

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS**

Luiz Antonio Ramos

**Investigação do comportamento térmico e de polimorfismo
do anti-histamínico loratadina**

**São Carlos
2011**

LUIZ ANTONIO RAMOS

**Investigação do comportamento térmico e de polimorfismo do
anti-histamínico loratadina**

Tese apresentada ao Instituto de Química de São Carlos, da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Química.

Área de Concentração: Química Analítica
Orientador: Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavalheiro

**São Carlos
2011**

Este exemplar foi revisado e alterado em relação à versão original, sob a exclusiva responsabilidade do autor.

São Carlos, 30/05/2011.

Luiz Antonio Ramos

*Dedico este trabalho aos meus pais **Maria do Carmo** (in memoriam) & **Osmar Miguel** (in memoriam), por todo amor, carinho, dedicação, apoio aos meus estudos.*

*A **Nádia**, minha esposa, com amor, admiração e gratidão por sua compreensão, carinho e incansável apoio ao longo do período de elaboração deste trabalho ao **Arthur**, meu filho por todos os momentos de imensa alegria. Não existem palavras para expressar!!!*

Ao Prof. Dr. Éder Tadeu Gomes Cavaleiro pela amizade, pela orientação, pela grande oportunidade por trabalharmos juntos!!! Fica o meu super obrigado.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, pelo apoio institucional e infra-estrutura necessária para realização deste trabalho.

A Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade de São Paulo pelo Programa de Concessão de Pessoal Técnico de Nível Superior - PROCONTES.

Ao Prof. Dr. Luiz Henrique Mazo, por ter assinado como meu orientador acadêmico junto ao programa de Pós-Graduação do IQSC/USP no período de fevereiro de 2006 a setembro de 2006.

Ao Prof. Dr. Gilberto Orivaldo Chierice, do IQSC/USP, que gentilmente cedeu seus laboratórios durante a realização deste trabalho.

A todos os alunos e alunas do Laboratório de Análise Térmica, Eletroanalítica e Química de Soluções - LATEQS e do Grupo de Química Analítica e Tecnologia de Polímeros - GQATP do IQSC/USP, em especial ao Antonio José Reimer e o Salvador Claro Neto, pela amizade e convivência agradável durante os anos de desenvolvimento deste trabalho. Peço desculpas aos alunos e alunas por não citar todos nominalmente para não cometer injustiças caso esqueça-se de alguém.

A todos os professores, alunos e alunas do Grupo de Físico-Química Orgânica do IQSC/USP, em especial a Márcia Dib Zambon ao Prof. Dr. Antonio Aprigio da Silva Curvelo a Profa. Dra. Elisabete Frollini e ao Prof. Dr. Campana, pela acolhida amigável e convivência agradável. Também peço desculpas aos alunos e alunas por não citar todos nominalmente para não cometer injustiças caso esqueça-se de alguém.

As funcionárias da Biblioteca *Prof. Johannes Rudiger Lechat* do IQSC/USP, pela eficiência e atenção com relação a todos os serviços prestados, em especial a Bernadete Figueiredo e Eliana Cordeiro, por sua dedicação extrema e competência, principalmente quanto à exaustiva correção das Referências Bibliográficas.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação IQSC/USP, Andréia de Moraes, Gustavo da Costa, Karina de Vita e Maria Silvia de Guzzi Plepis, por todos os serviços prestados.

Aos funcionários da CAQI - Central de Análises Químicas Instrumentais do IQSC/USP, Carlos Bento, Paulo Marques, Sylvana Miguel em especial ao Marcio de Paula, pelas análises de MEV, Mauro Fernandes, pelas análises de FTIR.

Aos funcionários das Oficinas Eletrônica, Mecânica e de Vidraria do IQSC/USP, Elvio Caetano, Alex Contadori, Antonio Javitório, Ednelson de Almeida, Milton Sevilha, Edson Doria e o Milton Luiz, por todos os serviços prestados.

Aos funcionários da Seção Técnica de Informática e Serviço de Áudio Visual do IQSC/USP, Angelo Doi, Carlos Talhati (*in memoriam*), Eduardo Zanollo, Flavio Formenton, Irineu da Silva, Oscar Gasparetto, por todos os serviços prestados.

A Profa. Dra. Maria Teresa do Prado Gambardella e a Msc. Ana Carolina Mafud Landgraff do IQSC/USP, pela ajuda nas medidas de difração de raios X de monocristal e tratamento dos dados experimentais.

Ao Prof. Dr. Julio Zukerman-Schpector do DQ/UFSCar e o Prof. Dr. Javier Alcides Ellena do IFSC/USP, pela ajuda com os dados de difração de raios X.

Aos funcionários do Grupo de Cristalografia do IFSC/USP, José Augusto Lopes da Rocha e José Geraldo Catarino pelas medidas de difração de raios X dos pós das formas cristalinas.

Ao Prof. Dr. Alviélér Magalhães do IQ/UNICAMP e o Prof. Dr. Tito José Bonagamba do IFSC/USP, pela grande ajuda nas medidas de RMN e pelas proveitosas discussões.

Ao Prof. Dr. Evandro Piccin da UFMG; Profa. Dra. Isabel Cristina Rigoli da UFBA; Prof. Dr. Rogério Adelino de Sousa da UNIFAE; Prof. Dr. Ronaldo Spezia Nunes da UNESP e a Dra. Neila Maria Cassiano da UFSCar, pela amizade de longa data.

Aos laboratórios e/ou indústrias farmacêuticas Aché, Biosintética, Farmasa, Libbs, Medley e a Natural Pharma, pela doação da substância química de referência e das amostras de matérias-primas do anti-histamínico loratadina.

Agradecimento especial ao Prof. Dr. Massao Ionashiro do IQ/UNESP e ao Prof. Dr. Orlando Fatibello Filho do DQ/UFSCar, pela amizade, pelo incentivo, pelo exemplo de profissionais.

Enfim, a todos que de alguma forma colaboraram para a realização deste trabalho, os nossos mais sinceros agradecimentos.

Muito obrigado!

RESUMO

RAMOS, Luiz Antonio. **Investigação do comportamento térmico e de polimorfismo do anti-histamínico loratadina**. 2011. 178 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

O comportamento térmico, a obtenção e caracterização de formas cristalinas do anti-histamínico loratadina foram investigado. A escolha do anti-histamínico loratadina como objeto de estudo resulta do seu interesse farmacológico. A loratadina é a *Denominação Comum Internacional* (DCI) dada ao etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]cicloheptano[1,2-b]piridino-11-ilideno)-1-piperidinocarboxilato, que é um potente antialérgico e anti-histamínicos tricíclico, não-sedativo de ação prolongada. Formas cristalinas foram preparadas e estudadas com vista à identificação de formas polimórficas. Os solventes utilizados na preparação das soluções foram: álcool etílico, acetonitrila, álcool isopropílico, acetona, álcool metílico, éter isopropílico, éter metil terc-butílico, tolueno, clorofórmio. A cristalização foi realizada por evaporação do solvente em diferentes temperaturas. A calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria e termogravimetria derivada (TG/DTG), análise térmica diferencial (DTA), difração de raios X (DRX) e a ressonância magnética nuclear (RMN) foram às técnicas utilizadas na caracterização das formas polimórficas. A maioria das amostras obtidas pelas técnicas de cristalização consistiam de misturas de formas cristalinas, contendo, por vezes, formas metaestáveis e formas amorfas. Identificaram-se duas formas cristalinas como polimorfos da loratadina, cujas curvas DSC mostrou interconversão entre ambas.

Palavras-chave: análise térmica; anti-histamínico loratadina; cristalização; DRX, DSC; DTA; polimorfismo; RMN, TG/DTG.

ABSTRACT

RAMOS, Luiz Antonio. **Thermal behavior and polymorphism of the antihistamine loratadine**. 2011. 178 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

The preparation, characterization and thermal behavior of the crystalline forms of the antihistamine loratadine has been developed. The selection of loratadine as an object of study results from its pharmacological interest. Loratadine is the *International Common Denomination* (ICD) given to ethyl 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo [5,6] cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)-1-piperidinecarboxylate, a potent anti-allergic and anti-histamines, tricyclic, non-sedating long acting. Crystalline forms were prepared and studied for the identification of polymorphic forms. The solvents used in preparing the solutions were: ethanol, acetonitrile, isopropyl alcohol, acetone, methyl alcohol, isopropyl ether, methyl tert-butyl ether, toluene, chloroform. The crystallization was performed by evaporating the solvent at different temperatures. The differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetry and derivative thermogravimetry (TG/DTG), differential thermal analysis (DTA), X-ray diffraction (XRD) and nuclear magnetic resonance (NMR) techniques were used to characterize the polymorphic forms. Most of the samples obtained by the crystallization were mixtures of crystalline forms, containing sometimes forms metastable and amorphous forms. It was identified as two crystalline polymorphic forms of loratadine, whose DSC curves demonstrated that they are interconvertible.

Keywords: thermal analysis; antihistamine loratadine, crystallization, DRX, DSC, DTA, polymorphism, RMN, TG/DTG.

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 1

- Figura 1.1.** Classificação de isômeros..... 36
- Figura 1.2.** Classificação dos cristais de fármaco..... 37

Capítulo 3

- Figura 3.1.** Mecanismo da alergia..... 58
- Figura 3.2.** Fórmulas estruturais de alguns anti-histamínicos..... 60
- Figura 3.3.** Fórmula estrutural do anti-histamínico loratadina..... 61

Capítulo 4

- Figura 4.1.** Representação de duas formas polimórficas de um cristal cuja molécula é representada pela forma de um “bastão de hóquei”..... 68
- Figura 4.2.** As sete celas unitárias primitivas, e seus respectivos sistemas cristalinos. 73
- Figura 4.3.** Celas unitárias centradas e seus respectivos sistemas cristalinos..... 74
- Figura 4.4.** Três hábitos cristalinos do cristal hexagonal: tabular, prismático e acicular..... 76
- Figura 4.5.** Fotos dos recipientes de cristalização com resultados típicos obtidos no processo de cristalização do anti-histamínico loratadina em diferentes condições experimentais..... 82
- Figura 4.6.** Micrografias de MEV da SQR (a) e das formas polimórficas I (b) e II (c) do anti-histamínico loratadina..... 83
- Figura 4.7.** Micrografias de MEV de algumas formas cristalinas (amostras)..... 92

Capítulo 5

- Figura 5.1.** Curvas (a) DSC e (b) TG/DTG da SQR e das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹..... 106
- Figura 5.2.** Curvas DSC das amostras obtidas em (a) etanol e (b) etanol-H₂O sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹..... 108

Figura 5.3. Curvas DSC das amostras obtidas em (a) acetonitrila e (b) acetonitrila-H ₂ O sob atmosfera dinâmica de N ₂ (vazão: 50 mL min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	109
Figura 5.4. Curvas DSC das amostras obtidas em (a) isopropanol e (b) isopropanol-H ₂ O sob atmosfera dinâmica de N ₂ (vazão: 50 mL min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	110
Figura 5.5. Curvas DSC das amostras obtidas em (a) acetona e (b) acetona-H ₂ O sob atmosfera dinâmica de N ₂ (vazão: 50 mL min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	111
Figura 5.6. Curvas DSC das amostras obtidas em (a) metanol e (b) metanol-H ₂ O sob atmosfera dinâmica de N ₂ (vazão: 50 mL min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	112
Figura 5.7. Curvas DSC das amostras obtidas em (a) tolueno e (b) clorofórmio sob atmosfera dinâmica de N ₂ (vazão: 50 mL min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	113
Figura 5.8. Curvas DSC da forma polimórfica II do anti-histamínico loratadina submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	116
Figura 5.9. Curvas DSC da amostra 4G do anti-histamínico loratadina submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	118
Figura 5.10. Curvas DSC da amostra 5G do anti-histamínico loratadina submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	119
Figura 5.11. Curvas DSC da amostra 6D do anti-histamínico loratadina submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	120
Figura 5.12. Curvas DSC da amostra 6F do anti-histamínico loratadina submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	121
Figura 5.13. Curvas DSC da amostra 6G do anti-histamínico loratadina submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	122
Figura 5.14. Curvas DSC da amostra 7E do anti-histamínico loratadina submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	123

