.; QUICK, J.; BAUER, P.; DONAUBAUER, J.; NARAYANAN, B. A.; SOLDANI, M.; RILEY, D.; MCFARLAND, K. Dealing with the Impact of Ritonavir Polymorphs on the Late Stages of Bulk Drug Process Development. **Organic Process Research & Development**, v.4, n.5, p.413-417, 2000.

CULLITY, B. D. **Elements of X-Ray Diffraction**, Addison-Wesley Publishing Company, INC, 1978.

DOLITZKY, B. Z.; WIZEL, S. N., G.; RUKHMAN, I.; KAFTANOV, J. (2008). Amorphous and crystalline forms of losartan potassium and process for their preparation. Int. Cl. A61K 31/41, C07D 257/06. US. No 2008/0096945A1.

DUNITZ, J. D.; BERNSTEIN, J. Disappearing Polymorphs. **Accounts of Chemical Research**, v.28, n.4, p.193-200, 1995.

DUPONT, L.; DIDEBERG, O. Structure cristalline de l'hydrochlorothiazide, C7H8ClN3O4S2. **Acta Crystallographica Section B**, v.28, n.8, p.2340-2347, 1972.

FARMACOPÉIA Brasileira, Brasília, Fiocruz, 2010.

FAZZIO, A.; WATARI, K. **Introdução à Teoria de Grupos**: com aplicações em moléculas e sólidos, UFSM, 1998.

FERNANDEZ, D.; VEGA, D.; ELLENA, J. A.; ECHEVERRIA, G. Losartan potassium, a non-peptide agent for the treatment of arterial hypertension. **Acta Crystallographica Section C**, v.58, n.7, p.m418-m420, 2002.

FLORENCE, A.; JOHNSTON, A.; FERNANDES, P.; SHANKLAND, K.; STEVENS, H. N. E.; OSMUNDSEN, S.; MULLEN, A. B. Powder study of hydrochlorothiazide form II. **Acta Crystallographica Section E**, v.61, n.9, p.o2798-o2800, 2005.

FLORENCE, A. J.; JOHNSTON, A.; SHANKLAND, K. Powder study of hydrochlorothiazide-methyl acetate (1/1). **Acta Crystallographica Section E**, v.61, n.9, p.o2974-o2977, 2005.

GIOLITO, I.; IONASHIRO, M. A Nomenclatura em Análise Térmica. **Cerâmica**, v.34, p.163 -164, 1988.

GUINIER, A. X-Ray **Diffraction**: In Crystals, Imperfect Crystals, and Amorphous Bodies., Dover Publications, 1994.

HU, X.-R.; WANG, Y.-W.; GU, J.-M. Losartan potassium 3.5-hydrate, a new crystalline form. **Acta Crystallographica Section E**, v.61, n.9, p.m1686-m1688, 2005.

JOHNSTON, A.; FLORENCE, A. J.; KENNEDY, A. R. Hydrochlorothiazide-1,4-dioxane (1/1). **Acta Crystallographica Section E**, v.61, n.8, p.o2573-o2575, 2005.

JOHNSTON, A.; FLORENCE, A. J.; KENNEDY, A. R. Hydrochlorothiazide-aniline (1/1). **Acta Crystallographica Section E**, v.61, n.8, p.o2520-o2522, 2005.

JOHNSTON, A.; FLORENCE, A. J.; KENNEDY, A. R. Hydrochlorothiazide dimethyl sulfoxide solvate. **Acta Crystallographica Section E**, v.62, n.6, p.o2288-o2290, 2006.

JOHNSTON, A.; FLORENCE, A. J.; KENNEDY, A. R. Hydrochlorothiazide N-methyl-2-pyrrolidone disolvate. **Acta Crystallographica Section E**, v.62, n.11, p.o5169-o5171, 2006.

JOHNSTON, A.; FLORENCE, A. J.; KENNEDY, A. R. Hydrochlorothiazide N,N-dimethylacetamide disolvate. **Acta Crystallographica Section E**, v.62, n.7, p.o2926-o2928, 2006.

JOHNSTON, A.; FLORENCE, A. J.; KENNEDY, A. R. Hydrochlorothiazide N,N-dimethylformamide solvate. **Acta Crystallographica Section E**, v.62, n.5, p.o1730-o1732, 2006.

JUNIOR, G. C. C.; DWIVEDI, A. M.; LEVORSE, D. A.; MCCAULEY, J. A.; RAGHAVAN, K. S. (1997). Polymorphs of losartan and the process for the preparation of form II of losartan. Int. Cl. C07D 257/04. US. No 5,608,075.

