

**Márcia de Windson Costa Caetano**

**Polimorfismo da Clorpropamida investigado através de  
Espectroscopia Vibracional**

Fortaleza -CE

Março / 2006

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Márcia de Windson Costa Caetano**

**Polimorfismo da Clorpropamida investigado através de  
Espectroscopia Vibracional**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Física.

Orientador:

Prof. Dr. Alejandro Pedro Ayala

MESTRADO EM FÍSICA  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA  
CENTRO DE CIÊNCIAS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Fortaleza -CE

Março / 2006

Caetano, Márcia de Windson Costa

Polimorfismo da Clorpropamida investigado através de Espectroscopia  
Vibracional/

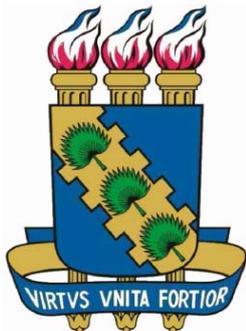
Márcia de Windson Costa Caetano. Fortaleza, 2006

142f.

Tese (Mestrado em Física) – Curso de Pós – Graduação em Física,

Universidade Federal do Ceará, 2006

1. Polimorfismo
2. Espectroscopia Vibracional
3. Termoanalítica- DSC
4. Raios-X



Universidade Federal do Ceará  
Centro de Ciências  
Curso de Pós-graduação em Física

# **Polimorfismo da Clorpropamida investigado através de Espectroscopia Vibracional**

## **Márcia de Windson Costa Caetano**

Dissertação de Mestrado sob o título Polimorfismo da Clorpropamida investigado através de Espectroscopia Vibracional, defendida por Márcia de Windson Costa Caetano e aprovada em 14 de Março de 2006, em Fortaleza, Ceará, pela banca examinadora constituída pelos doutores:

---

Prof. Dr. Alejandro Pedro Ayala – UFC

Orientador

---

Prof. Dr. Ilde Guedes

Departamento de Física – Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dr. Carlos William de Araújo Paschoal-UFMA

Departamento de Física – Universidade Federal do Maranhão



## Dedicatória

*A Deus, pois esteve no meu lado em todo momento difícil na minha vida;*

*À minha família pela abdicação, em parte, da nossa convivência por entender que esse trabalho significava muito para mim;*

*Ao meu orientador, pois sem seus conhecimentos não seria possível à realização deste trabalho.*

# Agradecimentos

Dedico meus sinceros agradecimentos a todas estas pessoas que de uma forma direta ou indireta, contribuíram para realização deste trabalho e que Deus abençoe a todos com sua misericórdia bênçãos:

- À Deus, fonte inesgotável de bênçãos pela vida que tenho;
- Ao Prof. Dr. Alejandro Pedro Ayala por sua constante disposição, empenho e paciência na orientação deste trabalho e , por sua amizade, por dividir sua experiência na aplicação do programa de execução do método de Raman e infravermelho e pelo constante interesse nos resultados obtidos neste trabalho. Ao meu orientador pelo incentivo e pela disposição no esclarecimento de tirar minhas dúvidas que surgiram durante a execução do projeto de pesquisa.
- Aos amigos e amigas de orientação: Arian, Clenilton, Euzenil, Edmar, Sara Honorato, Roberval pelos votos de confiança e afeto;
- A Dra. Silvia Cuffini, pela cuidadosa execução da coleta dos dados de todas as amostras analisadas neste trabalho e paciência de tirar as minhas duvidas quando estive no Brasil e por oferecer o material necessário para análise das amostras de clorpropamida e pelo constante apoio e interesse.
- Ao meu namorado Timothy pelo seu amor, carinho, oração e paciência ao ler esta dissertação;
- Ao Professor Anthony Donegan pela paciência em ajudar nas simulações;

- A todos, os colegas da pós-graduação sem exceção.
- Ao Eder, pela amizade, paciência e colaboração durante a execução da etapa experimental e cálculos computacionais, também pelas sugestões na elaboração do desenvolvimento teórico.
- Às secretarias do curso de pós-graduação, Rejane e Ana Cleide;
- Ao Prof. Dr. Joel Bernstein pelas dicas dos artigos sobre polimorfismo.
- Ao Prof. H. W. Siesler pelas medidas realizadas no seu laboratório.
- A coordenação do curso de pós-graduação;
- Aos funcionários da oficina eletrônica;
- Aos funcionários do curso de graduação;
- Aos funcionários da biblioteca setorial de Física;
- Ao CNPq pelo financiamento que contribuiu na execução deste trabalho.

“Sem a convicção de uma harmonia íntima do universo, não poderia haver Ciência. Essa convicção é, e continuará a ser, a base de toda a criação científica. Em toda a extensão de nossos esforços, nas lutas dramáticas entre as velhas e as novas concepções, entrevemos a ânsia eterna de compreensão, a intuição inabalável da harmonia universal, que se robustece na própria multiplicidade dos obstáculos que se oferecem ao nosso entendimento”.

(Albert Einstein)

## Resumo

A clorpropamida ( $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ , (1-[4-chlorobenzenesulphonyl]-3-propyl urea)) é uma droga usada para tratar o diabetes tipo II (não dependente da insulina), em particular em pessoas cujo diabetes não pode ser controlada só pelo regime alimentício. O polimorfismo desta droga se encontra amplamente documentado exibindo, pelo menos, cinco diferentes formas cristalinas. Neste trabalho apresentamos um estudo de quatro destes polimorfos através das espectroscopias Raman, infravermelho e infravermelho próximo. O objetivo desta investigação vibracional é estabelecer correlações entre os modos vibracionais e as possíveis estruturas cristalinas, além de avaliar estes métodos como ferramentas para a identificação e controle de qualidade das matérias primas e produtos formulados. No intuito de prover uma caracterização detalhada também empregamos análises térmicas e difração de raios- X para a identificação prévia das formas cristalinas. Finalmente, a classificação das bandas observadas nos espectros vibracionais em termos dos modos normais de vibração da molécula foi realizada com a ajuda de cálculos computacionais baseados na teoria do funcional de densidade. Estes resultados também nos permitiram investigar a estabilidade conformacional da clorpropamida e estabelecer correlações com o polimorfismo da mesma.

Palavras chaves: Ingredientes ativos farmacêuticos, clorpropamida, polimorfismo, espectroscopia vibracional, cálculos *ab-initio*.

## Abstract

Chlorpropamide ( $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ , (1-[4-chlorobenzenesulphonyl]-3-propyl urea)) is a drug used to treat type II diabetes (non-dependent of insulin), especially when the diabetes can not be controlled by alimentary regimes. The polymorphism of this drug is widely documented exhibiting at least five crystalline forms. In this work, we present a vibrational study of four of these polymorphs by using Raman, infrared and near-infrared spectroscopies. The objective of this vibrational investigation is to correlate the vibrational modes with the possible crystalline structures, as well as, to evaluate these methods as a tool for identification and quality control of raw materials and formulated products. In order to provide a detailed characterization we also applied thermal analyses and x-ray powder diffraction techniques to identify the crystalline forms. Finally, the assignment of the bands observed in the vibrational spectra in terms of the normal vibrational modes was performed with the help the quantum mechanical calculations based on the density functional theory. These results allow us to investigate the conformational stability of chlorpropamide establishing correlations with the polymorphism of this drug.

Keywords: active pharmaceutical ingredients, chlorpropamide, polymorphism, vibrational spectroscopy, quantum mechanical calculations.

## Lista de Figuras

Figura 1 – Polimorfos do carbono. ....	34
Figura 2 – Estrutura da molécula da clorpropamida.....	40
Figura 3 - Comparação do espectro Raman do polimorfo A e B acima da região de 1800- 400 $\text{cm}^{-1}$ [52].....	45
Figura 4 - Comparação do espectro Raman dos polimorfos A e B acima da região de 3200- 2800 $\text{cm}^{-1}$ [52]. ....	45
Figura 5 - Difração de raios- X dos polimorfos da clorpropamida (a)forma A;(b) forma C [62] .....	46
Figura 6 - DSC do polimorfo A nas diferentes temperaturas 0.5°C a 5.0°C [62]. ....	47
Figura 7 - Fotomicrografia dos polimorfos (A), (B) e (C) da clorpropamida [51]. ....	47
Figura 8 - Tipos de vibrações numa molécula triatômica. ....	52
Figura 9 - Princípio de absorção de energia na região do infravermelho: a) fótons de energia $h\nu_1$ , $h\nu_s$ e $h\nu_2$ incidem sobre a molécula e somente aquela com energia $h\nu_s$ é absorvido; b) diagrama das energias de transições; c) espectro de absorção no infravermelho.....	53
Figura 10 - Diagrama típico de um espectrômetro FTIR. ....	55
Figura 11 - Princípio do Espalhamento Raman: a) um fóton de energia $h\nu_0$ colide com a molécula, no impacto inelástico são espalhados quanta de energia menor ou maior e de mesma energia. b) diagrama de níveis de energia c) Espectro Raman (Stokes e Anti-Stokes). ....	58
Figura 12 - Distribuição de Boltzmann $N_s = N_0 \cdot e^{-hc/kt}$ .....	59
Figura 13 - Momento dipolo molecular induzido por um campo elétrico .....	59
Figura 14 - Modulação da luz espalhada por um modo vibracional molecular. ....	61
Figura 15 - Padrões de difração de raios- X de pó dos quatro polimorfos de clorpropamida. ....	64
Figura 16 - Termogramas de DSC dos quatro polimorfos da clorpropamida obtidos a uma taxa de 5°C/min. Eventos endotérmicos são negativos. ....	66
Figura 17 – Espectrômetro FT-IR Bruker IFS28.....	67
Figura 18 – Espectrômetro de Bruker Equinox 55 FTIR com o módulo de FT-Raman FRA 106. ....	68
Figura 19 – Espectrômetro FT-NIR , Bruker VECTOR 22/N. ....	68
Figura 20 – Estrutura cristalina da forma III da clorpropamida. Projeções os planos $bc$ e $ac$ . ....	74
Figura 21 – Notação das espécies químicas na molécula da clorpropamida. ....	76
Figura 22 – Superposição das moléculas de clorpropamida obtidas experimentalmente (cinza) e através da otimização da geometria (colorida) alinhando os grupos (a) fenil e (b) metil. ....	78
Figura 23 – Otimização da geometria da clorpropamida em função do ângulo de torsão S1-N1-N2-C7. ....	79
Figura 24 – Configuração de mínima energia correspondente à Figura 23.....	79
Figura 25 – Comparação dos espectros (a) Raman e (b) IR experimental e simulado da forma III da clorpropamida para frequências entre 2800 e 3600 $\text{cm}^{-1}$ .....	83
Figura 26 – Comparação dos espectros (a) FT-Raman e (b) FT-IR experimental e simulado da forma III da clorpropamida na região abaixo de 1800 $\text{cm}^{-1}$ . ....	84

Figura 27 – Modos normais de vibração do anel benzeno segundo a notação de Wilson. ....	88
Figura 28 – Estiramentos em fase e fora de fase das ligações NH. ....	89
Figura 29 – Estiramentos simétrico e anti-simétrico do CH no CH <sub>2</sub> e CH <sub>3</sub> . ....	89
Figura 30 – Modos vibracionais de deformação do grupo CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> . ....	90
Figura 31 – Comparação entre os espectros Raman e infravermelho experimentais das moléculas de clorpropamida e do p-diclorobenzeno. ....	91
Figura 32 - Espectros infravermelhos correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 400 a 875 cm <sup>-1</sup> obtidos na temperatura ambiente. ....	97
Figura 33 - Espectros Infravermelhos correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 850 a 1200 cm <sup>-1</sup> obtidos em temperatura ambiente. ....	99
Figura 34 - Espectros Infravermelhos correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 1225 a 2000 cm <sup>-1</sup> obtidos em temperatura ambiente. ....	100
Figura 35 - Espectros Infravermelhos correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 2800 a 3500 cm <sup>-1</sup> obtidos em temperatura ambiente. ....	101
Figura 36 - Espectros no infravermelho próximo (NIR) das formas I-IV da clorpropamida na região de 4000 a 5400 cm <sup>-1</sup> obtidos em temperatura ambiente. ....	107
Figura 37 - Espectro Infravermelho próximo (NIR) correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 5500 a 10000 cm <sup>-1</sup> obtidos em temperatura ambiente. ....	112
Figura 38 - Comparação dos espectros infravermelho e infravermelho próximo dos polimorfos II e III da clorpropamida. ....	115
Figura 39 - Espectros Raman correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 50 a 400 cm <sup>-1</sup> obtidos em temperatura ambiente. ....	117
Figura 40 - Espectros Raman correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 400 a 1200 cm <sup>-1</sup> obtidos à temperatura ambiente. ....	118
Figura 41 - Espectros Raman correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 1200 a 1700 cm <sup>-1</sup> obtidos em temperatura ambiente. ....	120
Figura 42 - Espectros Raman correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 2700 a 3400 cm <sup>-1</sup> obtidos em temperatura ambiente. ....	121
Figura 43 - Espectro Raman dispersivo correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 20 a 400 cm <sup>-1</sup> obtidos à temperatura ambiente. ....	122
Figura 44 – Otimização da geometria da clorpropamida em função do ângulo de torção C6-C1-S-N1. ....	130
Figura 45 – Otimização da geometria da clorpropamida em função do ângulo de torção N1-C7-N2-C8. ....	131
Figura 46 – Otimização da geometria da clorpropamida em função do ângulo de torção C7-N2-C8-C9. ....	131

## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Nomenclatura e propriedades dos polimorfos da clorpropamida de acordo com Al-Saieq et al(1),Burger <i>et al</i> (2) e Simmons <i>et al</i> (3) [51; 54; 55].....	42
Tabela 2 - Divisão das bandas no espectro Raman dos polimorfos A e B entre as regiões de 800 e 1400cm <sup>-1</sup> [63].....	46
Tabela 3 – Energia de otimização da molécula de clorpropamida usando várias bases. ....	74
Tabela 4 – Parâmetros geométricos, comprimento da ligação (em Å) e ângulos (em graus) experimental e calculado para a clorpropamida simulados a partir do método B3LYP com a base 6-31++g(d).....	76
Tabela 5 - Frequências calculadas dos modos vibracionais da forma III da clorpropamida. PED para os modos vibracionais.....	85
Tabela 6 - Frequências características dos modos normais de vibração do para-benzeno no de substituições com elementos leves e pesados[102-104].....	92
Tabela 7 - Posições dos modos ativos no Infravermelho em (cm <sup>-1</sup> ) observados na clorpropamida nas formas I-IV à temperatura ambiente. ....	102
Tabela 8 - Posições dos modos ativos ao Infravermelho Próximo em (cm <sup>-1</sup> ) observados na clorpropamida nas formas I-IV à temperatura ambiente.....	109
Tabela 9 - Posições dos modos ativos ao Raman em (cm <sup>-1</sup> ) observados nas formas I-IV da clorpropamida à temperatura ambiente. ....	124

# Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>POLIMORFISMO EM FÁRMACOS</b> .....	<b>19</b>
2.1	A IMPORTÂNCIA DO FÁRMACO.....	20
2.2	EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA.....	21
2.3	EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA NOS MEDICAMENTOS.....	21
2.4	MEDICAMENTOS.....	23
2.4.1	<i>Medicamento de Referência</i> .....	23
2.4.2	<i>Medicamento Genérico</i> .....	24
2.4.3	<i>Medicamentos Similares</i> .....	25
2.4.4	<i>Fármacos</i> .....	26
2.4.5	<i>Fundamentos da Dissolução</i> .....	28
2.5	POLIMORFISMO.....	31
2.5.1	<i>Definições</i> .....	32
2.5.2	<i>Polimorfismo em Formulações Farmacêuticas</i> .....	34
<b>3</b>	<b>A CLORPROPAMIDA</b> .....	<b>40</b>
3.1	POLIMORFISMO NA CLORPROPAMIDA.....	41
<b>4</b>	<b>ASPECTOS TEÓRICOS E MÉTODOS EXPERIMENTAIS</b> .....	<b>48</b>
4.1	CALORIMETRIA DIFERENCIAL POR VARREDURA (DSC).....	48
4.1.1	<i>Introdução Teórica</i> .....	48
4.2	DIFRAÇÃO DE RAIOS-X.....	50
4.2.1	<i>Aspectos Teóricos</i> .....	50
4.3	ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO.....	51
4.4	ESPECTROSCOPIA DE TRANSFORMADA DE FOURIER NO INFRAVERMELHO E INFRAVERMELHO PRÓXIMO.....	54
4.5	ESPECTROSCOPIA RAMAN.....	56
4.6	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS POLIMORFOS DA CLORPROPAMIDA.....	62
4.6.1	<i>Preparação dos polimorfos da clorpropamida</i> .....	62
4.6.2	<i>Difração de Raios -X</i> .....	64
4.6.3	<i>Calorimetria Diferencial por Varredura</i> .....	65
4.7	MONTAGENS EXPERIMENTAIS.....	66
4.7.1	<i>Espectroscopia Vibracional</i> .....	66
<b>5</b>	<b>SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS</b> .....	<b>69</b>
5.1	INTRODUÇÃO.....	69
5.2	MÉTODO COMPUTACIONAL.....	70
5.2.1	<i>Teoria do Funcional de Densidade</i> .....	70
5.2.2	<i>Método Hartree – Fock</i> .....	71
5.3	METODOLOGIA.....	72
5.4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	73
5.4.1	<i>Otimização da estrutura</i> .....	73
5.5	MODOS VIBRACIONAIS.....	80
<b>6</b>	<b>ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL</b> .....	<b>94</b>
6.1	APLICAÇÃO DA ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA FARMACOLOGIA.....	94
6.2	ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO.....	96
6.3	ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO.....	105
6.4	ESPECTROSCOPIA RAMAN.....	115
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>128</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>132</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>134</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O principal objetivo deste trabalho é a aplicação de técnicas da Física do Estado Sólido para a análise qualitativa dos polimorfos da clorpropamida. Neste trabalho estudaremos a importância do polimorfismo em fármacos que será apresentada no capítulo 2, que é a capacidade de uma molécula cristalizar-se em duas ou mais formas cristalinas. Podemos observar que algumas propriedades dos polimorfos são diferentes para um mesmo composto e, geralmente, quando isso acontece, surgem diferenças significativas numa solubilidade, processabilidade e estabilidade física e química da estrutura. Estas diferenças físico-químicas irão modificar o comportamento da molécula em um meio biológico, podendo inclusive alterar sua **biodisponibilidade**. Com o avanço das investigações na área do polimorfismo na indústria farmacêutica, não podemos esquecer que a natureza polimórfica pode alterar a eficácia terapêutica de uma formulação farmacêutica e com isso vem a necessidade de caracterizar a natureza polimórfica e a composição das drogas durante o controle de qualidade da matéria prima e na forma da dosagem final<sup>1</sup>.

A espectroscopia vibracional vem sendo uma técnica excepcionalmente poderosa por resolver muitos problemas de química, física, biologia e farmacologia<sup>2-4</sup>. Têm sido empregadas extensivamente no estudo da cinética química e na análise de substâncias químicas. Vários métodos teóricos são usados na análise dos espectros vibracionais das moléculas orgânicas. Estes métodos podem ser divididos nos seguintes grupos: métodos clássicos, semi-empíricos, quânticas, quântico *ab initio* seguido por empírico e escala e

constantes de força. Em uma molécula, o número de vibrações, a descrição dos modos vibracionais e sua atividade em cada tipo de espectroscopia vibracional (Raman e infravermelho) podem ser previstas a partir da simetria da molécula e da aplicação da teoria de grupo <sup>5</sup>. Embora ambas as espectroscopias estejam relacionadas às vibrações moleculares, os mecanismos básicos de sondagem destas vibrações são essencialmente distintos em cada uma. Em decorrência disso, os espectros obtidos apresentam diferenças significativas: quando da ocorrência de um mesmo pico nos espectros Raman <sup>3,4,6</sup> e no infravermelho <sup>7-9</sup> observa-se que sua intensidade nos espectros é muito diferente<sup>10</sup>.

A clorpropamida é usada para tratar o diabetes tipo II (não dependente da insulina), antes conhecida como adulta, em particular nas pessoas cujo diabetes não pode ser controlada só pelo regime alimentício. Esta droga é bem conhecida por apresentar vários polimorfos. Os mesmos foram investigados através das técnicas descritas e simulações computacionais. Todos estes resultados serão discutidos correlacionando os polimorfos da clorpropamida possibilitando assim a compreensão das formas polimórficas encontrada na literatura com os nossos resultados.

O desenvolvimento deste trabalho está organizado como segue que no capítulo 2, apresentaremos primeiramente uma descrição do polimorfismo em fármacos. Em seguida faremos uma abordagem com definições e polimorfismos em formulações farmacêuticas ressaltando a importância dos fármacos na indústria farmacêutica, equivalência farmacêutica nos medicamentos. Também discutiremos fundamentos da dissolução.

No capítulo 3, apresentaremos uma revisão da bibliografia sobre a clorpropamida ressaltando o polimorfismo nesta droga.

No capítulo 4, faremos uma breve explanação a respeito dos aspectos teóricos e dos métodos experimentais para melhor entender e discutir os resultados das medidas.

No capítulo 5 mostraremos os aspectos teóricos da simulação. Em seguida apresentaremos os resultados dos cálculos realizados na clorpropamida.

No capítulo 6, faremos uma breve descrição da espectroscopia vibracional ressaltando Transformada de Fourier Raman (FT-Raman), Transformada de Fourier infravermelho (FT-IR) e Transformada de Fourier no infravermelho próximo (FT-NIR) e ainda mostraremos os resultados da espectroscopia vibracional.

Finalmente apresentaremos discussões e conclusões gerais dos resultados obtidos neste trabalho nos capítulos 7 e 8, respectivamente.

## 2 POLIMORFISMO EM FÁRMACOS

Neste capítulo é apresentada uma breve introdução aos problemas associados às formas sólidas na indústria farmacêutica, com especial ênfase ao caso dos medicamentos genéricos e similares. Neste contexto o conceito de polimorfismo é introduzido, e são discutidas suas conseqüências e as principais técnicas analíticas para seu estudo.

A intercambialidade é a relação entre o genérico e seu respectivo medicamento de referência, baseando-se no conceito da equivalência terapêutica entre os mesmos, geralmente assegurada pela comprovação da equivalência farmacêutica, da bioequivalência e das boas práticas de fabricação e controle de qualidade. Neste capítulo serão discutidos aspectos considerados fundamentais para o desenvolvimento dos medicamentos genéricos, ressaltando-se os casos em que a equivalência farmacêutica não é indicativa da bioequivalência entre medicamentos. Portanto, a intercambialidade é a "troca" entre o medicamento, de referência e o genérico. O genérico é o medicamento que pode substituir a referência, se atender aos requisitos mínimos para isso, e chegar às mãos do consumidor por um preço mais baixo.

Também serão abordados os fatores que podem alterar a liberação e a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, com o comprometimento da biodisponibilidade, além da importância da avaliação do perfil de dissolução do fármaco durante o desenvolvimento farmacotécnico do produto que serão abordados com mais detalhe na seção posterior <sup>11,12</sup>.

## 2.1 A IMPORTÂNCIA DO FÁRMACO.

A farmácia é a ciência que estuda a natureza, a ação e os processos de preparo e entrega dos produtos farmacêuticos. Por outro lado, a indústria farmacêutica está preocupada, principalmente, com o desenvolvimento e a produção dos produtos farmacêuticos. Os produtos farmacêuticos fornecem os meios através dos quais substâncias farmacologicamente ativas podem ser entregues ao corpo de modo que as considerações fisiológicas a respeito das vias de administração (oral, retal, cutânea, subcutânea etc.) e as propriedades físico-químicas dos medicamentos sejam apropriadas. Um produto farmacêutico é formado pela(s) droga(s) em si ou princípio(s) ativo(s) e os excipientes (espessantes, aditivos, etc.). De acordo com ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) o controle de qualidade deve avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos acabados e, quando necessário, das matérias-primas, dos produtos intermediários e a granel. Portanto, o controle da qualidade deve fixar as datas de vencimento e as especificações quanto ao prazo de validade tendo como base os ensaios de estabilidade realizados de acordo com as condições de armazenamento. A estabilidade de um produto deve ser determinada antes da comercialização e deve ser novamente avaliada após qualquer mudança significativa nos processos de produção, equipamentos, materiais de embalagem, etc.<sup>13</sup>

## 2.2 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

A ANVISA, tendo como base a regulamentação técnica e a experiência de diversos países na área de medicamentos genéricos, estabelece que, para um medicamento ser registrado como genérico, é necessário que se comprove sua equivalência farmacêutica e bioequivalência (mesma biodisponibilidade) em relação ao medicamento de referência<sup>14</sup>. A equivalência farmacêutica é considerada como um indicativo da bioequivalência entre os medicamentos em estudo, sem, contudo, garanti-la. Além disso, é requerido o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (BPFC), que fornecem as bases técnicas e científicas para a intercambialidade entre o genérico e seu medicamento de referência. Neste caso, ambos os medicamentos podem ser considerados equivalentes terapêuticos, ou seja, medicamentos que apresentam a mesma eficácia clínica e o mesmo potencial para gerar efeitos adversos.<sup>7,15</sup>

## 2.3 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA NOS MEDICAMENTOS

No que diz respeito à equivalência farmacêutica, existem três relações estabelecidas em termos da biodisponibilidade (resposta terapêutica do medicamento) que são:

1. São medicamentos **Equivalentes Farmacêuticos** aqueles que em comparação ao de referência, apresentam quantidades idênticas de princípio ativo e forma farmacêutica,

que obedecem aos mesmos padrões de qualidade, especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira, administração pela mesma via e, não necessariamente, mesmos excipientes.

2. São medicamentos **Equivalentes Farmacêuticos/químicos** aqueles que apresentam mesmo princípio ativo ou fármaco, a mesma natureza química (mesma base, mesmo sal, éster ou derivado químico), a mesma forma farmacêutica, as mesmas especificações farmacopéicas (identidade, pureza, potência, concentração, desintegração, dosagem e via de administração), mas podem diferir em excipientes, cor, sabor, forma, agentes de conservação, tempo de vida útil dentro de certos limites. Consequentemente, estes podem mostrar diferente biodisponibilidade e, às vezes, é necessário comprovar suas propriedades *in vitro*.

3. São medicamentos **Equivalentes Terapêuticos** aqueles **que contêm o mesmo composto terapêuticamente ativo**, devendo, portanto, produzir o mesmo efeito terapêutico e a mesma potencialidade de efeitos adversos. Devem ser seguros, eficazes e bioequivalentes<sup>16</sup>.

Como já foi mencionado, o teste de equivalência farmacêutica é o teste realizado com o medicamento genérico, onde ele deve conter o mesmo princípio ativo ou mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapêuticamente ativa), na mesma quantidade e com as mesmas características do seu medicamento de referência. A ANVISA exige este teste de equivalência farmacêutica nos medicamentos, e estes testes são realizados *in vitro* (não envolve seres humanos) e sendo analisados em laboratórios de controle de qualidade habilitados<sup>15</sup>.

## **2.4 MEDICAMENTOS**

Na última década, a evolução dos aspectos técnicos da regulamentação brasileira na área de medicamentos, tendo como base princípios científicos, é inquestionável. A implantação dos medicamentos genéricos tem colaborado para o aprimoramento da fabricação e garantia de qualidade dos medicamentos no país, introduzindo conceitos tais como equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e bioequivalência<sup>13</sup>

No caso do medicamento inovador (medicamento de referência), o método e as especificações relativos à sua dissolução do medicamento inovador são estabelecidos, definitivamente, após a realização do ensaio que determina sua biodisponibilidade absoluta e dos ensaios clínicos que comprovam sua eficácia clínica e a segurança do medicamento. Mas, o medicamento inovador apresenta em sua composição, ao menos, um fármaco ativo que tenha sido objeto de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável pelo seu desenvolvimento e introdução no mercado no país de origem, e disponível no mercado nacional.

### **2.4.1 Medicamento de Referência**

Os medicamentos de referência são, normalmente, medicamentos inovadores, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente, por ocasião do registro junto ao Ministério da Saúde, através da ANVISA. São os medicamentos que, geralmente, se

encontram há bastante tempo no mercado e têm uma marca comercial conhecida, ou seja, não podemos esquecer que este medicamento de referência é geralmente inovador com relação à biodisponibilidade que foi determinada durante o desenvolvimento do produto. Esse controle tem eficácia e segurança na resposta do medicamento de referência comprovado por meio de ensaios clínicos antes que os mesmos tenham obtenção de registro para comercialização<sup>15,17</sup>.

#### **2.4.2 Medicamento Genérico**

O governo federal liberou a venda de medicamentos genéricos em fevereiro de 2000, com o objetivo de baratear os custos com a compra de remédios e facilitar o acesso da população aos tratamentos de saúde. Apesar de ser o sexto maior mercado farmacêutico do mundo, com um consumo equivalente a R\$ 22 bilhões por ano, apenas 19% da população do Brasil têm acesso a medicamentos, principalmente, devido ao alto preço de tais produtos. Os genéricos podem substituir os remédios de marca sem problema algum, já que eles possuem o mesmo fármaco (princípio ativo), na mesma dose e forma farmacêutica, e é administrado pela mesma via e com a mesma indicação terapêutica do medicamento de referência no país apresentando a mesma segurança que o medicamento de referência no país podendo, com este, serem intercambiáveis.

A garantia de que o genérico pode substituir o remédio de marca se deve ao teste de bioequivalência, que verifica a quantidade absorvida pelo organismo e a velocidade de tal processo (biodisponibilidade). Neste contexto, é fundamental no medicamento genérico que o fabricante invista no desenvolvimento farmacotécnico de um produto que cumpra com as

mesmas especificações *in vitro*, em relação ao medicamento de referência. Entretanto, se aceita que a formulação e o processo de fabricação não sejam idênticos, o que geralmente ocorre, devido aos diferentes equipamentos e fornecedores de matérias-primas empregados por distintos fabricantes, desde que essas diferenças não comprometam a bioequivalência entre os produtos<sup>13</sup>.

### **2.4.3 Medicamentos Similares**

Na seção anterior mencionamos sobre os medicamentos de referência e genérico, mas não podemos deixar de comentar sobre os medicamentos similares. Este medicamento utiliza uma denominação genérica, apresenta o mesmo fármaco ou mesmo princípio ativo, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia, indicação terapêutica e qualidade do medicamento de referência e via de administração que o medicamento de referência ou de marca, mas não tem com ele, comprovada sua bioequivalência e registrado no órgão federal responsável pela ANVISA. Podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes ou veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca. Mas, esses medicamentos não são intercambiáveis como acontece como acontece os que são de referência e genérico, por eles serem identificados por um nome de marca, além de serem também não são intercambiáveis com os genéricos<sup>16</sup>.

#### 2.4.4 Fármacos

O fármaco é a principal substância da formulação do medicamento, responsável pelo efeito terapêutico. É um composto químico obtido por extração, purificação, síntese ou semi-síntese. A substância ativa ou droga é qualquer substância que apresente atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, alívio ou prevenção de doenças, ou afete qualquer função do organismo humano. Os fármacos são reconhecidos como substâncias estranhas ao organismo, devendo ser eliminados após exercer seus efeitos terapêuticos.

Podemos ressaltar que diferenças em relação a características físicas e físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade que, no caso do medicamento genérico podem comprometer a bioequivalência e, conseqüentemente, a intercambialidade. O problema dos medicamentos pode ser evitado com desenvolvimento farmacotécnico do produto de forma adequada<sup>15,17</sup>.

A biodisponibilidade é uma característica do medicamento administrado a um sistema biológico e indica simultaneamente, segundo que cinética e segundo que proporção de um fármaco alcança a circulação geral a partir da dose contida no medicamento administrado. A partir deste conceito, podemos observar que a biodisponibilidade compreende dois aspectos distintos e importantíssimos: velocidade e intensidade. O estudo da biodisponibilidade, portanto, consiste em uma avaliação das características quantitativas e cinéticas de um medicamento administrado a um organismo concreto, excluindo a utilização de estudos *in vitro*. A noção de disponibilidade da substância ativa a partir de um

medicamento nasceu da observação da não-equivalência terapêutica entre formulações contendo o mesmo fármaco, em um mesmo teor e forma farmacêutica, até então consideradas substituíveis. Vários incidentes (ineficácia) ou acidentes (toxicidade) foram à causa desta observação.

É importante distinguir entre bioinequivalência, uma diferença estatisticamente significativa na biodisponibilidade, e inequivalência terapêutica, uma diferença clinicamente significativa na biodisponibilidade. A frequência com que ocorre a bioinequivalência, apesar de não ser conhecida, provavelmente, é muito alta.

Em solução aquosa, os fármacos são absorvidos mais rapidamente do que aqueles administrados em solução oleosa, suspensão ou forma sólida, porque se misturam mais prontamente à fase aquosa no local da absorção. A velocidade de dissolução pode ser um fator limitador da absorção dos fármacos administrados em formas farmacêuticas sólidas, pois a solubilização no meio de absorção é condição essencial para a ocorrência do processo. As velocidades da dissolução variam frequentemente consideravelmente com a forma sólida. A molécula de um fármaco deve ter hidrossolubilidade suficiente para se dissolver nos líquidos do local de absorção do organismo e lipossolubilidade para atravessar a bicamada lipídica das membranas celulares por difusão passiva. Podemos dizer que, quanto maior a lipossolubilidade de um fármaco melhor será seu processo de absorção, desde que ele esteja dissolvido no meio de absorção<sup>7</sup>.

### 2.4.5 Fundamentos da Dissolução

Um dos mais antigos artigos científicos sobre dissolução foi publicado em 1897 e é intitulado “A taxa de solubilização de substancias sólidas em suas próprias soluções”. Klein foi o primeiro pesquisador a determinar a taxa de dissolução de um comprimido em 1932<sup>18</sup>.

Dissolução pode ser definida, de forma simplificada, como o processo pelo qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo. O ensaio de dissolução nada mais é que um teste físico de natureza destrutiva, no qual o fármaco passa para a forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formados durante o teste.

O teste de dissolução é uma ferramenta muito importante na indústria farmacêutica, tanto no desenvolvimento de produtos quanto no controle de qualidade de rotina. Apesar de ter sido inicialmente desenvolvido para formas farmacêuticas sólidas nos últimos anos o teste de dissolução vem sendo aplicado também a formas não sólidas, como suspensões, adesivos transdérmicos, supositórios e outras<sup>19</sup>.

Outra aplicação dos estudos de dissolução muito utilizada atualmente é a isenção de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para dosagens de um mesmo produto. Os estudos de bioequivalência são necessários, principalmente, para o registro de medicamentos genéricos<sup>15</sup>.