Figura 5.15. Curvas (a) TG e (b) DTG das formas cristalinas preparadas do anti-histamínico loratadina obtidas em atmosfera de nitrogênio (vazão: 50 mL min ⁻¹), razão de 10 °C min ⁻¹ , massa de amostra de 5 mg em suporte de amostra de alumina.....	125
--	-----

Capítulo 6

Figura 6.1. Representação em 3D da molécula do anti-histamínico loratadina: (a) calculados a partir dos dados obtidos na literatura, (b) calculados a partir dos dados cristalográficos coletados de um monocristal obtido neste trabalho.....	137
Figura 6.2. Representação da molécula da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina com vistas dos empacotamentos cristalinos normais aos planos (a) (100), (b) (010) e (c) (001).....	139
Figura 6.3. Difratomogramas de DRX dos pós da (a) SQR, (b) forma polimórfica I e (c) forma polimórfica II do anti-histamínico loratadina.....	141
Figura 6.4. Difratomogramas de DRX dos pós das amostras (a) 4G (preparada em acetona a -5 °C); (b) 5G (preparada em metanol a -5 °C) e (c) 6D (preparada em tolueno a 20 °C) do anti-histamínico loratadina.....	144
Figura 6.5. Difratomogramas de DRX dos pós das amostras (a) 6F (preparada em tolueno a 5 °C); (b) 6G (preparada em tolueno a -5 °C) e (c) 7E (preparada em clorofórmio a 20 °C) do anti-histamínico loratadina.....	145

CAPÍTULO 7

Figura 7.1. Fórmula estrutural do anti-histamínico loratadina.....	157
Figura 7.2. Espectros de RMN de ¹³ C em solução de CDCl ₃ das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina.....	157
Figura 7.3. Espectro de RMN de ¹³ C da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina obtidos em: (a) RMN de ¹³ C DP-MAS e (b) RMN de ¹³ C-(CDCl ₃).....	159
Figura 7.4. Espectro de RMN de ¹³ C da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina obtidos em: (a) RMN de ¹³ C CP-MAS e (b) RMN de ¹³ C-(CDCl ₃).....	161
Figura 7.5. Espectro de RMN ¹³ C da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina obtidos em: (a) RMN de ¹³ C CP-MAS-TOSS e (b) RMN ¹³ C-(CDCl ₃).....	162

- Figura 7.6.** Espectros de RMN de ^{13}C correspondente a região alifática da molécula do anti-histamínico loratadina: (a) RMN de ^{13}C obtido por CP-MAS-TOSS da forma polimórfica I no estado sólido, (b) RMN de ^{13}C obtido por CP-MAS-TOSS da forma polimórfica II no estado sólido, (c) RMN de ^{13}C obtido em solução de CDCl_3 163
- Figura 7.7.** Espectros de RMN de ^{13}C correspondente da região cíclica da molécula do anti-histamínico loratadina: (a) RMN de ^{13}C obtido por CP-MAS-TOSS da forma polimórfica I no estado sólido, (b) RMN de ^{13}C obtido por CP-MAS-TOSS da forma polimórfica II no estado sólido, (c) RMN de ^{13}C obtido em solução de CDCl_3 164
- Figura 7.8.** Representação em 2D da (a) estrutura *cis*; (b) estrutura *trans* do anti-histamínico loratadina com os carbonos identificados; (c) representação ORTEP da molécula do anti-histamínico loratadina com vista do empacotamento cristalino normal ao plano (010)..... 167
- Figura 7.9.** Espectros de RMN de ^{13}C CP-MAS-TOSS de diferentes misturas das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina. A fração molar da Forma II em relação à Forma I na mistura foi: (a) 0,10, (b) 0,20, (c) 0,40, (d) 0,50, (e) 0,60 e (f) 0,80..... 169
- Figura 7.10.** Relação entre a razão das áreas dos picos determinado por RMN de ^{13}C CP-MAS-TOSS para as formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina em função da fração molar de cada polimorfo..... 170
- Figura 7.11.** Espectros de RMN de ^{13}C CP-MAS-TOSS no estado sólido das amostras cristalinas (a) 4G, (b) 5G, (c) 6D, (d) 6F, (e) 6G e (f) 7E..... 171
- Figura 7.12.** Comparação dos teores das formas polimórficas I e II presente nas amostras cristalinas do anti-histamínico loratadina obtido por RMN de ^{13}C usando as técnicas CP-MAS-TOSS..... 172

LISTA DE TABELAS

Capítulo 4

Tabela 4.1. Solventes de cristalização geralmente usados em seleção ou triagem (<i>screening</i>) de formas cristalinas.....	70
Tabela 4.2. Os retículos de Bravais e suas celas unitárias.....	74
Tabela 4.3. Processos de preparação das formas cristalinas (amostras) do anti-histamínico loratadina por cristalização em diferentes solventes.....	80

Capítulo 5

Tabela 5.1. Propriedades físico-químicas afetadas pelo polimorfismo.....	99
Tabela 5.2. Regras termodinâmicas para polimorfos enantiotrópicos e monotrópicos	102
Tabela 5.3. Dados termodinâmicos calculados a partir das curvas DSC da SQR e das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina.....	106
Tabela 5.4. Dados termodinâmicos calculados a partir das curvas DSC das amostras obtidas em etanol e etanol-H ₂ O sob diferentes condições experimentais	108
Tabela 5.5. Dados termodinâmicos calculados a partir das curvas DSC das amostras obtidas em acetonitrila e acetonitrila-H ₂ O sob diferentes condições experimentais.....	109
Tabela 5.6. Dados termodinâmicos calculados a partir das curvas DSC das amostras obtidas em isopropanol e isopropanol-H ₂ O sob diferentes condições experimentais.....	110
Tabela 5.7. Dados termodinâmicos calculados a partir das curvas DSC das amostras obtidas em acetona e acetona-H ₂ O sob diferentes condições experimentais.....	111
Tabela 5.8. Dados termodinâmicos calculados a partir das curvas DSC das amostras obtidas em metanol e metanol-H ₂ O sob diferentes condições experimentais.....	112
Tabela 5.9. Dados termodinâmicos calculados a partir das curvas DSC das amostras obtidas em tolueno e clorofórmio sob diferentes condições experimentais.....	113
Tabela 5.10. Dados de temperatura, $\Delta H_{\text{fusão}}$, T _g e ΔC_p calculados a partir dos resultados obtidos nos estudos de aquecimento-resfriamento da forma polimórfica II e das Amostras do anti-histamínico loratadina.....	124

Capítulo 6

Tabela 6.1. Resumos dos principais dados cristalográficos da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina.....	138
Tabela 6.2. Valores dos ângulos de Bragg (2θ), distâncias interplanares (d) e as intensidades normalizadas (relativas a 100%) da SQR e das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina.....	142
Tabela 6.3. Valores dos ângulos de Bragg (2θ) da SQR, das formas polimórficas I e II e das amostras do anti-histamínico loratadina.....	146
Tabela 6.4. Valores das distâncias interplanares (d) da SQR, das formas polimórficas I e II e das amostras anti-histamínico loratadina.....	147

Capítulo 7

Tabela 7.1. Deslocamento químico das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina obtidos na espectrometria de RMN de ^{13}C em solução de CDCl_3 comparados com os valores da literatura.....	158
Tabela 7.2. Deslocamento químico das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina obtidos na espectrometria de RMN de ^{13}C CP-MAS-TOSS* no estado sólido comparados com os dados de RMN de ^{13}C em solução de CDCl_3	165
Tabela 7.3. Quantificação das formas polimórficas I e II presente nas amostras do anti-histamínico loratadina por RMN de ^{13}C obtidos por CP-MAS-TOSS.....	172

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
API	<i>Active pharmaceutical ingredients</i>
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
CDs	Ciclodextrinas
CP	<i>Cross polarization</i>
DCI	<i>Denominação Comum Internacional</i>
DD	<i>Dipolar decoupling</i>
DMA	Análise dinâmico mecânica
DRX	Difração de raios X
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DTA	Análise térmica diferencial
DTG	Termogravimetria derivada
EGA	Detecção de gás desprendido
Endo	Endotérmico
Exo	Exotérmico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
HPMC	Hidroxipropilcelulose metilcelulose
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
ICTAC	Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria
IgE	Anticorpos específicos imunoglobina E
MAS	<i>Magic angle spinning</i>
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MS	Espectrometria de Massa
PVP	Polímero 1-vinil-2-pirrolidona
PVPP	Homopolímero do 1-vinil-2-pirrolidona
RCS	<i>Refrigerated cooling system</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
SNC	Sistema nervoso central
SQR	Substância química de referência
TG	Termogravimetria
TMA	Análise termomecânica
TMS	Tetrametilsilano
TOSS	<i>Total suppression of spinning sidebands</i>
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
^{13}C	Carbono-13
^1H	Proton
Al_2O_3	Alumina
d	Distância entre os planos no cristal
E_a	Energia de ativação
$f(\alpha)$	Modelo cinético
h	hora
$\text{H}_1; \text{H}_2; \text{H}_3 \text{ e } \text{H}_4$	Receptores histamínicos
K	Graus Kelvin
KBr	Brometo de potássio
mg	Miligrama
Pt	Platina
R	Constante dos gases
T	Temperatura
t	Tempo
$T_{\text{fusão}}$	Temperatura de fusão
T_g	Transição vítrea
T_{pico}	Temperatura de pico
ΔH	Variação de entalpia
ΔS	Variação de entropia
α	Fração decomposta
β	Razão de aquecimento
δ	Deslocamento químico
ϵ	Constante dielétrica
λ	Comprimento de onda
μL	Microlitro
μm	Micrometro
θ	Ângulo de difração

SUMÁRIO

RESUMO.....	13
ABSTRACT.....	14
LISTA DE FIGURAS.....	15
LISTA DE TABELAS.....	19
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGRAS.....	21
LISTA DE SÍMBOLOS.....	22
APRESENTAÇÃO.....	27
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO.....	31
1.1. INTRODUÇÃO.....	32
1.1.1. Novos rumos da tecnologia farmacêutica.....	32
1.1.2. Conceito de isomeria.....	35
1.1.3. Tipos de cristais farmacêuticos.....	37
1.1.4. Propriedades cristalinas: polimorfismo.....	37
1.1.4.1. Classificação dos polimorfos.....	40
1.1.4.2. Polimorfismo e biodisponibilidade.....	40
1.2. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
1.3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
CAPÍTULO 2 - OBJETIVOS.....	53
2.1. OBJETIVOS.....	54
2.1.1. Objetivo Geral.....	54
2.1.2. Objetivos Específicos.....	54
CAPÍTULO 3 - HISTAMINA E AGENTES ANTI-HISTAMÍNICOS.....	55
3.1. HISTAMINA E AGENTES ANTI-HISTAMÍNICOS.....	56
3.1.1. Histamina.....	56

3.1.1.1. Considerações sobre alergia.....	57
3.1.1.2. Patologia das doenças alérgicas.....	58
3.1.2. Agentes anti-histamínicos.....	59
3.1.3. Dados sobre o anti-histamínico loratadina.....	61
3.1.3.1. Estrutura.....	61
3.1.3.2. Características físicas.....	62
3.1.3.3. Características farmacológicas.....	62
3.2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
CAPITULO 4 - PREPARAÇÃO POR CRISTALIZAÇÃO DE FORMAS CRISTALINAS DO ANTI-HISTAMÍNICO LORATADINA.....	67
4.1. INTRODUÇÃO.....	68
4.1.1. Métodos de cristalização.....	70
4.1.2. Cristalização mediada por solventes.....	71
4.1.3. Estrutura cristalina.....	73
4.1.4. Forma cristalina.....	75
4.2. PARTE EXPERIMENTAL.....	77
4.2.1. Equipamentos.....	77
4.2.1.1. Banho termostatizado.....	77
4.2.1.2. Microscopia eletrônica de varredura.....	77
4.2.2. Material.....	77
4.2.2.1. Substância química de referência.....	77
4.2.2.2. Solventes.....	78
4.2.3. Técnicas utilizadas na obtenção das formas cristalinas.....	78
4.2.3.1. Preparação da forma polimórfica I.....	78
4.2.3.2. Preparação da forma polimórfica II.....	79
4.2.3.3. Preparação das formas cristalinas (amostras).....	79
4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	82
4.3.1. Observação das formas cristalinas por microscopia eletrônica de varredura.	83
4.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	93
CAPÍTULO 5 - ESTUDOS DAS FORMAS CRISTALINAS DO ANTI- HISTAMÍNICO LORATADINA POR CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL.....	97
5.1. INTRODUÇÃO.....	98
5.2. PARTE EXPERIMENTAL.....	103
5.2.1. Equipamento.....	103