KUMAR, A.; SAXENA, A.; SINGH, D.; DHURANDHARE, V.; PANDYA, D., NAVINCHANDRA. (2006). NOVEL POLYMORPH OF 3-HYDROXY-3-(3`-SULFAMYL-4`-CHLOROPHENYL)PHTHALIMIDINE. Int. Cl. C07D 209/34; A61K 31/404. WO 2006/109318 A1.

KUMAR, P. M.; MANIKANDAN, R.; SINGH, R. B.; NAGAPRASAD, V.; MALIK, R. (2004). Polymorphs of losartan. Int. Cl. C07D 403/10, A61K 31/4178, A61P 9/12. WO No 2004/076442A1.

KUMAR, Y.; SHARMA, T. K.; BOSE, P. (2006). Amorphous form of losartan potassium. Int. Cl. C07D 403/02, A61K 31/4178. US. No 2006/0241305A1.

LADD, M. F. C.; PALMER, R. A. **Structure Determination by X-ray Crystallography**, Plenum Press- New York and London, 1994.

LARSON, A. C.; DREELE, R. B. V. GSAS-General Structure Analysis System, Los Alamos National Laboratory, USA, 1994.

LEFEBVRE, J.; WILLART, J.-F.; CARON, V.; LEFORT, R.; AFFOUARD, F.; DANEDE, F. Structure determination of the 1/1 [alpha]/[beta] mixed lactose by X-ray powder diffraction. **Acta Crystallographica Section B**, v.61, n.4, p.455-463, 2005.

LLINÀS, A.; GOODMAN, J. M. Polymorph control: past, present and future. **Drug Discovery Today**, v.13, n.5-6, p.198-210, 2008.

LOHANI, S.; GRANT, D. J. W. Thermodynamics of Polymorphs. Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. R. Hilfiker: 21-42, 2006.

LOLIO, C. A. D. Epidemiologia da hipertensão arterial. **Revista de Saúde Pública**, v.24, p.425-432, 1990.

MACÊDO, R. O.; DO NASCIMENTO, T. G.; VERAS, J. W. E. Compararison of Generic Hydrochlorothiazide formulations by means of TG and DSC coupled a photovisual system. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.64, p.757-763, 2001.

MARTINS, F. T.; BOCELLI, M. R. D.; BONFILIO, R.; DE ARAÚJO, M. B.; LIMA, P. C. V. D.; NEVES, P. P.; VELOSO, M. P.; ELLENA, J.; DORIGUETTO, A. N. C. Conformational Polymorphism in Racemic Crystals of the Diuretic Drug Chlortalidone. **Crystal Growth & Design**, v.9, n.7, p.3235-3244, 2009.

MCCUSKER, L. B.; VON DREELE, R. B.; COX, D. E.; LOUER, D.; SCARDI, P. Rietveld refinement guidelines. **Journal of Applied Crystallography**, v.32, n.1, p.36-50, 1999.

MCINTYRE, M.; CAFFE, S. E.; MICHALAK, R. A.; REID, J. L. Losartan, an orally active angiotensin (AT1) receptor antagonist: a review of its efficacy and safety in essential hypertension. **Pharmacology & Therapeutics**, v.74, n.2, p.181-194, 1997.

NICHOLS, G.; FRAMPTON, C. S. Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.87, n.6, p.684-693, 1998.

NIGRO, D.; FORTES, Z. B. Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. **Rev Bras Hipertens**, v.12, n.2, p.103-107, 2005.

OLIVEIRA, M. A. D.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. D. L.; MUSSEL, W. D. N.; VIANNA-SOARES, C. D.; PIANETTI, G. A. Análise térmica aplicada à caracterização da sinvastatina em formulações farmacêuticas. **Química Nova**, v.33, p.1653-1657, 2010.

PIMENTA, E. Hidroclorotiazida x clortalidona: os diuréticos tiazídicos são todos iguais? **Rev Bras Hipertens**, v.15, n.3, p.166-167, 2008.

PLATTEAU, C.; LEFEBVRE, J.; AFFOUARD, F.; DEROLLEZ, P. Ab initio structure determination of the hygroscopic anhydrous form of [alpha]-lactose by powder X-ray diffraction. **Acta Crystallographica Section B**, v.60, n.4, p.453-460, 2004.

RAGHAVAN, K.; DWIVEDI, A.; CAMPBELL JR, G. C.; JOHNSTON, E.; LEVORSE, D.; MCCAULEY, J.; HUSSAIN, M. A Spectroscopic Investigation of Losartan Polymorphs. **Pharmaceutical Research**, v.10, n.6, p.900-904, 1993.