Esse teste, conhecido como perfil de dissolução, derivou-se do teste de dissolução de um único ponto incluído na maioria das farmacopéias, e tem sido utilizado como ferramenta no desenvolvimento de formulações, uma vez que evidência diferenças na

dissolução causadas por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e à técnica de fabricação empregada<sup>15</sup>. Para obter o perfil de dissolução devem-se realizar várias coletas do meio de dissolução, em tempos adequados, determinando-se a porcentagem de fármaco dissolvido a cada tempo. É importante empregar um método para a quantificação do fármaco previamente desenvolvido e validado. As formas farmacêuticas sólidas e sólidas dispersos/suspensos em líquidos devem passar por um processo de dissolução nos líquidos biológicos, notadamente do trato gastrointestinal, para que o fármaco possa ser absorvido e passe para circulação sistêmica. Durante muitos anos o teste realizado para verificar a liberação do fármaco da sua forma farmacêutica foi de desintegração, o primeiro teste *in vitro* utilizado amplamente pela indústria farmacêutica, devido a seu baixo custo, rapidez e facilidade de execução. Com o passar do tempo, entretanto, ficou claro que apenas esse teste não era completamente adequado, uma vez que o comprimido pode ser rapidamente fragmentado em partículas menores que, por sua vez, podem não liberar totalmente ou na velocidade adequada o fármaco para estar disponível e exercer seu efeito. Testes de dissolução *in vitro* é uma importante ferramenta de controle de qualidade em diferentes estágios de ciclo de vida de um medicamento.

Considerando-se que os medicamentos sólidos de uso oral são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, torna-se importante avaliar o impacto desses fatores sobre a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, realizando um teste *in vitro* que permita visualizar como a dissolução ocorre em função do tempo<sup>13</sup>.

No Brasil os ensaios de dissolução passaram a ser exigido para o registro de medicamentos a partir de 1999, com a introdução dos medicamentos genéricos. Em alguns

casos, o candidato a genérico pode ter comprovado a equivalência farmacêutica em relação à referência, apresentar perfil de dissolução considerado semelhante ao de referência e, mesmo assim, não passar pelo teste de bioequivalência (*in vivo*). Isto motiva muitas empresas a realizarem um teste piloto *in vivo*, com menor número de voluntários (seis, por exemplo), para avaliar o comportamento da formulação que está sendo desenvolvida, antes de submetê-la ao teste de bioequivalência.

Essa constatação torna-se clara quando se consideram os casos de isenção de testes de bioequivalência para o registro de determinados medicamentos genéricos como, por exemplo, as soluções aquosas injetáveis por via intravenosa. Com as formas farmacêuticas, o fármaco já está dissolvido e toda a dose será administrada diretamente na corrente sanguínea do paciente, o que implica em 100% de biodisponibilidade. Se o medicamento for genérico tem que ter a comprovação da equivalência farmacêutica e das Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (BPEC) é suficiente para garantir a intercambialidade com o medicamento de referência<sup>20</sup>. De acordo com a experiência internacional demonstrou-se que para tais medicamentos não é necessário requerer a comprovação da bioequivalência do genérico em relação ao de referência para fins de registro, uma vez que a bioinequivalência é altamente improvável, desde que a formulação do genérico não contenha qualquer substância que possa alterar a absorção do fármaco, em relação à formulação do medicamento de referência<sup>20</sup> que corresponde às determinadas soluções aquosas. Portanto, o teste de bioequivalência consiste na demonstração de que o medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência (aquele para o qual foi efetuada pesquisa clínica para comprovar sua eficácia e segurança antes do registro) apresentam a mesma biodisponibilidade no organismo<sup>21</sup>.

## 2.5 POLIMORFISMO

Nesta seção procuraremos apresentar algumas definições gerais, conceitos e aplicações. E ainda relataremos a evidência em cristais moleculares, para diversas áreas ressaltando, a ela correlação entre suas propriedades físicas e químicas com o polimorfismo.

Com isso relatamos também avanços dos compostos e os minerais inorgânicos tradicionais que foram de grande importância para os geólogos e os químicos inorgânicos. Nosso alvo é fornecer dentro da estrutura uma introdução aos princípios físicos fundamentais em que o polimorfismo é baseado, junto com uma variedade dos exemplos da literatura que demonstram a importância de compreender o polimorfismo. O desenvolvimento histórico do polimorfismo é discutido a seguinte. Neste trabalho discutiremos a habilidade de um polimorfo particular para cristalização, que é normalmente determinada através de fatores cinéticos e termodinâmicos e considerações termodinâmicas, cinéticas e estruturais de polimorfismo.

No estado cristalino, as moléculas apresentam uma alta ordem estrutural que dá origem a uma unidade estrutural chamada célula unitária. A estrutura total do cristal é gerada pela repetição periódica daquela célula unitária. Em geral, nas substâncias farmacêuticas, estas unidades são constituídas de mais que uma molécula.

Nos últimos anos intensificou-se a pesquisa e o esforço no desenvolvimento da área farmacêutica do polimorfismo. Passaram a estudar as propriedades químicas e físicas de um determinado material que e observaram que as propriedades do material que poderiam diferenciar entre formas sólidas de uma substância incluem cor, solubilidade, forma cristalina, absorção de água e propriedades de não absorção, tamanho de partícula, dureza,

características secantes, fluxo e a capacidade de ser filtrada, compressibilidade e densidade. As diferentes formas sólidas podem ter pontos de fusão, propriedades espectrais, e estabilidade termodinâmica diferentes. Em uma substância de droga, estas variações nas propriedades podem conduzir às diferentes velocidades de dissolução, absorção oral, biodisponibilidade, níveis de irritação gástrica que resulta a toxicologia resultando de tentativa clínica.

Aqui, é apresentado um resumo de considerações termodinâmicas, cinéticas e estruturais de polimorfismo onde uma variedade larga de técnicas destina ao estudo de polimorfismo cristalino orgânico e pseudopolimorfismo é inspecionado então, enquanto variando de medida de densidade cristalina simples a observação das transformações do polimórfico que usam sincrotron de temperatura variável método de difração raio-X<sup>22</sup>.

### **2.5.1 Definições**

Polimorfismo (Grego: poly = muitos, morph = forma) que especifica a diversidade da natureza, é um termo usado em muitas disciplinas. De acordo com o dicionário do inglês de Oxford o termo aparece primeiramente em 1656 com relação à diversidade da forma.

A literatura relacionada ao polimorfismo pode ser encontrada em várias definições, e termos adicionais que, conduzem mais à confusão que ao esclarecimento. Um destes é o pseudopolimorfismo, que levou a uma discussão séria da definição do polimorfismo e suas ramificações<sup>23,24</sup>.

No contexto da cristalografia, o primeiro uso é creditado geralmente a Mitscherlich (1822, 1823), que reconheceu estruturas cristalinas diferentes em vários sais de arseniados e de fosfatos. O problema foi discutido por McCrone (1965)<sup>23,24</sup>, que define um polimorfo *‘como uma fase cristalina sólida de um dado composto que possui ao menos dois arranjos diferentes das moléculas daquele composto no estado sólido’*. No início esta definição parece ser óbvia. Porém podem existir algumas complicações na análise do polimorfismo. Para moléculas flexíveis McCrone inclui a conformação dos polimorfos, em que a molécula pode adotar conformações diferentes nas diferentes estruturas cristalinas<sup>24</sup>.

Como exemplos de polimorfismo podem citar: alumossilicatos ( $\text{Al}_2\text{SiO}_5$ ) metamórficos: andalusita, cianita, sillimanita; diamante e grafite (C); quartzo alfa, quartzo beta e coesita ( $\text{SiO}_2$ ). Além destes exemplos podemos incluir o acetileno ( $\text{C}_2\text{H}_2$ ) e o benzeno ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ). Portanto, os polimorfos são cristais de moléculas em conformações diferentes.<sup>25-28</sup>

Bernstein adota a definição de McCrone (1965)<sup>23,24</sup> que um polimorfo é uma fase cristalina sólida de uma determinada substância que resulta da possibilidade de pelo menos dois arranjos diferentes das moléculas daquela substância no estado sólido<sup>24</sup>.

O exemplo mais famoso do polimorfismo é o do elemento carbono, que pode existir na forma de grafite (hexagonal), de diamante (cúbico), fulerenos ( $\text{C}_{60}$  e  $\text{C}_{70}$ ) ou nanotubos pelo fato de ambos possuírem composição química o carbono, mas apresentam propriedades físicas e químicas distintas. Assim, o diamante é transparente, incolor, dureza 10, denso; a grafite é opaco, preto, dureza 1,5 e menos denso. Logo, as variações nas propriedades devem-se às características da rede cristalina.

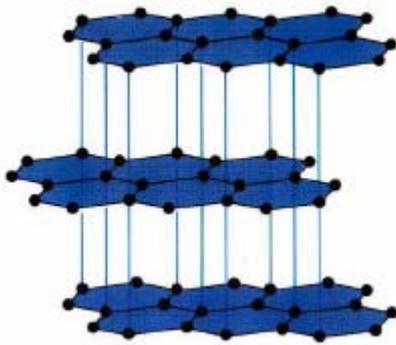
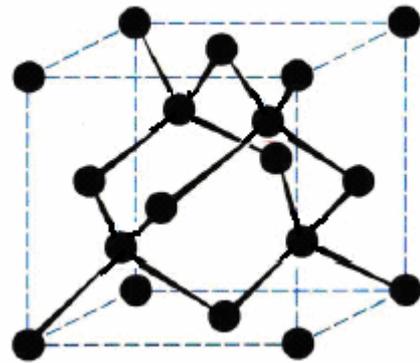
**Grafite****Diamante**

Figura 1 – Polimorfos do carbono.

Polimorfismo tem sido um ramo importante na química supramolecular de estado sólido, e assume uma significação especial no contexto dos pigmentos e das substâncias farmacêuticas<sup>29</sup>.

### 2.5.2 Polimorfismo em Formulações Farmacêuticas

O polimorfismo transformou-se um desafio principal para companhias farmacêuticas. Os ingredientes farmacêuticos ativos (*active pharmaceutical ingredient*, API)

são usualmente ministrados aos pacientes em forma sólida como parte de certa formulação (comprimidos, cápsulas, etc.). O entendimento e controle da química dos APIs em estado sólido, como substâncias puras ou produtos formulados, é uma parte muito importante do processo de desenvolvimento de uma nova droga<sup>30-32</sup>.

Os compostos farmacêuticos podem apresentar numerosas formas sólidas, as quais possuem diferentes propriedades físico-químicas, entre elas a solubilidade e a velocidade de dissolução. Essas formas sólidas incluem os polimorfismos, os solvatos<sup>33,34</sup> (pseudopolimorfismo), não solvatos e amorfos. Porém, os sólidos amorfos não são cristalinos porque os arranjos das moléculas são desordenados e não possuem uma rede cristalina distinguível<sup>31,34</sup>.

Os solvatos são materiais cristalinos feitos da mesma substância química que contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente incorporado ocupando sítios regulares dentro da estrutura cristalina. As propriedades principais do estado sólido são afetadas pela forma cristalina, como por exemplo, temperaturas de reação, ponto de fusão e de sublimação, capacidade calorífica, condutividade, entre outras. Para os sólidos farmacêuticos é prioritário identificar uma forma sólida que garanta o bom desenvolvimento da formulação<sup>35</sup>. O paracetamol é um exemplo de um típico de uma droga polimórfica que apresenta pelo menos duas estruturas cristalinas uma monoclinica e a outra ortorrômbica.

É reconhecido amplamente que a completa identificação e caracterização de estado sólido nas diferentes formas de uma determinada droga são essenciais para o processo de pré-formulação e para alcançar uma formulação adequada. As formas farmacêuticas de dosagem sólidas orais foram usadas extensamente por várias décadas principalmente devido a sua conveniência da administração e a sua qualidade de combinável para a entrega das drogas

para efeitos sistemáticos. As formas farmacêuticas de dosagem sólidas mais usadas incluem os comprimidos, pastilhas, cápsulas e etc. O comprimido é a método de administração mais popular representando 70% das preparações farmacêuticas produzidas<sup>36</sup>.

A caracterização detalhada nos sólidos farmacêuticos tem um profundo impacto econômico e social na produção e controle de qualidade dos medicamentos oferecidos à população. Assim, o uso combinado de técnicas experimentais sensíveis ao estado cristalino destes sólidos permite correlacionar estas propriedades com os resultados dos testes de biodisponibilidade e bioequivalência fornecendo à indústria farmacêutica uma valiosa informação tanto para o controle de qualidade das matérias primas e produtos formulados quando para a formulação de novas drogas ou re-formulação das já existentes no mercado<sup>35</sup>.

A existência de polimorfismo pode influenciar a biodisponibilidade, a estabilidade química e física do fármaco e ter implicações no desenvolvimento e estabilidade da forma farmacêutica, levando-se em consideração as alterações ocorridas nas características dos cristais. De acordo com as resoluções da ANVISA, no caso de medicamentos novos, inovadores, similares ou genéricos devem ser apresentados "...Informações e determinação dos prováveis polimorfos e metodologia analítica para fármacos que apresentem polimorfismo; ...". Para isto a pesquisa dos polimorfos de um API não é o único problema a ser resolvido, senão que a técnica analítica adequada para distinguir entre os mesmos também deve ser identificada. Ainda que métodos indiretos como a análise térmica, solubilidade e microscopia óptica podem apresentar evidências da existência de polimorfos, as únicas técnicas experimentais que podem apontar resultados conclusivos são aquelas que fornecem informação da estrutura cristalina da substância. Entre estes métodos analíticos, os mais

relevantes são a difração de raios-X, a ressonância magnética em sólidos e a espectroscopia vibracional.

No Brasil, o problema dos polimorfismos ganha um novo contexto devido às políticas que o governo Brasileiro tem adotado com relação aos medicamentos. A legislação brasileira tendo, como base a regulamentação técnica e a experiência de diversos países na área de medicamentos, estabelecem que para um medicamento similar ou genérico é necessários que se comprove sua equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA. Nesse contexto, é fundamental ressaltar que as diferenças em relação às características físicas e físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade que, no caso do similar ou genérico, podem comprometer a biodisponibilidade relativa e, conseqüentemente, a manutenção do seu registro.

Um fator que deve ser considerado durante processo de desenvolvimento de droga são aqueles vários tipos de produção farmacêutica que podem alterar as características físicas da realidade de droga. Qualquer transformação da substância de droga ou forma de dosagem alterada pode exibir uma solubilidade alterada ou taxa de dissolução que poderiam produzir um perfil de biodisponibilidade indesejável<sup>37</sup>.

Os polimorfos têm geralmente diferentes pontos de fusão, padrões de difração de raios-X, e solubilidades diferentes, mesmo que sejam quimicamente idênticos. Existem métodos na determinação de polimorfos que são: ponto de fusão, métodos de análise térmica, difração de raios- X, métodos espectroscópicos, técnicas microscópicas, determinação de solubilidade e perfil de solubilidade em função do PH e determinação do índice de refração do cristal <sup>22,38</sup>. Desde que todas as propriedades físico-químicas no estado sólido são afetadas

principalmente nos termos da solubilidade, dissolução, biodisponibilidade, processabilidade e estabilidade, pois é obrigatório para investigar o comportamento polimórfico de ingredientes ativos. Os compostos farmacêuticos têm frequentemente um grande número de fases sólidas, uniformes no estado metaestável e as interpretações são difíceis por causa dos fatores cinéticos<sup>39,40</sup>.

As relações de estabilidade entre os polimorfos de uma droga podem ser classificadas como monotrópicas ou enantiotrópicas. Um sistema é enantiotrópico quando a mudança de uma forma cristalina para outra é de caráter reversível. Por outro lado, um sistema é monotrópico se a mudança da forma cristalina acontece em uma única direção, quer dizer, em forma irreversível. Do ponto de vista termodinâmico, o cristal passa sempre de uma forma menos estável a uma forma mais estável. Do ponto de vista farmacêutico, a forma mais estável não é sempre a mais desejada pelos farmacêuticos, desde quando tem estabilidade termodinâmica maior, isto é, menos solúvel, e, por conseguinte será menos biodisponibilidade. Recordemos que as transições, nos sistemas enantiotrópicos são reversíveis, porque eles podem acontecer em ambos os sentidos do mais estável para menos estável ou vice-versa, tudo depende da droga em questão e dos tratamentos térmicos aos que esteja exposta<sup>25,41</sup>.

A temperatura de transição é muito importante, porque é na temperatura na qual um polimorfo transforma em outro. Esta temperatura pode ser atingida em etapas diferentes de elaboração de um produto farmacêutico, por exemplo, pelo calor recebido durante a trituração, granulação ou armazenamento. Então é necessário saber em que condições de inter-conversão alcança-se uma forma estável. O polimorfo eleito para formulação deve ser adaptado às condições de solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade necessárias de

acordo com a ação terapêutica requerida. A presença de polimorfos desconhecidos numa formulação pode causar variações inaceitáveis nas doses administradas.

### 3 A CLORPROPAMIDA

A clorpropamida é usada para tratar o diabetes tipo II (não dependente da insulina), antes conhecida como adulta, em particular nas pessoas cuja diabete não pode ser controlada só pelo regime alimentício. A clorpropamida diminui o açúcar no sangue ao estimular a secreção de insulina pelo pâncreas e ajuda o corpo a usar de forma mais eficiente. O pâncreas deve produzir insulina para que este medicamento funcione. A clorpropamida não é usada para tratar o diabetes tipo I (dependente da insulina), antes conhecida como juvenil.

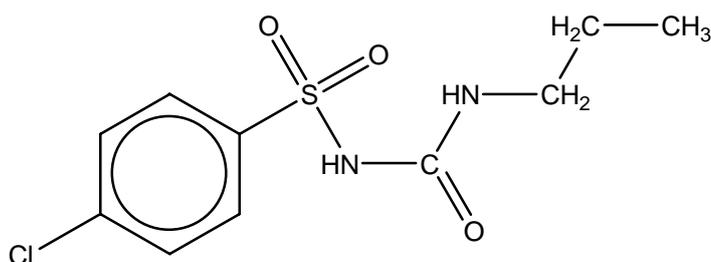


Figura 2 – Estrutura da molécula da clorpropamida

A clorpropamida possui uma solubilidade pobre acarretando problemas durante sua absorção. Então, se devem ter cuidados especiais na sua dosagem no organismo e sua biodisponibilidade variável. É uma droga praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona e clorofórmio, solúvel em etanol (96 %) e levemente solúvel em éter. Também, é solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos. A aparência dessa substância é de um pó cristalino branco, inodoro e tem ponto de fusão de 126°C a 130°C. Deve ser armazenado em recipientes bem fechados e depositado em local com temperatura ambiente e protegido da luz solar.

Villiers *et al* <sup>40</sup> investigaram a inter-conversão isotérmica dos polimorfos cineticamente através de difração de raios- X em pó, reflexão difusa por espectroscopia

transformada de Fourier no infravermelho e calorimetria. Neste estudo foi observada na clorpropamida a conversão térmica dos polimorfos A e B para forma a C, que é a mais solúvel. Também foram determinadas as estabilidades térmicas das formas polimórficas verificando que a transformação da forma B para a C é muito mais rápida do que a da forma A a C. A velocidade de conversão da forma C para a forma A e B aumentou com o aumento na temperatura. Entretanto, embora a forma A mude diretamente para a forma C, a forma B mudou passou para a uma fase intermediária, antes de converter-se completamente à forma C, por observadas como comparados por difração de raios-X em pó (XRD). As medidas de FT-IR sugeriram que este intermediário pode ser a forma A.

Várias tentativas de melhorar a taxa de dissolução da clorpropamida foram realizadas. Por um lado, esta droga foi dispersa em vários portadores solúveis <sup>42</sup>. Outros autores realizaram a recristalização de sulfatiazole e clorpropamida usando o processo anti-solvente fluido supercrítico <sup>43</sup>.

### **3.1 POLIMORFISMO NA CLORPROPAMIDA**

De acordo com a Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), a clorpropamida pode existir em três formas cristalinas (polimorfos), que foram caracterizadas por diversas técnicas como: termomicroscopia, Calorimetria diferencial por varredura (DSC), espectroscopia transformada de Fourier no infravermelho e Raman (FTIR e FT-Raman), difração de raios- X, e ressonância magnética nuclear <sup>44</sup>. As principais características e a nomenclatura destes polimorfos são apresentadas na Tabela 1 <sup>45,46</sup>.

Tabela 1 – Nomenclatura e propriedades dos polimorfos da clorpropamida de acordo com Al-Saieq et al (1), Burger *et al*(2) e Simmons *et al*(3)<sup>44,47,48</sup>.

Polimorfos	Síntese	T <sub>m</sub> (°C)	ΔH <sub>↑</sub> (J/g)	ΔH <sub>↓</sub> (J/g)	Caracterização pico XRPD (2θ)	Hábito
A <sup>3</sup> /III <sup>2</sup> /IV <sup>1</sup>	Comercial	121-122	100.22	21.25	6.62, 11.78	Tabular
B <sup>3</sup> /II <sup>2</sup> V <sup>1</sup>	Recristalização de derretimento	124-127	77.03	15.22	12.36	Lâmina
C <sup>3</sup> /I <sup>2</sup> , <sup>1</sup>	Calor a 120°C por 3 horas	128-130	85.77	36.07	15.18	Pratos
II <sup>1</sup>	Vaporização rápida de clorofórmio	NR	NR	NR	NR	NR
III <sup>1</sup>	Resfriamento Rápido de hexanol	NR	NR	NR	NR	NR
IV <sup>2</sup>	Cristalização de CCl <sub>4</sub>	122-123	NR	NR	NR	NR
V <sup>2</sup>	Desolvatação de solventes de benzeno	118	NR	NR	NR	NR

XRPD→ difração de Raios-X em pó; NR→ não reportado.

Matsumoto *et al.* observaram a transformação polimórfica da forma A para C da clorpropamida durante o processo de compressão por temperatura e pressão. E, ainda, mediram os perfis de difração de raios-X em pó dos comprimidos da amostra para calcular a concentração de cada polimorfo. Observaram que a quantidade da forma C que se transformou para a forma A, à temperatura de 45 °C foi aproximadamente duas vezes a de 0°C com a mesma energia de compressão. A quantidade de forma A que transformou de forma C por compressão com temperatura de 45°C foi semelhante à observada na temperatura de 0°C<sup>49-51</sup>. A transformação da clorpropamida da forma A para C foi quantificada em função da pressão por difração de raios- X *in situ*<sup>52</sup>.

Simmons *et al.* observaram três formas polimórficas na clorpropamida chamada A, B, C<sup>47</sup>. Por outro lado, Burger<sup>52</sup> relata cinco formas I-V e um solvato de benzeno

cristalino os quais foram identificados por termomicroscopia, IR e DSC. As formas polimórficas mostram ligeira diferença em sua velocidade de dissolução e a mesma biodisponibilidade <sup>48</sup>. Outros autores observaram, por comparação dos espectros no infravermelho, que a forma I corresponde à forma C, a forma A é similar às formas III e IV, e as formas II e V são similares à B <sup>49,53,54</sup>.

Resumindo, foram identificados cinco polimorfos diferentes da clorpropamida no quais três referem comumente para na literatura publicada <sup>47</sup>. A Tabela 1 mostra a síntese das principais características de cada polimorfos. O valor da  $\Delta H$  dos polimorfos B e C são obtidos na análise de DSC, os polimorfos podem ser produzidos em forma pura e sem que aconteça nenhuma mudança de fase simultânea durante a análise térmica dos polimorfos e a fusão dos polimorfos A, B, e C. São mostrados principais picos de difração que distinguem os vários polimorfos. Em resumo, polimorfos A, B, e C são caracterizados através de várias técnicas analíticas. Porém, exatamente as temperaturas de fusão dos polimorfos de Burger's denota nomenclatura romana.

Tudor *et al* <sup>45</sup> fizeram uma análise da clorpropamida misturando polimorfos A, B com C usando as técnicas FT-Raman e infravermelho próximo. Observaram que a clorpropamida exibe uma banda larga de emissão na região espectral de 2800 a 3000  $\text{cm}^{-1}$  (Tabela 2). Nas regiões de 400 a 1800  $\text{cm}^{-1}$  e 2800 a 3200  $\text{cm}^{-1}$  podemos observar as diferenças nos polimorfos A e B (veja Figura 3 e Figura 4) <sup>55</sup>.

A fim de melhorar a caracterização espectroscópica, a clorpropamida foi investigada pelas técnicas de difração de raios-X (veja a Figura 5) e DSC (veja a Figura 6), onde foram observados resultados equivalentes aos das outras técnicas. A Figura 5 mostra os resultados de DSC de Vemavarapu *et al* <sup>55</sup>. Estes autores observaram que a forma da

clorpropamida disponível comercialmente foi obtida através de cristalização a partir de uma mistura de etanol-água. Este polimorfo foi chamado de forma A e é a forma termodinamicamente estável à temperatura ambiente exibindo a mais baixa taxa de dissolução. Eles observaram que a fusão durante a recristalização da forma A resulta no polimorfo B que é monotrópico com a forma A. Esta forma é instável a todas as temperaturas e converte para formar A por transformações múltiplas. O polimorfo C é obtido aquecendo a forma A a uma temperatura de 120°C durante 4 horas. Levando a junção das formas A e C a se relacionar enantiotropicamente. A forma C forma estável a temperaturas mais altas, enquanto a forma A é estável as mais baixas temperaturas. A transição endotérmica de 121°C corresponde à fusão de forma A, enquanto a anomalia de 129°C corresponde ao da forma C. A transição de A a C foi achada gradualmente com aumento em temperatura, mostrando ser muito rápida quando a temperatura se aproxima o ponto de fusão de A. Termomicroscopia simulando as rampas de aquecimento usadas na análise de DSC revela que a transição de A para C é rápida ao redor do ponto de fusão de A, mas necessariamente não acontece na fusão. Desta discussão pode ser inferido que a transição de A para C acontece no estado sólido sem mudanças de composição<sup>45</sup>.

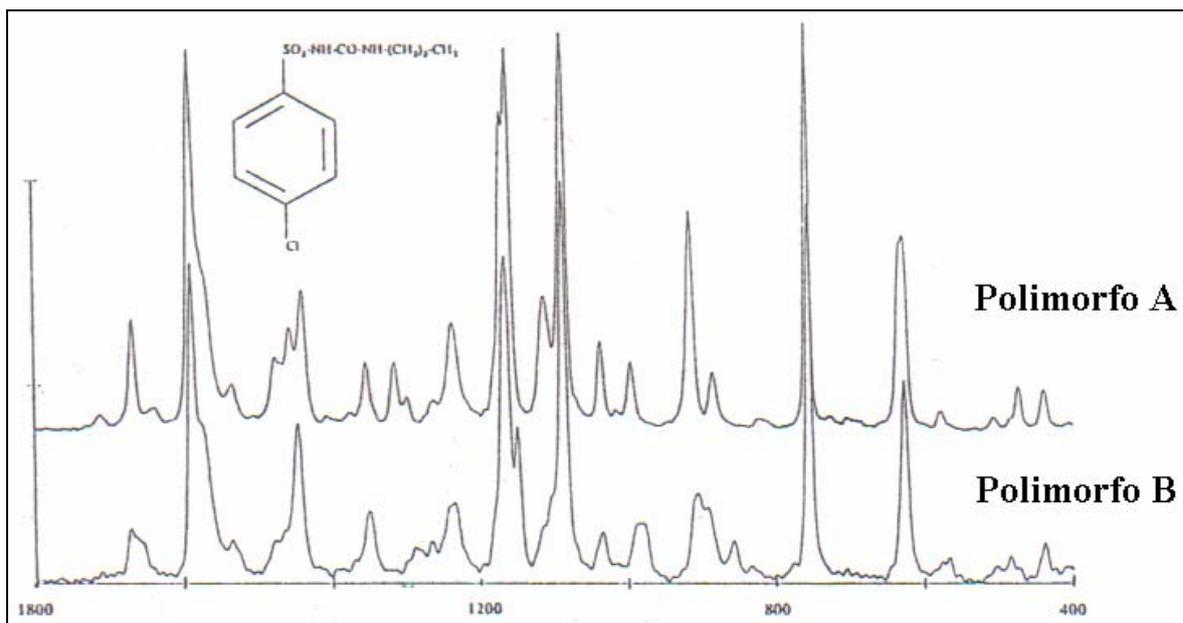


Figura 3 - Comparação do espectro Raman do polimorfo A e B acima da região de 1800- 400 cm<sup>-1</sup> <sup>45</sup>

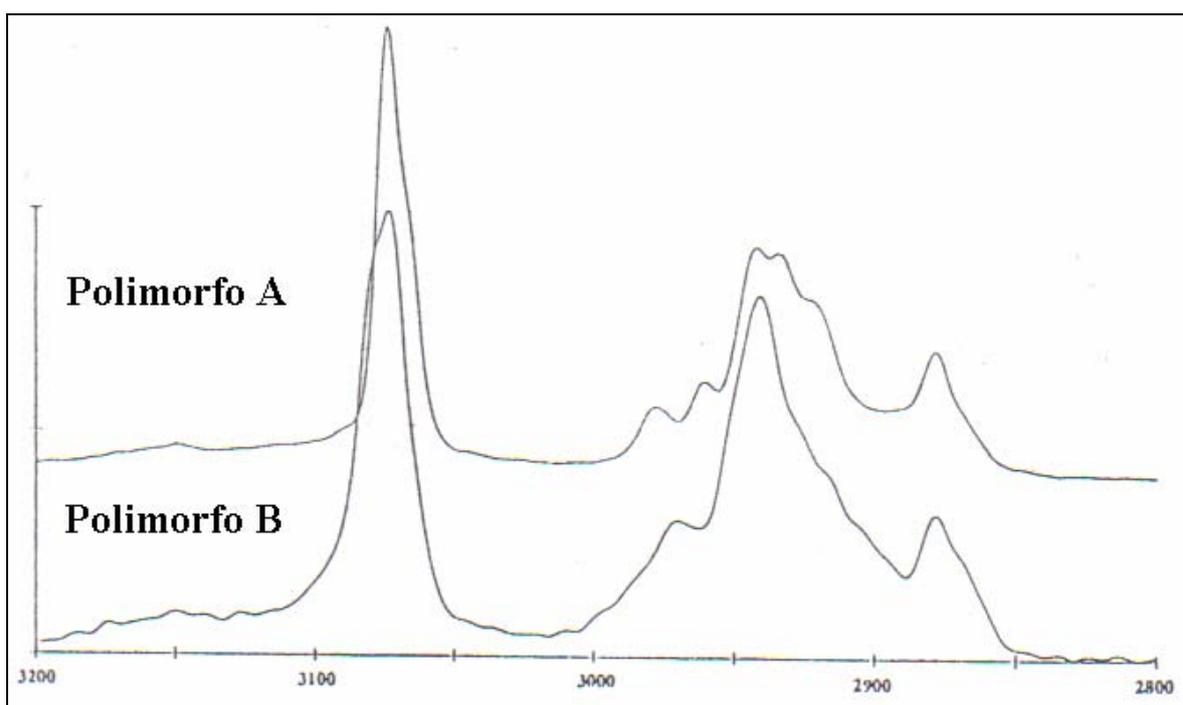
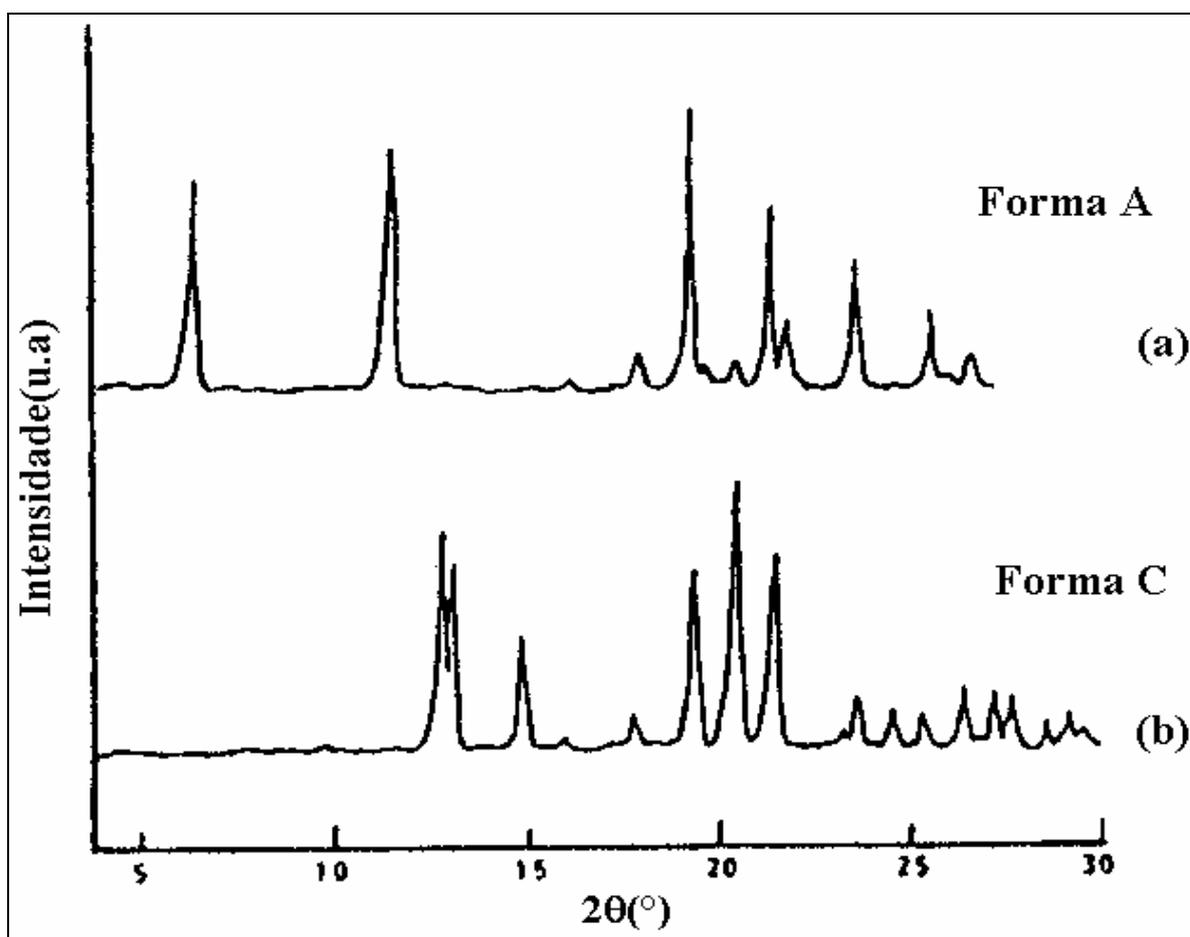


Figura 4 - Comparação do espectro Raman dos polimorfos A e B acima da região de 3200- 2800cm<sup>-1</sup> <sup>45</sup>

Tabela 2 - Divisão das bandas no espectro Raman dos polimorfos A e B entre as regiões de 800 e 1400 $\text{cm}^{-1}$ .<sup>56</sup>

Regiões	Polimorfos
1400-1300 $\text{cm}^{-1}$	A, 2 bandas B, singlete
1300-1200 $\text{cm}^{-1}$	A, singlete B, doubleto
1100-1000 $\text{cm}^{-1}$	A, 2 bandas B, singlete mais doubleto
1000-800 $\text{cm}^{-1}$	A, doubleto bem definido B, largo doubleto e tripleto de baixa intensidade

Figura 5 - Difração de raios- X dos polimorfos da clorpropamida (a)forma A;(b) forma C<sup>55</sup>.