5.2.1.1. Calorimetria exploratória diferencial.....	103
5.2.1.2. Módulo simultâneo TG-DTA.....	103
5.2.1.3. Medidas calorimétricas.....	103
5.2.1.4. Medidas termogravimétricas.....	104
5.2.2. Material.....	104
5.2.2.1. Substância química de referência.....	104
5.2.2.2. Formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina.....	104
5.2.2.3. Formas cristalinas do anti-histamínico loratadina.....	104
5.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	105
5.3.1. Estudo termoanalítico da SQR e das formas polimórficas I e II.....	105
5.3.2. Estudos termoanalíticos das formas cristalinas (amostras).....	107
5.3.2. Curvas de DSC de aquecimento-resfriamento.....	115
5.4. CONCLUSÃO.....	126
5.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	127

CAPITULO 6 - ESTUDOS DE FORMAS CRISTALINAS DO ANTI-HISTAMÍNICO LORATADINA POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X..... 131

6.1. INTRODUÇÃO.....	132
6.1.1. Difração de raios X de monocristal.....	133
6.2.2. Difração de raios X de pó.....	134
6.3. PARTE EXPERIMENTAL.....	135
6.3.1. Equipamento difração de raios X de monocristal.....	135
6.3.2. Equipamento difração de raios X de pó.....	135
6.3.3. Material.....	135
6.3.3.1. Amostras do anti-histamínico loratadina.....	135
6.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	136
6.4.1. Difração de raios X de monocristal da forma polimórfica I.....	136
6.4.2. Difração de raios X dos pós.....	140
6.5. CONCLUSÕES.....	148
6.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	149

CAPÍTULO 7 - ESTUDOS DAS FORMAS CRISTALINAS DO ANTI-HISTAMÍNICO LORATADINA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO-13..... 151

7.1. INTRODUÇÃO.....	151
7.1.1. Caracterização de polimorfismo por RMN no estado sólido.....	153

7.2. PARTE EXPERIMENTAL.....	154
7.2.1. Equipamentos.....	154
7.2.1.1. Espectrometria de RMN em solução.....	154
7.2.1.2. Espectrometria de RMN no estado sólido.....	154
7.2.2. Procedimento experimental.....	154
7.2.2.1. Técnicas utilizadas na obtenção dos espectros de RMN de ^{13}C	154
7.2.3. Material.....	155
7.2.3.1. Amostras do anti-histamínico loratadina.....	155
7.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	156
7.3.1. Estudos qualitativos.....	156
7.3.1.1. Estudos qualitativos em solução.....	156
7.3.1.2. Estudos qualitativos no estado sólido.....	159
7.3.2. Estudos quantitativos.....	168
7.4. CONCLUSÃO.....	173
7.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	174

APRESENTAÇÃO

APRESENTAÇÃO

As técnicas termoanalíticas utilizadas isoladamente ou em conjunto com outras técnicas, tais como espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), espectrometria de massa (MS), cromatografia gasosa (GC) ou cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), vêm demonstrando serem ferramentas importantes para o desenvolvimento e controle da qualidade de fármacos e medicamentos. A termogravimetria (TG), a calorimetria exploratória diferencial (DSC) e a análise térmica diferencial (DTA) podem ser utilizadas, por exemplo, na compreensão dos mecanismos físico-químicos relativos aos processos de decomposição térmica ou no estudo e desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas, entre muito outros.

Diversas vantagens destes métodos têm sido apontadas principalmente em virtude da pequena quantidade de amostra utilizada, a rapidez para obtenção de resultados e a possibilidade de obter diferentes informações sobre as propriedades físico-químicas da amostra.

Com o desenvolvimento deste trabalho pretende-se contribuir com estudos de polimorfismo e estudo de estabilidade de sólidos orgânicos de interesse farmacêutico, neste caso o anti-histamínico loratadina.

Este anti-histamínico é largamente utilizado em nosso país e comercializado na forma de medicamento genérico, sendo apresentado por diferentes fabricantes em diferentes

formulações e formas farmacêuticas. Isto sugere necessidade de técnicas para controle de qualidade e avaliação de eficácia das formulações.

Além disso, não foram encontradas informações na literatura com relações aos estudos do comportamento térmico dos polimorfos, aqui denominados Forma I e Forma II, do anti-histamínico loratadina.

No Capítulo 1 apresenta-se uma breve introdução com relação aos novos rumos da tecnologia farmacêutica, conceito de isomeria, tipos de cristais de fármaco e a definição de polimorfismo.

No Capítulo 2 são descritos os principais objetivos do trabalho.

No Capítulo 3 faz-se uma breve discussão sobre a histamina e dos anti-histamínicos assim como as informações sobre o anti-histamínico loratadina.

No Capítulo 4 trata-se da preparação, por cristalização, de formas cristalinas do anti-histamínico loratadina utilizando o método de cristalização em solventes com diferentes constantes dielétricas e variando-se as condições experimentais de cristalização.

No Capítulo 5 descreve-se estudos de formas cristalinas do anti-histamínico loratadina por calorimetria exploratória diferencial (DSC).

No Capítulo 6 discute-se estudos de formas cristalinas do anti-histamínico loratadina por difração de raios X.

No Capítulo 7 trata-se do estudo de formas cristalinas do anti-histamínico loratadina por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{13}C em solução e no estado sólido.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

Neste capítulo é feita uma breve introdução com relação aos novos rumos da tecnologia farmacêutica, conceito de isomeria, tipos de cristais de fármaco e a definição de polimorfismo.

1.1. INTRODUÇÃO

1.1.1. Novos rumos da tecnologia farmacêutica

A inovação é uma característica essencial da indústria moderna porque só através dela se consegue uma competitividade sustentada em um mercado globalizado como o atual. Isto significa que a investigação científica passa a ser a mola impulsionadora de toda a indústria. E se é assim para a indústria em geral, para a indústria farmacêutica reveste-se de uma importância especial por envolver a vida humana. ¹

A exigência desta indústria nos dias de hoje ultrapassa o simples conhecimento da composição química e da estrutura clássica de uma dada substância com atividade farmacológica. À medida que se foi descobrindo a influência de pormenores da arquitetura molecular sobre a atividade biológica, a investigação farmacêutica passou a lançar mão das técnicas mais modernas da física e da química para estabelecer os métodos de preparação de substâncias com as propriedades desejadas, a sua caracterização, o estudo do efeito biológico e a definição dos processos de controle. ²⁻⁴

Todas as características das substâncias sólidas utilizadas pela indústria farmacêutica são hoje relevantes para satisfazer os requisitos das operações de fabricação ou para conferir ao produto final a atividade pretendida. ⁵

A morfologia dos cristais e as dimensões dos mesmos afetam certo número de propriedades das partículas sólidas que se refletem no escoamento, compactação, facilidade de mistura, aglomeração, coesão, adsorção de água, suspensão em água, sendo por isso, merecedora de atenção. ⁶

Outro foco de atenção é, naturalmente, a estrutura do sólido. Esta vai influenciar diversas propriedades físicas, como a solubilidade e a velocidade de dissolução que são dois

fatores que intervêm na biodisponibilidade do fármaco. A estrutura determina, ainda, a estabilidade do medicamento no decorrer do período de armazenagem e fornece dados sobre os cuidados a serem tomados no seu acondicionamento, assim como quanto ao seu comportamento tecnológico no que diz respeito, em alguns casos, ao fluxo de pó e à compactabilidade durante a compressão.⁷

A estrutura não pode ser tomada somente a nível supramolecular, mas deve ser também, considerada a nível molecular. Por exemplo, a quiralidade pode ter uma importância significativa no efeito farmacológico produzido pelo medicamento. Entende-se que assim seja com muitas das moléculas de origem natural e que tomam parte nos processos biológicos por apresentarem centros quirais o que as diferencia da atuação das moléculas aquirais e dessas sobre os compostos racêmicos.⁸⁻¹¹

Os cristais orgânicos frequentemente se apresentam em diversas formas estruturais. As interações moleculares nestas formas são, em muitos casos, devidas a ligações de van der Waals e, por conseqüência, muito fracas. Alguns dos arranjos possíveis correspondem aos mínimos de energia, cujos valores não são muito diferentes entre si, de onde decorre a possibilidade de uma dada substância poder dar lugar a diversas formas estruturais.¹² Em alguns casos, além das forças de van der Waals intermoleculares existem, ainda, ligações de hidrogênio que dado ao seu caráter direcional são fatores importantes no condicionamento de estruturas e vão aumentar as possibilidades do polimorfismo.^{13, 14}

No decurso da preparação de muitas substâncias de interesse farmacêutico utilizam-se operações de cristalização, as quais eram efetuadas com vistas à purificação da substância pretendida, mais recentemente passaram a ser exploradas como métodos de introdução das características desejadas na substância a preparar.¹⁵

Das interações moleculares envolvendo as moléculas do soluto resultam os núcleos precursores do cristal. A estrutura do núcleo pode vir a determinar a estrutura final do cristal. Mesmo nos casos em que há modificações no decurso do crescimento, o núcleo não deixa de ter um papel importante na estrutura do cristal. Um infindável número de parâmetros que se relacionam com a escolha do solvente e com a técnica de cristalização, os quais determinam a estrutura da substância a preparar ficam ao alcance do operador.¹⁶

Muito trabalho tem sido realizado no sentido de acompanhar, pela via experimental, a evolução dos agregados moleculares até a formação do cristal de modo a interpretar os processos e a intervir nas condições experimentais de modo a conferir-lhes a direção desejada.¹⁷⁻²² A previsão de estruturas cristalinas a partir da estrutura molecular recorrendo a métodos computacionais é uma área que vem sendo explorada como uma das vias da engenharia de cristais, complementando a via experimental²³⁻³². Em um período de tempo relativamente curto assistiu-se a uma mudança radical de mentalidade, de estratégia de produção de novos medicamentos, de processos de fabricação, de controle, de segurança das populações e de orientação de investigação. Os laboratórios de tecnologia farmacêutica passaram a ser um campo de trabalho intenso e de desenvolvimento por equipes multidisciplinares.

A intensificação do interesse pela tecnologia farmacêutica vem sendo acompanhada pela pesquisa científica que assim passou a ocupar o primeiro lugar na motivação dos trabalhos determinados pela necessidade do domínio em técnicas termoanalíticas tais como a calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA), de compostos orgânicos.

1.1.2. Conceito de isomeria

Dada à importância que tem sob o ponto de vista estrutural o arranjo dos átomos em dado composto e o papel atribuído á atividade biológica de diferentes formas estruturais é conveniente recordar aqui alguns conceitos de estereoisomerismo.³³

A descoberta do fenômeno da isomeria, na primeira metade do século XIX, mostrou que as propriedades das substâncias químicas não dependem unicamente de sua composição, mas também do arranjo espacial dos átomos na molécula.

Os compostos que têm fórmula molecular idêntica, mas que diferem na seqüência das ligações dos átomos ou no arranjo espacial destes são chamados de *isômeros*. Se a diferença residir na seqüência dos átomos ou grupos são *isômeros constitucionais*; se aquela diferença ocorrer no arranjo espacial dos mesmos chama-se *estereoisômeros*.