RAW, A. S.; FURNESS, M. S.; GILL, D. S.; ADAMS, R. C.; HOLCOMBE JR, F. O.; YU, L. X. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.56, n.3, p.397-414, 2004.

REDDY, M. S.; ESWARALAH, S.; KOPPERA, R. R.; REDDY, V. R. (2004). Crystalline form of losartan potassium. Int. Cl. A61K 31/4178. US. No 2004/0097568A1.

RIBEIRO, J. M.; FLORÊNCIO, L. P. Bloqueio farmacológico do sistema renina angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT1. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.7, n.3, p.293-302, 2000.

RIETVELD, H. A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. **Journal of Applied Crystallography**, v.2, n.2, p.65-71, 1969.

RODRÍGUEZ-SPONG, B.; PRICE, C. P.; JAYASANKAR, A.; MATZGER, A. J.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. R. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: A supramolecular perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.56, n.3, p.241-274, 2004.

SALA, O. **Fundamentos da Espectroscopia Raman e no Infravermelho**, UNESP, 2008.

SANTOS, C. O. P. Aplicações do Método de Rietveld. Instituto de Química, UNESP. Araraquara, 2009.

SMITH, J. H.; DANN, S. E.; ELSEGOOD, M. R. J.; DALE, S. H.; BLATCHFORD, C. G. [alpha]-Lactose monohydrate: a redetermination at 150 K. **Acta Crystallographica Section E**, v.61, n.8, p.o2499-o2501, 2005.

SOUZA, M. C. D. (2011). Síntese e caracterização estrutural de complexos envolvendo os fármacos Maletao de Enalapril, Hidroclorotiazida e Clortalidona. Departamento de Química. Juiz de Fora Universidade Federal de Juiz de Fora. **Dissertação de mestrado**.

STRACHAN, C. J.; RADES, T.; LEE, C. J. Determination of the optical second harmonic response of pharmaceutical solid-solid mixtures. **Optics and Lasers in Engineering**, v.43, n.2, p.209-220, 2005.

TAMARGO, J.; CABALLERO, R.; GÓMEZ, R.; NÚÑEZ, L.; VAQUERO, M.; DELPÓN, E. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales? **Revista Española de Cardiología Suplementos**, v.6, n.3, p.10C-24C, 2006.

TESSLER, L.; GOLDBERG, I. Losartan, an antihypertensive drug. **Acta Crystallographica Section E**, v.60, n.10, p.o1830-o1832, 2004.

THOMPSON, P.; COX, D. E.; HASTINGS, J. B. Rietveld refinement of Debye-Scherrer synchrotron X-ray data from Al₂O₃. **Journal of Applied Crystallography**, v.20, n.2, p.79-83, 1987.

VENTIMIGLIA, G.; BALSAMO, C.; ALLEGRINI, P.; MILANESE, S. D. (2006). Losartan potassium crystalline form alpha. Int. Cl. A61K 31/4184, C07D 403/02. US. No 2006/0229350A1.

WILL, G. **Powder diffraction: The Rietveld Method and the Two –Stage Method to Determine and Refine Crystal Structures from Powder Diffraction Data**, Springer, Germany, 2006.

WU, L.-S.; GERARD, C.; HUSSAIN, M. A. Thermal Analysis and Solution Calorimetry Studies on Losartan Polymorphs. **Pharmaceutical Research**, v.10, n.12, p.1793-1795, 1993.

YU, L. X.; FURNESS, M. S.; RAW, A.; OUTLAW, K. P. W.; NASHED, N. E.; RAMOS, E.; MILLER, S. P. F.; ADAMS, R. C.; FANG, F.; PATEL, R. M.; HOLCOMBE, F. O.; CHIU, Y.-Y.; HUSSAIN, A. S. Scientific Considerations of Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated New Drug Applications. **Pharmaceutical Research**, v.20, n.4, p.531-536, 2003.

Anexo

COMUNICAÇÃO CIENTÍFICA APRESENTADA EM CONGRESSO
PROVENIENTE DO TRABALHO DE MESTRADO

PÔSTER

Weberton R. do Carmo, Renata Diniz; “ Análise do fármaco Losartan por difração de Raios X de policristais”. 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – Florianópolis, 2011.

PUBLICAÇÃO DE CAPÍTULO NO LIVRO “VIBRATIONAL SPECTROSCOPY”

Title: Structure characterization of materials by association of the Raman Spectra and X-Ray diffraction data.

Authors: Luciano H. Chagas, Márcia C. de Souza, Weberton R. do Carmo, Heitor A. De Abreu and Renata Diniz.