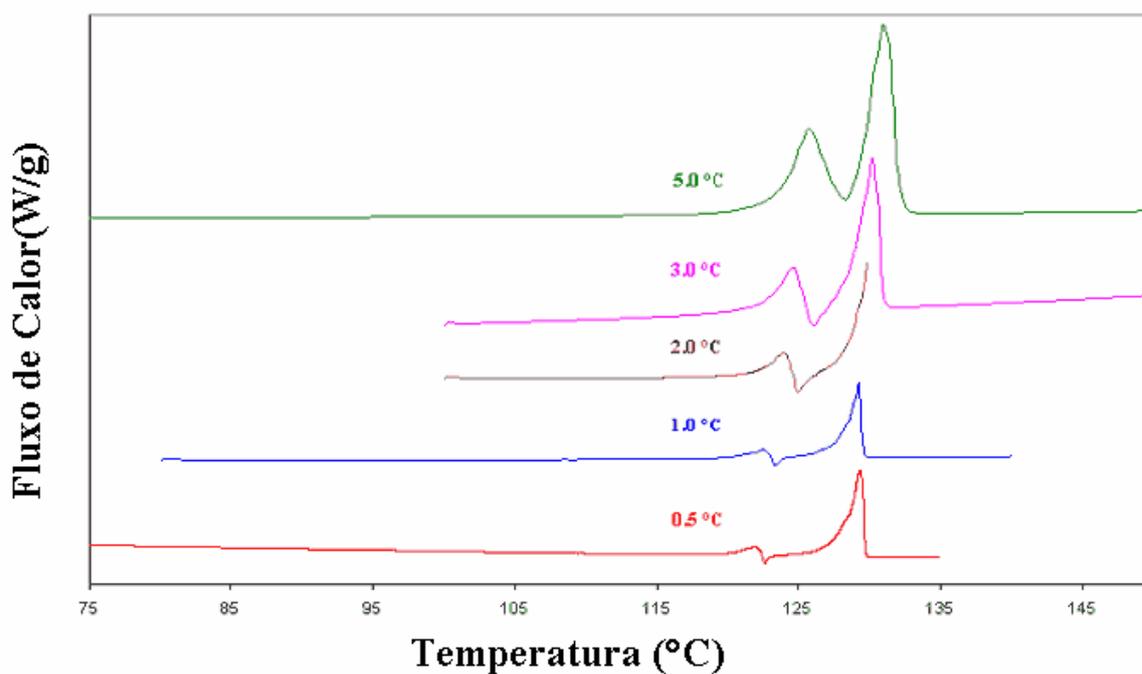


Figura 6 - DSC do polimorfo A nas diferentes taxas de aquecimento 0.5°C a 5.0°C<sup>55</sup>.

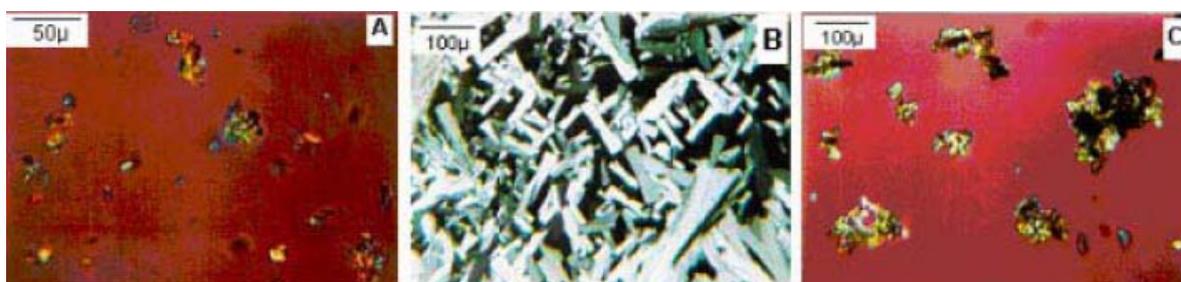


Figura 7 - Fotomicrografias dos polimorfos (A), (B) e (C) da clorpropamida<sup>44</sup>.

Al-Saieq *et al*<sup>44</sup> descobriram cinco formas I-V e Otsuka *et al*<sup>56</sup> analisaram a compressão da temperatura no mecanismo de consolidação dos polimorfos da clorpropamida observadas formas A e C na difração de raios- X que podemos ver na Figura 5 e na Figura 7 mostra a fotografia da clorpropamida usada pelo Vemavarapu *et al*<sup>55</sup>.

## **4 ASPECTOS TEÓRICOS E MÉTODOS EXPERIMENTAIS**

### **4.1 CALORIMETRIA DIFERENCIAL POR VARREDURA (DSC)**

Nesta seção discutiremos os resultados obtidos através da técnica de calorimetria diferencial por varredura (DSC, do inglês *differential scanning calorimetry*) para os diferentes polimorfos da clorpropamida no intervalo de temperatura ambiente a 140 °C. Na indústria farmacêutica, o DSC é muito útil e importante para avaliar a estabilidade e estabelecer diagramas de fase devido a sua habilidade para medir calores e temperaturas de transição nos ingrediente ativo farmacêutico (API). Esta técnica é uma ferramenta termo-analítica que permite estudar as transições de fase, mas que não revela a identidade das mesmas, por isso existe a necessidade de complementação do DSC com outras técnicas, tais como difração de raios- X, espectroscopia vibracional e microscopia, para uma maior eficiência na análise.<sup>57,58</sup>

#### **4.1.1 Introdução Teórica**

A técnica de DSC mede a quantia de energia absorvida ou liberada por uma amostra quando é aquecida, esfriada ou mantida a uma temperatura constante. Esta energia é derivada da diferença do fluxo de calor entre a amostra investigada e uma amostra de

referência. Assim, a DSC pode ser definida como uma técnica que mede a temperatura e o fluxo de calor associados às transições das substâncias em função da temperatura e do tempo. As medidas de DSC fornecem informações sobre os efeitos térmicos que são caracterizados por uma mudança na entalpia. Se a amostra absorver energia, então a mudança da entalpia será chamada de endotérmica. Se a amostra liberar energia, então a mudança da entalpia será chamada de exotérmica. Portanto, a técnica permite realizar estudos cinéticos bem como a determinação de temperaturas características como a temperatura de fusão, cristalização, transições em sólidos, reações químicas e transições vítreas <sup>59,60</sup>.

Uma das aplicações mais importantes do DSC na indústria farmacêutica é a determinação das relações de estabilidade entre formas polimórficas. Além dos métodos térmicos, a principal ferramenta usada para determinar os diagramas de temperatura de energia são as regras de fases de Burger-Ramberger, as quais definem o caráter monotrópico (quando uma das formas é mais estável que a outra temperatura que estão debaixo da temperatura de fusão) ou enantiotrópico (quando há uma temperatura de transição debaixo das temperaturas de fusão) de um dado par de polimorfos. Contudo, estas técnicas só são insuficientes provar a existência de polimorfismo e são melhores usadas quando combinados com outros métodos de análise, i.e., difração dos raios-X, espectroscopia vibracional, e microscopia <sup>29</sup>. Para um sistema enantiotrópico, a estabilidade relativa de um par de formas sólidas inverte em alguma temperatura da transição abaixo do ponto de fusão quando uma única forma for sempre mais estável abaixo do ponto de fusão estamos na presença de um sistema monotrópico <sup>24,29</sup>.

## 4.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

### 4.2.1 Aspectos Teóricos

A difração de raios-X é uma das técnicas mais poderosas na caracterização de novas formas cristalinas em monocristais, fornecendo diretamente, informações precisas da estrutura cristalina, incluindo: parâmetros de célula, densidade, conformação molecular, empacotamento molecular e pontes de hidrogênio. As primeiras técnicas para aplicação do método foram desenvolvidas a partir de 1920. As técnicas mais conhecidas e utilizadas até hoje são a câmara de Debye-Scherrer e câmara de Guinier <sup>29</sup>. Os raios X são ondas eletromagnéticas que possuem comprimentos de onda de  $10^{-10}$  a  $10^{-8}$  m (0.1 a 10 Å). Os comprimentos de onda utilizados em difração de raios-X estão na faixa de 0.5 a 2.5 Å. Como radiação eletromagnética, os raios-X têm propriedades de ondas e partículas. Os tubos de raios-X utilizam um feixe de elétrons de alta energia 50kV direcionados a um alvo metálico refrigerado. A maior parte da energia do feixe é perdida em colisões que colocam os átomos em movimento e produzem calor <sup>61</sup>.

A difração de raios-X em pó (XRPD) é uma das técnicas mais seguras e eficientes para o estudo de materiais sólidos cristalinos e parcialmente cristalinos para diferenciar os polimorfos. Esta técnica é importante na caracterização de polimorfos em geral, porque os diferentes parâmetros de redes darão origem a posições de picos diferentes. Assim, para cada forma cristalina ou polimorfo há uma impressão digital característica de difração de pó, que pode ser usada para identificar a presença daquela forma dentro de uma amostra. Além disso,

geralmente a boa separação entre picos de difração permite a análise quantitativa de misturas de polimorfos <sup>62</sup>.

### **43 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO**

A espectroscopia de absorção no infravermelho é uma técnica de inestimável importância na análise orgânica qualitativa, sendo amplamente utilizada nas áreas de química de produtos naturais, síntese e transformações orgânicas. O infravermelho e demais métodos espectroscópicos modernos como a ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-VIS) e espectrometria de massas (EM), constituem hoje os principais recursos para a identificação e elucidação estrutural de substâncias orgânicas. São, também, de alta relevância na determinação da pureza e quantificação de substâncias orgânicas, no controle e acompanhamento de reações e processos de separação <sup>62</sup>

Como as ligações químicas possuem frequências de vibrações específicas, o uso da espectroscopia no infravermelho é de grande ajuda para determinar tais frequências. Quando um modo vibracional da molécula absorve a radiação infravermelha, temos uma vibração no infravermelho ativa. Estas frequências ressonantes são dependentes do comprimento da ligação e das massas dos átomos. Assim, podemos associar às frequências de vibrações as ligações particulares existentes na molécula. As posições dos átomos numa molécula não são fixas; elas estão sujeitas às várias vibrações diferentes. As vibrações moleculares podem ser classificadas em duas categorias principais: o estiramento simétrico e anti-simétrico, que estão relacionados às mudanças nas distâncias inter-atômicas, e as deformações angulares simétrica e anti-simétrica, relacionadas às mudanças dos ângulos entre

duas ligações. Há quatro tipos de deformações: rock no plano (in-plane rocking), torção fora do plano (out-of-plane twisting), deformação no plano (in-plane scissoring) e deformação fora do plano (out-of-plane wagging). Estas vibrações podem ser visualizadas através da Figura 8.

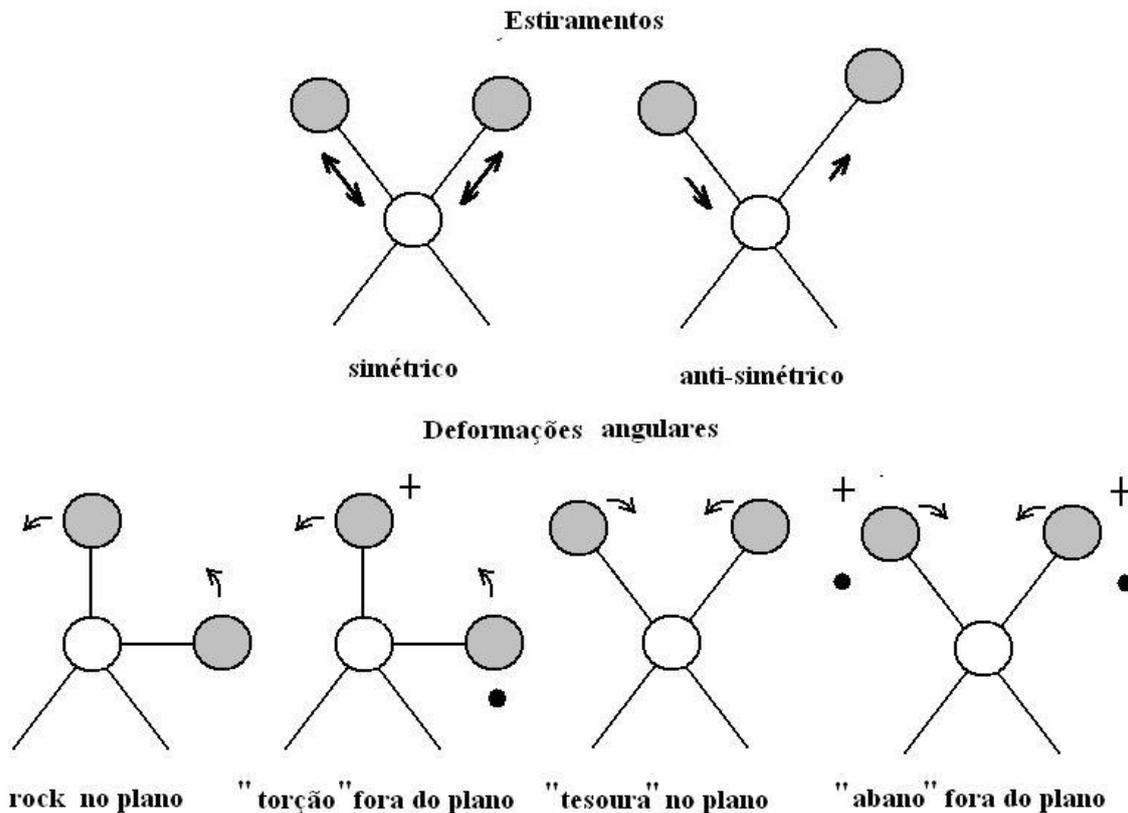


Figura 8 - Tipos de vibrações numa molécula triatômica. Nas deformações angulares, temos • (entrando) e + (saindo).

Basicamente, para medir o espectro infravermelho de uma amostra, luz infravermelha policromática incide sobre a amostra, e a quantidade de energia absorvida em função da energia é registrada. Normalmente, a energia da banda de absorção no infravermelho é dada em unidades de número de ondas ( $\text{cm}^{-1}$ ). O espectro infravermelho está dividido em três regiões: infravermelho próximo (do inglês - near infrared (NIR) - 12800-

4000  $\text{cm}^{-1}$ ), infravermelho médio (mid infrared (MIR) - 4000-200  $\text{cm}^{-1}$ ) e infravermelho longínquo (far infrared (FIR) - 200 -10  $\text{cm}^{-1}$ ).

Espectros infravermelhos normalmente são medidos por transmitância de radiação eletromagnética através de uma distribuição contínua da amostra<sup>63</sup>. As frequências das regiões de absorção correspondem à diferença de energia entre os estados vibracional do estado fundamental e estado excitado (veja Figura 9). As bandas de absorção devido às transições vibracionais são encontradas na faixa espectral do infravermelho médio ao infravermelho longínquo.

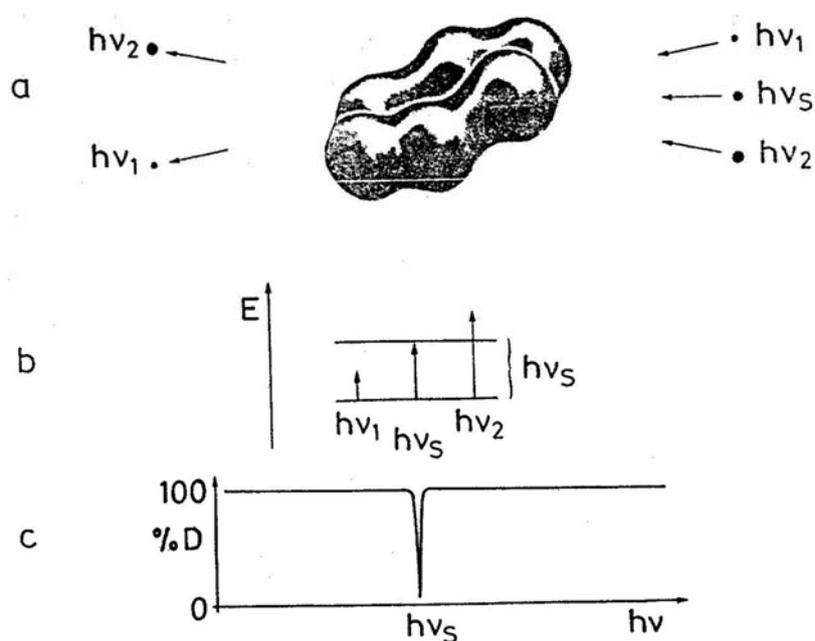


Figura 9 - Princípio de absorção de energia na região do infravermelho: a) fótons de energia  $hv_1$ ,  $hv_2$  e  $hv_3$  incidem sobre a molécula e somente aquela com energia  $hv_3$  é absorvido; b) diagrama das energias de transições; c) espectro de absorção no infravermelho.

Há  $3n-6$  vibrações normais em uma molécula não-linear com  $n$  átomos e a linear com vibrações de  $3n-5$ . Estas vibrações podem absorver radiação no infravermelho somente se elas modularem o momento de dipolo molecular com componentes:

$$\mu_k = \mu_0 + \left( \frac{\partial \mu}{\partial q_k} \right)_0 q_k + \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 \mu}{\partial q_k^2} \right)_0 q_k^2 + \dots \quad (4.3.1)$$

onde  $K=x, y, z$  e

$$q_k = q_k^0 \cdot \cos(2\pi\nu_k t + \phi_k), \quad (4.3.2)$$

é a  $k$ -ésima coordenada normal.

A maioria das aplicações analíticas da espectroscopia no infravermelho está baseada na lei de Bouguer-Lambert-Beer, que descreve a absorção de um fluxo de luz  $\Phi_0$  por uma amostra:

$$\Phi = \Phi_0 \cdot e^{-\kappa c l} \quad (4.3.3)$$

onde  $\kappa$  é a absorvância molar ( $\text{dm}^2/\text{mol}$ ),  $c$  é a concentração molar (em  $\text{mol}/\text{dm}^3$ ) e  $l$  é a espessura da amostra (em  $\text{cm}$ )<sup>45,46</sup>.

#### 4.4 ESPECTROSCOPIA DE TRANSFORMADA DE FOURIER NO INFRAVERMELHO E INFRAVERMELHO PRÓXIMO.

Como vimos na seção anterior, à região do infravermelho no espectro eletromagnético é dividida em três regiões diferentes. Para experimentos realizados por espectroscopia no infravermelho, as regiões de interesse são o MID e NIR.

Uma técnica muito importante no estudo de sistemas moleculares complexos é a espectroscopia por transformada de Fourier (do inglês- *Fourier Transform Infrared* - FTIR) que usa a região do MID<sup>64</sup>. Na espectroscopia FTIR a radiação no infravermelho é guiada através de um interferômetro de Michelson, para logo incidir na amostra, usualmente uma

configuração de transmitância, para logo ser medida no detector o sinal em função do deslocamento do espelho móvel (veja Figura 10). O interferograma assim obtido se encontra no espaço do tempo, portanto, executando matematicamente uma transformada de Fourier neste sinal resulta um espectro em frequência correspondente aos modos vibracionais da amostra investigada. É uma técnica de análise para colher o espectro infravermelho mais rapidamente. Em vez de se coletar os dados variando-se a frequência da luz infravermelha monocromática, a luz IR (com todos os comprimentos de onda da faixa usada) é guiada através de um interferômetro. Depois de passar pela amostra o sinal medido é o interferograma. Realizando-se uma transformada de Fourier no sinal resulta-se em um espectro idêntico ao da espectroscopia IR dispersiva.

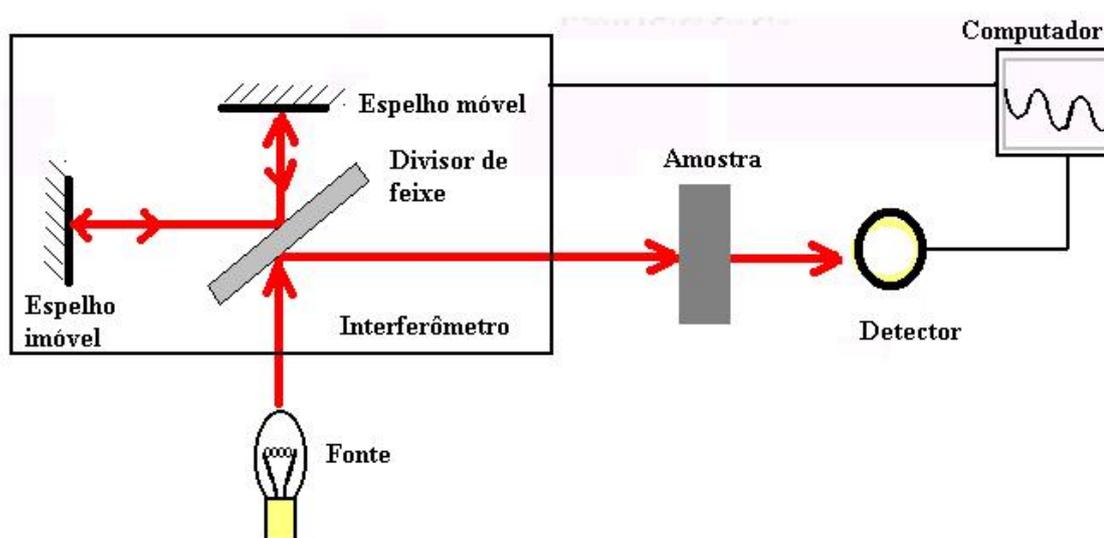


Figura 10 - Diagrama típico de um espectrômetro FTIR.

A espectroscopia de transformada de Fourier no infravermelho próximo (do inglês- Fourier Transform Near Infrared – FT-NIR) como já diz o nome, utiliza a região do NIR<sup>65</sup> e exibe várias vantagens quando comparada à espectroscopia FTIR. Através desta

técnica não é preciso qualquer preparação da amostra, além de permitir obter espectros através de um frasco de vidro ou polímero transparente em alguns segundos. A influência da umidade da amostra na qualidade do espectro é mais baixa <sup>66</sup>. É ideal para identificação rápida de matérias primas e também é uma ferramenta de análise poderosa capaz de análises quantitativas precisas de sistemas multi-componentes <sup>29,67-72</sup>. Outras vantagens são que o infravermelho próximo possui sistemas ópticos facilmente disponíveis, detectores eficientes, simplicidade relativa na instrumentação e quase todos compostos orgânicos absorvem na região do infravermelho próximo <sup>73</sup>.

Os espectros NIR diferem dos obtidos na região do MIR devido à observação de bandas cujas frequências não correspondem diretamente aos modos vibracionais fundamentais dos grupos funcionais da molécula estudada, mas às combinações e sobretons das mesmas. As bandas de absorção nesta região são harmônicas ou combinações das bandas fundamentais de vibração, sendo que, as ligações envolvidas como C-H, O-H, N-H, e C=O possuem comprimentos de onda de absorção característicos. Estas absorções não são muito fortes, e muitas vezes são sobrepostas, havendo assim a necessidade da aplicação de métodos de calibração multi-variada (quimiometria) para determinações quantitativas <sup>63</sup>.

#### **4.5 ESPECTROSCOPIA RAMAN**

Se um fóton de luz  $h\nu_0$  colide com a molécula, um processo de espalhamento elástico, chamado espalhamento Rayleigh de energia  $h\nu_0$  tem maior probabilidade de ocorrência. O processo inelástico no qual energia é transferida para os modos vibracionais tem mais baixa probabilidade e é chamado de espalhamento Raman (veja a Figura 11). Neste

processo, radiação com energias  $h\nu_0 \mp h\nu_s$  é emitida. Entretanto, os processos Raman que transferem energia vibracional para molécula emitindo fótons de energia mais baixa ( $h\nu_0 - h\nu_s$ ) têm maior probabilidade do que no processo inverso ( $h\nu_0 + h\nu_s$ ). Na temperatura ambiente a maior parte das moléculas está no seu estado vibracional fundamental e de acordo com a lei de Boltzmann, um número muito menor está no seu estado vibracional excitado o qual é determinado pela temperatura do sistema. Stokes em 1852 postulou que o comprimento de onda da luz produzido por fluorescência ou fosforescência é sempre maior do que a luz excitada. Os espectros Raman são referidos como Stokes e anti-Stokes, em referência a Stokes, que em 1952. As linhas Stokes são causadas pela emissão de fótons de energia menor que a da excitação ( $h\nu_0 - h\nu_s$ ) mais baixa. Uma vez que suas intensidades são mais altas do que as linhas anti-Stokes, estas são usualmente registradas no espectro Raman.

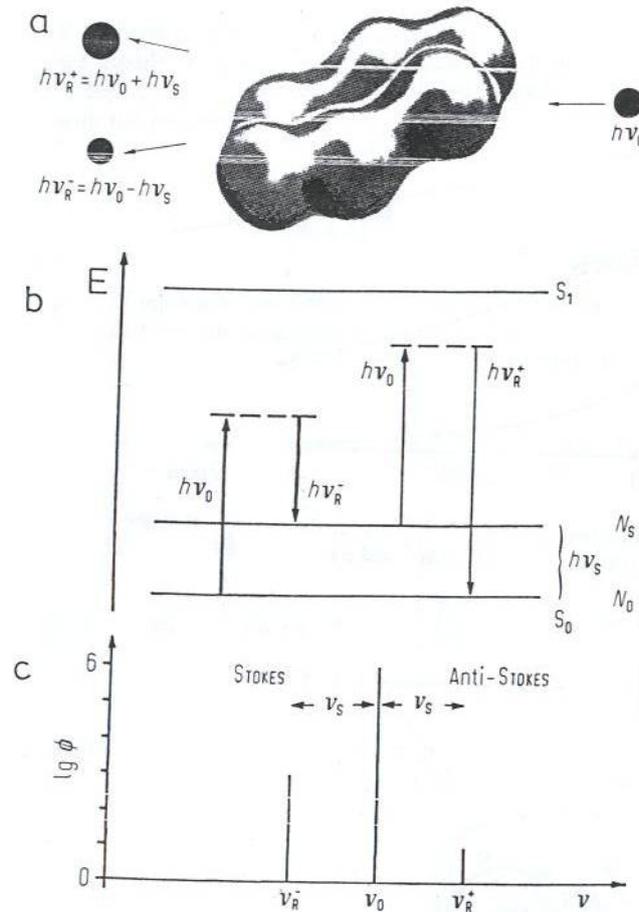


Figura 11 - Princípio do Espalhamento Raman: a) fótons de energia  $h\nu_0$  colidem com a molécula, no impacto inelástico são espalhados quanta de energia menor ou maior e de mesma energia. b) diagrama de níveis de energia c) Espectro Raman (Stokes e Anti-Stokes).

A Figura 12 mostra a distribuição Boltzmann do estado vibracional excitado com energia  $h\nu = hc\tilde{\nu}$  (com  $\tilde{\nu} = 0 \dots 4000\text{cm}^{-1}$ ) de molécula às temperaturas de 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 e 10000K, respectivamente. Esta distribuição determina a população dos estados vibracionais excitados, os quais dão origem às emissões do tipo anti-Stokes. Assim, a partir da relação de intensidades das linhas Raman Stokes e anti-Stokes com o mesmo deslocamento em de frequência é possível determinar a temperatura da amostra.

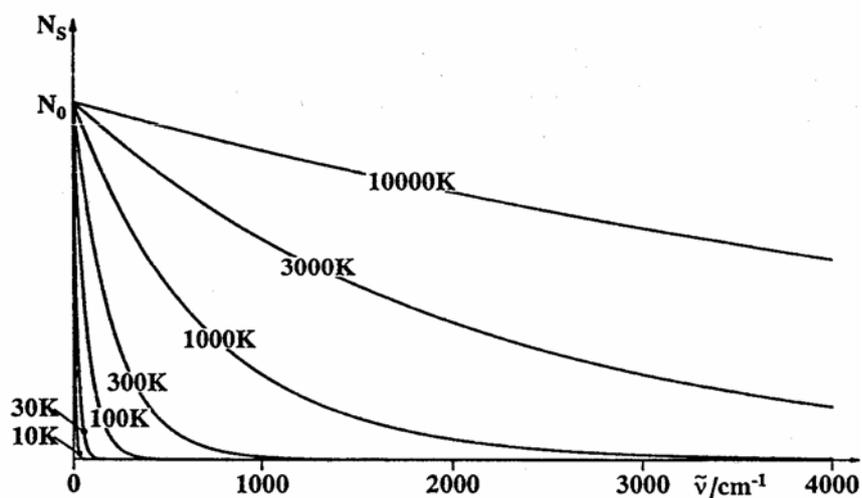


Figura 12 - Distribuição de Boltzmann  $N_s = N_0 \cdot e^{-hc/kt}$

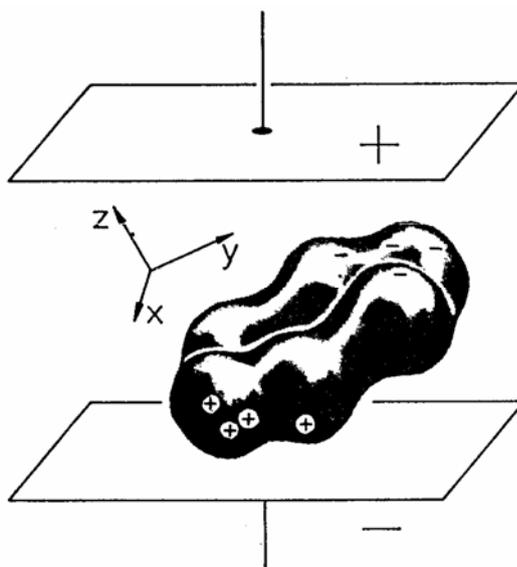


Figura 13 - Momento dipolo molecular induzido por um campo elétrico.

A Figura 13 mostra uma molécula não polar, tal como benzeno, que está no campo elétrico representado por um capacitor de placas paralelas carregado. A placa que está negativamente carregada atrai o núcleo, enquanto a placa positiva atrai os elétrons. Assim, é

induzido um momento dipolo elétrico. Para escrever quantitativamente este momento dipolo, as componentes do vetor do campo elétrico são denominadas por  $E_x$ ,  $E_y$  e  $E_z$  num sistema de coordenadas cartesianas fixo na molécula. Estes sistemas de coordenadas são usualmente definidos de acordo com as propriedades de simetria da molécula. O momento dipolo induzido depende da deformação das distribuições de elétrons e o núcleo frente a um campo elétrico, que é descrita pela polarizabilidade  $\alpha$ . O efeito do campo elétrico sobre a distribuição de cargas é dado por um momento de dipolo induzido  $\mu'$ , que é descrito pelas componentes:

$$\begin{aligned}\mu'_x &= \alpha_{xx}E_x + \alpha_{xy}E_y + \alpha_{xz}E_z \\ \mu'_y &= \alpha_{yx}E_x + \alpha_{yy}E_y + \alpha_{yz}E_z \\ \mu'_z &= \alpha_{zx}E_x + \alpha_{zy}E_y + \alpha_{zz}E_z\end{aligned}\quad (4.4.1)$$

onde  $\alpha_{ij}$  são as componentes do tensor polarizabilidade, que projeta o vetor campo elétrico  $E$ , para produzir outro vetor  $\mu'$ , o momento de dipolo induzido. Esta relação pode ser descrita por uma notação matricial da forma:

$$\begin{bmatrix} \mu'_x \\ \mu'_y \\ \mu'_z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha_{xx} & \alpha_{xy} & \alpha_{xz} \\ \alpha_{yx} & \alpha_{yy} & \alpha_{yz} \\ \alpha_{zx} & \alpha_{zy} & \alpha_{zz} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} E_x \\ E_y \\ E_z \end{bmatrix}\quad (4.4.2)$$

ou

$$\mu' = \alpha E\quad (4.4.3)$$

Quando a carga do capacitor é invertida, o momento de dipolo induzido é também invertido. Assim, quando a molécula está exposta ao campo elétrico alternado de alta frequência ( $\nu_0$ ) o momento de dipolo induzido também oscila com a mesma frequência. Assim, a molécula emite radiação eletromagnética na frequência  $\nu_0$ , dando origem ao espalhamento Rayleigh. Além disto, a polarizabilidade da molécula pode ser modulada por

uma vibração molecular de frequência  $\nu_s$ . Consequentemente, o momento dipolo induzido e também a amplitude de campo emitido são modulados pela frequência do modo vibracional (Figura 13). A análise da radiação emitida com um espectrômetro mostra uma frequência central (Rayleigh,  $\nu_o$ ) tal como bandas laterais a uma distância de  $\nu_s$ . (Stokes e Anti-Stokes), (veja Figura 10). Como já foi discutido, de acordo com a distribuição Boltzmann, a banda lateral com frequência menor possui uma maior intensidade que a observada para a banda lateral com frequência maior.

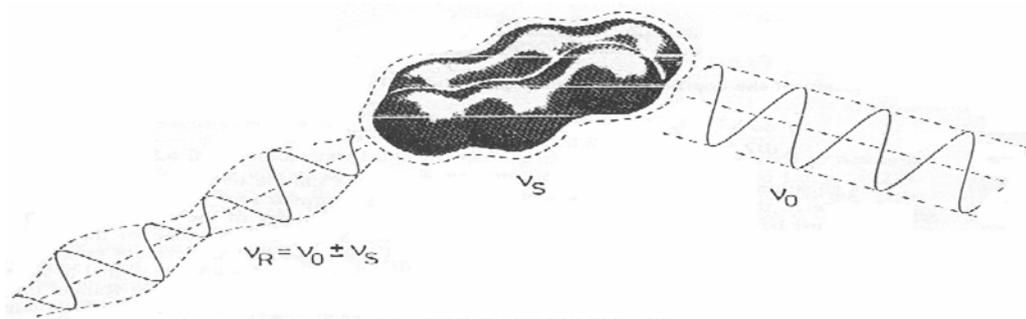


Figura 14 - Modulação da luz espalhada por um modo vibracional molecular.

Considerando a equação (4.4.4), a modulação da polarizabilidade molecular pode ser descrita em termos do modo normal de vibração  $Q_k$  de frequência  $\nu_k$  :

$$\alpha_{ij}(Q_k) = \alpha_{ij}^0 + \sum_k \left( \frac{\partial \alpha_{ij}}{\partial Q_k} \right)_0 Q_k^0 \cos \nu_k t \quad (4.4.4)$$

Portanto, o momento de dipolo induzido pode ser expresso como

$$\mathbf{P} = \alpha_{ij}^0 \mathbf{E}_0 \cos \omega t + \frac{1}{2} \mathbf{E}_0 \sum_k \left( \frac{\partial \alpha_{ij}}{\partial Q_k} \right)_0 Q_k^0 [\cos(\nu_o + \nu_k)t + \cos(\nu_o - \nu_k)t], \quad (4.4.5)$$

onde  $\alpha_{ij}$  e  $\left(\frac{\partial \alpha_{ij}}{\partial Q_k}\right)_0$  são, respectivamente, a componente  $ij$  do tensor polarizabilidade e sua derivada na posição de equilíbrio.

Na expressão 4.4.5, observamos que o momento de dipolo induzido pelo campo oscila com três frequências diferentes. Na primeira, as oscilações do momento de dipolo da molécula têm a mesma frequência da radiação incidente,  $\nu_0$ , o que corresponde ao espalhamento Rayleigh. Na segunda, a molécula oscila com frequência maior que a da radiação incidente,  $\nu_0 + \nu_k$  (espalhamento anti-Stokes) e na terceira, a molécula oscila com frequência menor,  $\nu_0 - \nu_k$  (espalhamento Stokes) <sup>48,74</sup>.