Dois tipos de estereoisômeros podem ser observados, diferindo um do outro pela conformação ou configuração. A conformação diz respeito ao arranjo espacial dos átomos que podem ser interconvertidos por rotação em torno de uma ligação simples. Um estereoisômero caracterizado por uma dada conformação é designado por *confômero*. No contexto estereoquímico a rotação em torno de uma ligação é chamada livre quando a barreira de energia rotacional é suficientemente baixa a ponto de não serem perceptíveis diferentes conformações na escala de tempo de experiência. A inibição da rotação de grupos em torno de uma ligação de uma barreira de energia rotacional é designada por rotação impedida ou restringida.

A configuração envolve os outros tipos de estereoisomeria que não sejam incluídos nas diferenças conformacionais. Duas moléculas que constituam um isômero configuracional

podem não ser sobreponíveis apresentando-se uma relativamente à outra como o objeto e a sua imagem especular. As moléculas com estas características são chamadas *enantiômeros*.

O centro de quiralidade é uma generalização do conceito de carbono assimétrico estendido a outros átomos. Um enantiômero é capaz de alterar o plano de vibração da luz polarizada. A medida da rotação óptica é um processo clássico de análise de sistemas contendo enantiômeros. A uma mistura equimolecular de sólidos constituídos por um par de enantiômeros constitui *racemato* e não apresenta, naturalmente, atividade óptica. Quando cada um dos dois sólidos de uma mistura é constituído por um enantiômero a mistura é designada por conglomerado *racêmico*. Quando dois isômeros configuracionais não são enantiômeros designam-se por *diastereoisômeros*.

Na Figura 1.1 resume-se a nomenclatura apresentada acima sobre isomeria.

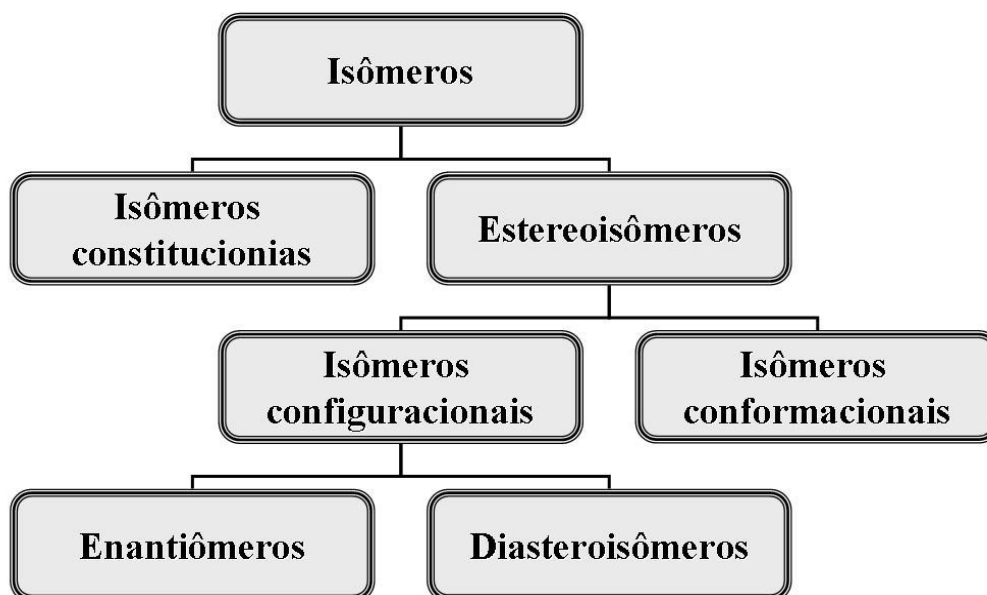


Figura 1.1. Classificação de isômeros. ³⁴

1.1.3. Tipos de cristais farmacêuticos

As moléculas em um cristal de fármacos orgânico podem ser quirais, aquirais ou sais. Baseado em sua estrutura interna, um cristal farmacêutico pode ser um aduto molecular (hidrato ou solvato), ou pode ser um de um grupo de polimorfos, segundo as indicações da Figura 1.2.

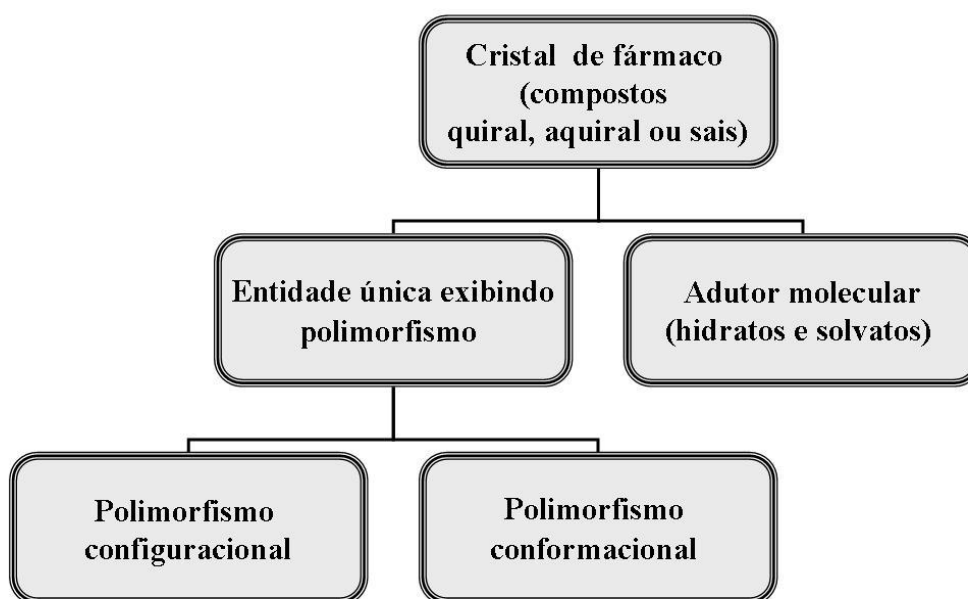


Figura 1.2. Classificação dos cristais de fármaco. ³⁵⁻³⁶

1.1.4. Propriedades cristalinas: Polimorfismo

A forma mais conveniente e segura de administração de medicamentos é a via oral através do uso de formulações sólidas. No entanto, a eficácia terapêutica dos fármacos está diretamente relacionada às suas características estruturais cristalinas (polimorfismo), ao hábito cristalino (morfologia) e ao tamanho de partícula. ³⁷

Pelo interesse farmacológico que têm, é comum considerar os seguintes tipos de substâncias sólidas: polimorfos, solvatos, desolvatos e amorfos.³⁸ De uma maneira geral:

- ✦ *Polimorfo* é uma substância sólida que se pode apresentar com mais de uma estrutura cristalina, porém com a mesma composição química.
- ✦ *Solvato* é uma forma sólida que contém moléculas do solvente no interior da estrutura cristalina.
- ✦ *Desolvato* é o solvato do qual foi retirado o solvente, mantendo-se a estrutura original.
- ✦ *Amorfo* é o sólido que não apresenta ordem molecular a longa distância (ou seja, sem um arranjo reticular das moléculas).

Estes tipos de substâncias são de interesse por apresentarem; em muitos casos, solubilidade, estabilidade e atividade biológica diferentes.

No presente estudo tem interesse particular o polimorfismo e é este conceito que será abordado com maiores detalhes. É muito volumosa a literatura sobre polimorfismo que inclui a publicação de dados sobre um grande número de sistemas na forma de artigos³⁹⁻⁴³, de livros⁴⁴⁻⁴⁹ e de trabalhos de revisão⁵⁰⁻⁶⁵.

O polimorfismo foi descoberto, em 1821, pelo químico alemão Eilhard Mitscherlich e uma das definições encontradas na literatura foi proposta por McCrone (1965).⁶⁶

Polimorfismo de um elemento ou composto é a sua habilidade de cristalizar-se em mais de uma forma ou estrutura cristalina.

Quando aplicada a sólidos farmacêuticos, a denominação do polimorfismo implica em cristais constituídos de unidades estruturais localizadas em três dimensões no espaço. Essas unidades, para cada polimorfo, apresentam uma orientação particular, com forma e volume definidos através da configuração espacial de átomos e moléculas necessários à geração do cristal.⁶⁰

Polimorfos têm a mesma composição química, mas diferentes estruturas cristalinas internas, o que leva as diferentes propriedades físico-químicas. As diferentes estruturas cristalinas em polimorfos surgem quando a substância cristaliza em diferentes arranjos de

empacotamento de cristal e/ou conformações. Desta forma, a cristalização representa um papel importante no controle da forma cristalina e distribuição de tamanho desses cristais.⁶⁰

67

A fase cristalina é citada como uma consequência dos processos de agregação particular em solução que leva à formação de um núcleo, o qual alcança certo tamanho durante a fase de nucleação, havendo o crescimento de cristais macroscópicos. Os fatores que afetam a velocidade e os mecanismos pelos quais os cristais são formados são: solubilidade, supersaturação, difusividade, temperatura e reatividade superficial.^{60, 68-69} Existem ainda um número não muito expressivo de polimorfos que podem ser formados por sublimação ou recristalização de um composto fundido.⁶⁹

Desta forma, polimorfos apresentam diferenças significativas em suas propriedades físicas, se comportando como entidades químicas diferentes. Densidade, dureza, compressibilidade, morfologia do cristal, propriedade de fluxo, índice de refração, ponto de fusão, entalpia de fusão, pressão de vapor, solubilidade e velocidade de dissolução são frequentemente muito diferentes para todos os polimorfos.^{60, 69-70} Diferenças nas propriedades físicas de várias formas cristalinas têm importantes efeitos no processamento de fármacos em produtos farmacêuticos, enquanto diferenças na solubilidade podem ter implicações na absorção da forma ativa de um fármaco e interferir na dosagem correta do mesmo, por afetar a velocidade de dissolução.⁶⁰

A exposição a mudanças de temperatura, pressão e umidade relativa ocorrem frequentemente durante processos tecnológicos, tais como secagem, granulação, moagem e compressão. O estresse aplicado aos cristais durante processos farmacêuticos pode causar defeitos na estrutura dos cristais e contribuir para a desordem nos mesmos, afetando, assim as propriedades físicas do pó.^{60, 71}

1.1.4.1. Classificação dos polimorfos ³⁶

Baseados nas diferenças das propriedades termodinâmicas, os polimorfos podem ser classificados como *enantiotrópico* ou *monotrópico*, dependendo se uma forma pode ou não se converter em outra reversível.

Enantiotrópico são membros de um par de polimorfos cuja temperatura de transição mútua é menor que o ponto de fusão de outro polimorfo. Cada enantiotrópico tem o seu próprio intervalo de temperatura de estabilidade.

Monotrópico são membros de um par de polimorfos que não têm nenhuma temperatura de transição mútua. Um monotrópico é sempre mais estável do que o outro polimorfo sob todas as condições em que o estado sólido pode existir.