## **4.6 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS POLIMORFOS DA CLORPROPAMIDA**

### **4.6.1 Preparação dos polimorfos da clorpropamida**

As amostras investigadas neste trabalho foram sintetizadas no grupo de pesquisa da Professora Silvia Lucia Cuffini na Unidade Ceprocór da Agência Córdoba Ciência da Argentina. Como matérias primas foram utilizadas clorpropamida (polimorfo III, Unifarma, Argentina) e solventes de grau analítico (acetona, acetonitrilo, benzeno, clorofórmio, etanol, etc.)

Os polimorfos investigados neste trabalho foram obtidos através de diferentes tratamentos térmicos<sup>75</sup>, os quais são descritos a seguir:

- **Por aquecimento (Polimorfo I).** Aproximadamente 1g de matéria prima num crisol de porcelana é colocada numa estufa a aproximadamente 110°C durante 24 horas. Em seguida, deixa esfriar num dessecador.
- **Fundido (Polimorfo II).** Aproximadamente 1g de matéria prima num crisol de porcelana é colocada numa estufa a 150°C durante 3 horas. Logo esfriasse rapidamente para obter um sólido de aspecto acima da fusão vítreo que recristaliza a 60 °C.
- **Recristalização à temperatura ambiente (Polimorfo III).** Aproximadamente 1g da matéria prima se dissolve num solvente. Após isto, a solução é filtrada e colocada numa capela até a evaporação total do solvente.
- **Fundido (Polimorfo IV).** Aproximadamente 1g de matéria prima dissolvida numa solução saturada de hexanol foi resfriada rapidamente a partir de 60 °C.

#### 4.6.2 Difração de Raios -X

Os padrões de difração de raios-X de pó dos quatro polimorfos da clorpropamida são apresentados na Figura 15. Podemos observar diferenças características entre as formas I-V que permitem confirmar que nos encontramos na presença de quatro formas cristalinas.

O difratograma do Polimorfo III coincidente com o gerado a partir da estrutura depositada no *Cambridge Structural Database* e com a reportada nas diferentes fontes bibliográficas <sup>44</sup>. Este polimorfo é estável e se obtém por recristalização a temperatura ambiente numa grande variedade de solventes. A estrutura denominada Polimorfo I e II resultam coincidentes com a bibliografia encontrada <sup>76</sup>. Estas modificações são estáveis à alta temperatura, mas se transformam no Polimorfo III ao longo do tempo.

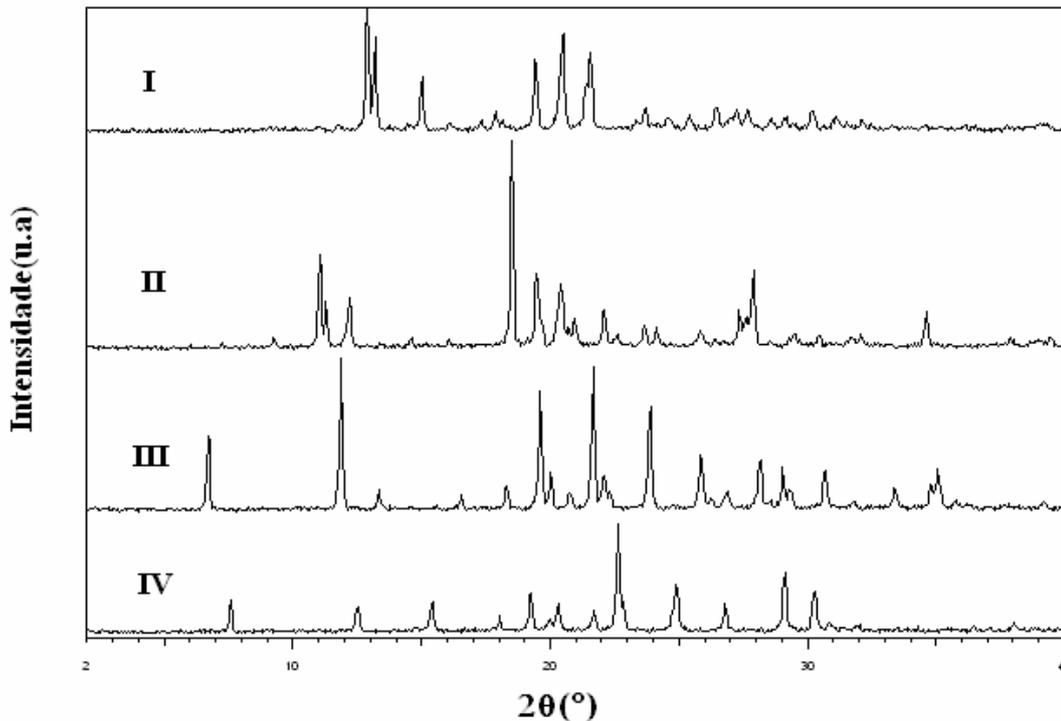


Figura 15 - Padrões de difração de raios- X de pó dos quatro polimorfos de clorpropamida.

### 4.6.3 Calorimetria Diferencial por Varredura

Como discutido na seção anterior se realizaram medidas de calorimetria diferencial por varredura (DSC) na molécula clorpropamida. DSC é uma das técnicas termoanalíticas mais importantes em estudos de pré-formulação de substâncias farmacêuticas. Os resultados do DSC dependem de vários fatores como o tamanho de amostra, taxa de aquecimento, atmosfera, tipo de crisol, e umidade relativa. Foram obtidos resultados de DSC em cada polimorfo a uma taxa de varredura de  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$  usando um aparelho Perkin-Elmer DSC 2.

Os resultados de DSC são mostrados na Figura 16. Como pode ser visto nesta figura todas as anomalias são endotérmicas. Podemos ver a transição de um polimorfo para o outro durante a análise de DSC de clorpropamida nas formas I-IV. Os polimorfos produziram termogramas que estão em bom acordo com as propriedades listadas na Tabela 1.

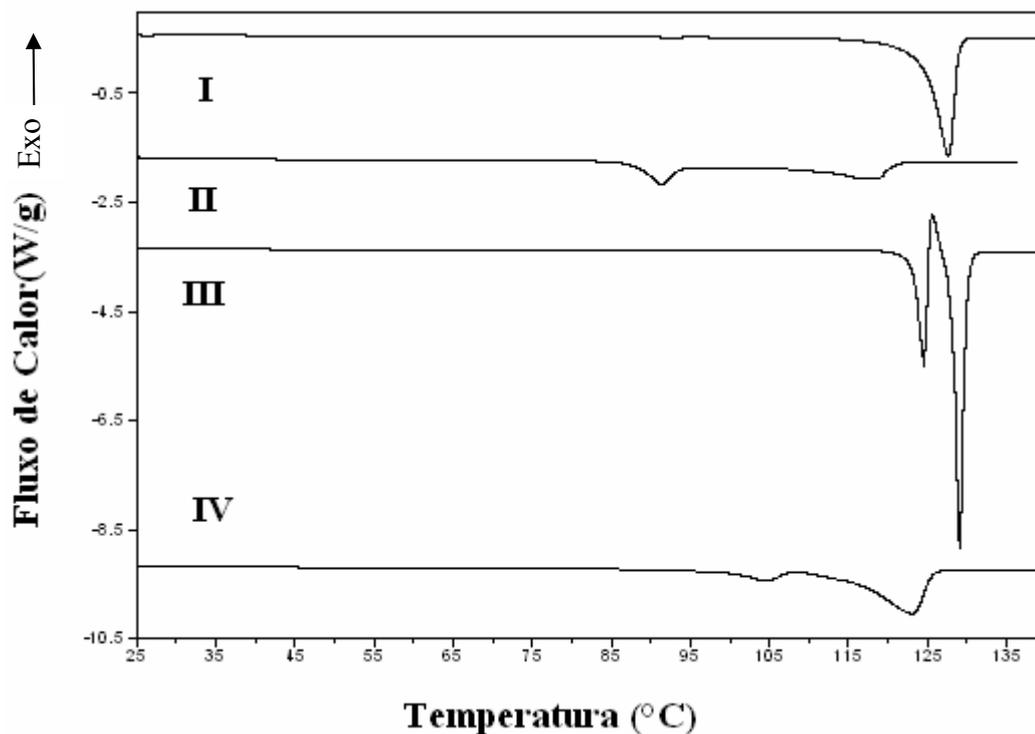


Figura 16 - Termogramas de DSC dos quatro polimorfos da clorpropamida obtidos a uma taxa de aquecimento de 5°C/min.

## 4.7 MONTAGENS EXPERIMENTAIS

### 4.7.1 Espectroscopia Vibracional

O estudo dos modos vibracionais ativos no infravermelho apresentados neste trabalho foi realizado num espectrômetro de transformada de Fourier (FT-IR) Bruker IFS28 (veja Figura 17). Pastilhas de KBr das amostras sólidas foram preparadas misturando de 200 mg de KBr com 1 mg da amostra em uma prensa de laboratório.

Foram medidos espectros FT-Raman das amostras em um espectrômetro Bruker IFS55 FTIR/FT-Raman equipado com um laser de Nd:YAG (linha de excitação de 1064 nm) e um detector de Ge refrigerado com nitrogênio líquido (veja Figura 18). Os espectros Raman foram adquiridos acumulando 1024 varreduras a uma resolução espectral de  $2\text{ cm}^{-1}$ . Também foram obtidos espectros no infravermelho próximo das amostras com uma sonda de reflexão difusa conectada através de uma fibra óptica a um espectrômetro Bruker model Vetor 22 (veja a Figura 19).



Figura 17 – Espectrômetro FT-IR Bruker IFS28.



Figura 18 – Espectrômetro de Bruker Equinox 55 FTIR com o módulo de FT-Raman FRA 106.



Figura 19 – Espectrômetro FT-NIR , Bruker VECTOR 22/N.

## 5 SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS

Neste capítulo são expostos e discutidos os resultados de simulações computacionais realizados na clorpropamida. No mesmo, serão apresentados cálculos teóricos referentes à otimização da geometria molecular e dos modos normais de vibração.

### 5.1 INTRODUÇÃO

A simulação computacional, nestes últimos anos, tem tido um papel de suma importância no desenvolvimento das mais diversas áreas de conhecimento. Podemos observar na literatura que a criação e a proposição de novos materiais têm crescido vertiginosamente após o aparecimento das técnicas de modelagem computacional. Em particular, o uso destas técnicas tem promovido o desenvolvimento de novos fármacos assim como novas estruturas em sistemas biomoleculares<sup>77</sup>.

O objetivo deste tipo de simulações é resolver problemas envolvendo grande número de átomos e moléculas, a partir das equações básicas da mecânica quântica. Desde o nascimento da Mecânica Quântica, uma das grandes aspirações dos físicos tem sido explicar e prever as propriedades elétricas, térmicas, óticas, magnéticas dos materiais etc. A alta velocidade de crescimento desta área de pesquisa tem sido possível devido ao fato de que as simulações computacionais permitem diminuir a interface entre a teoria e o experimento<sup>78</sup>. Porém, a simulação computacional de experimentos tem sido usada também pelo o

experimentalista como uma orientadora no sentido de prever e/ou eliminar etapas desnecessárias durante a realização dos mesmos.

## 5.2 MÉTODO COMPUTACIONAL

### 5.2.1 Teoria do Funcional de Densidade

A teoria do funcional da densidade (DFT, do inglês *density functional theory*) teve seu surgimento na década de 60. Desde seu nascimento, esse método vem avançando e se tornando uma técnica alternativa e complementar aos métodos tradicionalmente usados na mecânica quântica. Sua vasta aplicabilidade deve-se ao fato de que a DFT não se baseia na função de onda e sim na densidade eletrônica, o que permite a DFT tratar de sistemas grandes e/ou complexos demais para serem tratados com os métodos tradicionais <sup>79</sup>. Como consequência, nas últimas duas décadas foi reconhecida que os métodos *ab initio*, particularmente a DFT, proporcionam uma descrição quantitativa de muitas propriedades associadas ao estado fundamental e aos estados excitados de diferentes átomos, moléculas, agregados e sólidos, tornando-se, desta forma, um instrumento que permite prever de forma eficaz a estabilidade ou não de novos materiais com propriedades pré-definidas. Esse método oferece uma ferramenta poderosa e elegante por calcular a energia total do estado fundamental e a densidade de elétrons de um sistema de elétrons interagindo. DFT é uma das mais populares aproximações para mecânica quântica de muitos corpos <sup>80</sup>. Hoje em dia mais

de 90% de todos os cálculos da estrutura eletrônica de metais e semicondutores e cerca de 50% de todos os cálculos quânticos para átomos e moléculas (química quântica *ab initio*) são feitos usando a DFT <sup>81</sup>.

### 5.2.2 Método Hartree – Fock

O método de Hartree-Fock tornou-se extremamente popular, entre outras coisas, pela qualidade dos resultados produzidos ao ser aplicado em cálculos de propriedades atômicas e moleculares. Entretanto, havia um outro problema extremamente importante a ser solucionado: qual deveria ser a forma matemática das funções orbitais? Enquanto que para cálculos atômicos as equações de Hartree-Fock podiam ser resolvidas numericamente, para moléculas, este mesmo procedimento demonstrava ser computacionalmente inadequado <sup>82</sup>.

Verifica-se que o método Hartree-Fock pode proporcionar soluções aceitáveis para determinadas propriedades moleculares, tais como, a geometria molecular, energia de ionização de sistemas neutros, etc. Entretanto, enquanto a energia Hartree-Fock corresponde a maior porcentagem do que seria a energia exata do sistema, verifica-se que esta aproximação não garante uma descrição adequada de outras propriedades mais sensíveis a qualidade da função de onda, tais como propriedades que envolvam diferenças de energia. Isto se deve ao fato do método Hartree-Fock empregar a idéia de que em um sistema multieletrônico, um elétron sente as interações médias provenientes de todos os outros elétrons. Desta forma, observa-se uma perda de energia proveniente da interação que seria causada pela posição dos elétrons no espaço. Este efeito é conhecido como efeito de correlação eletrônica e é

extremamente importante no cálculo de propriedades como: polarizabilidade, momento dipolar, etc. Computacionalmente a correção do efeito de correlação eletrônica exige um esforço computacional muito mais significativo do que o método Hartree-Fock<sup>83,84</sup>.

### 5.3 METODOLOGIA

A estrutura eletrônica e geométrica da molécula de clorpropamida foi calculada com base na DFT, usando funcionais de gradiente corrigidos, no nível computacional B3LYP. O conjunto de bases usadas e as correspondentes energias obtidas são listados na Tabela 3. Todas as otimizações da geometria foram realizadas sem restrições de simetria. O cálculo das frequências vibracionais após da otimização da geometria asseguram que todas as estruturas calculadas são os mínimos reais e não estados de transição na superfície de energia potencial da molécula<sup>85</sup>. O programa GAR2PED<sup>83,84</sup> foi usado para calcular a distribuição de energia potencial (PED) dos modos normais das coordenadas internas naturais<sup>86</sup>. A visualização e a checagem dos dados calculados foram feito através do programa CHEMCRAFT<sup>87</sup>.

## 5.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.4.1 Otimização da estrutura

De acordo com os resultados de difração de raios- X obtidos por Koo *et al.*<sup>83,88</sup>, a estrutura cristalina da forma III (polimorfo A) da clorpropamida é caracterizada por uma célula unitária ortorrômbica ( $P2_12_12_1$ ) com quatro moléculas por célula unitária mas todas elas estão relacionadas por operações de simetria dando origem a uma única molécula não equivalente (veja a Figura 20)<sup>83,88</sup>. Assim, como ponto de partida para nossas simulações *ab initio*, uma única molécula de clorpropamida foi simulada e comparada com aquela obtida da estrutura cristalina. Apesar de termos descritos apenas uma base de cálculos na seção anterior, usamos outras bases, como por exemplo, a base HF/6-31++G(d), para realizar a otimização da geometria molecular da clorpropamida. As energias de formação obtidas com cada uma das bases empregadas são apresentadas na Tabela 3. O motivo pelo qual escolhemos fazer simulações da geometria e do espectro vibracional usando a base DFT/6-31++G(d) foi à boa relação entre o tempo de cálculo e a precisão e as equivalências entre as energias de formação da molécula.

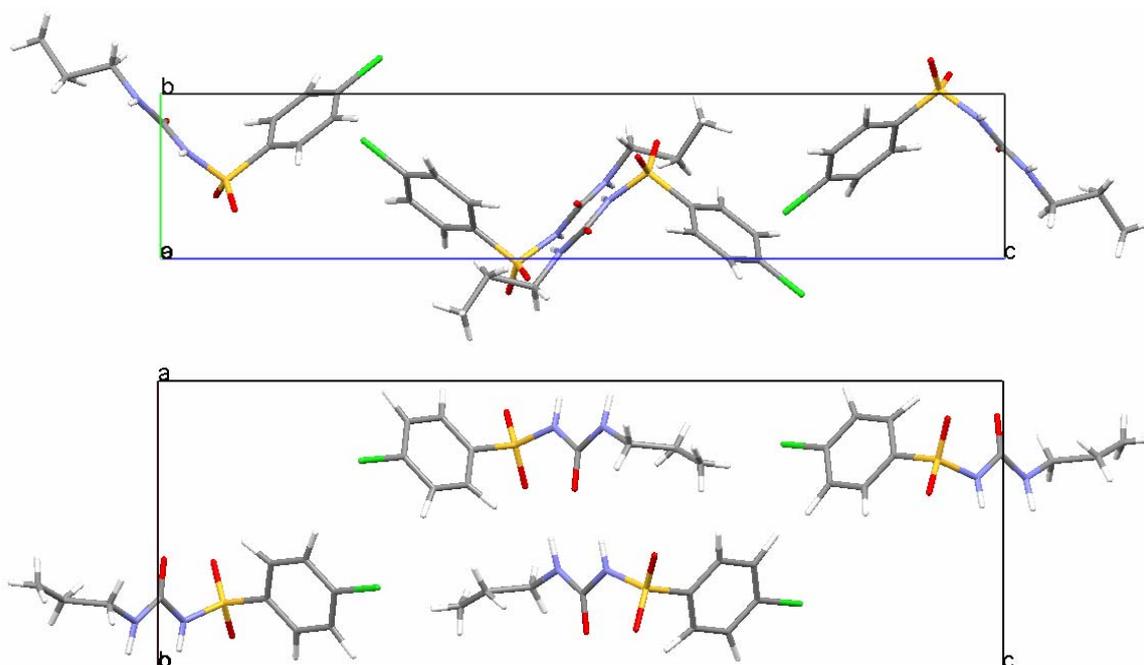


Figura 20 – Estrutura cristalina da forma III da clorpropamida. Projeções os planos *bc* e *ac*.

Tabela 3 – Energia de otimização da molécula de clorpropamida usando várias bases.

Bases	Energia (Hartree)
DFT/6-31++G(d)	-1582.44 a.u
DFT/6-31++G	-1582.06 a.u
DFT/STO-3G*	-1563.78 a.u
HF/6-31++G(d)	-1576.70 a.u
HF/STO-3G*	-1558.46 a.u
DFT/B3LYP/3-21+G*	-1574.65 a.u

A otimização da geometria produz uma molécula que é notavelmente similar à obtida da unidade cristalográfica. Para propósito de comparação, na Tabela 4 são listados os valores experimentais e otimizados dos comprimentos das ligações, os ângulos entre as mesmas e os ângulos de torção (ângulos diedrais) da estrutura molecular da clorpropamida. Podemos observar que os valores calculados das ligações e ângulos não envolvendo

hidrogênios estão de bom acordo com os experimentais. Já nos grupos funcionais envolvendo ligações CH (CH, CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>) existem diferenças importantes entre as duas moléculas, mas as mesmas podem ser associadas tanto à técnica de cálculo quanto a possíveis incertezas na determinação da estrutura cristalina. As diferenças mais evidentes são associadas ao grupo C<sub>9</sub>H<sub>2</sub>, no qual o hidrogênio H<sub>9</sub> possui uma orientação anômala na estrutura cristalina. Devido à dificuldade para determinar a posição de átomos leves através de difração de raios-X, é possível que esta configuração seja uma consequência das limitações experimentais desta técnica. Sem considerar os átomos de hidrogênio, podemos concluir que todos os parâmetros do fenil são bem descritos pela simulação, o mesmo que o do grupo SO<sub>2</sub>. No entanto, esta observação não pode ser mantida no caso da cadeia lateral, onde os ângulos e distâncias interatômicas estão em bom acordo, mas os ângulos de torção diferem consideravelmente. Podemos observar isto em detalhe através da Figura 22, onde apresentamos a superposição das moléculas correspondentes ao resultado da otimização geométrica e à estrutura cristalina. Esta figura mostra que o mínimo de energia obtido a partir da configuração da molécula no cristal, difere desta última nas torsões associadas aos átomos N1, C7 e N2.

No intuito de investigar a aparente flexibilidade conformacional da clorpropamida, realizamos uma varredura das energias moleculares em função do ângulo de torção S1-N1-C7-N2, a qual é apresentada na Figura 23. Para isto variamos esse ângulo de torção em passos de 10° e otimizamos a geometria no nível 3-21G\* para cada um destes valores. Como consequência, podemos ver que o ângulo de torção S1-N1-C7-N2 encontrado na estrutura cristalina da Forma III corresponde a um mínimo local de energia. O mínimo absoluto está associado à configuração dada por uma rotação de 180° deste ângulo de torção, a qual é estabilizada por uma ponte de hidrogênio SO...HN como mostra a Figura 24.

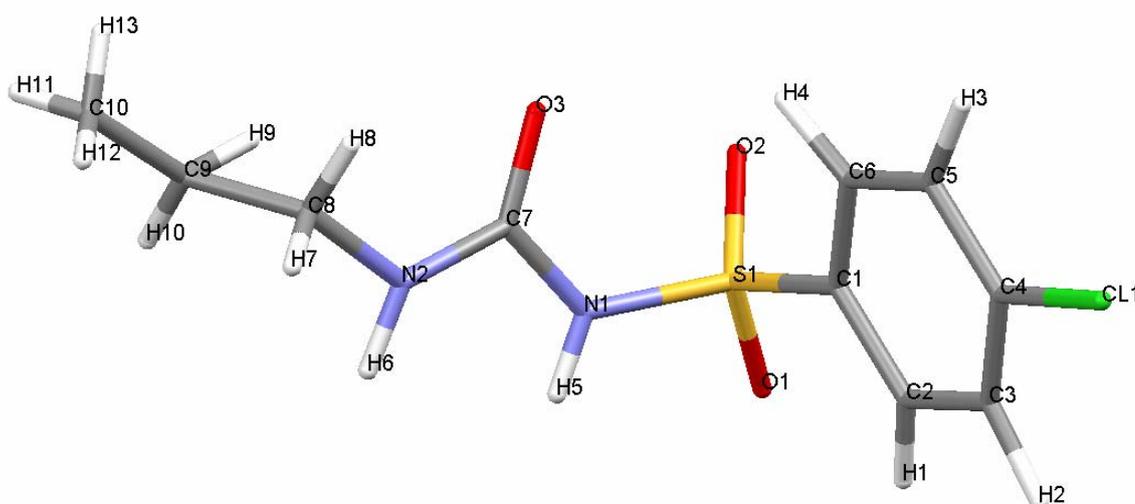


Figura 21 – Notação das espécies químicas na molécula da clorpropamida.

Tabela 4 – Parâmetros geométricos, comprimento da ligação (em Å) e ângulos (em graus) experimental e calculado para a clorpropamida simulados a partir do método B3LYP com a base 6-31++g(d).

<b>Parâmetros</b>	<b>DFT</b>	<b>Cristal</b>	<b>Diferença</b>
<b><i>Comprimento da ligação</i></b>			
C11-C4	1.754	1.729	0.026
C1-C2	1.396	1.390	0.006
C3-C2	1.394	1.377	0.016
C4-C3	1.396	1.378	0.017
C5-C4	1.396	1.371	0.025
C5-C6	1.393	1.367	0.026
S1-C1	1.792	1.757	0.035
S1-O1	1.465	1.420	0.045
O2-S1	1.456	1.419	0.037
S1-N1	1.706	1.642	0.064
C6-C1	1.397	1.391	0.006
C8-N2	1.463	1.315	0.148
C7-N2	1.373	1.478	-0.105
C7-N1	1.407	1.383	0.025
C9-C8	1.534	1.496	0.038
C10-C9	1.532	1.504	0.028
H-C2	1.085	1.013	0.071
H-C3	1.084	1.157	-0.073
H-C5	1.084	1.058	0.027
H-C6	1.083	1.093	-0.010
H-N2	1.012	0.989	0.024
H-N1	1.014	0.900	0.115
H-C8	1.097	0.886	0.211
H-C8	1.093	0.911	0.182

H-C9	1.096	0.766	0.331
H-C9	1.099	0.913	0.186
H-C10	1.097	0.927	0.171
H-C10	1.095	0.904	0.191
H-C10	1.097	0.849	0.248

---

***Ângulos entre as ligações***


---

C11-C4-C3	119.126	119.177	-0.050
C1-C2-C3	118.908	119.346	-0.438
C4-C3-C2	119.855	119.073	0.782
C4-C5-C6	118.726	119.364	-0.638
C5-C4-C3	121.729	121.595	0.134
C1-C6-C5	120.678	119.050	1.628
C2-C1-C6	120.049	121.569	-1.521
C2-C1-S1	119.224	118.524	0.700
C6-C1-S1	120.702	119.881	0.821
N1-S1-C1	106.054	106.291	-0.237
C7-N1-S1	125.759	124.903	0.856
N1-C7-N2	112.632	112.822	-0.190
C8-N2-C7	122.721	119.930	2.790
C9-C8-N2	113.149	114.016	-0.866
C8-C9-C10	109.910	112.110	-2.200
C1-C6-H	111.499	120.078	-8.578
C2-C3-H	112.436	120.709	-8.273
C4-C5-H	111.847	120.115	-8.268
H-C2-C1	123.552	119.940	3.612
O1-S1-O2	119.883	122.397	-2.514
C1-S1-O2	107.744	108.492	-0.749
N1-C7-O	121.146	122.633	-1.487
H-N2-C7	128.912	117.280	11.633
C8-N2-H	108.102	116.537	-8.435
H-N1-S1	115.646	112.646	3.000
C9-C8-H	110.660	110.610	0.050
H-C8-H	102.874	107.605	-4.731
C8-C9-H	115.706	109.311	6.395
H-C9-H	131.706	106.882	24.824
H-C9-C10	113.423	109.785	3.638
C8-C9-H	54.202	108.411	-54.209
H-C10-H	120.082	107.683	12.399
H-C10-C9	106.985	111.062	-4.077

---

***Ângulos de Torsão***


---

C11-C4-C3-C2	178.380	179.966	-1.586
C4-C5-C6-C1	-1.522	0.290	-1.812
C1-C2-C3-C4	1.987	-0.091	2.078
C3-C4-C5-C6	0.918	0.181	0.736

C2-C1-C6-C5	2.393	0.572	1.821
C6-C1-C2-C3	-2.594	-0.672	-1.921
C5-C4-C3-C2	-1.173	-0.282	-0.891
S1-C1-C2-C3	179.227	178.736	0.491
C2-C1-S1-N1	96.818	97.599	-0.781
C7-N1-S1-C1	75.787	65.355	10.433
S1-N1-C7-N2	-169.681	-185.984	16.303
N1-C7-N2-C8	175.948	185.076	-9.128
C9-C8-N2-C7	102.904	82.315	20.589
N2-C8-C9-C10	175.584	179.370	-3.786

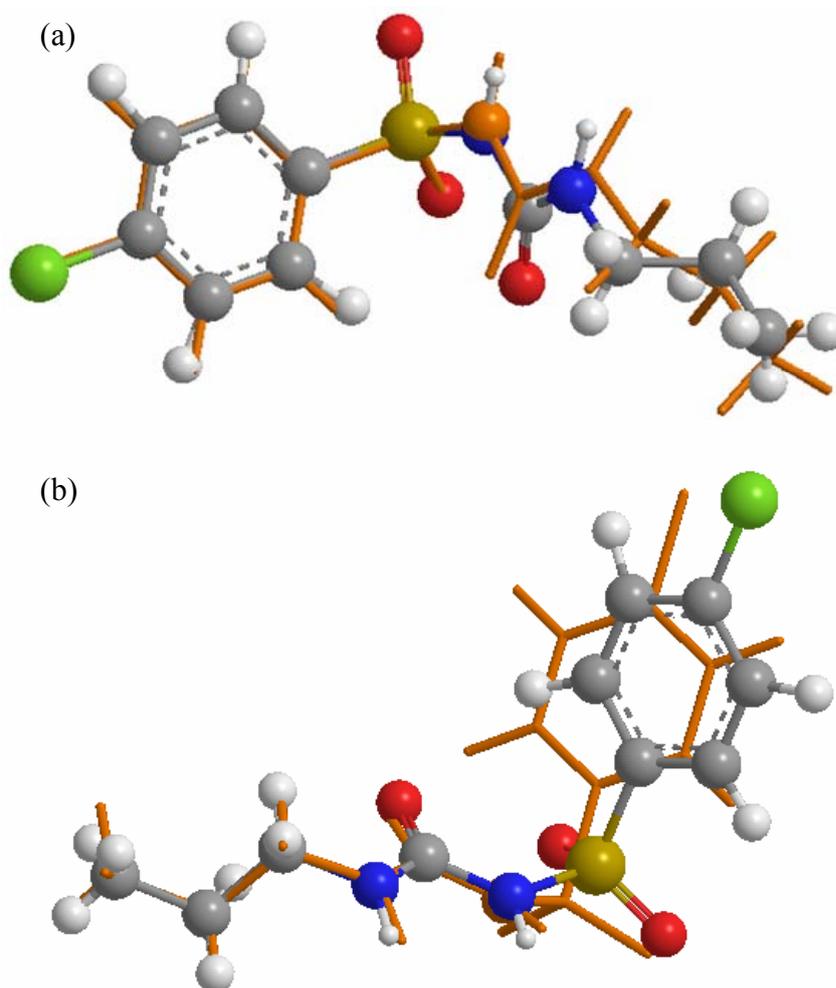


Figura 22 – Superposição das moléculas de clorpromamida obtidas experimentalmente (cinza) e através da otimização da geometria (colorida) alinhando os grupos (a) fenil e (b) metil.

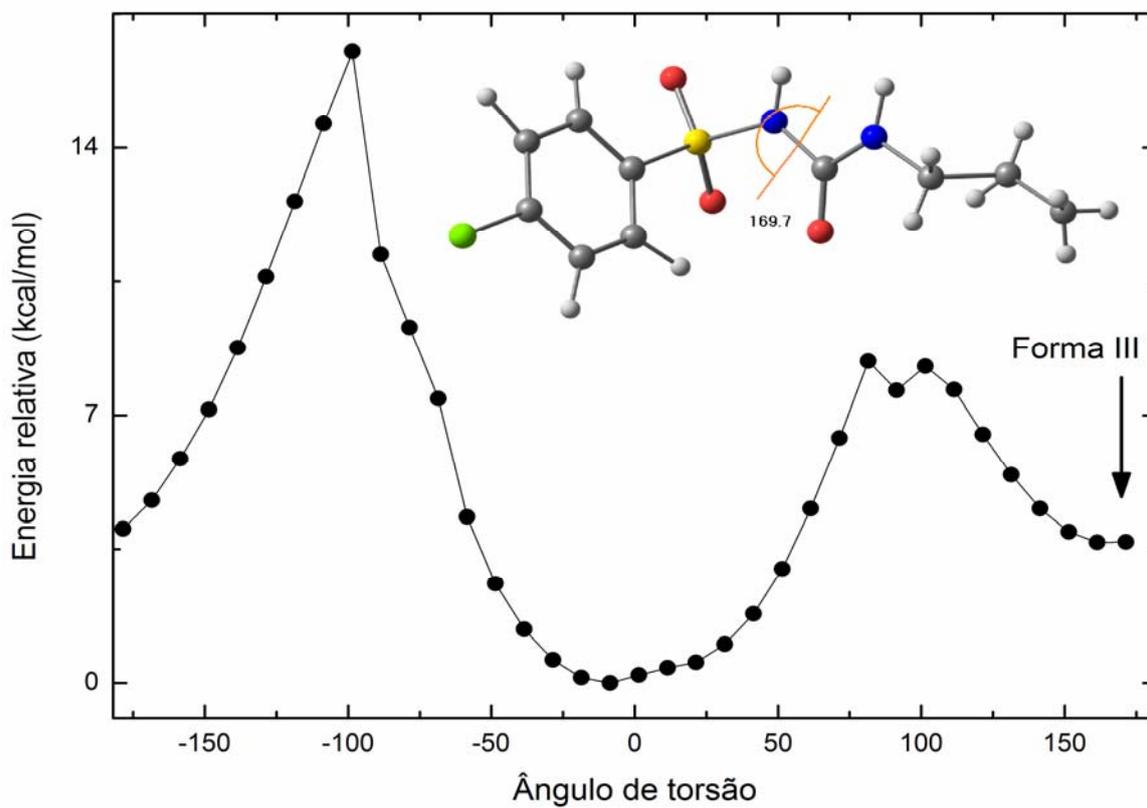


Figura 23 – Otimização da geometria da clorpropamida em função do ângulo de torção S1-N1-N2-C7.

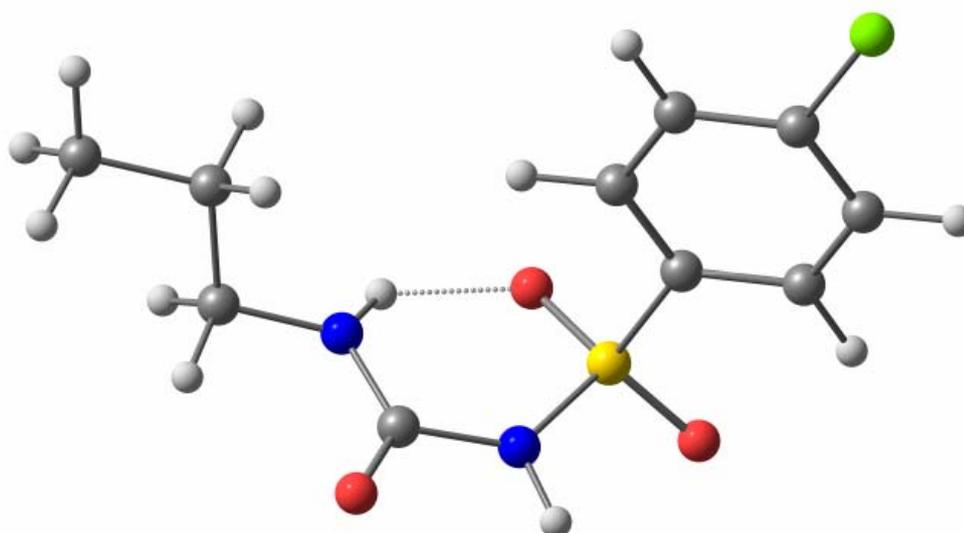


Figura 24 – Configuração de mínima energia correspondente à Figura 23.

## 5.5 MODOS VIBRACIONAIS

Os espectros Raman e infravermelho simulados e experimentais da forma III da clorpropamida são dados através das Figura 25 e Figura 26. De acordo com a estrutura cristalina da forma III desde que todos os átomos ocupam sítios com multiplicidade quatro, os modos vibracionais são igualmente distribuídos em termos das representações irreduzíveis do grupo espacial  $P2_12_12_1$ . Assim para todas as representações irreduzíveis, 84 modos correspondentes às vibrações internas da clorpropamida são esperados, sendo distribuídos em modos Raman ativos ( $A$ ,  $B_1$ ,  $B_2$  e  $B_3$ ) e infravermelho ativos ( $B_1$ ,  $B_2$  e  $B_3$ ). Os espectros Raman e infravermelho simulados tiveram suas frequências ajustadas para que as estruturas das bandas de alta e baixa frequência sejam mais bem comparadas com os resultados experimentais. Podemos observar que os espectros simulados estão de bom acordo com aqueles obtidos experimentalmente neste trabalho e aqueles reportados por Tudor e Al-Saieq *et al*<sup>89</sup>. Dos espectros calculados podemos observar que os modos acima de  $3000\text{ cm}^{-1}$  são relativamente mais intensos no espectro Raman e que, abaixo de  $2000\text{ cm}^{-1}$ , as vibrações são relativamente mais intensas no espectro infravermelho. Uma vez que a molécula otimizada resultante da simulação DFT reproduz aceitavelmente a da estrutura cristalina da forma III, podemos primeiramente discutir o espectro vibracional deste polimorfo em termos das análises dos modos normais da molécula da clorpropamida. As bandas vibracionais calculadas com métodos teóricos usados por nós estão dadas nas colunas 3 e 4 da Tabela 6. Em geral podem ser observadas várias bandas coincidentes em suas energias nos espectros infravermelhos e Raman. Seguiremos com as identificações dos modos vibracionais em termos das vibrações específicas do composto. Junto com estas, na primeira e na segunda

coluna estão mostradas as frequências vibracionais Raman e infravermelho observadas em nossos resultados experimentais. A última coluna desta tabela inclui a distribuição de energia potencial da estrutura otimizada da forma III, enquanto que as contribuições são organizadas de acordo com os vários grupos moleculares da clorpropamida (identificados como na Figura 21). Os números entre parênteses correspondem aos valores médios percentuais das contribuições de cada vibração na molécula onde contribuições menores que 10% não foram consideradas. Os modos normais associados ao anel benzeno (Ph – do inglês, phenil) são melhores descritos em termos da notação de Wilson<sup>90</sup>, uma vez que estes modos vibracionais são reconhecidos por frequências características dos grupos ou comportamento sistemático (veja a Figura 27).

Partindo de altos números de ondas, as primeiras características marcantes observadas no espectro vibracional foram os estiramentos das duas ligações NH (veja Figura 28) e dos CH dos grupos benzeno, CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>, posicionadas na faixa de frequências de 2800 a 3600 cm<sup>-1</sup>. Concordando com a literatura que prediz a posição dos estiramentos NH, na região de 3200-3400 cm<sup>-1</sup>. As vibrações  $\nu(\text{CH})$  do anel benzeno ocorrem nas regiões de frequência dadas através da Tabela 5. As identificações dos modos vibracionais são dadas na Tabela 6. Como por exemplo, as regiões dos estiramentos em fase das ligações do CH no anel benzeno com frequências 3232 e 3250 cm<sup>-1</sup> e fora de fase com frequências de 3219 e 3225 cm<sup>-1</sup>, identificadas por *7a* e *7b*, na notação de Wilson<sup>91</sup>. Ainda na região de altas frequências, especificamente de 3030 a 3132 cm<sup>-1</sup> encontram-se as vibrações do tipo estiramento simétrico (3030 e 3039 cm<sup>-1</sup>) e anti-simétrico (3050, 3112 e 3132 cm<sup>-1</sup>) assim como as vibrações acopladas (3103 e 3081 cm<sup>-1</sup>) das ligações C-H nos CH<sub>2</sub> e no único CH<sub>3</sub> presente na molécula da clorpropamida. Estas vibrações podem ser mais bem visualizadas através da Figura 29.

Discutiremos agora as vibrações na região abaixo de  $2000\text{ cm}^{-1}$ , como comentado acima estas vibrações são mais intensas no espectro infravermelho devido à facilidade maior de polarizar a molécula nesta região. Como por exemplo, a banda intensa em  $1772\text{ cm}^{-1}$  é devido ao estiramento da única ligação dupla do carbono com o oxigênio. Nesta região se encontram todos os modos correspondentes às deformações, torções, deformações e vibração fora do plano dos vários tipos de ligações existentes na molécula, em particular, as vibrações do grupo fenil,  $\text{SO}_2$ , ligações tipo NH e CH. Algumas destas vibrações são mostradas na Figura 30.

A Figura 31 ilustra os espectros Raman e infravermelho do p-diclorobenzeno ( $\text{p-C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$ ). Podemos identificar claramente através desta, as vibrações do anel benzeno junto com os únicos cloro e enxofre da molécula. As bandas coincidentes em energia para o p-diclorobenzeno e a clorpropamida são devido às vibrações somente do benzeno acompanhada do estiramento da ligação entre o cloro e o carbono.

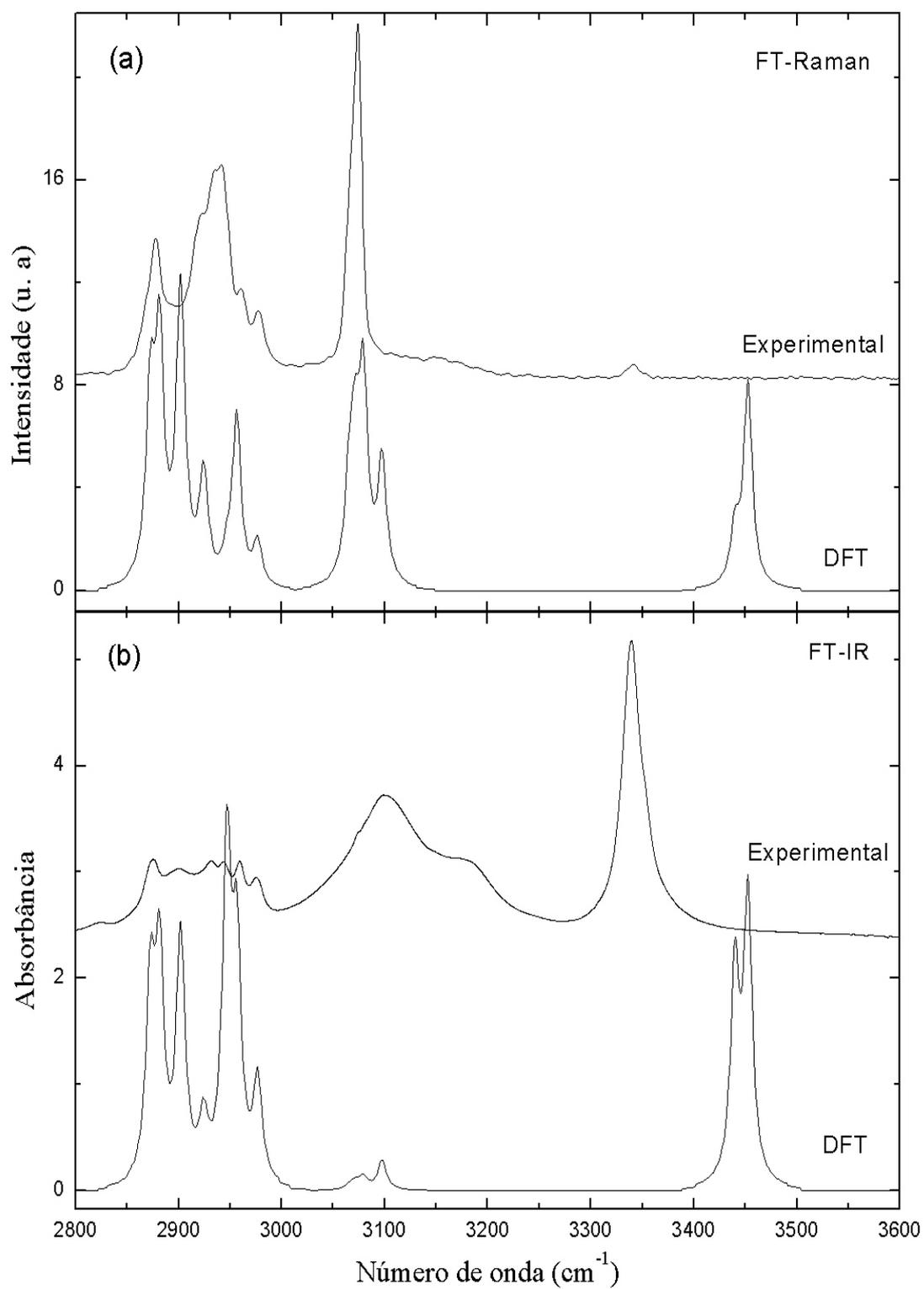


Figura 25 – Comparação dos espectros (a) Raman e (b) IR experimental e simulado da forma III da clorpropamida para frequências entre 2800 e 3600 cm<sup>-1</sup>.

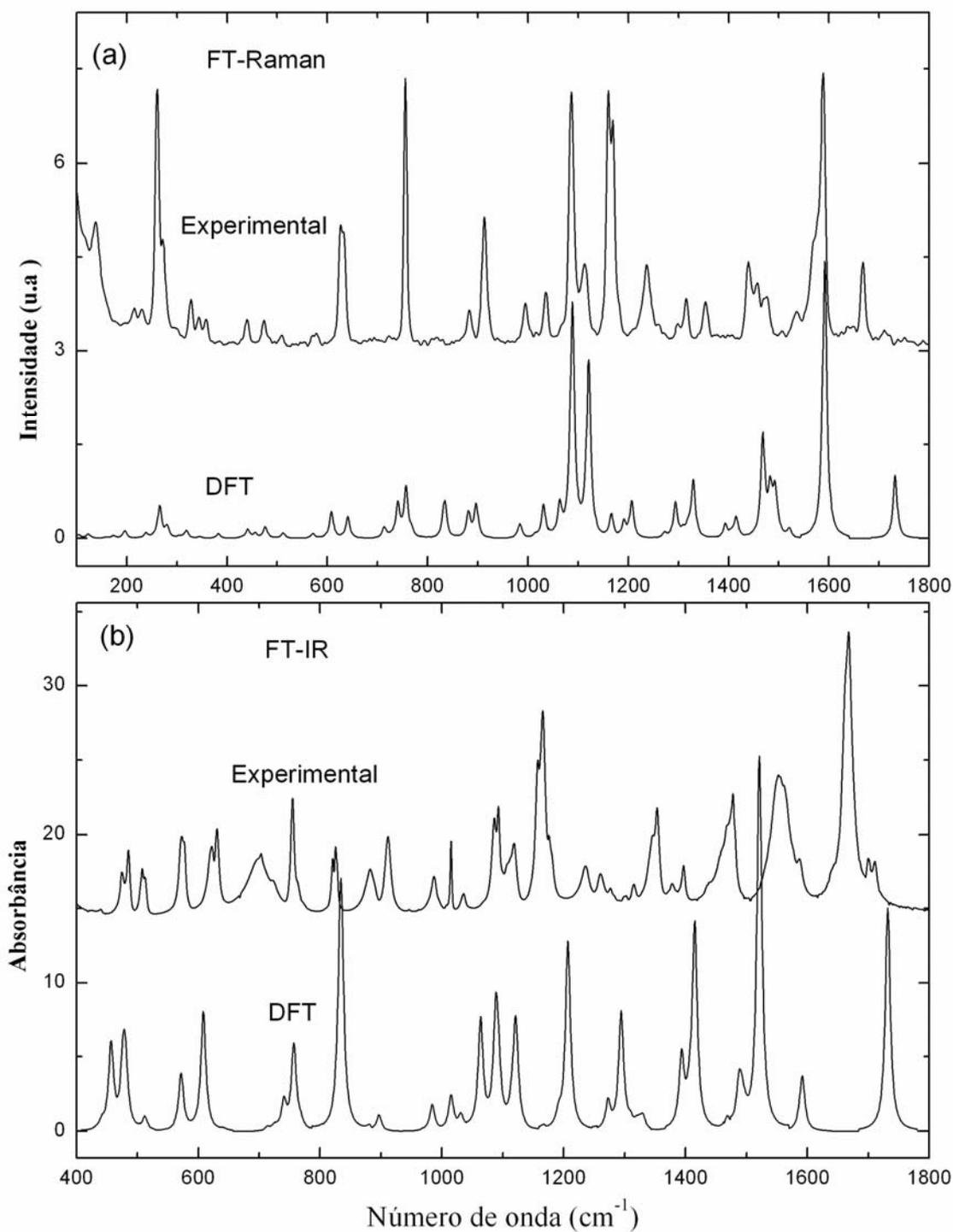


Figura 26 – Comparação dos espectros (a) FT-Raman e (b) FT-IR experimental e simulado da forma III da clorpropamida na região abaixo de 1800 cm<sup>-1</sup>.

Tabela 5 - Frequências calculadas dos modos vibracionais da forma III da clorpropamida. PED para os modos vibracionais.

Experimental		DFT		PED (%)
Raman	IR	Corrigido	não corrigido	
78		43	17	$\tau$ (C7N1)(93)
94		63	37	$\tau$ (C8N2)(34) + $\tau$ (N1C7)(31) + $\tau$ (N1S)(14)
112		70	45	$\tau$ (SC16)(60) + $\tau$ (N1S)(14) + $\tau$ (N1C7)(10)
138		75	54	$\tau$ (C7N2)(47) + Ph(11)(25) + $\alpha$ (N2H)(17) + $\tau$ (N1C7)(10)
159		95	71	$\tau$ (C7N1)(33) + $\tau$ (C8C9)(12) + Ph(11)(24)
214		99	81	$\tau$ (N2C8)(29) + $\tau$ (C8C9)(23) + $\tau$ (N1C7)(15) + $\tau$ (SN1)(10)
230		103	101	$\tau$ (SN1)(16) + $\alpha$ (N1H)(13) + Ph(11)(12) + $\tau$ (C7N2)(10) + $\tau$ (N1C7)(10)
		122	137	$\delta$ (N1)(33) + $\alpha$ (N1H)(16) + $\delta$ (C7)(11)
260		158	153	Ph(15)(63) + $\rho$ (SO2)(15)
273		196	176	$\delta$ (S)(33) + $\alpha$ (N1H)(17) + Ph(10b)(24)
		217	220	$\tau$ (N1S)(28) + $\alpha$ (N1H)(23) + $\tau$ (C7N1)(10)
327		238	235	$\tau$ (CH <sub>3</sub> )(82)
343		265	248	Ph(7a)(73)
358		277	263	$\delta$ (C9)(23) + $\gamma$ (SO2)(15) + $\nu$ (SN1)(10)
371		273	289	$\delta$ (C9)(29) + $\delta$ (N2)(15) + $\delta$ (C8)(13) + Ph(9b)(10)
384		303	298	Ph(9b)(29) + $\tau$ (N1S)(11) + $\rho$ (SO2)(11) + $\delta$ (N2)(10)
409		318	304	$\delta$ (C8)(19) + $\delta$ (N2)(17) + $\tau$ (C7N2)(15) + $\delta$ (C9)(12)
426		343	332	Ph(10b)(29) + $\gamma$ (SO2)(21) + $\delta$ (S)(19)
439		381	370	$\gamma$ (SO2)(29) + $\tau$ (N1S)(23) + $\alpha$ (N1H)(16)
473		428	419	Ph(16a)(98)
484		440	431	$\rho$ (SO <sub>2</sub> )(41) + Ph(9b)(37)
493	436	456	447	$\alpha$ (N2H)(36) + $\tau$ (N1C7)(25)
509	476	478	467	$\alpha$ (N2H)(13) + $\delta$ (SO2)(24) + Ph(16b)(17) + $\delta$ (C8)(13)
569	484	481	471	Ph(20a)(58) + $\omega$ (SO2)(29)
	507	512	504	Ph(16b)(74)
578	573	571	566	$\delta$ (SO <sub>2</sub> )(40) + Ph(16b)(25)
625	621	605	604	$\omega$ (SO <sub>2</sub> )(50) + Ph(20a)(27)
657	631	638	638	Ph(6b)(97)
703	703	713	714	$\rho$ (C8H <sub>2</sub> )(26) + $\delta$ (C7O)(25) + $\rho$ (C9H <sub>2</sub> )(12)
722	725	722	726	Ph(4)(98)
725	751	739	742	$\alpha$ (C7O)(62) + Ph(6a)(14)

754	755	754	758	Ph(6a)(66) + o (C7O)(21)
756	762	762	770	$\rho$ (C9H <sub>2</sub> )(45) + $\rho$ (CH <sub>3</sub> )(17) + $\delta$ (C7O)(12)
793	821	833	836	Ph(10a)(77) + v (SN1)(10)
818	825	836	839	v (SN1)(41) + Ph(10a)(28)
830		838	840	Ph(17b)(98)
840	882	882	888	$\rho$ (CH <sub>3</sub> )(35) + $\rho$ (C8H <sub>2</sub> )(22) + $\gamma$ (C9H <sub>2</sub> )(17)
883	912	896	904	$\rho$ (CH <sub>3</sub> )(36) + v (C8C9)(23) + $\rho$ (C8H <sub>2</sub> )(13) + $\gamma$ (C9H <sub>2</sub> )(10)
913	949	980	978	Ph(5)(100)
	987	981	986	Ph(17a)(99)
994		983	995	v(N1C7)(20)+v(C7N2)(17)+v(N2C8)(13)+ $\gamma$ (C8H <sub>2</sub> )(10)+ $\gamma$ (C9H <sub>2</sub> )(10)
	1014	1020	1027	Ph(12)(93)
1035	1035	1031	1044	v (C9C10)(70) + v (C8C9)(19)
1086	1085	1061	1077	v (SO)(38) + Ph(18a)(41)
1098	1091	1089	1103	Ph(18a)( 87)
1113	1111	1091	1108	v (N2C8)(34) + v (N1C7)(27) + v (C8C9)(11)
	1118	1118	1131	$\rho$ (CH <sub>3</sub> )(37) + v (C8C9)(21)
1159	1159	1121	1137	v (SO)(36) + Ph(18a)(25) + v (C16S)(12) + v (N2C8)(10)
1169	1164	1123	1138	Ph(18b)(93)
	1176	1164	1184	$\rho$ (C8H <sub>2</sub> )(28) + $\rho$ (C9H <sub>2</sub> )(24) + $\delta$ (N2H)(23) + $\rho$ (CH <sub>3</sub> )(18)
1236	1234	1189	1210	Ph(9a)(93)
		1205	1226	v (C7N2)(25) + $\delta$ (N2H)(15) + $\delta$ (N1H)(13) + v (N2C8)(11)
1298	1260	1271	1295	$\gamma$ (C9H <sub>2</sub> )(44) + $\gamma$ (C8H <sub>2</sub> )(28) + $\delta$ (CH <sub>3</sub> )(14)
	1275	1292		
	1299	1306		
1315	1314	1317	1317	v(SO)(69) + Ph(3)(17)
			1333	Ph(3)(83) + v(SO)(10)
	1342		1343	Ph(14)( 92)
		1326	1348	$\omega$ (C9H <sub>2</sub> )(52) + $\omega$ (C8H <sub>2</sub> )(24)
	1353	1329	1354	$\omega$ (C8H <sub>2</sub> )(56) + $\omega$ (C9H <sub>2</sub> )(36)
	1379	1393	1420	$\omega$ (C8H <sub>2</sub> )(45) + $\omega$ (C9H <sub>2</sub> )(24) + $\delta$ (N1H)(15)
1339	1395	1400	1432	Ph(19b)(84)
1454	1440	1406	1434	$\delta$ (CH <sub>3</sub> )(93)
1457	1456	1413	1443	$\delta$ (N1H)(41) + v(N1C7)(22) + $\omega$ (C8H <sub>2</sub> )(14)
1471	1468	1466	1498	$\delta$ (C8H <sub>2</sub> )(84) + $\delta$ (C9H <sub>2</sub> )(10)
1478	1476	1482	1513	$\delta$ (C9H <sub>2</sub> )(55) + $\delta$ (CH <sub>3</sub> )(36)

	1551	1491	1518	Ph(19a)(100)
	1564	1493	1523	$\delta(\text{CH}_3)(96)$
1535	1586	1500	1529	$\delta(\text{CH}_3)(62) + \delta(\text{C}_9\text{H}_2)(31)$
1574		1523	1553	$\delta(\text{N}_2\text{H})(53) + \nu(\text{C}_7\text{N}_2)(35)$
1587	1668	1592	1622	Ph(8b)(99)
1667	1672	1594	1626	Ph(8a)(100)
1710	1710	1732	1772	$\nu(\text{C}_7\text{C}_6\text{O})(93)$
2919	2830	2873	3030	$\nu_s(\text{C}_9\text{C}_{10}\text{H}_2)(98)$
2933	2875	2880	3039	$\nu_s(\text{CH}_3)(99)$
2943	2899	2902	3059	$\nu_{as}(\text{C}_8\text{H}_2)(90)$
2961	2931	2924	3081	$\nu_{as}(\text{C}_9\text{C}_{10}\text{H}_2)(61) + \nu_{as}(\text{CH}_3)(29)$
2977	2943	2947	3103	$\nu_{as}(\text{CH}_3)(69) + \nu_{as}(\text{C}(9)\text{C}_{10}\text{H}_2)(25)$
	2960	2956	3112	$\nu_{as}(\text{CH}_3)(99)$
	2976	2976	3132	$\nu_{as}(\text{C}_8\text{H}_2)(94)$
3066	3048	3066	3219	Ph $\nu(\text{CH})(99)$
3074	3073	3071	3225	Ph $\nu(\text{CH})(98)$
	3103	3078	3232	Ph $\nu(\text{CH})(99)$
	3184	3097	3250	Ph $\nu(\text{CH})(99)$
	3339	3443	3586	$\nu(\text{N}_1\text{H})(89) + \nu(\text{N}_2\text{H})(10)$
3342	3352	3452	3598	$\nu(\text{N}_2\text{H})(89) + \nu(\text{N}_1\text{H})(10)$

Tipos de vibrações: estiramento  $\nu$ , deformação  $\delta$ ; deformação fora do plano  $\rho$ ; abano  $\omega$ ; torção  $\gamma$ ; rock; anti-simétrico as; s simétrico.

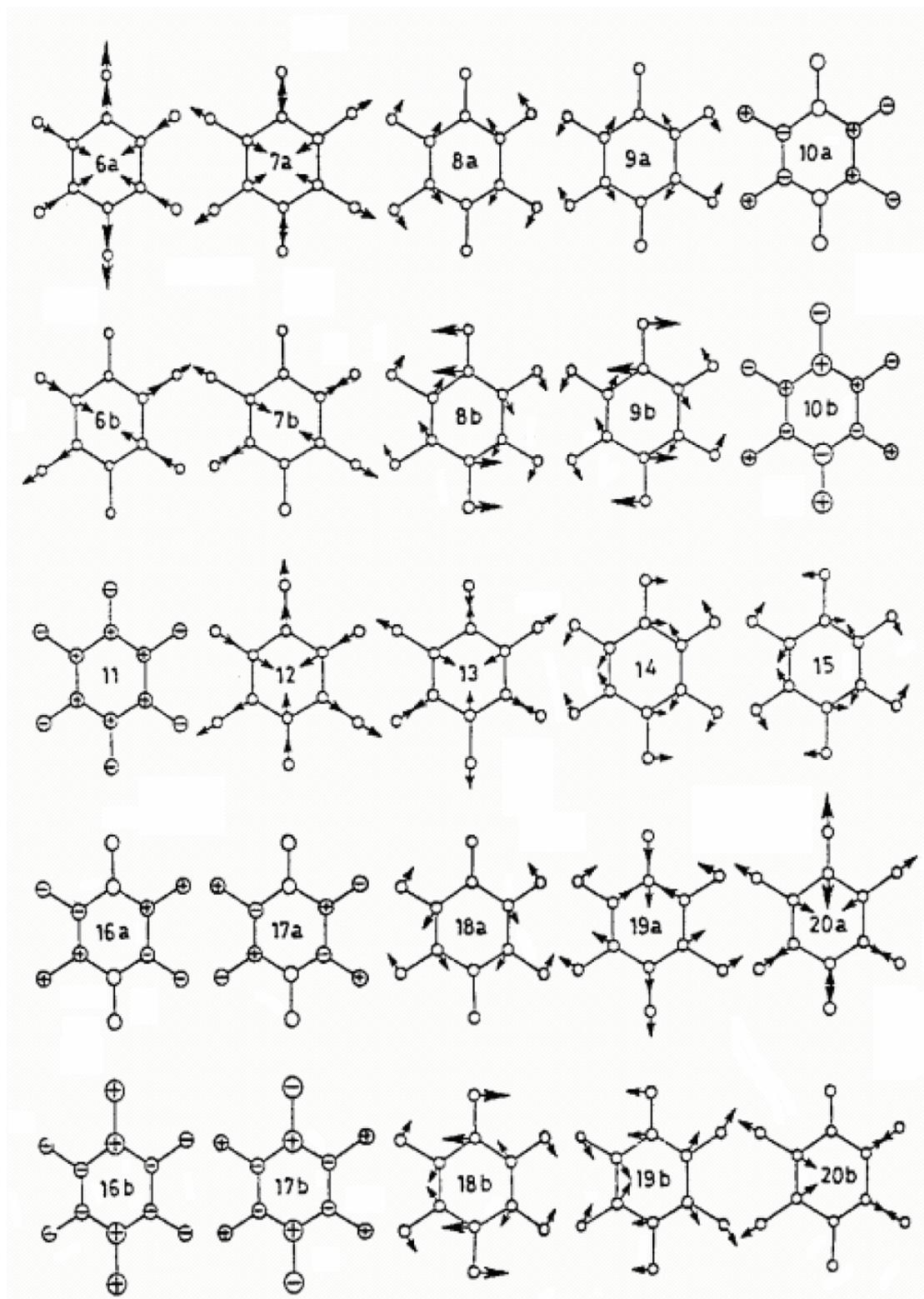


Figura 27 – Modos normais de vibração do anel benzeno segundo a notação de Wilson.

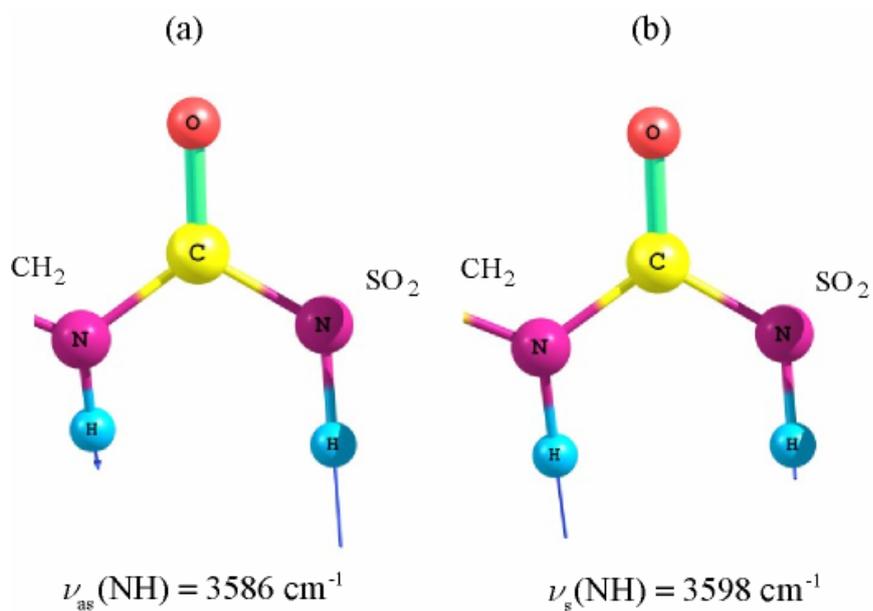


Figura 28 – Estiramentos em fase e fora de fase das ligações NH.

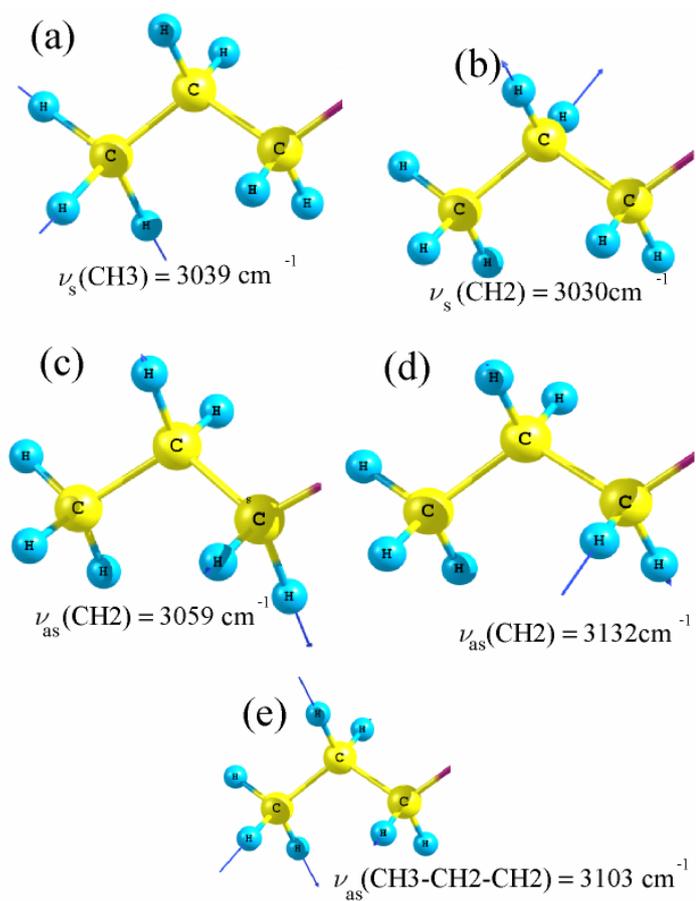


Figura 29 – Estiramentos simétrico e anti-simétrico do CH no  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ .

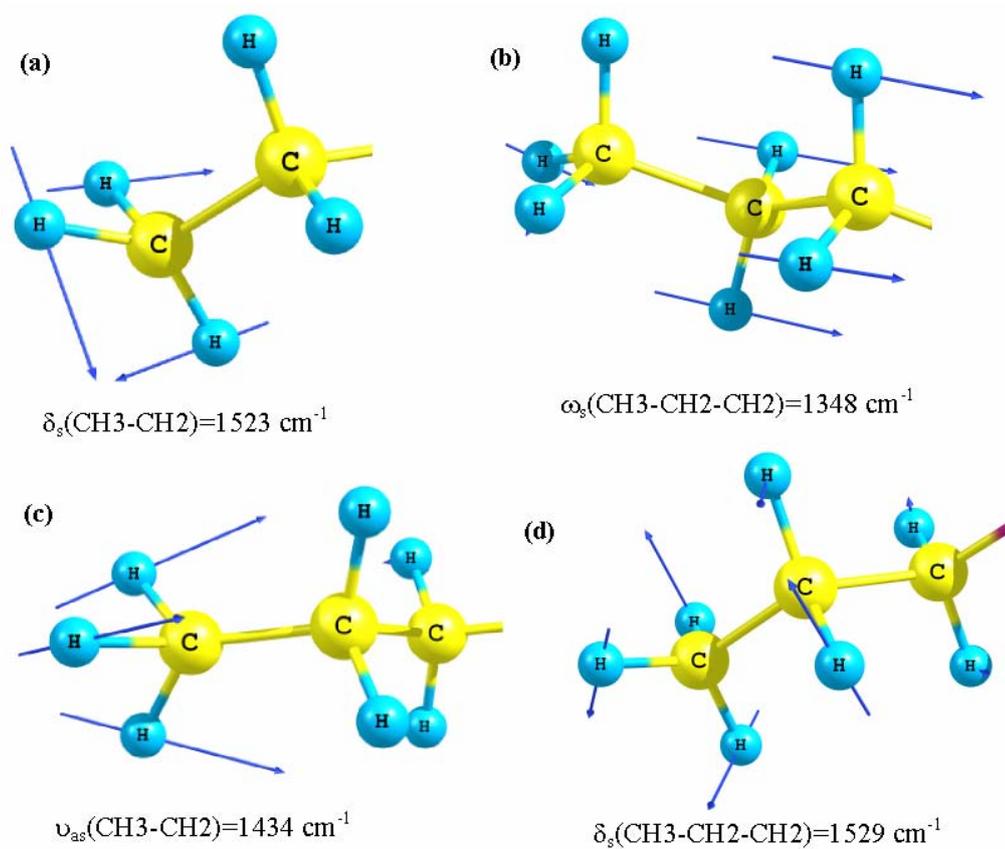


Figura 30 – Modos vibracionais de deformação do grupo  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ .

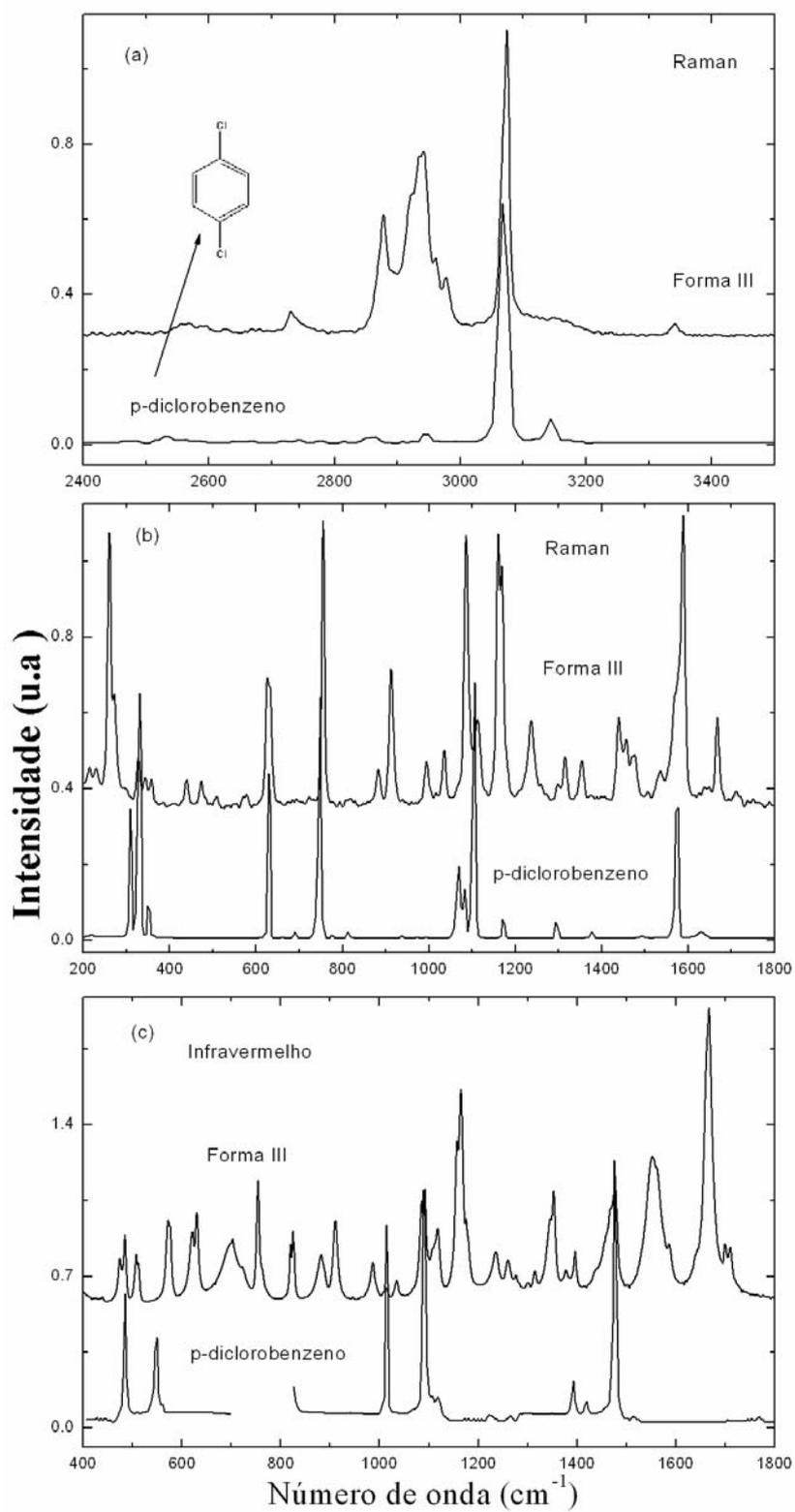


Figura 31 – Comparação entre os espectros Raman e infravermelho experimentais das moléculas de clorpropamida e do p-diclorobenzeno.