1.1.4.2. Polimorfismo e biodisponibilidade

O interesse pelo estudo do polimorfismo em sólidos com aplicações farmacêuticas iniciou-se durante as décadas de 50 e 60, apresentando atenção crescente na comunidade farmacêutica desde essa época, até os dias de hoje. Neste período, alguns cientistas relataram o aparecimento de polimorfos em novos fármacos sintetizados, tendo sido constatado que a diferença na estrutura cristalina de algumas substâncias refletia em biodisponibilidade diferenciada para cada forma polimórfica. ⁶⁷ Um exemplo importante que resultou em grande impacto na área farmacêutica é relatado para o palmitato de cloranfenicol, para o qual alguns pesquisadores detectaram uma diferença expressiva na solubilidade de dois polimorfos apresentados para o fármaco, sendo o polimorfo B significativamente melhor absorvido que o polimorfo A em humanos. ^{70, 72}

O impacto destes estudos atraiu a atenção do FDA (*Food and Drug Administration*), sendo que atualmente o polimorfismo recebe uma atenção especial deste órgão, particularmente no desenvolvimento de novos fármacos.⁶⁷ Para aprovação de um novo fármaco com polimorfismo comprovado, o FDA exige metodologias e procedimentos analíticos apropriados para a detecção destes polimorfos, frisando a importância do controle da forma cristalina do fármaco durante todas as etapas de desenvolvimento do produto.^{38, 60}

A intenção de grande parte das indústrias farmacêuticas é apressar o lançamento de um fármaco no mercado, muitas vezes excluindo metodologias importantes na determinação das propriedades físico-químicas e biodisponibilidade de cada forma. Por esta razão, em laboratórios farmacêuticos que atentam para o fato da existência de polimorfismo, a forma mais estável é usualmente escolhida para o desenvolvimento e, a partir daí, utiliza-se procedimentos sintéticos voltados à produção somente dessa forma. Essa estratégia não é a mais adequada, mas a mais econômica, podendo, em casos mais extremos, alterar a eficácia do fármaco pela ausência de um estudo mais aprofundado.⁶⁷

Para fármacos muito solúveis em água, a biodisponibilidade não é limitada pela dissolução da forma cristalina e mais dificilmente o polimorfismo afetaria esse parâmetro. Porém, para fármacos com baixa solubilidade aquosa, a forma polimórfica deve ser controlada para se ter certeza de que a biodisponibilidade é a mesma a cada lote de produto fabricado. Em algumas ocasiões é aceitável o uso da forma cristalina metaestável, com o intuito de aumentar a dissolução de um fármaco, mas também há risco desta forma se converter na mais estável durante o tempo de vida do produto. Assim, o polimorfismo pode levar a serias conseqüências em relação à biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis, sendo essencial aos laboratórios farmacêuticos checar a existência de polimorfismo e certificar que o uso da forma polimórfica apropriada está presente em todas as etapas de produção de uma forma farmacêutica e tempo de vida do produto.⁷³

1.2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O polimorfismo é um fenômeno que tem diversos impactos na qualidade do produto farmacêutico, tanto do ponto de vista físico-químico, quanto clínico. O polimorfismo com possível impacto em medicamentos vem sendo estudado desde meados dos anos 60. No entanto seu estudo foi aprofundado nos anos 90, culminando com a adoção deste parâmetro pelas autoridades regulatórias e algumas farmacopéias, como a americana. O ICH (*International Conference on Harmonization*) estabeleceu em 1999 um organograma de decisão para a pesquisa do polimorfismo que leva em consideração suas possíveis repercussões em casos bem específicos.⁷⁴

No Brasil, a primeira menção da legislação sobre este parâmetro veio na Resolução 391 de 09 de agosto de 1999, que aprovou o primeiro regulamento técnico para medicamentos genéricos.⁷⁵ Até maio de 2003 somente o regulamento técnico para medicamentos genéricos continha alguma determinação sobre o polimorfismo. Neste mesmo período foi publicada a Resolução RDC 136/2003 onde dados sobre o polimorfismo passa a ser informação obrigatória para o registro de medicamentos novos.⁷⁶

A literatura traz inúmeros exemplos de polimorfos que apresentam alterações significativas nas propriedades biofarmacêuticas do medicamento, podendo resultar em falha terapêutica (caso ritonavir) ou em promoção da absorção. Ritonavir: O laboratório Addott identificou apenas uma forma cristalina do ritonavir durante o desenvolvimento do medicamento Norvir[®]. Devido à baixa solubilidade do ritonavir definiu-se que o medicamento seria uma solução da forma cristalina obtida (chamada atualmente de polimorfo I), em uma cápsula gelatinosa mole. O medicamento começou a ser comercializado em 1996. Entretanto, dois anos mais tarde, vários lotes de Norvir[®] foram reprovados no teste de dissolução. Este

fato acarretou a remoção do produto do mercado até 1999, quando o problema foi resolvido. A razão da diminuição da dissolução foi uma segunda forma cristalina do ritonavir (chamada de polimorfo II) que não foi encontrada durante o desenvolvimento. Este segundo polimorfo apresenta solubilidade quase seis vezes menor do que o polimorfo I em soluções hidroetanólicas.⁷⁷⁻⁷⁸ Há também casos onde há a utilização de uma determinada forma polimórfica para melhorias na produção do medicamento, como no caso do paracetamol, onde o polimorfo utilizado possibilita a obtenção do comprimido por compressão direta.⁷⁹⁻⁸⁰

Sendo assim é de extrema importância o aprimoramento no desenvolvimento de metodologias para determinação de polimorfismo em medicamentos ou insumos farmacêuticos. O desenvolvimento deste trabalho visa contribuir com para entendimento e os mecanismos possíveis para obtenção e caracterização de diferentes formas estruturais.

1.3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SERAJUDDIN, H.K.; SERAJUDDIN, A.T.M. Value of pharmaceuticals: ensuring the future of research and development. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 46, n. 4, p. 511-516, 2006.
2. FAURE, A.; YORK, P.; ROWE, R.C. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 52, n. 3, p. 269-277, 2001.
3. REUTZEL-EDENS, S.M. Achieving polymorph selectivity in the crystallization of pharmaceutical solids: Basic considerations and recent advances. **Current Opinion in Drug Discovery & Development**, v. 9, n. 6, p. 806-815, 2006.
4. BLAGDEN, N.; DE MATAS, M.; GAVAN, P.T.; YORK, P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 7, p. 617-630, 2007.
5. HANCOCK, B.C.; YORK, P.; ROWE, R.C. The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 148, n. 1, p. 1-21, 1997.
6. YORK, P. Solid-state properties of powders in the formulation and processing of solid dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 14, n. 1, p. 1-28, 1983.
7. AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 678.
8. WEISSBUCH, I.; SHIMON, L.J.W.; ADDADI, L.; BERKOVITCHYELLIN, Z.; WEINSTEIN, S.; LAHAV, M.; LEISEROWITZ, L. Stereochemical discrimination at organic-crystal surfaces .1. The systems serine threonine and serine allothreonine. **Israel Journal of Chemistry**, v. 25, n. 3-4, p. 353-362, 1985.
9. BERNSTEIN, J. Conformational polymorphism. In: DESIRAJU, G. R. (Ed.). **Organic solid state chemistry**. Amsterdam: Elsevier, 1987. p. 471-518.

10. YU, L.; REUTZEL-EDENS, S.M.; MITCHELL, C.A. Crystallization and polymorphism of conformationally flexible molecules: problems, patterns, and strategies. **Organic Process Research & Development**, v. 4, n. 5, p. 396-402, 2000.
11. NANGIA, A. Conformational polymorphism in organic crystals. **Accounts of Chemical Research**, v. 41, n. 5, p. 595-604, 2008.
12. BERKOVITCHYELLIN, Z.; VANMIL, J.; ADDAD, L.; IDELSON, M.; LAHAV, M.; LEISEROWITZ, L. Crystal morphology engineering by tailor-made inhibitors - a new probe to fine intermolecular interactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 107, n. 11, p. 3111-3122, 1985.
13. BOMBICZ, P.; CZUGLER, M.; TELLGREN, R.; KALMAN, A. A classical example of a disappearing polymorph and the shortest intermolecular H center dot center dot center dot H separation ever found in an organic crystal structure. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 42, n. 17, p. 1957-1960, 2003.
14. LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Caloute Guilbenkian, 2001. p. 305.
15. KHOSHKHOO, S.; ANWAR, J. Crystallization of polymorphs - the effect of solvent. **Journal of Physics D-Applied Physics**, v. 26, n. 8B, p. B90-B93, 1993.
16. CARSTENSEN, J.T. **Pharmaceutical principles of solid dosage forms**. New York: CRC Press, 1993. 280 p.
17. ADDADI, L.; BERKOVITCHYELLIN, Z.; WEISSBUCH, I.; VANMIL, J.; SHIMON, L.J.W.; LAHAV, M.; LEISEROWITZ, L. Growth and dissolution of organic-crystals with tailor-made inhibitors - implications in stereochemistry and materials science. **Angewandte Chemie-International Edition in English**, v. 24, n. 6, p. 466-485, 1985.
18. GARSIDE, J.; DAVEY, R.J.; JONES, A.G. **Advances in industrial crystallization**. Butterworth-Heinemann: Oxford, 1991. p. 244.
19. BYRN, S.R.; PTEIFFER, R.R.; STOWELL, J.G. **Solid-state chemistry of drugs**. New York: Academic Press, 1999. p. 574.

20. FUJIWARA, M.; NAGY, Z.K.; CHEW, J.W. BRAATZ, R.D. First-principles and direct design approaches for the control of pharmaceutical crystallization. **Journal of Process Control**, v. 15, n. 5, p. 493-504, 2005.
21. DUNITZ, J. D.; GAVEZZOTTI, A. Molecular recognition in organic crystals: Directed intermolecular bonds or nonlocalized bonding? **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 44, n. 12, p. 1766-1787, 2005.
22. KRATOCHVIL, B. Crystallization of pharmaceutical substances. **Chemicke Listy**, v. 101, n. 1, p. 3-12, 2007.
23. WEINBACH, S.P.; KJAER, K.; BOUWMAN, W.G.; GRUBEL, G.; LEGRAND, J.F.; ALSNIELSEN, J.; LAHAV, M.; LEISEROWITZ, L. Control of structure and growth of polymorphic crystalline thin-films of amphiphilic molecules on liquid surfaces. **Science**, v. 264, n. 5165, p. 1566-1570, 1994.
24. GAVEZZOTTI, A. Are crystal-structures predictable. **Accounts of Chemical Research**, v. 27, n. 10, p. 309-314, 1994.
25. KITAMURA, M. Controlling factors and mechanism of polymorphic crystallization. **Crystal Growth & Design**, v. 4, n. 6, p. 1153-1159, 2004.
26. VAN EIJCK, B.P. Comparing hypothetical structures generated in the third Cambridge blind test of crystal structure prediction. **Acta Crystallographica Section B-Structural Science**, v. 61, p. 528-535, 2005.
27. ECKHARDT, C.J.; GAVEZZOTTI, A. Computer simulations and analysis of structural and energetic features of some crystalline energetic materials. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 111, n. 13, p. 3430-3437, 2007.
28. KITAMURA, M.; HAYASHI, Y.; HARA, T. Effect of solvent and molecular structure on the crystallization of polymorphs of BPT esters. **Journal of Crystal Growth**, v. 310, n. 12, p. 3067-3071, 2008.
29. Li, T.L. Materials engineering of solid-state dosage forms. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 4, p. 949-952, 2008.

30. PRICE, S.L. From crystal structure prediction to polymorph prediction: interpreting the crystal energy landscape. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 15, p. 1996-2009, 2008.
31. BERNSTEIN, J.; DUNITZ, J.D.; GAVEZZOTTI, A. Polymorphic perversity: crystal structures with many symmetry-independent molecules in the unit cell. **Crystal Growth & Design**, v. 8, n. 6, p. 2011-2018, 2008.
32. PRICE, S.L. From crystal structure prediction to polymorph prediction: interpreting the crystal energy landscape. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 15, p. 1996-2009, 2008.
33. MOSS, G.P. Basic terminology of stereochemistry. **Pure and Applied Chemistry**, v. 68, n. 12, p. 2193-2222, 1996.
34. SOLOMONS, T.W.G. **Química orgânica**. 8. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2005. v. 1, p. 645.
35. DATTA, S.; GRANT, D.J.W. Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 1, p. 42-57, 2004.
36. SHETH, A.R.; GRANT, D.J.W. Relationship the structure and properties of pharmaceuticals crystals. **Kona**, n. 23, p. 36-48, 2005.
37. SNIDER, D.A.; ADDICKS, W.; OWENS, W. Polymorphism in generic drug product development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 391-395, 2004.
38. BYRN, S.R.; PFEIFFER, R.R.; STEPHENSON, G.; GRANT, D.J.W.; GLEASON, W.B. Solid-state pharmaceutical chemistry. **Chemistry of Materials**, v. 6, n. 8, p. 1148-1158, 1994.
39. PERRENOT, B.; WIDMANN, G. Polymorphism by differential scanning calorimetry. **Thermochimica Acta**, v. 234, p. 31-39, 1994.
40. DUNITZ, J.D.; BERNSTEIN, J. Disappearing polymorphs. **Accounts of Chemical Research**, v. 28, n. 4, p. 193-200, 1995.