Tabela 6 - Frequências características dos modos normais de vibração do para-benzeno no de substituições com elementos leves e pesados <sup>92-94</sup>.

p-di-“elementos leves”			p-di-“elementos pesados”		
705-860	11	115-215	1	1040-1100	
3020-3095	12	610-760	2	3045-3095	
1265-1320	13	1105-1295	3	1285-1300	
670-735	14	1285-1345	4	685-725	
905-965	15	* 145-350	5	930-960	
335-500	16a	395-420	6a	680-805	
605-650	16b	455-570	6b	615-635	
1175-1280	17a	935-995	7a	155-330	
3000-3050	17b	795-885*	7b	3020-3080	
1590-1630	18a	* 995-1030	8a	1550-1640	
1550-1610	18b	1085-1130	8b	1540-1630	
1140-1190	19a	1465-1530	9a	1165-1185	
260-450	19b	1400-1480	9b	230-350	
800-860	20a	3055-3125	10a	810-845	
240-375	20b	3000-3090	10b	170-310	



## 6 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL

### 6.1 APLICAÇÃO DA ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA FARMACOLOGIA

Diferentemente das técnicas de difração de raios-X, que são sensíveis à ordem de longo alcance, a espectroscopia vibracional (IR e Raman) é sensível à estrutura de curto alcance de sólidos moleculares. Conseqüentemente, estas duas técnicas complementam-se na caracterização do polimorfismo em sólidos farmacêuticos. Uma vantagem das técnicas espectroscópicas sobre a difração de raios-X é que as medidas podem ser executadas tanto em materiais cristalinos quanto em amorfos. Assim, as mudanças conformacionais na cristalização e a formação das pontes de hidrogênio antes e durante a cristalização podem ser estudadas<sup>59,95</sup>. A espectroscopia vibracional é também importante para caracterizar *solvatos isostruturais* e *desolvatos isomórficos*, para os quais as técnicas de difração indicam somente mudanças sutis na ordem de longo alcance. Finalmente, a espectroscopia vibracional complementa as técnicas de difração na caracterização de misturas polimórficas, porque os componentes cristalinos e amorfos individuais podem ser detectados e identificados baseando na estrutura química<sup>59</sup>.

As espectroscopias no infravermelho (IR) e Raman são usadas no estudo das vibrações moleculares fundamentais, fornecendo uma *impressão digital* do sólido molecular<sup>63</sup>. Estas técnicas se complementam uma à outra já que para que uma vibração seja observada no IR requer uma mudança no momento dipolar, enquanto que o efeito Raman

requer uma mudança na polarizabilidade. Assim, vibrações no IR inativas podem ser intensas no espectro Raman e vice-versa. Além disto, os espectros de Raman são coletados facilmente a números de ondas menores de  $400\text{ cm}^{-1}$  (tipicamente não acessível num espectrômetro IR), onde as vibrações que caracterizam a estrutura cristalina, e, por tanto, os diferentes polimorfismos, são observadas. Uma outra vantagem da espectroscopia Raman é que as amostras quase não precisam de uma preparação previa e as medidas podem ser realizadas através de qualquer embalagem transparente como, por exemplo, vidro ótico<sup>96-100</sup>. Estas características fazem com que a espectroscopia Raman possa ser implementada facilmente de forma simultânea com outras técnicas, visto que só é preciso garantir que a luz proveniente do laser de excitação atinja a amostra. Finalmente, deve ser comentado que a especificidade intrínseca da espectroscopia vibracional faz que estas técnicas sejam adequadas para realizar análises quantitativas com uma excelente taxa de confiabilidade e repetitividade, pelo que já está sendo aceita como um procedimento de rotina para estas tarefas.<sup>44</sup>

Neste capítulo apresentaremos os resultados obtidos através da espectroscopia Raman, infravermelho e infravermelho próximo na clorpropamida. O presente trabalho tem o objetivo de facilitar a tarefa da análise e da interpretação de espectros infravermelho e Raman, estabelecendo um caminho objetivo e prático que permita a identificação dos modos normais de vibração dos principais agrupamentos funcionais associados a cada polimorfo da clorpropamida.

## 6.2 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

A molécula da clorpropamida ( $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ ) possui trinta átomos que dão origem a oitenta e quatro modos normais de vibração, que podem ser observados em conjunto nos espectros infravermelho e Raman. Devido ao alto número de bandas vibracionais observados para os quatro polimorfos, sistematicamente, vamos comentar e discutir nossos resultados separando os espectros em várias regiões. As frequências das bandas observadas e suas atribuições em relação aos tipos de vibrações realizadas pela molécula de clorpropamida dadas na Tabela 7. A posição das bandas foi obtida através de um ajuste matemático usando um conjunto de osciladores harmônicos amortecidos.

Podemos, a primeira vista, constatar através da Tabela 7, que dos 84 modos vibracionais previstos teoricamente, observamos em média 60 modos vibracionais. Nossos espectros estão de acordo com aqueles observados por Al-Saieq *et al*<sup>101,102</sup>. Analisaremos então o espectro infravermelho do ponto de vista das possíveis vibrações fundamentais dos vários tipos de ligações presentes na molécula.

Primeiramente discutiremos os espectros na região de 400 a 875  $cm^{-1}$  (veja Figura 32), na qual podemos notar uma diferença entre as frequências das bandas nos vários polimorfos, o que nos deixa confirmar que estamos realmente tratando de quatro formas cristalinas diferentes (Formas I – IV). Podemos notar uma grande semelhança entre os espectros, na região abaixo de 555  $cm^{-1}$  exceto para as bandas de intensidade média em 442  $cm^{-1}$  (Forma IV) e 541  $cm^{-1}$  (Forma II). Observamos também o efeito forte de divisão das bandas em torno de 576 (Forma II), 625 (Forma III), 755 (Forma IV) e 820  $cm^{-1}$  (Formas I e

IV). De acordo com nossos cálculos teóricos estas bandas envolvem vibrações acopladas de diferentes partes da molécula como pode ser verificado na tabela PED (veja a Tabela 5).

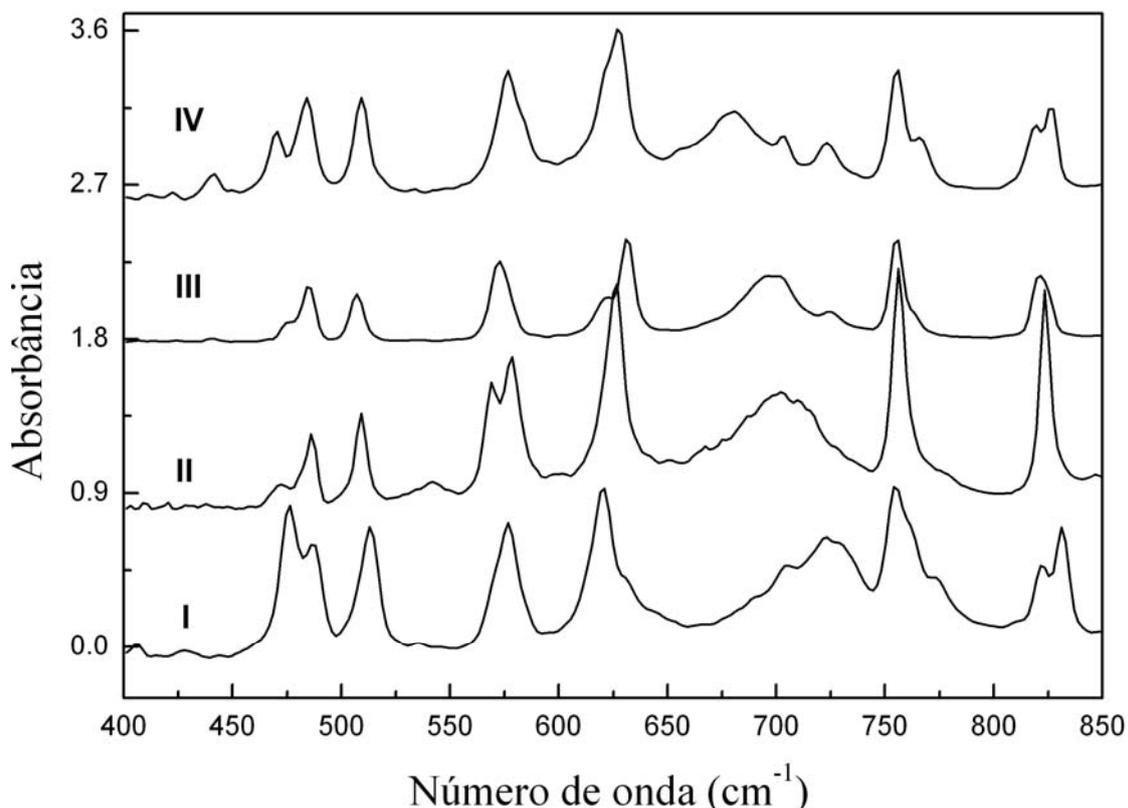


Figura 32 - Espectros infravermelhos correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 400 a 875  $\text{cm}^{-1}$  obtidos na temperatura ambiente.

Na região de número de onda de 650  $\text{cm}^{-1}$  a 750  $\text{cm}^{-1}$  pode observar outro indício de que os espectros vibracionais dos quatro polimorfos são diferentes. Nesta região há pelo menos uma banda larga superposta com outras de menor largura. Note que a energia da banda mais larga varia consideravelmente de polimorfo a polimorfo, o que não acontece com as bandas de menor largura, tais como as de 701 e 725  $\text{cm}^{-1}$ . Este tipo de comportamento pode ser associado às deformações fora do plano dos NH, as quais exibem um alargamento e um

deslocamento para altas energias quando a ligação participa em pontes de hidrogênio, como é o caso dos dois NH presentes na clorpropamida.

A Figura 33 mostra o espectro infravermelho das formas I-IV da clorpropamida na região de 850 a 1200  $\text{cm}^{-1}$ . Entre 850 e 925  $\text{cm}^{-1}$ , os polimorfos I e II exibem três bandas bem definidas enquanto que no espectro das formas III e IV este número reduz-se para duas bandas. Entre 930 e 1050  $\text{cm}^{-1}$  foram observados três bandas nos espectros das formas II – IV, enquanto que a banda larga em torno de 985  $\text{cm}^{-1}$  no espectro da forma I, divide-se em três bandas (966, 985 e 996  $\text{cm}^{-1}$ ). Segue a região entre 1050 e 1135  $\text{cm}^{-1}$ . Nesta região os espectros possuem o mesmo número de bandas, mas as suas intensidades relativas são muito diferentes. Observe que no espectro da forma I e IV as quatro bandas são mais resolvidas do que para as outras formas. Por outro lado para as formas II e III estas bandas tendem a ser reduzida para somente duas, embora suas intensidades sejam baixas. Três bandas foram observadas também entre 1150 e 1200  $\text{cm}^{-1}$ . Esta pequena região é aparentemente diferente por causa das diferenças entre as larguras de banda nas formas I-IV.

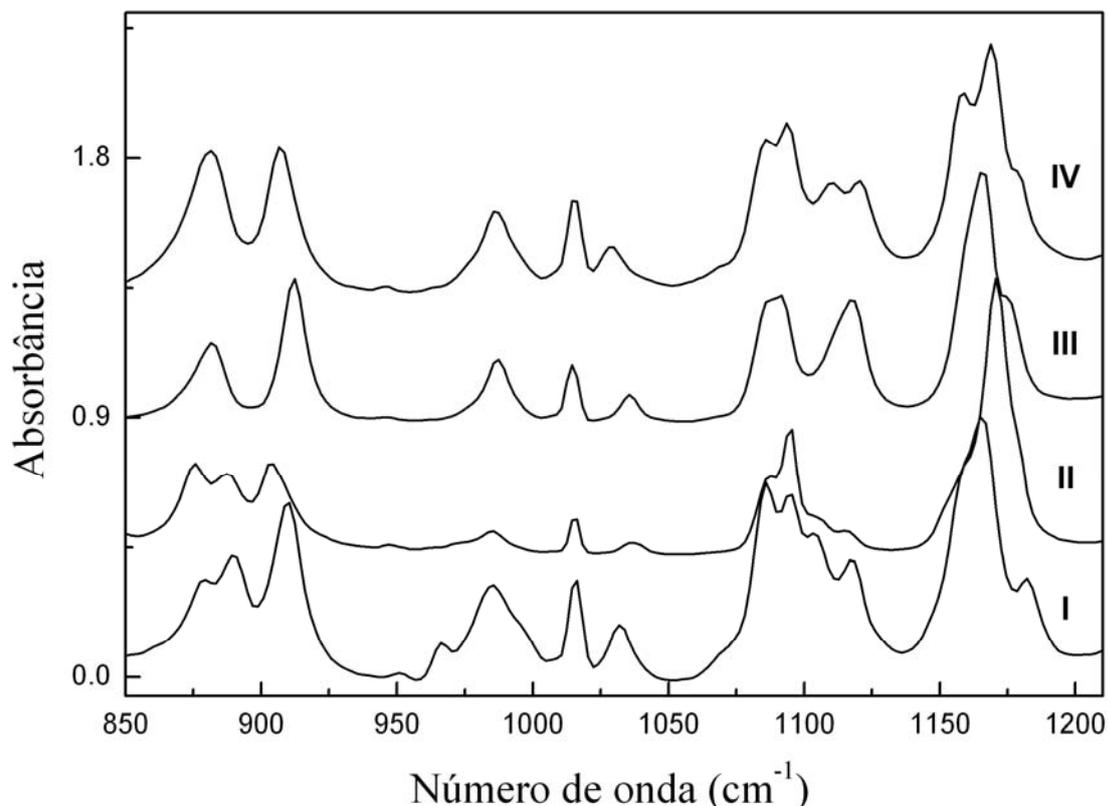


Figura 33 - Espectros Infravermelhos correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 850 a 1200  $\text{cm}^{-1}$  obtidos em temperatura ambiente.

Na Figura 34 mostra o espectro infravermelho para as formas I – IV na região de 1225 a 2000  $\text{cm}^{-1}$ . Nesta região há um número grande de bandas vibracionais. No espectro das formas I – IV foram observados em média em torno de 23 bandas. Poucas diferenças visuais ocorrem na região abaixo de 1615  $\text{cm}^{-1}$ . A característica mais marcante que podemos frisar é que a forma I é bem diferente das outras formas na região acima de 1615  $\text{cm}^{-1}$ . Uma banda de intensidade relativa fraca em 1785  $\text{cm}^{-1}$  pode ser observada no espectro da forma I e outra em torno de 1910  $\text{cm}^{-1}$  aparece em todos os espectros.

Finalmente, o espectro da Figura 35 na região de 2800 a 3500  $\text{cm}^{-1}$  mostra uma semelhança nas formas I-IV. Nesta região há um número médio de 21 bandas por espectro,

marcadas por bandas muito largas entre 3000 e 3300  $\text{cm}^{-1}$ . O excesso de bandas observado nesta região está associado aos sobretens das vibrações localizadas em volta de 1550  $\text{cm}^{-1}$  que dão origem à banda larga de  $\sim 3100 \text{ cm}^{-1}$ . Este efeito mascara completamente os estiramentos  $\nu(\text{CH})$  provenientes do grupo fenil. O espectro da forma II difere dos outros ao deslocamento nítido da banda em 3350  $\text{cm}^{-1}$  para 3367  $\text{cm}^{-1}$ . Esta banda, cuja intensidade pode ser fortalecida por uma ressonância de Fermi com o sobretom do  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , foi identificada como originária dos  $\nu(\text{NH})$  e seu deslocamento para altas energias no polimorfo II poderia estar ligado à mudanças nas pontes de hidrogênio desta estrutura.

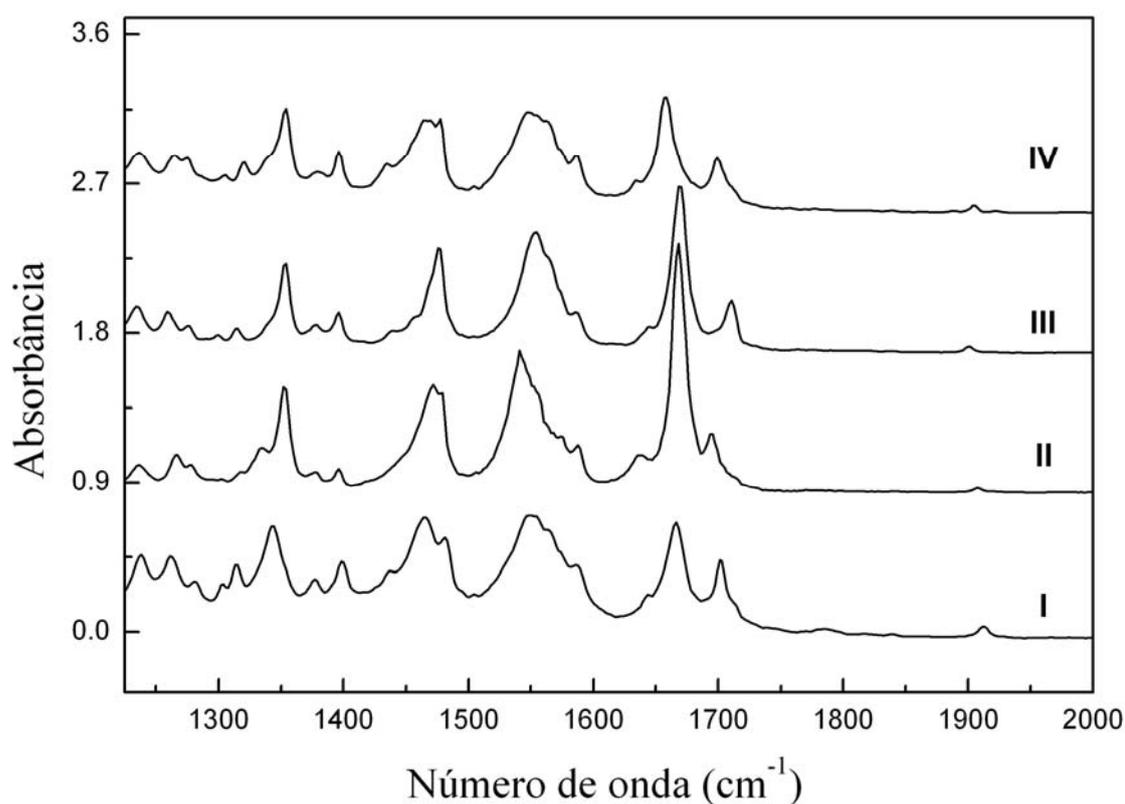


Figura 34 - Espectros Infravermelhos correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 1225 a 2000  $\text{cm}^{-1}$  obtidos em temperatura ambiente.

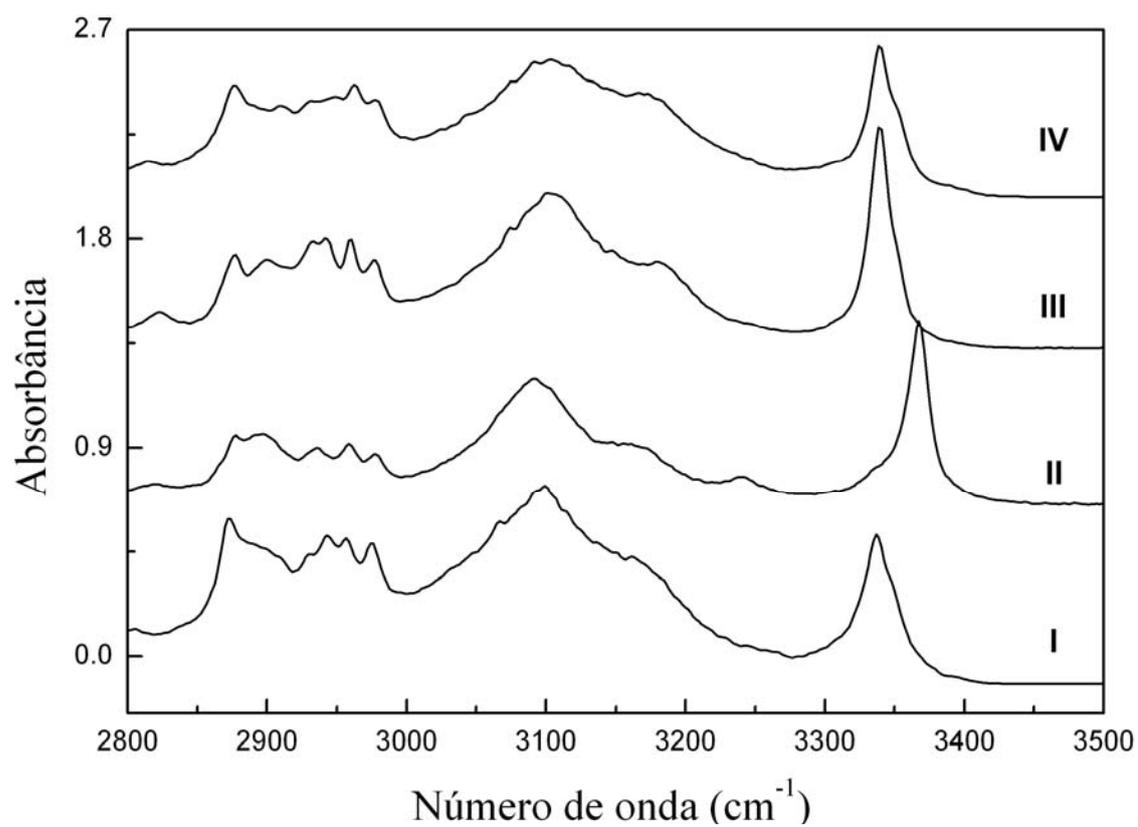


Figura 35 - Espectros Infravermelhos correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 2800 a 3500 cm<sup>-1</sup> obtidos em temperatura ambiente.

Tabela 7 - Posições dos modos ativos no Infravermelho em ( $\text{cm}^{-1}$ ) observados na clorpropamida nas formas I-IV à temperatura ambiente.

<b>Forma I</b>	<b>Forma II</b>	<b>Forma III</b>	<b>Forma IV</b>
405			411
			421
427	427	436	438
			442
			450
476	471	476	469
487	485	484	483
512	509	507	509
	541		
	568		
576	578	573	576
	599		584
			607
619	625	621	621
636		631	628
	641	638	635
688			656
		695	680
704	701	703	703
725		725	724
755	756	751	
767	769	755	755
		762	766
822	823	821	818
831			826
	846		
	875	875	872
880		882	880
890	888		
909	904		907
	913	912	
949	949	949	949
966			
985	984	987	986

996			
1015	1015	1014	1015
1033	1036	1035	1028
1085	1086	1085	1085
1094	1094	1091	1093
1103	1105	1111	1110
1118	1118	1118	1121
1158	1157	1159	1157
1163	1170	1164	1168
1183	1178	1176	1179
1237	1236.	1234	1235
1261	1266	1260	1264
1281	1278	1275	1275
	1294	1299	1289
1301	1302		1304
1313	1316	1314	1320
	1334	1342	1339
1342	1352	1353	1350
			1355
1377	1377	1379	1379
1398	1395	1395	1396
1436		1440	1435
	1455	1456	1455
1464		1468	1463
	1470		1470
	1474		
1482	1478	1476	1477
			1527
	1540		1546
1548	1555	1551	1556
1569	1574	1564	1565
		1572	1575
1587	1587	1586	1586
1643	1637	1643	1635
1665	1668	1668	1658
	1674	1672	1670
	1695		

1701		1710	1700
1714			1711
1785			
1911	1907	1900	1905
2579	2573	2579	2570
2607			
2668			
2682		2674	2675
2699	2701	2703	2699
2727	2739	2731	2733
2768	2770	2780	2773
2801	2818	2822	2812
2843	2867		2858
2872	2877	2875	2876
2890	2890	2899	2893
2909	2902	2915	2910
2929	2930	2931	2930
	2937		
2943	2945	2943	2948
2957	2959	2960	2963
2975	2978	2976	2978
3013		3014	
	3044	3048	3030
3064	3092	3073	3076
3099		3103	3096
3134		3144	3119
3170	3167	3184	3173
	3241		
3336	3345	3339	3338
3350	3367	3352	3352

### 6.3 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO

Em contraste com o número de investigações científicas que visam obter aplicações práticas da espectroscopia NIR (12000 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ ) para a análise de propriedades físicas, químicas, controle de processo e de qualidade do polimorfismo, os estudos que fornecem a base para a correlação entre o espectro NIR e uma propriedade desejada têm sido relegados a um segundo plano e não têm sido investigados em uma extensão igual à da região do espectro infravermelho médio<sup>64,103,104</sup>. Esse fato se deve, em parte, às dificuldades experimentais, à complexidade de interpretação do espectro NIR e também, muito provavelmente, ao uso da espectroscopia NIR em materiais polímeros não se encontrar em um estágio avançado.

A teoria de modos normais, utilizada pelos espectroscopistas para analisar espectros vibracionais, considera que, nas moléculas poliatômicas, as vibrações dos átomos em determinadas frequências seguem uma lei de força harmônica e são compostos de modos vibracionais de deformação angular, estiramento simétrico e anti-simétrico, e outros tipos de modos vibracionais que são considerados movimentos naturais de vibração das mesmas. A aproximação harmônica é válida para amplitudes vibracionais infinitesimais em torno da posição de equilíbrio. Para amplitudes finitas (movimentos vibracionais anarmônicos), entretanto, a teoria de modos normais e coordenadas normais associadas encontra dificuldades para descrever as transições vibracionais de alta energia<sup>62</sup>.

Considerando que apenas alguns tipos de movimentos vibracionais (notadamente os estiramentos CH, OH, NH e SH) costumam apresentar bandas na região do NIR, provenientes de transições harmônicas ou de combinações, foi introduzido em 1975 o

conceito de modo local, para analisar os espectros no NIR. Os espectros harmônicos na região NIR podem ser considerados em termos de modos locais, como por exemplo, o modo associado ao estiramento de uma ligação química individual, tais como os estiramentos simétrico e anti-simétrico do grupo  $-CH_2-$ . Sabe-se da teoria que a anarmonicidade se torna mais importante com o aumento da energia vibracional, assim o acoplamento entre os modos normais que dão origem às combinações e sobretons se fortalecerá às altas energias, e a molécula vibrará com o perfil vibracional de um modo local. A descrição de modo local, portanto, se tornará mais apropriada com o aumento da energia vibracional<sup>63</sup>.

Na espectroscopia do infravermelho próximo (NIR), que corresponde à faixa espectral de 800 nm a 2.5  $\mu\text{m}$  (12.500 - 4000  $\text{cm}^{-1}$ ), a radiação possui energia suficiente para excitar os sobretons e combinações das vibrações moleculares fundamentais, sendo observadas, principalmente, as vibrações associadas às ligações de carbono, nitrogênio e oxigênio com hidrogênio. Assim, podem ser vistos picos característicos com frequências 4464  $\text{cm}^{-1}$  (sobretom do C-O-H,) (veja na Figura 36) e as 6792  $\text{cm}^{-1}$  (sobretom da C=O) (veja a Figura 37).

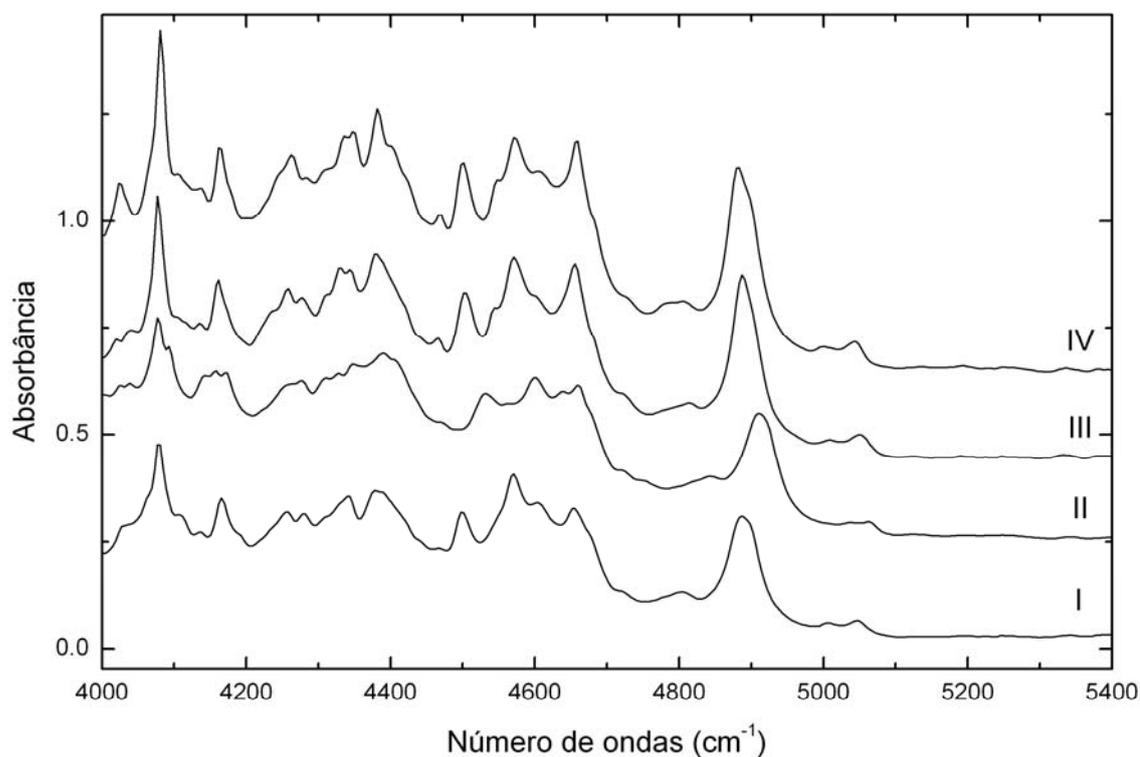


Figura 36 - Espectros no infravermelho próximo (NIR) das formas I-IV da clorpropamida na região de 4000 a 5400  $\text{cm}^{-1}$  obtidos em temperatura ambiente.

Na região de 4000 a 4750  $\text{cm}^{-1}$  (veja a Figura 36) os espectros NIR das formas I, III e IV são muito semelhantes, sendo observadas pequenas diferenças fundamentalmente associada às larguras das bandas. Isto leva a uma maior superposição e variações das intensidades relativas. A única característica bem definida é a banda de  $\sim 4025 \text{ cm}^{-1}$  observada na forma IV, cujas correspondentes nos outros polimorfos aparecem como bandas pouco definidas. A forma cristalina que é claramente identificável nesta região é o polimorfo II. Algumas características que permitem identificar esta estrutura são o desdobramento da banda de  $\sim 4080 \text{ cm}^{-1}$  ( $4077/4091 \text{ cm}^{-1}$ ) e o deslocamento da banda de  $\sim 4900 \text{ cm}^{-1}$  para altas energias. Este mesmo comportamento é observado na região de 5400 a 10000  $\text{cm}^{-1}$ , apresentada na Figura 37, onde só o polimorfo II pode ser facilmente distinguido pela simples

comparação dos espectros NIR. Em particular, se considerarmos os dois grupos de bandas em torno de 6000 e 6500  $\text{cm}^{-1}$ , podemos notar que o primeiro grupo apresenta qualitativamente a mesma distribuição de modos vibracionais com mudanças evidentes nas larguras de linha, mas não nas intensidades relativas e energias. Por outro lado, temos que na forma I e II tem dois picos com frequência de 6396/6420 e 6426/6472  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente enquanto na forma III e IV aparece apenas um pico com frequência 6396  $\text{cm}^{-1}$  (Forma I), 6391  $\text{cm}^{-1}$  (Forma III) e 6391  $\text{cm}^{-1}$  (Forma IV). Podemos observar que na região de 6426 a 10000  $\text{cm}^{-1}$  os espectros das formas I-IV, apresentam o mesmo número de bandas. Com frequência de 6000 a 6321  $\text{cm}^{-1}$  temos que a forma II é diferente com frequência de 6120  $\text{cm}^{-1}$  comparada com as formas I, III e IV devido às divisões dos picos nas formas. Nas formas I, III e IV aparecem 6 bandas na região de  $\sim 5712$  a 6125  $\text{cm}^{-1}$  enquanto que na forma II aparece apenas 7 bandas.

Tabela 8 - Posições dos modos ativos ao Infravermelho Próximo em ( $\text{cm}^{-1}$ ) observados na clorpropamida nas formas I-IV à temperatura ambiente.

<b>Forma I</b>	<b>Forma II</b>	<b>Forma III</b>	<b>Forma IV</b>
	4015		4025
			4066
4077	4080	4077	4091
		4102	
4115			4114
	4136	4134	
	4148		
4166		4160	4165
	4170	4170	
		4234	
4254	4261	4256	4256
			4263
4282	4280	4279	
4319	4308	4308	4312
	4326	4328	
4341	4346	4344	4334
			4349
4377	4383	4379	4380
4401	4411	4407	4404
	4425		
4499	4478	4464	4467
4500		4503	4501
	4532		
4569	4565	4542	4545
	4599	4570	4572
4607		4603	4609
	4632		
4653	4657	4656	4659
4678			
		4724	
4808		4811	4800
	4856		
			4878

4889		4890	4893
	4913		4905
	4956		
5008		5010	
5046		5050	5043
5499			5461
		5509	
			5535
			5636
5668	5679	5678	5692
	5710		
5719		5718	5720
5759			
	5767	5764	5774
		5796	
		5828	
5837	5832	5856	5836
5924	5881	5883	5884
		5907	
	5928	5929	5926
		5954	5953
6009	6005	6006	6008
			6023
6046	6048	6044	6049
		6095	
6114	6124	6119	6118
		6157	6162
			6201
		6214	
		6276	
	6287		6290
		6351	6335
		6396	6391
6401			
	6426		
6461	6472	6452	6492
6546		6546	

6580	6604	6581	6558
	6617		
6686		6689	6690
		6817	
6985	7057	6984	7057
7107		7105	7105
			7142
	7190		7179
			7221
		7205	
7251			7272
	7308	7300	
			7321
		7376	7382
			7685
8098			8099
		8103	
	8159		
		8279	
8382	8392	8368	8346
8407		8407	
			8456
8536	8586	8558	
8706		8702	
8844	8857	8842	8855
8926		8899	
9522	9533	9532	
	9574		
9660	9602		
	9627		
	9657		
9697	9696		
	9732		

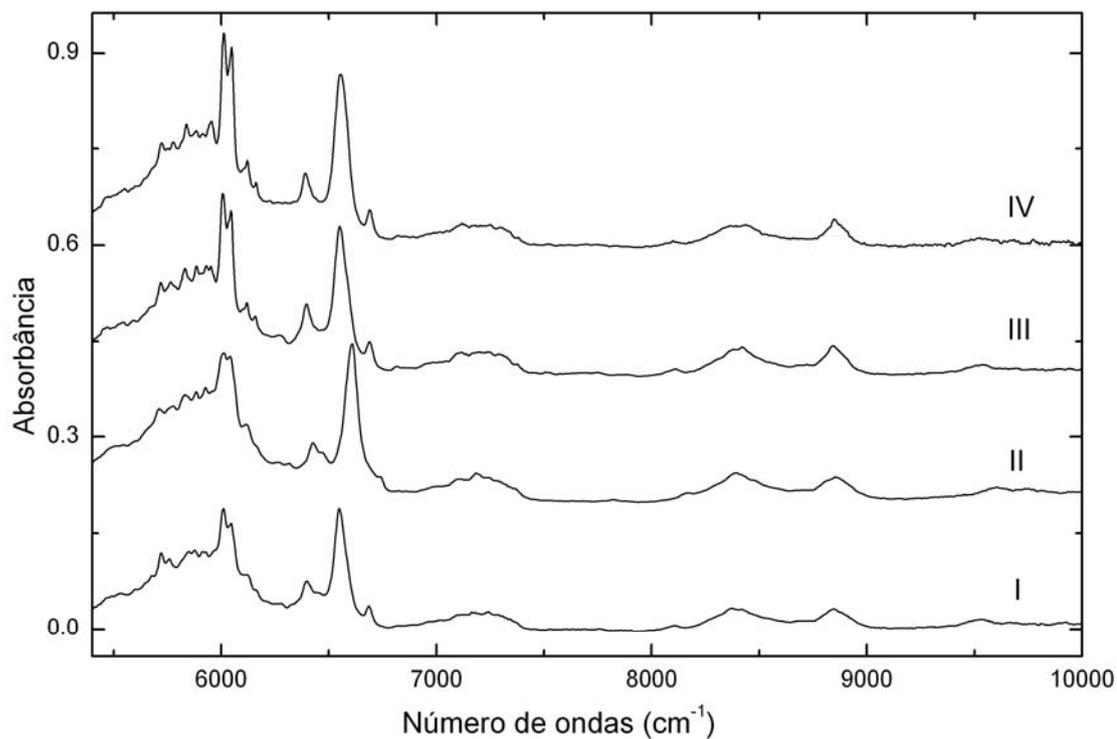


Figura 37 - Espectro Infravermelho próximo (NIR) correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 5500 a 10000 cm<sup>-1</sup> obtidos em temperatura ambiente.

Podemos observar que as Figuras 36 e 37 mostram os espectros NIR das formas cristalinas da clorpropamida investigadas neste trabalho, entanto que os números de ondas das bandas observadas nestes espectros são listadas na

Tabela 8. Considerando que o espectro NIR é determinado por sobretons e combinações das vibrações fundamentais da molécula, sua interpretação em termos de grupos funcionais é muito difícil. Porém, o caráter cristalino das substâncias investigadas dá origem a bandas relativamente estreitas que nos permitem realizar uma análise qualitativa dos espectros medidos. Como já foi discutido, o espectro NIR é determinado principalmente por bandas associadas a vibrações das ligações C=O e C-H. Portanto, a forte semelhança dos espectros NIR dos polimorfos I, III e IV, que foi previamente discutida, sugere que as diferenças estruturais entre estas três formas cristalinas não estão associadas a estes grupos funcionais. Por outro lado, a forma II possui características distintas no NIR, tal que uma análise dos grupos funcionais associados a estas bandas pode ser de grande ajuda para entender as relações estruturais entre os polimorfos. Para isto, discutiremos brevemente os tipos de vibrações para cada uma das regiões espectrais apresentadas nas Figuras 36 e 37 .

Na região de 4000 a 5400  $\text{cm}^{-1}$  podemos identificar grupos de bandas associados com as combinações  $\nu(\text{CH})+\nu(\text{C}=\text{O})$ ,  $\nu(\text{CH})+\delta(\text{CH})$ , e  $\nu(\text{NH})+\delta(\text{NH})$ , como indicado na Figura 38. Seguindo, podemos observar o primeiro sobretom dos estiramentos do CH ( $\sim 6000 \text{ cm}^{-1}$ ) e NH ( $\sim 6000 \text{ cm}^{-1}$ ) e suas combinações com as deformações  $\delta(\text{CH})$  ( $\sim 7200 \text{ cm}^{-1}$ ). Esta classificação das bandas NIR é melhor entendida quando consideramos que os estiramentos  $\nu(\text{CH})$  são esperados na região de 2800-3000  $\text{cm}^{-1}$ , o  $\nu(\text{C}=\text{O})$  na região de 1820 a 1680  $\text{cm}^{-1}$  e  $\delta(\text{CH})$  na região de 1350-1470  $\text{cm}^{-1}$ , tal que suas combinações ( $\nu(\text{CH})+\delta(\text{CH})$  e  $\nu(\text{CH})+\nu(\text{C}=\text{O})$ ) e o primeiro sobretom ( $2 \nu(\text{CH})$ ) correspondem, respectivamente, às regiões de 4150-4470, 4425-4725 e 5600-6000  $\text{cm}^{-1}$  no NIR. No caso das ligações NH, temos que  $\nu(\text{NH})$  é observado a  $\sim 3400 \text{ cm}^{-1}$  e  $\delta(\text{NH})$  a  $\sim 1500 \text{ cm}^{-1}$  tal que a combinação  $\nu(\text{NH})+\delta(\text{NH})$  e o sobretom  $2 \nu(\text{NH})$  determinam as bandas NIR de  $\sim 4900 \text{ cm}^{-1}$  e  $\sim 6800 \text{ cm}^{-1}$ ,

respectivamente. Uma tentativa de classificação das bandas observadas em termos destas vibrações é apresentada na Figura 38.

Com base na classificação das bandas NIR, realizada no parágrafo anterior, podemos agora comparar novamente os espectros das formas II e III apresentados na Figura 38. Nesta figura fica evidente que as únicas bandas que exibem diferenças significativas entre as duas estruturas cristalinas são as que são associadas à ligação NH. Assim, tanto a combinação  $\nu(\text{NH})+\delta(\text{NH})$ , quanto o sobretom  $2 \nu(\text{NH})$ , são observados para frequências maiores no polimorfo II. Isto nos sugere que esta ligação tem um papel muito relevante na estrutura cristalina da clorpropamida. De fato, como já foi apresentada no Capítulo 5, a estrutura cristalina da forma III é estabilizada por pontes de hidrogênio do tipo NH...OC e NH...OS. Devido a isto, a ligação NH deve ser muito sensível às mudanças nas interações inter-moleculares que determinam a estrutura deste composto.

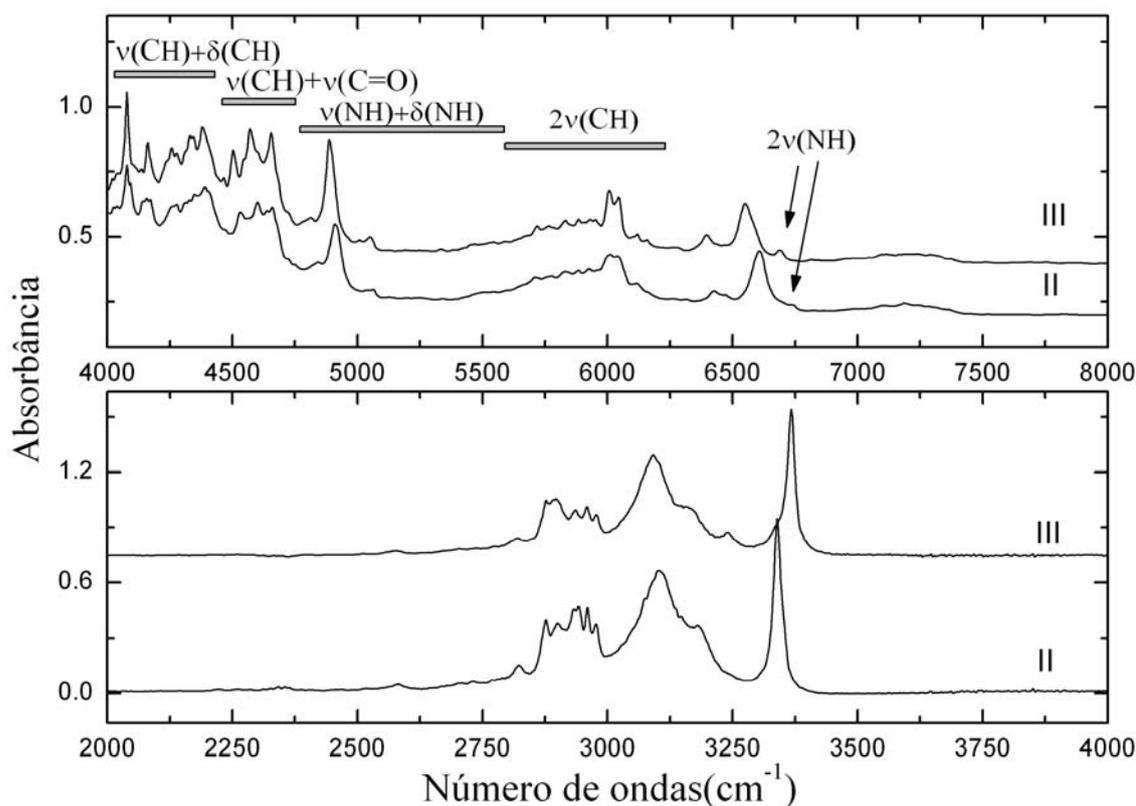


Figura 38 - Comparação dos espectros infravermelho e infravermelho próximo dos polimorfos II e III da clorpropamida.

#### 6.4 ESPECTROSCOPIA RAMAN

Finalizando nossa análise do espectro vibracional da clorpropamida, apresentaremos a seguir os resultados obtidos através da técnica de espalhamento Raman.

De acordo com a literatura <sup>45</sup>, o espectro vibracional das moléculas orgânicas podem ser dividido nas seguintes regiões típicas: as vibrações de estiramento do X-H que são observadas na região de frequências mais altas, entre 3700 e 2500  $\text{cm}^{-1}$ . A região de 2500 e 2000  $\text{cm}^{-1}$  mostra as vibrações de estiramento dos grupos com ligações triplas como também as vibrações de estiramento anti-simétrico dos grupos com ligações duplas do tipo X=Y=Z. A

região seguinte, entre 2000 e 1500  $\text{cm}^{-1}$ , apresenta as vibrações de estiramento dos grupos duplamente ligados, X=Y. As deformações X-H são observadas entre 1500 e 1000  $\text{cm}^{-1}$ . A região entre 1300 e 600  $\text{cm}^{-1}$  corresponde às vibrações de estiramento das ligações simples dos átomos do segundo período da tabela periódica, entretanto que entre 600 e 200  $\text{cm}^{-1}$  os estiramentos envolvendo átomos mais pesados são esperados. Finalmente, abaixo de 200  $\text{cm}^{-1}$  são encontradas as vibrações da rede cristalina <sup>45</sup>.

Os espectros Raman das formas I-IV da clorpropamida à temperatura ambiente, são apresentados nas Figuras 39 a 42. Estes espectros serão analisados com base nas vibrações fundamentais dos vários tipos de ligações presentes na molécula. As frequências das bandas observadas para cada polimorfo são apresentadas na Tabela 9.

Podemos observar na Tabela 9 que dos 84 modos vibracionais previstos teoricamente observamos 72 modos vibracionais em média nos espectros Raman. Nossos espectros estão de acordo reportados por Tudor *et al*<sup>45</sup>. Assim, por exemplo, nossos resultados na região de 2800 a 3200  $\text{cm}^{-1}$  dos polimorfos II e III, correspondem exatamente às formas cristalinas identificadas, respectivamente, como “B” e “A” por estes autores.

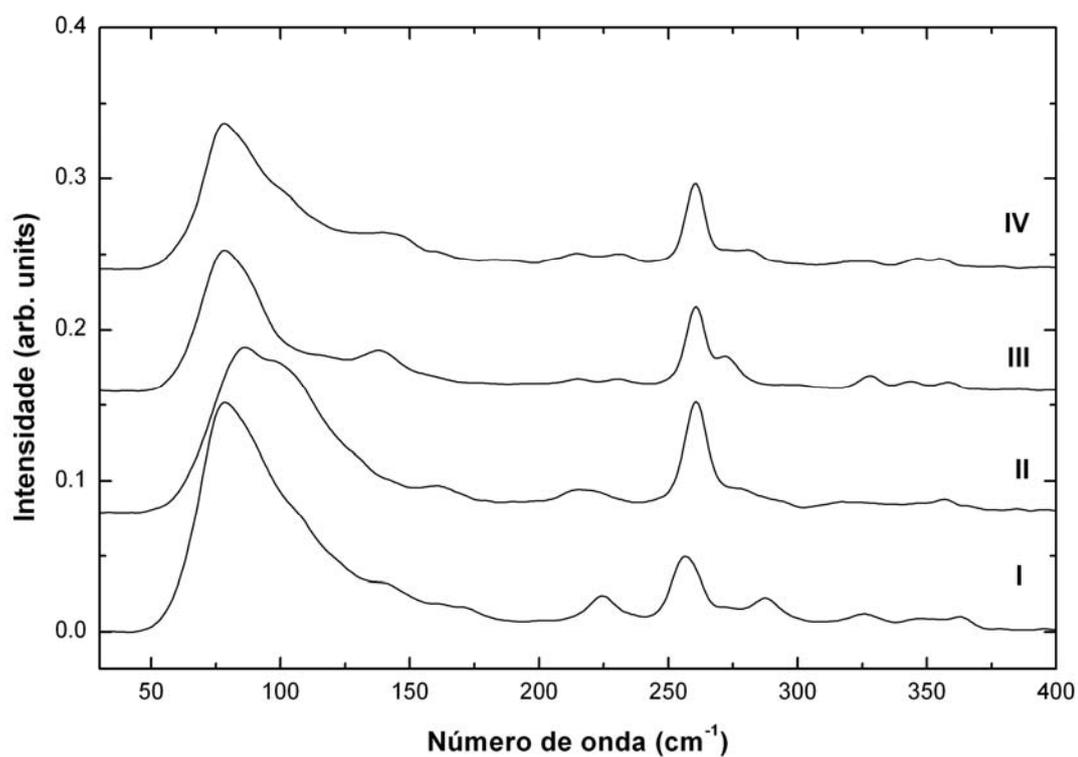


Figura 39 - Espectros Raman correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 50 a 400  $\text{cm}^{-1}$  obtidos em temperatura ambiente.

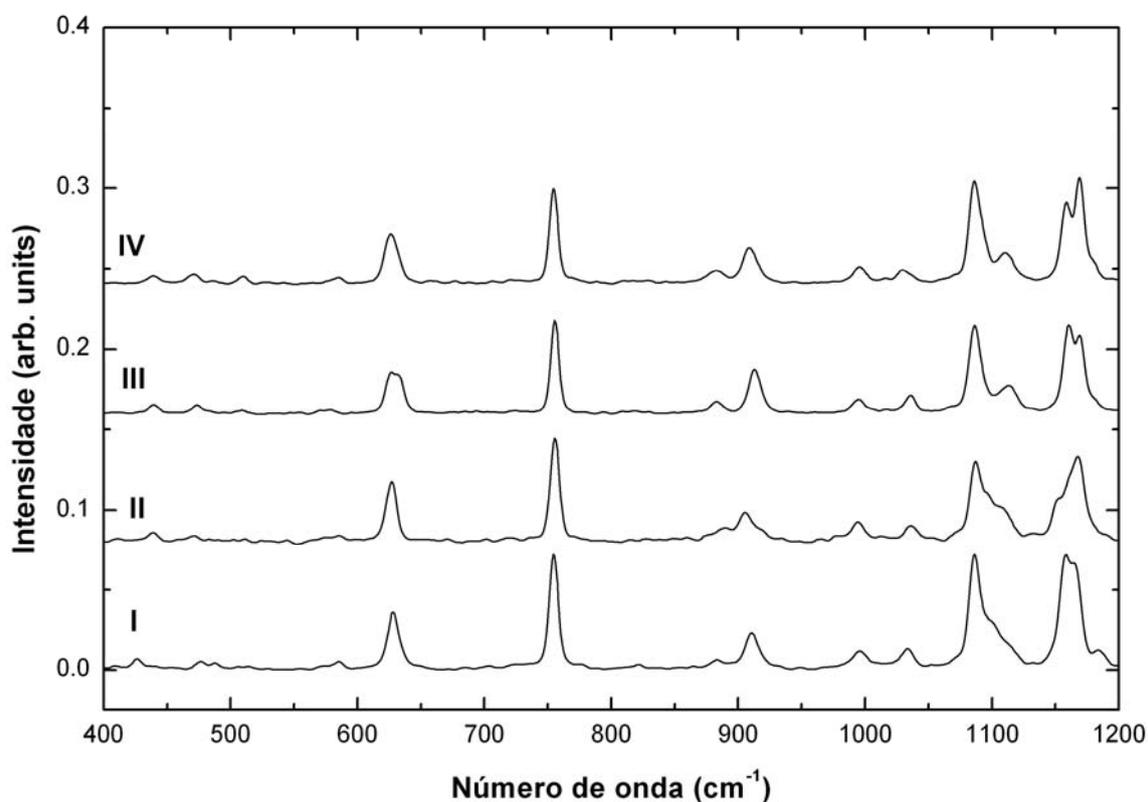


Figura 40 - Espectros Raman correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 400 a 1200  $\text{cm}^{-1}$  obtidos à temperatura ambiente.

Os espectros FT-Raman na região de 30 a 200  $\text{cm}^{-1}$  (veja a Figura 39) são caracterizados por bandas sobrepostas, as quais exibem uma frequência inferior de corte à aproximadamente, 75  $\text{cm}^{-1}$ , originada pelo filtro Notch utilizado para rejeitar o espalhamento Rayleigh. Nesta região podemos notar que as diferenças entre os espectros das formas I-IV devido estas bandas são associadas aos modos da rede cristalina e, conseqüentemente, as características estruturais que determinam os polimorfos da clorpropamida. Com intuito de obter uma melhor descrição desta região do espectro vibracional, repetimos estas medidas utilizando um espectrômetro Raman dispersivo (veja a Figura 43) que não emprega filtros Notch, portanto, reduz o limite inferior de detecção a 20  $\text{cm}^{-1}$  deixando em evidência as mudanças destes modos vibracionais. Devido a isto, esta região espectral fornece uma

ferramenta muito poderosa para distinguir entre as formas cristalinas já que, independentemente de possíveis mudanças conformacionais na molécula, a definição do polimorfismo garante que a rede cristalina, e os modos vibracionais associados à mesma devem mudar de polimorfo para polimorfo.

Na região de 200 a 400  $\text{cm}^{-1}$  foram observados nas formas I e II sete bandas e nas formas III e IV nove bandas. Mas, nesta mesma região, também observamos diferenças bastante acentuadas entre os polimorfos, como, por exemplo, identificamos três bandas nas formas I (224, 257 e 287  $\text{cm}^{-1}$ ) e II (217, 258 e 261  $\text{cm}^{-1}$ ) e quatro bandas nas formas III (214, 230, 260 e 273  $\text{cm}^{-1}$ ) e IV (214, 231, 260 e 280  $\text{cm}^{-1}$ ). De acordo com os cálculos da PED (veja Tabela 5), as bandas com frequências de  $\sim 250 \text{ cm}^{-1}$  (forma I-IV) correspondem ao estiramento e deformação das ligações carbono-enxofre e carbono-cloro (modos *7a* e *9b* do grupo p-benzeno), vibração do metil e deformações do esqueleto da cadeia lateral da molécula (veja no Capítulo 5 a Figura 27).

Na região de 400 a 1200  $\text{cm}^{-1}$  observamos que a única diferença significativa abaixo de 1050  $\text{cm}^{-1}$  é o desdobramento da banda de  $\sim 630 \text{ cm}^{-1}$  na forma III. Esta banda corresponde à deformação C-C-C (*6b*) (veja a Figura 27) do grupo funcional fenil, mas pode receber contribuições da deformação do grupo  $\text{SO}_2$ . Entre 700 e 900  $\text{cm}^{-1}$ , os polimorfos exibem três bandas, entre as quais podemos destacar a de 754  $\text{cm}^{-1}$ , que aparece nas formas I-IV e que corresponde, principalmente, à outra deformação C-C-C (*6a*) do grupo funcional fenil (veja a Tabela 5 e a Figura 27). Segue a região entre 1050 a 1200  $\text{cm}^{-1}$  onde observamos, qualitativamente, o mesmo número de bandas que são associadas às deformações  $\delta(\text{CH})$  no plano do p-benzeno, rocking e deformações de diferentes CH e NH e estiramentos CN.

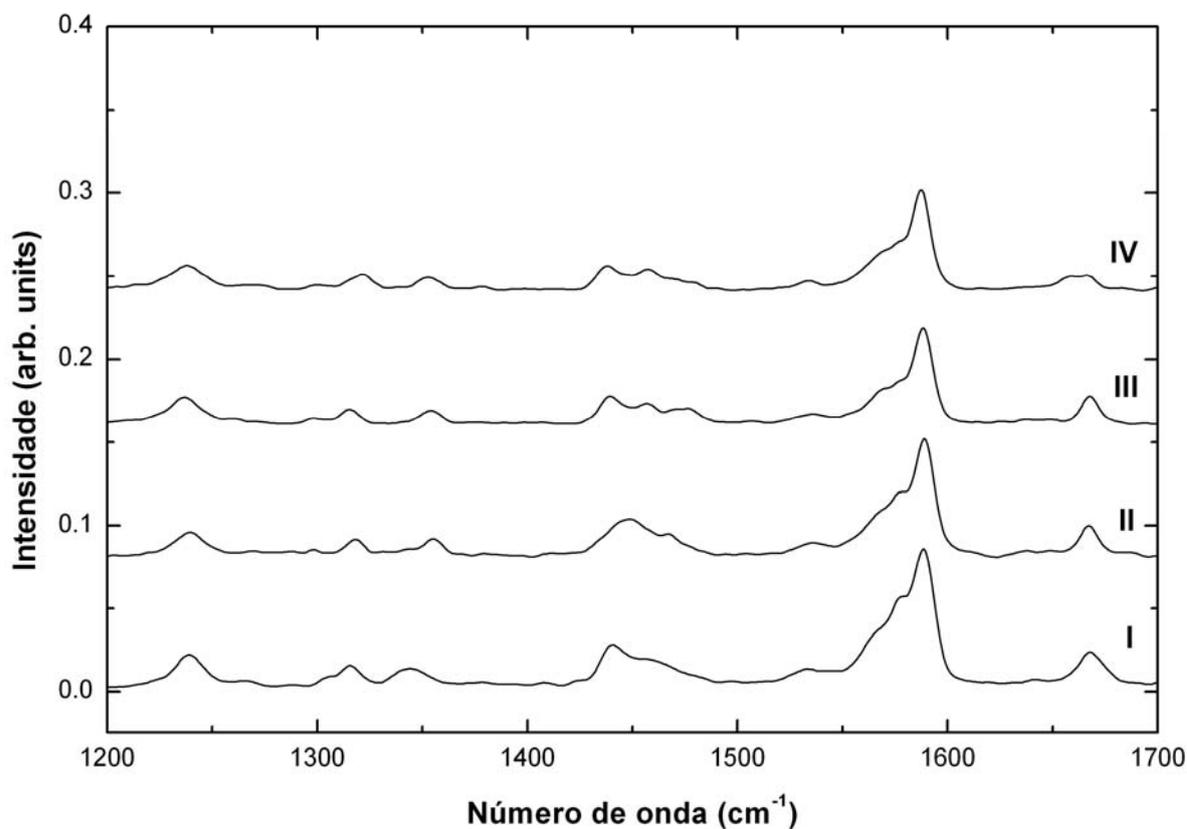


Figura 41 - Espectros Raman correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 1200 a 1700  $\text{cm}^{-1}$  obtidos em temperatura ambiente.

A Figura 41 mostra os espectros FT-Raman das formas I-IV da clorpropamida na região de 1200 a 1700  $\text{cm}^{-1}$ . Nesta região há um número grande de modos vibracionais. Em todos os espectros foi observada em média em torno de 16 bandas. Em geral, nesta região, onde os espectros das formas I a IV são muito semelhantes, com exceção da região de 1400 a 1500  $\text{cm}^{-1}$ . Assim, por exemplo, na região citada temos, nas formas I, II e IV, dois picos com frequência de aproximadamente 1439 e 1457  $\text{cm}^{-1}$  enquanto na forma III observamos três picos 1454, 1457 e 1471  $\text{cm}^{-1}$ . Estas bandas correspondem às deformações das ligações CH nos diferentes grupos presentes na clorpropamida (metil, metileno e fenil). Entre 1650 a 1700  $\text{cm}^{-1}$  identificamos a vibração associada ao estiramento do grupo carbonila C=O (amida)

como uma banda bastante visível, que na forma IV, apresenta uma divisão em duas bandas que não é prevista no espectro calculado. Além destas bandas, na mesma faixa espectral podemos citar, o estiramento simétrico e anti-simétrico do grupo funcional associado à sulfona ( $\text{SO}_2$ ) entre  $1300$  e  $1340\text{ cm}^{-1}$ , a deformação no plano das ligações NH ( $1500$  a  $1550\text{ cm}^{-1}$ ) e os estiramentos das ligações duplas do grupo fenil ( $8a$  e  $8b$ ) entre  $1550$  e  $1600\text{ cm}^{-1}$  (veja a Figura 27).

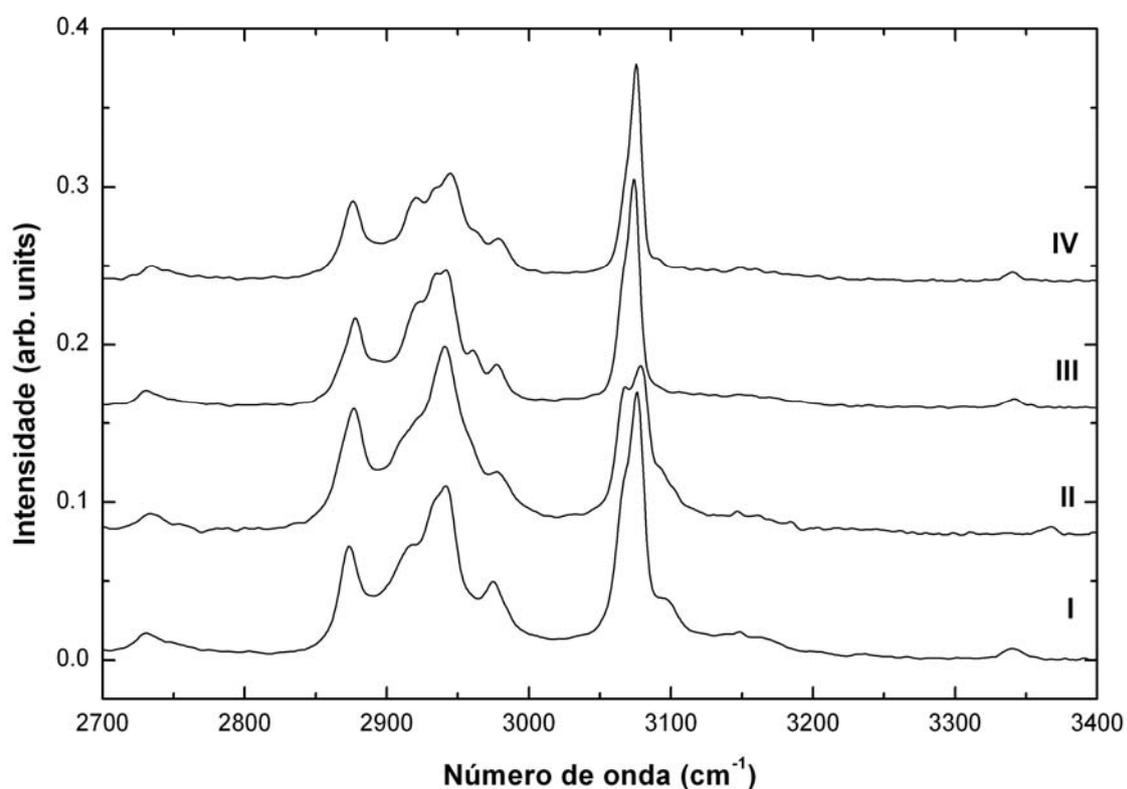


Figura 42 - Espectros Raman correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de  $2700$  a  $3400\text{ cm}^{-1}$  obtidos em temperatura ambiente.

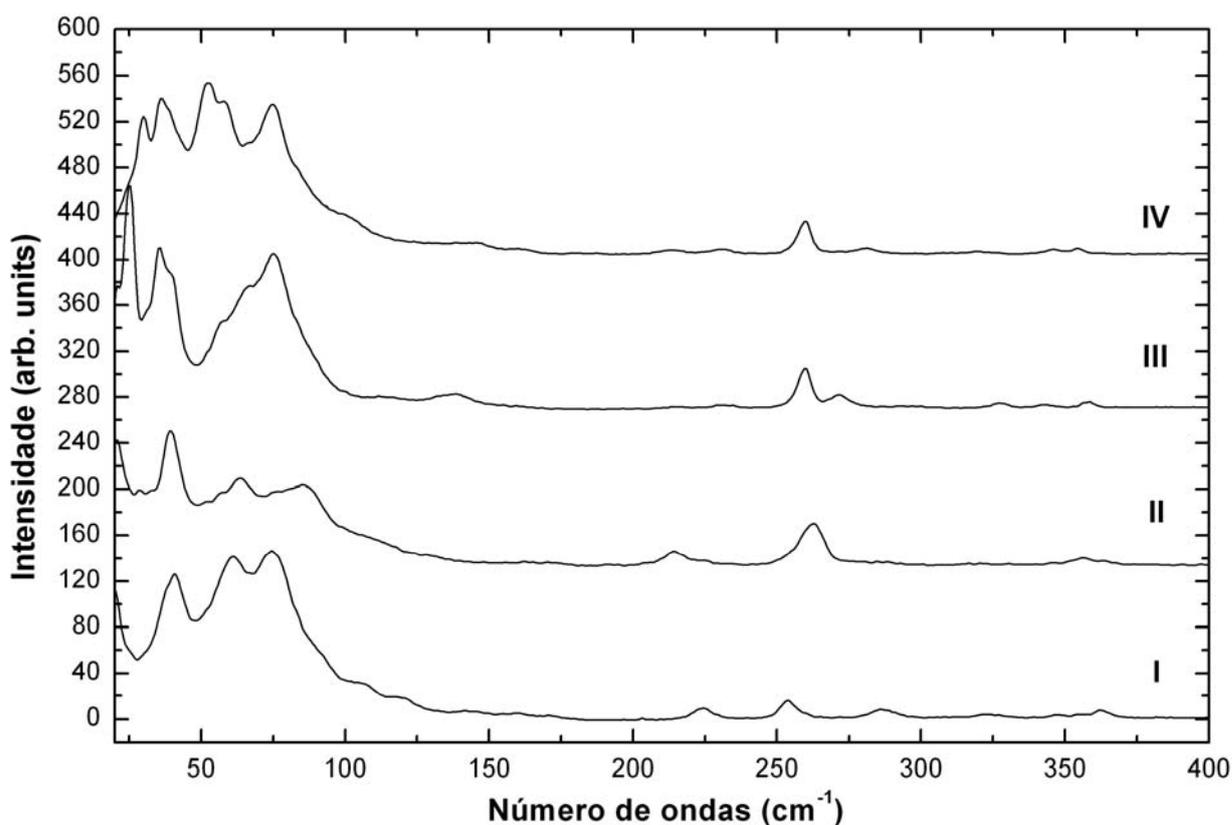


Figura 43 - Espectro Raman dispersivo correspondente às formas I-IV da clorpropamida na região de 20 a 400  $\text{cm}^{-1}$  obtidos à temperatura ambiente.

Finalmente, os espectros da Figura 42 mostram a região de 2700 a 3400  $\text{cm}^{-1}$  onde os estiramentos das ligações CH e NH são esperados. Novamente, os espectros dos quatro polimorfos são qualitativamente semelhantes, mas podem ser identificadas algumas características distintivas dos mesmos.

Em todas as formas polimórficas da clorpropamida observamos a divisão das bandas em três grupos localizados em torno de 2950, 3075 e 3340  $\text{cm}^{-1}$ . As duas primeiras regiões estão associadas a estiramentos CH, sendo que a PED (veja a Tabela 5) sugere que o primeiro grupo contém os estiramentos simétricos e anti-simétricos dos grupos metil e metileno, enquanto que o segundo grupo é formado pelos quatro  $\nu(\text{CH})$  do grupo p-fenil.

Como já foi discutido, usando esta faixa espectral, o polimorfo identificado como A por Tudor *et al* pode ser facilmente associada à forma III enquanto o polimorfo B é semelhante às formas I e II.

O terceiro grupo desta região é caracterizado por uma banda de intensidade relativamente fraca em  $3340\text{ cm}^{-1}$  nas formas I, III e IV e  $3367$  na forma II. A mesma é uma banda intensa no IR e é associada aos dois estiramentos  $\nu(\text{NH})$  presentes na clorpropamida.

É interessante notar que mais bandas são observadas nesta região que as esperadas, considerando a estrutura molecular. Porém, as bandas restantes podem ser associadas aos sobretons e combinações dos modos de baixa energia originadas em efeitos não harmônicos.

Tabela 9 - Posições dos modos ativos ao Raman em ( $\text{cm}^{-1}$ ) observados nas formas I-IV da clorpropamida à temperatura ambiente.