41. PARMAR, M.M.; KHAN, O.; SETON, L.; FORD, J.L. Polymorph selection with morphology control using solvents. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 9, p. 1635-1642, 2007.
42. DESIRAJU, G.R. Polymorphism: the same and not quite the same. **Crystal Growth & Design**, v. 8, n. 1, p. 3-5, 2008.
43. BERNSTEIN, J.; DUNITZ, J.D.; GAVEZZOTTI, A. Polymorphic perversity: crystal structures with many symmetry-independent molecules in the unit cell. **Crystal Growth & Design**, v. 8, n. 6, p. 2011-2018, 2008.
44. MULLER, M.; MEIER, U.; WIECKHUSEN, D.; BECK, R.; PFEFFER-HENNIG, S.; SCHNEEBERGER, R. Process development strategy to ascertain reproducible API polymorph manufacture. **Crystal Growth & Design**, v. 6, n. 4, p. 946-954, 2006.
45. BRITAIN, H.G. (Ed.). **Physical characterization of pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1995. p. 424. (Drugs and the pharmaceutical sciences).
46. BRITAIN, H.G. (Ed.). **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. p. 427. (Drugs and the pharmaceutical sciences).
47. BRITAIN, H.G. (Ed.). **Spectroscopy of pharmaceutical solids**. New York: Taylor & Francis, 2006. p. 557. (Drugs and the pharmaceutical sciences).
48. ADEYEYE, M.C.; BRITAIN, H.G. (Ed.). **Preformulation in solid dosage form development**. New York: Marcel Dekker, 2008. p. 596. (Drugs and the pharmaceutical sciences).
49. HILFIKER, R. **Polymorphism**: in the pharmaceutical industry. New York: John Wiley, 2006. p.414.
50. HALEBLIA, J.; MCCRONE, W. Pharmaceutical applications of polymorphism. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, n. 8, p. 911-929, 1969.
51. HERD, A.K.; HALEBLIA, J.K. Pharmaceutical sciences 1973 - literature review of pharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 63, n. 7, p. 995-1055, 1974.

52. HALEBLIAN, J.K.; GOODHART, F.W. Pharmaceutical sciences 1974 - literature review of pharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 64, n. 7, p. 1085-1148, 1975.
53. HALEBRIAN, J.K. Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 64, n. 8, p. 1269-1288, 1975.
54. BURGESS, A.; RAMBERGER, R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystal. I Theory of thermodynamic rules. **Mikrochimica Acta**, v. 2, n. 3-4, p. 259-271, 1979.
55. BURGESS, A.; RAMBERGER, R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystal. II Applicability of thermodynamic rules. **Mikrochimica Acta**, v. 2, n. 3-4, p. 273-316, 1979.
56. THRELFALL, T.L. Analysis of organic polymorphs - a review. **Analyst**, v. 120, n. 10, p. 2435-2460, 1995.
57. GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. **Thermochemica Acta**, v. 248, p. 1-59, 1995.
58. GIRON, D. Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, n. 1, p. 37-60, 2001.
59. BUGAY, D.E. Characterization of the solid-state: spectroscopic techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 43-65, 2001.
60. VIPAGUNTA, S.R.; BRITAIN, H.G.; GRANT, D.J.W. Crystalline solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 3-26, 2001.
61. RODRIGUEZ-SPONG, B.; PRICE, C.P.; JAYASANKAR, A.; MATZGER, A.J.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 241-274, 2004.
62. MORISSETTE, S.L.; ALMARSSON, O.; PETERSON, M.L.; REMENAR, J.F.; LEMMO, A.V.; ELLIS, S. CIMA, M.J.; GARDNER, C.R. High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 275-300, 2004.

63. RAW, A.S.; FURNESS, M.S.; GILL, D.S.; ADAMS, R.C.; HOLCOMBE, F.O.; YU, L.X. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications (ANDAs). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 397-414, 2004.
64. ZHANG, G.G.Z.; LAW, D.; SCHMITT, E.A.; QIU, Y.H. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 371-390, 2004.
65. CUI, Y. A material science perspective of pharmaceutical solids. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 339, n. 1-2, p. 3-18, 2007.
66. MCCRONE, W.C. Polymorphism. In: FOX, D.; LABES, M.M.; WEISSBERGER, A. (Ed.). **Physics and Chemistry of Organic Solid State**. New York: John Wiley, 1965. v. 2, p. 725-767.
67. GRANT, D.J.W.; BYRN, S.R. A timely re-examination of drug polymorphism in pharmaceutical development and regulation. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 237-239, 2004.
68. BYRN, S.; PFEIFFER, R.; GANEY, M.; HOIBERG, C.; POOCHIKIAN, G. Pharmaceutical solids - a strategic approach to regulatory considerations. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 7, p. 945-954, 1995.
69. WELLS, J. Pré-formulação Farmacêutica. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 125-148
70. WADKE, D.A.; SERAJUDDIN, A.T.M.; JACOBSON, H. Preformulation testing. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B. **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1990. v. 1, p. 1-73.
71. KALINKOVA, G.N. Infrared spectroscopy in pharmacy. **Vibrational Spectroscopy**, v. 19, n. 2, p. 307-320, 1999.
72. SINGHAL, D.; CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 335-347, 2004.
73. BUCKTON, G. Propriedade do estado sólido. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 151-161.

74. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. Q6A: SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS: CHEMICAL SUBSTANCES. 1999. Disponível em: <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA430.pdf>>. Acesso em: 02 jun. 2010.

75. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 391 Regulamento técnico para medicamentos genéricos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/391_99.htm>. Acesso em: 14 jun. 2010.

76. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 136 Registro de medicamento novo. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/136_03rdc.htm>. Acesso em: 14 jun. 2010.

77. MORISSETTE, S.L.; SOUKASENE, S.; LEVINSON, D.; CIMA, M.J.; ALMARSSON, O. Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 100, n. 5, p. 2180-2184, 2003.

78. BAUER, J.; SPANTON, S.; HENRY, R.; QUICK, J.; DZIKI, W.; PORTER, W.; MORRIS, J. K. Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism. **Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 6, p. 859-866, 2001.

79. DI MARTINO, P.; GUYOTHERMAN, A.M.; CONFLANT, P.; DRACHE, M.; GUYOT, J.C. A new pure paracetamol for direct compression: the orthorhombic form. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 128, n. 1-2, p. 1-8, 1996.

80. JOIRIS, E.; DI MARTINO, P.; BERNERON, C.; GUYOT-HERMAN, A.M.; GUYOT, J.C. Compression behavior of orthorhombic paracetamol. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 7, p. 1122-1130, 1998.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

Neste capítulo são definidos os principais objetivos deste trabalho.

2.1. OBJETIVOS

2.1.1. Objetivo Geral

Como tema central esta proposta de trabalho visa contribuir para a investigação do comportamento térmico, obtenção e caracterização de formas polimórficas de sólidos orgânicos de interesse farmacêutico.

A escolha do anti-histamínico loratadina como objeto de estudo resulta do seu interesse farmacológico por ser um potente antialérgico e anti-histamínicos tricíclico, não-sedativo de ação prolongada.

2.1.2. Objetivos Específicos

Preparar, por cristalização, formas cristalinas do anti-histamínico loratadina utilizando o método de cristalização em solventes com diferentes constantes dielétricas e variando-se as condições experimentais de cristalização.

Realizar estudos das formas cristalinas do anti-histamínico loratadina por calorimetria exploratória diferencial (DSC).

Realizar estudos das formas cristalinas do anti-histamínico loratadina por difração de raios X usando os métodos de pó e monocristal.

Realizar estudos das formas cristalinas do anti-histamínico loratadina por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{13}C .

CAPÍTULO 3

HISTAMINA E AGENTES ANTI-HISTAMÍNICOS

Neste capítulo faz-se uma breve apresentação da histamina, dos anti-histamínicos, assim como as informações sobre o anti-histamínico loratadina.

3.1. HISTAMINA E AGENTES ANTI-HISTAMÍNICOS

3.1.1. Histamina

A histamina foi obtida artificialmente, pela primeira vez, em 1907, por Windaus e Vogt. Sua função biológica foi descoberta, em 1910, por Barger e Dale, que a isolaram do esporão de centeio.¹ A histamina é uma molécula presente em numerosos tecidos: mucosa intestinal, células do sistema nervoso central - SNC (hipotálamo), onde a histamina está armazenada nas vesículas sinápticas (como os neuromediadores), fígado, pulmões, polinucleares basófilos, mastócitos da pele e dos brônquios, onde ela se encontra associada à heparina, células endoteliais vasculares. Ela é liberada sob a influência de diversos fatores: alérgenos, produtos químicos, toxinas microbianas, venenos de insetos e de serpentes, estresse (frio, queimadura, infecção).²⁻³

Vários mediadores estão envolvidos na fisiopatologia das doenças alérgicas. Apesar disso, a histamina continua sendo o principal dele, e exerce papel fundamental na gênese dessas doenças, particularmente da rinite e da urticária. Produzida e armazenada nos grânulos citoplasmáticos de mastócitos e basófilos, a histamina é liberada em grandes quantidades já durante a fase imediata da reação alérgica.⁴

São descritos na literatura quatro subtipos de receptores para histamina (H_1 , H_2 , H_3 e H_4). Todos pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G e diferem quanto à localização, mensageiros secundários e propriedades de ligação com a histamina.⁵ A histamina exerce seus efeitos nas doenças alérgicas interagindo principalmente com os receptores H_1 presentes nos diferentes órgãos.⁶

3.1.1.1. Considerações sobre a alergia

Estudos recentes têm documentado o aumento da prevalência de doenças alérgicas em várias partes do mundo. No Brasil, as prevalências de diagnóstico médico de asma, rinite alérgica e eczema atópico foram determinados pela primeira vez como parte de um estudo internacional e revelaram serem em média 12%, 39% e 8%, respectivamente. Caracterizadas pela presença e produção aumentada de anticorpos específicos da classe IgE a antígenos usuais, as doenças alérgicas têm, nesse parâmetro, fonte importante de subsídio para a confirmação do seu diagnóstico.⁷

A alergia é uma doença que afeta um grande número de pessoas em todo o mundo e não tem cura. A alergia é uma reação alterada do organismo a algumas substâncias, variando caso a caso. Vale dizer que uma determinada substância alérgica para uma pessoa pode não causar a mesma reação em outra. Na verdade, este sintoma é uma hipersensibilidade do organismo a determinadas substâncias e agentes físicos.

Ela pode ser causada pela poeira ou pela poluição que circulam sem encontrar muita resistência. Mas as alergias têm outras fontes como alimentação, o ar, e às vezes, o simples contato com objetos.

Três tipos de alergia não são provocados por substâncias comuns. As picadas de insetos, pólen de plantas e o choque anafilático, são os dois primeiros causadores, e o terceiro uma reação alérgica pouco comum. Este último merece uma atenção especial, pois pode levar até a morte, pois provoca um aumento da pressão arterial e pode levar ao desmaio. Estes sintomas são intensos e rápidos.⁸

3.1.1.2. Patologia das doenças alérgicas

Quando um antígeno (substância estranha ao organismo) alcança a mucosa, ele se fixa sobre o IgE (anticorpos específicos imunoglobulinas E) correspondente, provocando a liberação de substâncias contidas no interior da célula, principalmente a histamina, no caso de uma pessoa alérgica (Fig. 3.1).