Forma I	Forma II	Forma III	Forma IV
77	83	78	77
92	104	94	93
105	127	112	106
140	140	138	141
168	160	159	163
224	217	214	214
		230	231
257	258		
	261	260	260
273	277	273	280
287			
324	318	327	323
343		343	345
362	357	358	355
		371	378
	384	384	384
408	411	409	408
426	431	426	
	439	439	439
476	471	473	470
488		484	485
		493	488
505			504
514	511	509	509
571	574	569	
584	585	578	583
	624	625	626
628	628		627
		657	
	670		

703	701	703	
	716		
724	722	722	724
		725	
754	755	754	754
	756	756	
776		793	
820		818	825
		830	
		840	
864	875		
882	888	883	881
910	905	913	909
995	994	994	996
1032	1036	1035	1030
	1051		
1086	1086	1086	1086
1093	1096	1098	1096
1101			
1113	1108	1113	1112
	1149		
1157	1160	1159	1158
1165	1168	1169	1168
1185	1189		1183
1238		1236	1238
			1270
	1298	1298	1293
1304			1304
1315	1317	1315	1321
1340	1342	1339	
1348	1355		1352
1377			1379
1394	1394		1395
1407			
1440	1448		1437
		1454	
1458		1457	1457

	1468		
	1475	1471	1476
		1478	
1533	1534	1535	1532
			1559
1566	1574	1574	1572
1577	1577		
1588	1589	1587	1587
1609	1607		
1640	1636		1638
			1655
1667	1667	1667	1667
	1684		
1709	1706	1710	
	1844		
	1856		
	1876		
2561	2559	2551	2553
		2575	2564
2598		2595	
2633			
2676	2666	2670	2674
2730	2734	2731	2734
			2746
2874	2876	2877	2875
		2896	
2914	2913	2919	2919
2933		2933	2933
2943	2940	2943	2945
		2961	2963
2975	2979	2977	2979
3066	3067	3066	3068
3069			
3076	3079	3074	3075
3098	3096		
	3119		
	3146		3142

	3164		
3147			
	3361		
3340	3367	3342	3340

## 7 DISCUSSÃO

Observamos que na molécula clorpropamida podemos detectar que os compostos alifáticos possuem muitas ligações C-H, que geram bandas com bandas múltiplas, na região por volta de  $2.900\text{ cm}^{-1}$ . Já nos aromáticos, as ligações C-H existem em menor quantidade (devido às instaurações), e geram bandas, também com bandas múltiplas, porém, de menor intensidade, numa região próxima por volta  $3100\text{ cm}^{-1}$ . A comparação destes modos vibracionais entre os polimorfos investigados mostra que elas possuem distribuições muito semelhantes sugerindo que as mudanças estruturais não têm conseqüências importantes nos estiramentos CH. Isto também é refletido na similaridade dos espectros NIR dos polimorfos já que os mesmos são determinados, fundamentalmente, pelas combinações e sobretons destes modos vibracionais. Por outro lado, na mesma região espectral, é característico o deslocamento da banda associada aos  $\nu(\text{NH})$  no polimorfo II. A estrutura cristalina do polimorfo III mostra que a principal interação inter-molecular são as pontes de hidrogênio  $\text{NH}\cdots\text{OC}$  e  $\text{NH}\cdots\text{OS}$ . Assim, podemos inferir que as estruturas cristalinas dos polimorfos I, III e IV são determinadas por semelhantes interações inter-moleculares, o que não acontece no polimorfo II. Todas estas bandas são deslocadas para baixas energias, já que o  $\nu(\text{NH})$  é esperado a  $\sim 3500\text{ cm}^{-1}$ . Este é um comportamento bem conhecido no caso das pontes de hidrogênio e que fornece uma ferramenta qualitativa para inferir o caráter forte destas interações já que maiores deslocamentos correspondem à pontes de hidrogênio mais fortes. No caso do polimorfo II, poderíamos esperar pontes de hidrogênio mais fracas que estariam correlacionadas a uma menor densidade e, portanto, maior solubilidade. Estas observações

também suportam nossa hipótese prévia, já que às ligações CH não participam das pontes de hidrogênio, nesta que seriam pouco sensíveis às mudanças na estrutura cristalina.

A seguinte evidência das interações inter-moleculares pode ser observada na banda correspondente ao  $\nu(\text{CO})$  em, aproximadamente,  $1655 \text{ cm}^{-1}$ . Este modo vibracional é usualmente esperado acima de  $1700 \text{ cm}^{-1}$ , mas sua participação nas pontes de hidrogênio o desloca para menores comprimentos de onda. Neste caso também é válida a correlação entre o deslocamento e a intensidade da ponte de hidrogênio. As ligações C=C dos anéis aromáticos absorvem radiação, a aproximadamente  $1590 \text{ cm}^{-1}$ , mas, como já foi observado, são semelhantes em todos os polimorfos.

Em nossa análise dos estiramentos C-H, C=O, C=C e N-H, podemos propor que as ligações associadas às pontes de hidrogênio oferecem a maior sensibilidade para a identificação dos polimorfos. No intuito de verificar esta suposição, discutiremos a seguir dependência da estrutura cristalina nos outros modos vibracionais relacionados com as interações inter-moleculares.

No caso das ligações N-H, além dos estiramentos  $\nu(\text{NH})$ , deformações no plano e fora do plano são esperadas. Estas deformações exibem usualmente um comportamento oposto ao dos estiramentos, já que a participação em pontes de hidrogênio induz um deslocamento para maiores energias o qual é acompanhado pelo alargamento do modo vibracional. De acordo com os cálculos DFT, a deformação no plano  $\delta(\text{N2H})$  deveria ser observada para energia maior que a  $\delta(\text{N1H})$ . Estes modos vibracionais estão provavelmente associados às mudanças na banda de aproximadamente  $1590 \text{ cm}^{-1}$ , que seria uma combinação dos  $\nu(\text{C=C})$  com os  $\delta(\text{NH})$ , estes últimos seriam deslocados para essa posição e alargados devido ao efeito das pontes de hidrogênio. Por outro lado, as deformações fora do plano  $\rho(\text{NH})$  dariam origem à banda larga e dependente da forma cristalina observada no espectro IR à volta de  $700 \text{ cm}^{-1}$ .

A discussão aqui apresentada nos permite assumir que as interações dominantes no processo de formação dos polimorfos da clorpropamida são as pontes de hidrogênio do tipo  $\text{NH}\cdots\text{OC}$  e  $\text{NH}\cdots\text{OS}$ . Por outro lado, o anel aromático é pouco sensível às mudanças estruturais, fato que é suportado pela varredura da energia em função do ângulo de torção C6-C1-S-N1 apresentada na Figura 44. Como vemos o anel benzênico só possui dois mínimos de igual energia correspondentes a uma rotação de  $180^\circ$ .

Ainda que estes grupos funcionais discutidos previamente sejam responsáveis pelas características mais importantes do espectro vibracional, também deve ser levada em conta a flexibilidade conformacional desta molécula, o que já foi observado na Figura 23. Assim, na Figura 44, apresenta torsão N1-C7-N2-C8 e na Figura 46 a torsão C7-N2-C8-C9. Ambas as figuras mostram dois mínimos de diferentes energias, mas que poderiam ser facilmente estabilizados pela ação das interações inter-moleculares.

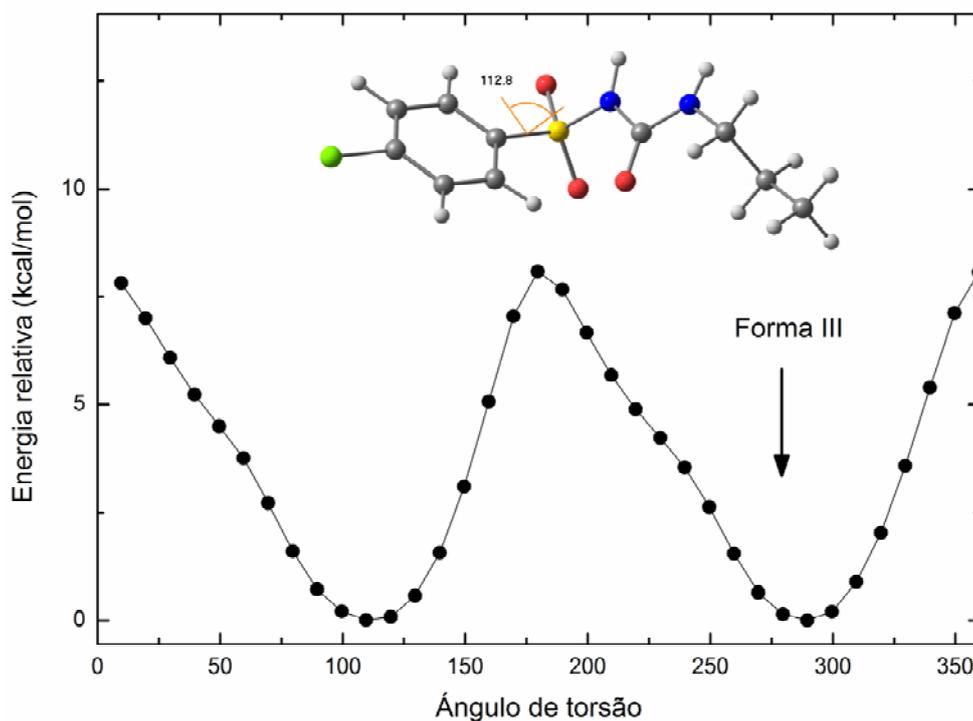


Figura 44 – Otimização da geometria da clorpropamida em função do ângulo de torsão C6-C1-S-N1.

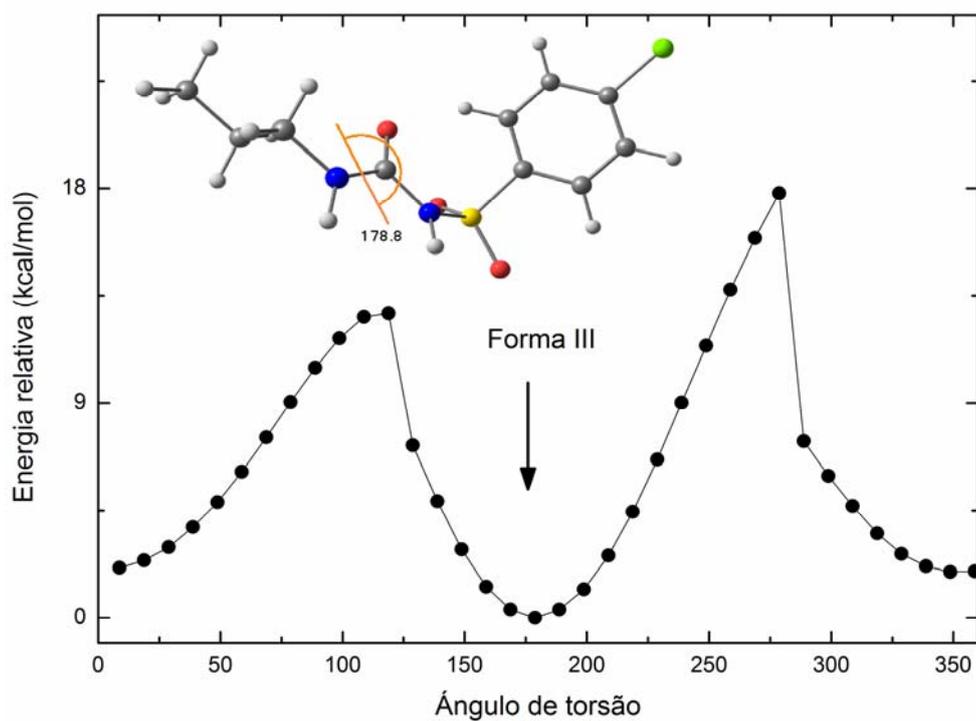


Figura 45 – Otimização da geometria da clorpropamida em função do ângulo de torsão N1-C7-N2-C8.

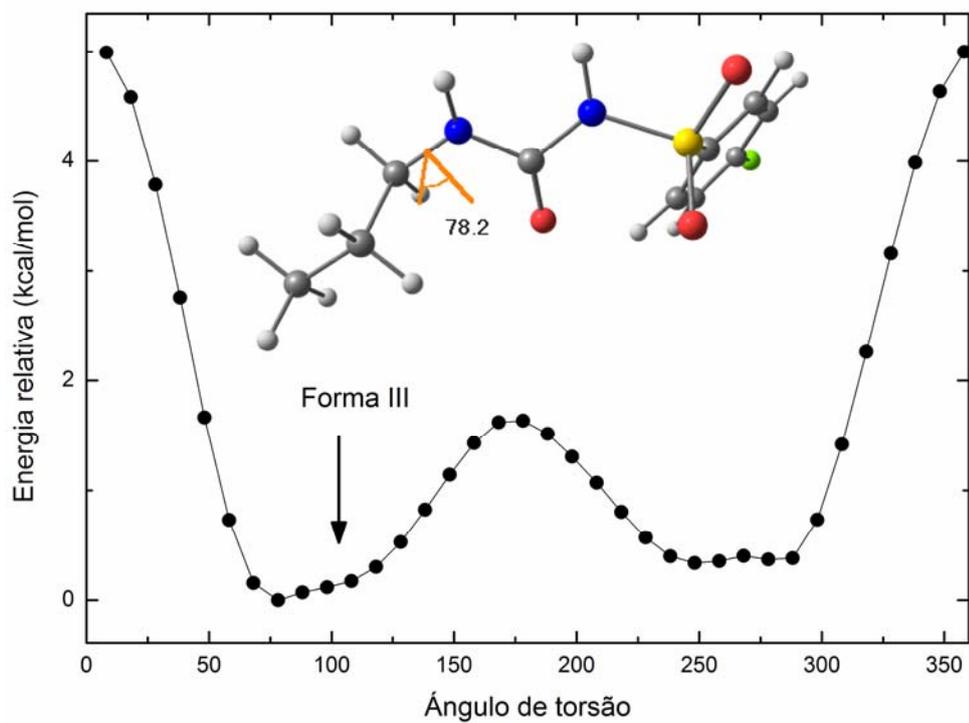


Figura 46 – Otimização da geometria da clorpropamida em função do ângulo de torsão C7-N2-C8-C9.

## 8 CONCLUSÕES

Neste trabalho foi investigado o espectro vibracional de quatro polimorfos da clorpropamida através das espectroscopias Raman, infravermelho e infravermelho próximo. Além disto, cálculos baseados na teoria do funcional de densidade foram realizados como intuito de determinar a estabilidade conformacional desta molécula, assim como obter uma melhor descrição de seu espectro vibracional.

A otimização geométrica da energia da molécula mostra que, tomando como ponto de partida a conformação observada na estrutura cristalina, a conformação de mínima energia só difere da original por alguns ângulos de torção. De fato, varreduras da energia em função dos diferentes ângulos de torção do esqueleto da molécula indicam que a mesma possui uma alta flexibilidade conformacional. Em geral, para cada ângulo de torção podemos observar que pelo menos dois mínimos locais de energia não são equivalentes. Estas conformações podem ser facilmente estabilizadas pelas interações inter-moleculares, tal que o polimorfismo da clorpropamida não é só caracterizado por mudanças no empacotamento molecular, mas também pela conformação das mesmas.

A comparação do espectro vibracional do polimorfo III medido com o calculado permitiu classificar as bandas vibracionais observadas nos espectros experimentais de acordo com as coordenadas de simetria da molécula de clorpropamida. Assim, as bandas associadas às pontes de hidrogênio do tipo  $\text{NH}\cdots\text{OC}$  e  $\text{NH}\cdots\text{OS}$  foram identificadas. De acordo com a estrutura cristalina da forma III, estas bandas são responsáveis das interações inter-moleculares que dão origem à rede cristalina, representando um papel fundamental no polimorfismo da clorpropamida.

Finalmente, os espectros vibracionais dos diferentes polimorfos da clorpropamida foram comparados usando as espectroscopias Raman, infravermelho e infravermelho próximo. Em geral, estas espectroscopias fornecem o grau de especificidade necessário para seu uso na identificação das formas cristalinas da clorpropamida em matérias primas e produtos formulados. Numa análise mais detalhada, dois efeitos são claramente identificados ao comparar estes espectros. Por um lado a baixa sensibilidade das vibrações do anel aromático frente às variações da estrutura cristalina, em oposição, às bandas associadas às pontes de hidrogênio, permitem claramente distinguir entre os polimorfos. Então, concluímos que um dos fatores determinantes na estabilização das diferentes formas cristalinas é a distribuição de pontes de hidrogênio, as quais são capazes de estabilizar diferentes conformações moleculares. Portanto, a segunda componente a ser considerada ao investigar o polimorfismo da clorpropamida é a flexibilidade do esqueleto molecular frente às torsões. Como já foi comentado existem vários mínimos de energia que dão origem a conformações não equivalentes, as quais podem ser responsáveis pelas diferenças nos espectros vibracionais não associadas às pontes de hidrogênio. A simulação dos espectros vibracionais correspondentes a cada uma destas geometrias seria uma ferramenta muito importante para determinar a conformação molecular de cada um dos polimorfos. Ainda que esta tarefa exceda os objetivos do presente trabalho, estas simulações já se encontram em andamento e determinam uma das linhas de investigação que darão continuidade a este projeto.

## 9 REFERÊNCIAS

1. BURGER A, RAMBERGER R 1979. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. II. Applicability of thermodynamic rules. *Mikrochimica Acta* II:273-316.
2. TAYLOR LS, LANGKILDE FW 2000. Evaluation of solid-state forms present in tablets by Raman spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 89:1342-1353.
3. PETTY CJ, BUGAY DE, FINDLAY WP, RODRIGUEZ C 1996. Applications of FT-Raman spectroscopy in the pharmaceutical industry. *Spectroscopy* 11:41-45.
4. GRASELLI JG, WALDER F, PETTY C, KEMENY G 1993. Industrial Applications of Raman-Spectroscopy. *Journal of Molecular Structure* 294:207-210.
5. SZELAGIEWICZ M, MARCOLLI C, CIANFERANI S, HARD AP, VIT A, BURKHARD A, VON RAUMER M, HOFMEIER UC, ZILIAN A, FRANCOFFE E, SCHENKER R 1999. In situ characterization of polymorphic forms the potential of Raman techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 57:23-43.
6. FINDLAY WP, BUGAY DE 1998. Utilization of Fourier transform Raman spectroscopy for the study of pharmaceutical crystal forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 16:921-930.
7. CHEN ML, SHAH V, PATNAIK R, ADAMS W, HUSSAIN A, CONNER D, MEHTA M, MALINOWSKI H, LAZOR J, HUANG SM, HARE D, LESKO L, SPORN D, WILLIAMS R 2001. Bioavailability and Bioequivalence: An FDA Regulatory Overview. *Pharmaceutical Research* 18:1645-1650.
8. CRUPI V, GALLI S, MAJOLINO D, MIGLIARDO P, PERGOLIZZI S, VENUTI V 2002. Recent results on biomedical problems: A Fourier transform infrared (FT-IR) study. *Spectroscopy-An International Journal* 16:245-250.
9. CRUPI V, MAJOLINO D, MONDELLO MR, MIGLIARDO P, VENUTI V 2002. FT-IR spectroscopy: a powerful tool in pharmacology. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 29:1149-1152.
10. FINI G 2004. Applications of Raman spectroscopy to pharmacy. *Journal of Raman Spectroscopy* 35:335-337.

11. ABELLI C, ANDRIOLLO O, MACHURON L, VIDEAU JY, VENNAT B, POUGET MP 2001. Pharmaceutical equivalence of generic essential drugs. *S T P Pharma Pratiques* 11:102-115.
12. RAW AS, YU LX 2004. Pharmaceutical solid polymorphism in drug development and regulation. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56:235-236.
13. VINHA JRR 2002. Espectroscopia Raman na determinação quantitativa de Paracetamol. *Dissertação de mestrado -Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento- Universidade do Vale do Paraíba, UNIVAP.*
14. ANVISA 2003. Agência Nacional de Vigilância Sanitária de Regulamento técnico para medicamentos genéricos. *Diário Oficial da União, Brasília RDC nº 135.*
15. STORPIRTIS SMRGFS&VCM 2004. A equivalência Farmacêutica no contexto da intercambiabilidade entre medicamentos genéricos de referência: bases técnicas e científicas. ANVISA.
16. VANIA 2004. Homepage.
17. STORPIRTIS SKCMRERKRPLA&MALPM 1999. Estudo comparativo da cinética de dissolução de ibuprofeno em comprimidos de liberação imediata comercializados no Brasil. *Rev Bras Cien Farm*, São Paulo 35:281-288.
18. WAGNER JG 1971. *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics* Hamilton. Drug Intelligence Publications 375p.
19. MARCOLONGO RAQUEL. 2003. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatório e perspectivas na área farmacêutica. *Dissertação de Mestrado-Faculdade de Ciências Farmacêuticas- de São Paulo.* p 117.
20. ANVISA 2003. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. *Diário Oficial da União, Brasília RDC nº 897.*
21. MARZO A 1995. Open questions in bioequivalence. *Pharmacological Research* 32:237-240.
22. BRITAIN HG 2002. X-ray powder diffraction of pharmaceutical materials. *American Pharmaceutical Review* 5:74-80.
23. HALEBLIA J, MCCRONE W 1969. Pharmaceutical Applications of Polymorphism. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 58:911-&.
24. BERNSTEIN J 2002. Polymorphism in Molecular Crystals. In *Oxford University Press NY, editor. Polymorphism in Molecular Crystals* p 18-30.

25. GIRON D 2002. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 68:335-357.
26. GIRON D, GOLDBRONN C, MUTZ M, PFEFFER S, PIECHON P, SCHWAB P 2002. Solid state characterizations of pharmaceutical hydrates. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 68:453-465.
27. HANCOCK BC, ZOGRAF G 1997. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86:1-12.
28. SUN CQ, GRANT DJW 2001. Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs. *Pharmaceutical Research* 18:274-280.
29. RODRIGUEZ-SPONG B, PRICE CP, JAYASANKAR A, MATZGER AJ, RODRIGUEZ-HORNEDO N 2004. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56:241-274.
30. DATTA S, GRANT DJW 2004. Crystal structures of drugs: Advances in determination, prediction and engineering. *Nature Reviews Drug Discovery* 3:42-57.
31. GRANT DJW 1999. Theory and origin of polymorphism. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* 1-33.
32. YU L, REUTZEL SM, STEPHENSON GA 1998. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. *Pharmaceutical Science & Technology Today* 1:118-127.
33. RAW AS, FURNESS MS, GILL DS, ADAMS RC, HOLCOMBE FO, YU LX 2004. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications (ANDAs). *Advanced Drug Delivery Reviews* 56:397-414.
34. NEWMAN AW, BYRN SR, . 2003. Solid-state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. *Drug Discovery Today* 8:898-905.
35. YU LX, FURNESS MS, RAW A, OUTLAW KPW, NASHED NE, RAMOS E, MILLER SPF, ADAMS RC, FANG F, PATEL RM, HOLCOMBE FO, CHIU YY, HUSSAIN AS 2003. Scientific considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications. *Pharmaceutical Research* 20:531-536.
36. GU CH, CHATTERJEE K, YOUNG J, GRANT DJW 2002. Stabilization of a metastable polymorph of sulfamerazine by structurally related additives. *Journal of Crystal Growth* 235:471-481.
37. BRITTAIN HG 2002. Effects of mechanical processing on phase composition. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 91:1573-1580.

38. BRITAIN HG 1999. Polymorphisms in pharmaceutical solids, New York: Marcel Dekker.
39. GIRON D 1995. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. *Thermochim Acta* 248:1-59.
40. DE VILLIERS MM, WURSTER DE, . 1999. Isothermal interconversion of chlorpropamide polymorphs kinetically quantified by X-ray powder diffractometry, diffuse reflectance Fourier transform infrared spectroscopy and isoperibol solution calorimetry. *Acta Pharmaceutica* 49:79-88.
41. GIRON D 2001. Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 64:37-60.
42. DESHPANDE AV, AGRAWAL DK 1983. Increasing the Dissolution Rate of Chlorpropamide by Dispersion Technique Using Various Dispersing Agents. *Pharmazie* 38:539-541.
43. YEO SD, KIM MS, LEE JC 2003. Recrystallization of sulfathiazole and chlorpropamide using the supercritical fluid antisolvent process. *Journal of Supercritical Fluids* 25:143-154.
44. AL-SAIEQ SS, RILEY GS 1982. Polymorphism in Sulfonylurea Hypoglycemic Agents .2. Chlorpropamide. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 57:8-11.
45. TUDOR AM, CHURCH SJ, HENDRA PJ, DAVIES MC, MELIA CD 1993. The Qualitative and Quantitative-Analysis of Chlorpropamide Polymorphic Mixtures by Near-Infrared Fourier-Transform Raman-Spectroscopy. *Pharmaceutical Research* 10:1772-1776.
46. TUDOR AM, MELIA CD, DAVIES MC 1991. The application of NIR FT-Raman spectroscopy to the qualitative analysis of chlorpropamide polymorphism, in-situ. *Journal of Pharmacy and Pharmacology, Supplement* 43:34.
47. SIMMONS DL, RANZ RJ, GYANCHANDANI ND 1973. Polymorphism in pharmaceuticals. III. Chlorpropamide. *Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences* 8:125-127.
48. BURGER A 1975. Polymorphism of oral antidiabetics. I. Chlorpropamide [ZUR POLYMORPHIE ORALER ANTIDIABETIKA. 1. MITTEILUNG: CHLORPROPAMID]. *Scientia Pharmaceutica* 43:152-161.
49. MATSUMOTO T, KANENIWA N, HIGUCHI S, OTSUKA M 1991. Effects of Temperature and Pressure During Compression on Polymorphic Transformation and Crushing Strength of Chlorpropamide Tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 43:74-78.

50. OTSUKA M, NAKANISHI M, MATSUDA Y 1999. Effects of crystalline form on the tableting compression mechanism of phenobarbital polymorphs. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 25:205-215.
51. MATSUMOTO T, OTSUKA M, KANENIWA N, HIGUCHI S 1989. Effect of compression energy on polymorphic transformation of chlorpropamide and the temperature effect on compression properties. *Journal of Pharmacobio-Dynamics* 12.
52. PETER L.D.WILDFONGA SXMBKRM 2000. Structural Analysis of Chlorpropamide Polymorphs : A Potential Shear-Based Phase Transformation. *Physical Pharmacy*, (W0190) ed.
53. UEDA H, NAMBU N, NAGAI T 1984. Physicochemical Approach to Biopharmaceutical Phenomena .40. Dissolution Behavior of Chlorpropamide Polymorphs. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 32:244-250.
54. UEDA H, NAMBU N, NAGAI 1984. Dissolution behavior of chlorpropamide polymorphs. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 32:244-250.
55. VEMAVARAPU C, MOLLAN MJ, NEEDHAM TE 2002. Crystal doping aided by rapid expansion of supercritical solutions. *AAPS PharmSciTech* 3.
56. OTSUKA M, MATSUMOTO T, HIGUCHI S, OTSUKA K, KANENIWA N 1995. Effect of Compression Temperature on the Consolidation Mechanism of Chlorpropamide Polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 84:614-618.
57. GIRON D 1999. Thermal analysis, microcalorimetry and combined techniques for the study of pharmaceuticals. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 56:1285-1304.
58. CHEILA GONÇALVES MOTHÉ E ALINE DAMICO DE AZEVEDO 2002. Análise Térmica Diferencial/Calorimetria Exploratória Diferencial(DTA/DSC). In In UFRJ, editor. *Análise Térmica De Materiais* p 103-120.
59. GRUNENBERG A, HENCK JO, SIESLER HW 1996. Theoretical derivation and practical application of energy temperature diagrams as an instrument in preformulation studies of polymorphic drug substances. *International Journal of Pharmaceutics* 129:147-158.
60. SERGEY Vyazovkin 2004. Thermal Analysis. *Anal Chem* 76:3299-3312.
61. FANCIO ELIZABETH 1999. Aplicação do Método de Rietveld para Análise Quantitativa de Fases dos Polimorfos da Zirconia por Difração de Raios -X. Instituto de Pesquisas Energéticas e nucleares Autarquia associada à universidade de Sao Paulo, Tese de mestrado. p 1-156.

62. SÉRGIO C.DE ARAÚJO YK 2001. Espectro Vibracional no Infravermelho Próximo dos Polímeros Poliestireno, Poli(Metacrilato de Metila) e Policarbonato. *Polímeros*. Instituto de Química(USP) 11.
63. BERNHARD SCHRADER 1995. *Infrared and Raman Spectroscopy-Methods and Applications. Infrared and Raman Spectroscopy-Methods and Applications.*, VCH ed. p 518-520.
64. BLANCO M, COELLO J, ITURRIAGA H, MASPOCH S, DE LA PEZUELA C 1998. Near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical industry. *Analyst* 123:135R-150R.
65. WEYER L.G 1985. Near-infrared spectroscopy of organic substances. *Appl Spectrosc Rev* 21:1-43.
66. HARTAUER K.J. MESAGJK 1992. Diffuse reflectance infrared fourier transform spectroscopy for the quantitative analysis of mixture of polymorphs. *Int J Pharm* 85:163-174.
67. WILSON ARAÚJO LOPES & MIGUEL FASCIO. 2004. Flow chart for infrared spectra interpretation of organic compounds. *Quím Nova* 27 27.
68. BLANCO M, VILLAR A 2000. Polymorphic analysis of a pharmaceutical preparation by NIR spectroscopy. *Analyst* 125:2311-2314.
69. BLANCO M, COELLO J, ITURRIAGA H, MASPOCH S, PEREZ-MASEDA C 2000. Determination of polymorphic purity by near infrared spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 407:247-254.
70. BLANCO M, VILLAR A 2003. Development and validation of a method for the polymorphic analysis of pharmaceutical preparations using near infrared spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 92:823-830.
71. BLANCO M, VALDES D, BAYOD MS, FERNANDEZ-MARI F, LLORENTE I 2004. Characterization and analysis of polymorphs by near-infrared spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 502:221-227.
72. REICH G 2005. Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 57:1109-1143.
73. TAYLOR R, KENNARD O 1982. Crystallographic Evidence for the Existence of C-H...O, C-H...N, and C-H...C1 Hydrogen-Bonds. *Journal of the American Chemical Society* 104:5063-5070.
74. BURGER A 1976. Influence of polymorphism of active component on tablet properties: chlorpropamide  
[EINFLUSS DER POLYMORPHIE DES WIRKSTOFFES AUF DIE

- EIGENSCHAFTEN VON TABLETTEN: CHLORPROPAMID]. Pharmazeutische Industrie 38:639-643.
75. KOO CH CSYY 1980. The crystal and molecular structure of chlorpropamide. Archives of Pharmacal Research 3:37-49.
  76. AREAS EPG, PASCUTTI PG, SCHREIER S, MUNDIN KC, BISCH PM 1994. Molecular-Dynamics at A Cytoplasm/Membrane Interface of A Signal Sequence from An Escherichia-Coli Maltoporin. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 27:527-533.
  77. DAVIDSON ER, FELLER D, BOYLE CM, ADAMOWICZ L, CLARK SAC, BRION CE 1990. Hartree-Fock Limit and Configuration-Interaction Calculations of the Ion Molecule Overlap Amplitude for Hydrogen-Fluoride - Comparison with Ems Experiments. Chemical Physics 147:45-50.
  78. MUNDIM KC, TSALLIS C 1996. Geometry optimization and conformational analysis through generalized simulated annealing. International Journal of Quantum Chemistry 58:373-381.
  79. DIMITROVA Y 2001. Ab initio study of the vibrational spectra of the hydrogen-bonded nitric acid dimer. Spectrochimica Acta Part A-Molecular and Biomolecular Spectroscopy 57:2457-2462.
  80. MUNDIM KC, TSALLIS C 1996. Geometry optimization and conformational analysis through generalized simulated annealing. International Journal of Quantum Chemistry 58:373-381.
  81. MUNDIM KC, TSALLIS C 1996. Geometry optimization and conformational analysis through generalized simulated annealing. International Journal of Quantum Chemistry 58:373-381.
  82. FRISCH MJEAL 2003. Gaussian 03, Revision C.02.
  83. FOGARASI G, ZHOU XF, TAYLOR PW, PULAY P 1992. The Calculation of Abinitio Molecular Geometries - Efficient Optimization by Natural Internal Coordinates and Empirical Correction by Offset Forces. Journal of the American Chemical Society 114:8191-8201.
  84. PULAY P, FOGARASI G 1992. Geometry Optimization in Redundant Internal Coordinates. Journal of Chemical Physics 96:2856-2860.
  85. MARTIN JMLAVAC 1995. **Gar2ped. University of Antwerp.**
  86. ZHURKO GA 2005. **Chemcraft.**
  87. KOO CH CSYY 1980. The crystal and molecular structure of chlorpropamide. Archives of Pharmacal Research 3:37-49.

88. PULAY P, FOGARASI G, PANG F, BOGGS JE 1979. Systematic Abinitio Gradient Calculation of Molecular Geometries, Force Constants, and Dipole-Moment Derivatives. *Journal of the American Chemical Society* 101:2550-2560.
89. WILSON E B DJC&CPC 1955. Molecular vibrations: the theory of infrared and Raman vibrational spectra. In New York: McGraw-Hill, editor. *Molecular Vibrations: the Theory of Infrared and Raman Vibrational Spectra*. p 388 p.
90. WILSON E B DJC&CPC 1955. Molecular vibrations: the theory of infrared and Raman vibrational spectra. In New York: McGraw-Hill, editor. *Molecular Vibrations: the Theory of Infrared and Raman Vibrational Spectra*. p 388 p.
91. VARSANYI AND S.SZOKE 1969. *Vibrational Spectra of Benzene Derivatives.*, Academic Press, New York and London, ed.
92. SCHMIDT AC, SENFTER N, GRIESSER UJ 2003. Crystal polymorphism of local anaesthetic drugs - Part I: Pramocaine base in comparison with pramocaine hydrochloride. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 73:397-408.
93. STARBUCK C, SPARTALIS A, WAI L, WANG J, FERNANDEZ P, LINDEMANN CM, ZHOU GX, GE ZH 2002. Process optimization of a complex pharmaceutical polymorphic system via in situ Raman spectroscopy. *Crystal Growth & Design* 2:515-522.
94. TADDEI P, TORREGGIANI A, SIMONI R 2001. Influence of environment on piroxicam polymorphism: Vibrational spectroscopic study. *Biopolymers* 62:68-78.
95. BUGAY DE 2001. Characterization of the solid-state: spectroscopic techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews* 48:43-65.
96. ADAR F, GEIGER R, NOONAN J 1997. Raman spectroscopy for process/quality control. *Applied Spectroscopy Reviews* 32:45-101.
97. FEVOTTE G, CALAS J, PUEL F, HOFF C 2004. Applications of NIR spectroscopy to monitoring and analyzing the solid state during industrial crystallization processes. *International Journal of Pharmaceutics* 273:159-169.
98. LANGKILDE FW, SJOBLOM J, TEKENBERGSHJELTE L, MRAK J, L. 1997. Quantitative FT-Raman analysis of two crystal forms of a pharmaceutical compound. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 15:687-696.
99. STRACHAN CJ, PRATIWI D, GORDON KC, RADES T 2004. Quantitative analysis of polymorphic mixtures of carbamazepine by Raman spectroscopy and principal components analysis. *Journal of Raman Spectroscopy* 35:347-352.
100. VANKEIRSBILCK T, VERCAUTEREN A, BAEYENS W, VAN DER WEKEN G, VERPOORT F, VERGOTE G, REMON JP 2002. Applications of Raman

spectroscopy in pharmaceutical analysis. *Trac-Trends in Analytical Chemistry* 21:869-877.

101. HARLOFF J, ARNOLD G 2001. Near-infrared reflectance spectroscopy of bulk analog materials for planetary crust. *Planetary and Space Science* 49:191-211.
102. NAKANISHI K&SPH 1977. *Infrared Absorption Spectroscopy*. Holden - Day Inc:Oakland. *Infrared Absorption Spectroscopy*, 2 ed.
103. BLANCO M, COELLO J, ITURRIAGA H, MASPOCH S, SERRANO D 1998. Near-infrared analytical control of pharmaceuticals. A single calibration model from mixed phase to coated tablets. *Analyst* 123:2307-2312.
104. BLANCO M, COELLO J, ITURRIAGA H, MASPOCH S, GONZALEZ R 1998. Determination of water in lubricating oils by mid- and near-infrared spectroscopy. *Mikrochimica Acta* 128:235-239.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)