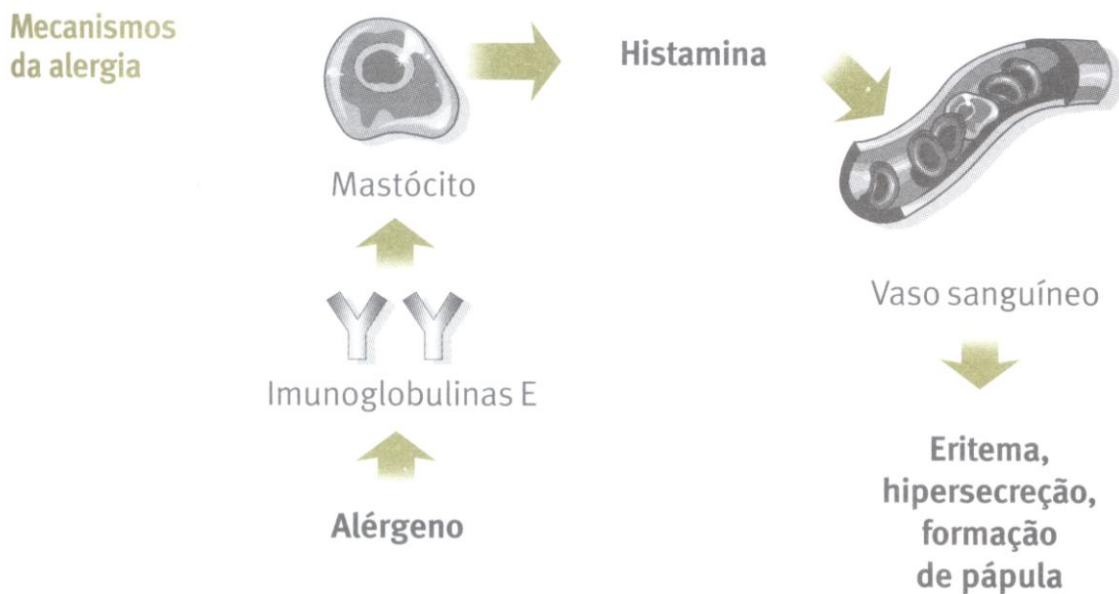


Figura 3.1. Mecanismo da alergia.

A histamina, liberada inicialmente pelos mastócitos, mas posteriormente, também, pelos basófilos, é um mediador para um dos sintomas imediatos das doenças alérgica. A estimulação dos receptores histamínicos H_1 nos nervos sensoriais é exclusivamente responsável pelos espirros e pelo prurido. A ação da histamina sobre os receptores H_1 dos vasos sanguíneos está diretamente relacionada com a vasodilatação e no aumento da permeabilidade vascular que induzem a rinorréia e obstrução nasal.⁹

O bloqueio da ação da histamina na resposta à provocação de alérgenos é a estratégia mais apropriada, porque interrompe as etapas principais em uma fase precoce do desenvolvimento da doença e alivia muitos de seus sintomas. Por essa razão, o desenvolvimento de anti-histamínicos específicos e eficazes, de ação rápida, tem sido primordial para o tratamento de pacientes com rinite alérgica.¹⁰

3.1.2. Agentes anti-histamínicos¹¹⁻¹²

Os agentes anti-histamínicos são usados, primeiramente, no controle de certas afecções de fundo alérgico, mas apenas como paliativos. Embora recomendados como descongestionantes nasais e em rinite, os anti-histamínicos sozinhos são de pouco benefício nestas condições. Não impedem nem curam o resfriado comum.

Entre os efeitos colaterais, os mais comuns são: sedação, zumbidos e distúrbios na coordenação do sono profundo. Ocasionalmente, pode aparecer insônia, tremores, irritabilidade e convulsões, além de fadiga, perspiração excessiva e cefaléia.

Os anti-histamínicos são denominados segundo o receptor para histamina com o qual interagem. Assim, aqueles que atuam preferencialmente em receptores H₁, H₂, H₃ e H₄ são chamados, respectivamente, anti-H₁, anti-H₂, anti-H₃ e anti-H₄. Os anti-H₁ são os mais utilizados no tratamento das doenças alérgicas.¹³

Os anti-H₁ estão entre os medicamentos mais prescritos no mundo e, embora tenham eficácia semelhante no tratamento de pacientes com conjuntivite alérgica, urticária e outras doenças alérgicas, diferem de forma importante quanto à sua estrutura química, farmacologia clínica e potencial de toxicidade.¹⁴ No que diz respeito à sua atividade sobre o sistema nervoso central (SNC) são classificados como “clássicos”, ou de primeira geração, e “não clássicos”, ou de segunda geração.

Em geral, os anti-H₁ de primeira geração (por exemplo, dexclorfeniramina e hidroxizina), são rapidamente absorvidos e metabolizados.¹⁵

Nos últimos 20 anos, foram sintetizados os anti-H₁ de segunda geração - compostos com elevada potência, efeito de longa duração e efeitos adversos mínimos.¹⁶

No Brasil, disponíveis para uso oral, existem a cetirizina, desloratadina, ebastina, epinastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, rupatadina (Figura 3.2.). Devido à alta afinidade pelos receptores H₁, apresentam meia vida prolongada, o que lhes possibilita serem administrados em uma ou duas doses diárias.¹⁷⁻¹⁸

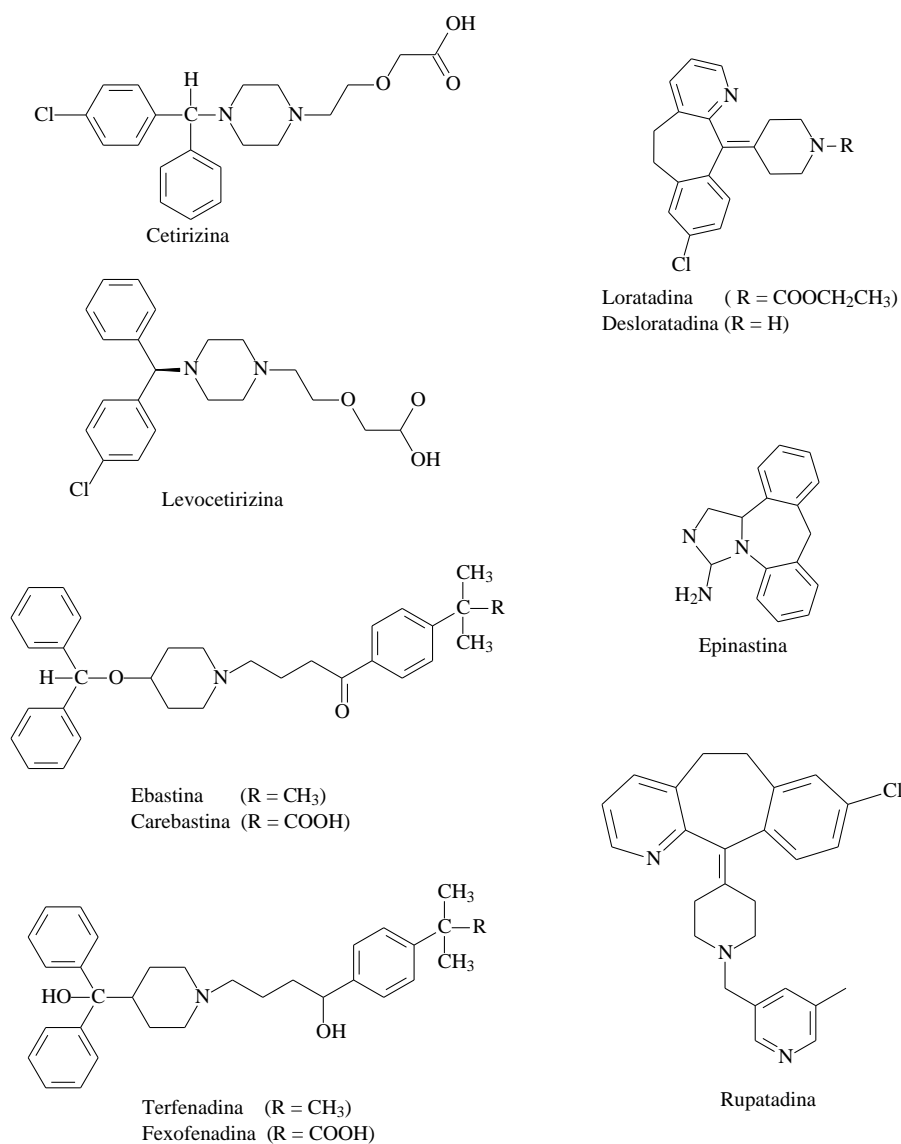


Figura 3.2. Fórmulas estruturais de alguns anti-histamínicos.

3.1.3. Dados sobre a loratadina¹⁹⁻²⁰

3.1.3.1. Estrutura

A Loratadina é a Denominação Comum Internacional (DCI) dada ao etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]cicloheptano[1,2-b]piridino-11-ilideno)-1-piperidinocarboxilato.

Trata-se de um potente antialérgico e anti-histamínico tricíclico, não-sedativo de ação prolongada, com atividade seletiva, antagonista, nos receptores H₁ periféricos.²¹⁻²² É um derivado clorado de benzociclo-hepta-piridinopiperidina. Tem ação broncodilatadora suave e não apresenta atividade anticolinérgica significativa²³⁻²⁴, sua fórmula empírica é C₂₂H₂₃ClN₂O₂ e sua massa molar é de 382,89 g mol⁻¹, apresentando a fórmula estrutural representada na Figura 3.3.

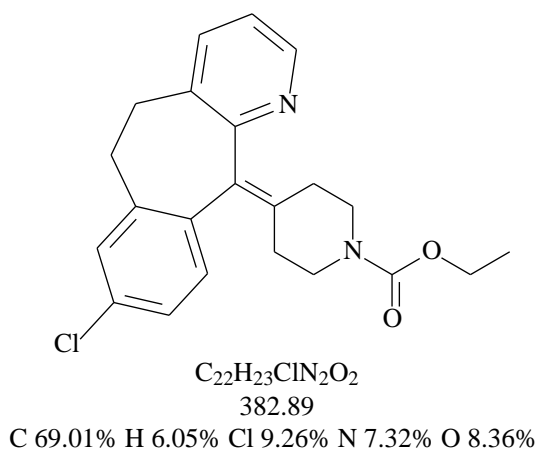


Figura 3.3. Fórmula estrutural do anti-histaminico loratadina.

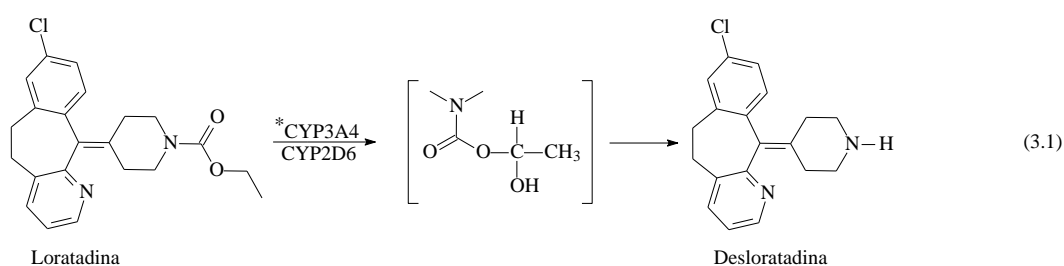
A loratadina é uma substância química que provoca alívio dos sintomas associados com a rinite alérgica e urticária. Não é sedante, é muito eficaz e possui rápido início de ação - não possui, entretanto, nenhum dos riscos cardiotoxicos raros, mas potencialmente importantes, de outros anti-histamínicos não-sedantes.²⁵

3.1.3.2. Características física

A loratadina é um pó branco, pouco solúvel em água ($0,011 \text{ mg L}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$),²⁶ mas muito solúvel em acetona, álcool etílico, álcool metílico, clorofórmio e tolueno. O ponto de fusão da loratadina é entre 134 e $136 \text{ }^\circ\text{C}$.²⁷⁻²⁸

3.1.3.3. Características farmacológicas

A loratadina é um anti-histamínico tricíclico potente de ação prolongada, com atividade seletiva, antagonista, nos receptores H_1 periféricos.²⁹ A loratadina é rapidamente absorvida no tubo digestivo, após a ingestão oral. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 1 hora e sua meia-vida é de 17 a 24 horas. A conversão da loratadina para descarboetoxiloratadina (desloratadina) que é o metabólito ativo é metabolizada no fígado de forma intensa, via processo oxidativo e não pela hidrólise direta (Equação 3.1.). CYP3A4 e ECYP2D6 são enzimas que catalisam o processo oxidativo ao metabólito.⁸



Sua ligação a proteínas plasmáticas é de 97 a 99% e a do metabólito ativo é de 73 a 76%. A insuficiência renal não modifica de forma significativa a farmacocinética da loratadina. Em caso de insuficiência hepática, há modificação dos parâmetros farmacocinéticos e a dose de loratadina deve ser diminuída. Nos pacientes idosos, não há necessidade de alteração da dose, pois os parâmetros farmacocinéticos não se modificam de forma significativa.³⁰⁻³¹

3.2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1988. 873 p.
2. ROCHA JUNIOR, M.A. Histamina e anti-histamínicos. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1998. p. 521-532.
3. CHURCH, M.M.; LAI, C.; BEASLEY, R.; FEATHERSTONE, R.L. HOLGATE, S.T. The mediator and cellular basis of the allergic response. **Allergy**, v. 43, n. 8, p. 26-29, 1988.
4. SIMONS, F.E.R. H₁-antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 112, n. 4, p. S42-S52, 2003.
5. LEURS, R.; CHURCH, M.K.; TAGLIALATELA, M. H₁-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 32, n. 4, p. 489-98, 2002.
6. MACGLASHAN, D. Histamine: a mediator of inflammation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 112, n. 4, p. S53-S59, 2003.
7. NASPITZ, C.K.; SOLE, D.; AGUIAR, M.C.; CHAVARRIA, M.L.; ROSÁRIO-FILHO, N.; ZULIANI, A.; TOLEDO, E.C.; BARRETO, B.A.P.; SOUZA, L.F. Phadiatop[®] no diagnóstico de alergia respiratória em crianças: Projeto Alergia (PROAL). **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 3, p. 217-222, 2004.
8. NELSON, W.L. Antihistamines and related anti-allergic and anti-ulcer agents. In: WILLIAMS, D.A.; LEMKE, T.L. **Foye's principles of medicinal chemistry**. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 794-812.
9. BRADLEY, C.M.; NICHOLSON, A.N. Studies on the central effects of the H₁-antagonist, loratadine. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 32, n. 4, p. 419-421, 1987.
10. BRADLEY, C.M.; NICHOLSON, A.N. Central effects of the H₁-receptor antagonist, loratadine. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 23, n. 5, p. 637, 1987.
11. FLEISCHER, A.B. H₁-Antihistaminic agents. **Current Problems in Dermatology US**, v. 12, n. 5, p. 240-241, 2000.

12. THOMAS, S.H.L. Antihistamine poisoning. **Medicine**, v. 35, n. 11, p. 592-593, 2007.
13. CAMELO-NUNES, I.C. New antihistamines: a critical view. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 5, p. S173-S180, 2006.
14. SIMONS, F.E.R. Comparative pharmacology of H₁ antihistamines: clinical relevance. **The American Journal of Medicine**, v. 113, n. 9, p. 38-46, 2002.
15. HOLGATE, S.T.; CANONICA, G.W.; SIMONS, F.E.R.; TAGLIALATELA, M.; THARP, M.; TIMMERMAN, H.; YANAI, K. Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 33, n. 9, p. 1305-1324, 2003.
16. BOUSQUET, J.; VAN CAUWENBERGE, P.; KHALTAEV, N. Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 108, n. 5, p. S147-S334, 2001.
17. SMALL, R.C. Histamine and antihistamines. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 6, n. 7, p. 250-251, 2005.
18. PRESA, I.J. Antihistaminic H₁: review. **Alergologia e Immunologia Clinica**, v. 14, n. 5, p. 300-312, 1999.
19. ARONSON, J.K. Loratadine. In: ARONSON, J.K. (Ed.). **Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions**. Amsterdam: Elsevier, 2006. p. 2162-2163.
20. KININGHAM, K.K. Loratadine. **xPharm: the comprehensive pharmacology reference**. Amsterdam: Elsevier, 2008. p. 1-4.
21. BARNETT, A.; IORIO, L.C.; KREUTNER, W.; TOZZI, S. AHN, H.S.; GULBERNKIAN, A. Evaluation of the CNS properties of SCH-29851, a potential non-sedating antihistamine. **Agents and Actions**, v. 14, n. 5-6, p. 590-597, 1984.
22. KREUTNER, W.; CHAPMAN, R.W.; GULBENKIAN, A.; SIEGEL, M.I. Antiallergic activity of loratadine, a non-sedating antihistamine. **Allergy**, v. 42, n. 1, p. 57-63, 1987.
23. SIMONS, F.E.R. Loratadine, a non-sedating H₁-receptor antagonist (antihistamine). **Annals of Allergy**, v. 63, n. 4, p. 266-268, 1989.

24. KAY, G.G.; HARRIS, A.G. Loratadine: a non-sedating antihistamine. Review of its effects on cognition, psychomotor performance, mood and sedation. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 29, p. 147-150, 1999.
25. DOCKHORN, R.J.; BERGNER, A.; CONNELL, J.T. Safety and efficacy of loratadine (SCH-29851): a new non-sedating antihistamine in seasonal allergic rhinitis. **Annals of Allergy**, v. 58, n. 6, p. 407-411, 1987.
26. MEYLAN, W.M.; HOWARD, P.H.; BOETHLING, R.S. Improved method for estimating water solubility from octanol-water partition coefficient. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 15, n. 2, p. 100-106, 1996.
27. O'NEIL, M.J.; SMITH, A.; HECKELMAN, P.E. (Ed.). **The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals**. 13. ed. Whitehouse Station: Merck & Co., 2001. p. 999.
28. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. **USP 29-NF 24**. Rockville: Pharmacopeial Forum, 2006, v. 29, n. 4, p. 1045. (Monographs: loratadine). Disponível em: <http://www.pharmacoepia.cn/v29240/usp29nf24s0_m45894.html>. Acesso em: 15 jun. 2010.
29. HILBERT, J.; RADWANSKI, E.; WEGLEIN, R.; LUC, V.; PERENTESIS, G.; SYMCHOWICZ, S.; ZAMPAGLIONE, N. Pharmacokinetics and dose proportionality of loratadine. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 27, n.9, p. 694-698, 1987.
30. RADWANSKI, E.; HILBERT, J.; SYMCHOWICZ, S.; ZAMPAGLIONE, N. Loratadine - multiple-dose pharmacokinetics. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 27, n. 7, p. 530-533, 1987.
31. CLISSOLD, S.P.; SORKIN, E.M.; GOA, K.L. Loratadine - a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. **Drugs**, v. 37, n. 1, p. 42-57, 1989.

CAPÍTULO 4

PREPARAÇÃO POR CRISTALIZAÇÃO DAS FORMAS CRISTALINAS DO ANTI-HISTAMÍNICO LORATADINA

Neste capítulo é descrito a metodologia para obter formas cristalinas do anti-histamínico loratadina utilizando diferentes condições experimentais de cristalização em solventes com constantes dielétricas diferentes. Também são apresentadas as fotomicrografias de microscopia eletrônica de varredura - MEV de algumas amostras obtidas por diferentes metodologias.

4.1. INTRODUÇÃO

As substâncias no estado sólido podem ser cristalinas ou amorfas ou uma combinação de ambas. As substâncias cristalinas são aquelas nas quais as ESPÉCIES estão dispostas segundo uma ordem definida, que se repete indefinidamente ao longo de toda partícula. A Figura 4.1.a mostra um arranjo molecular ordenado, no qual a forma da molécula é representada pela imagem estilizada de um bastão de hóquei, ilustrando uma estrutura planar com um agrupamento funcional despontando na extremidade do mesmo. (Na realidade, esta molécula não é real, mas permite uma fácil representação dos possíveis arranjos de empacotamento cristalino).¹⁻⁴

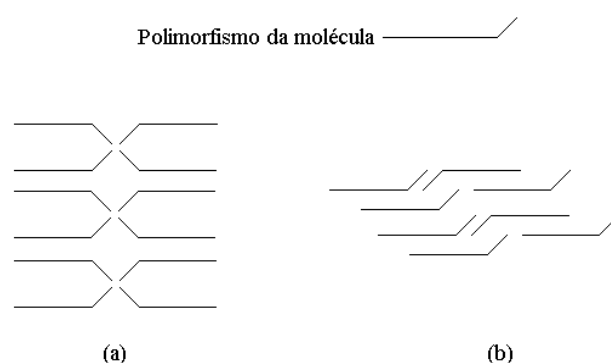


Figura 4.1. Representação de duas formas polimórficas de um cristal cuja molécula é representada pela forma de um “bastão de hóquei”.

Uma das propriedades características dos cristais é o ponto de fusão, que é definido como a temperatura na qual a rede cristalina é desestruturada, fazendo com que as moléculas ganhem, a partir do aquecimento, energia suficiente para vencer as forças de atração que mantêm o cristal coeso. Consequentemente, os cristais, cujas moléculas são mantidas unidas por forças fracas (como as parafinas, que só apresentam forças de van der Waals), tem pontos de fusão baixos, enquanto cristais com estruturas mantidas por forças de atração mais fortes, como numerosas pontes de hidrogênio, têm elevados pontos de fusão.⁵⁻¹¹

Os cristais são obtidos por meio da indução de alterações do estado líquido para o estado sólido, existindo dois métodos para isso. O primeiro deles consiste no resfriamento de uma amostra fundida abaixo do seu ponto de fusão. Alguns dos exemplos de cristalização mediante resfriamento, no âmbito farmacêutico, são a formação de supositórios, cremes e medicamentos semi-sólidos matriciais de uso oral. O outro método de cristalização consiste em promover uma alteração no sistema de uma solução da substância de tal forma que leve à obtenção de um sólido.¹²⁻¹³ A temperatura e a pressão determinadas, todo e qualquer soluto dissolve-se em qualquer líquido até uma determinada quantidade máxima, obtendo-se uma solução saturada. Para formar cristais a partir de uma solução, é necessário atingir uma situação na qual exista mais soluto presente do que solvente, pode suportar a uma temperatura específica.¹⁴ Por fim, isso resultará na formação de um sólido em equilíbrio com a solução saturada. Assim, para fazer com que o sólido cristalize a partir da solução saturada pode-se proceder segundo uma das seguintes formas:

- ✦ remoção de líquido por meio de evaporação;
- ✦ resfriamento da solução, uma vez que a maioria das substâncias tornam-se menos solúveis com a diminuição da temperatura;
- ✦ adição de outro líquido miscível com a solução, no qual o soluto tenha baixa solubilidade. Esse segundo líquido é frequentemente denominados anti-solvente.

Os processos pelos quais os cristais formam-se são denominados *nucleação* e *crescimento*. *Nucleação* é a formação de uma pequena massa sobre a qual o cristal pode aumentar. *Crescimento* refere-se à adição de mais moléculas de soluto no sítio de nucleação. Para conseguir a nucleação e o crescimento, é necessário ter uma solução supersaturada. As soluções supersaturadas não são termodinamicamente estáveis e, nessa circunstância, o sistema tenderá ao equilíbrio retornando à condição de verdadeira solubilidade e, para isso, o excesso de soluto virá a precipitar. Porém, em algumas situações, o processo de nucleação pode ser lento.¹⁵⁻¹⁸

4.1.1. Métodos de cristalização

Para obter várias formas cristalinas, podem ser usados diferentes ou vários métodos de cristalização. Cristalização a partir de solução e a recristalização de substâncias puras de fármaco geralmente são os dois métodos aplicados.¹⁹⁻²⁰

Para a cristalização a partir da solução, um procedimento típico envolve primeiramente selecionar uma série de solventes de cristalização para dissolver o composto. Os filtrados são usados para a cristalização com evaporação, gradientes térmicos e ciclos de temperatura. Dependendo da solubilidade do fármaco nestes solventes, alguns destes solventes podem ser usados como anti-solventes. Para ácidos fracos ou bases fracas, a variação do pH da solução é usado também freqüentemente como uma ferramenta de cristalização. A Tabela 4.1 apresenta uma lista de solventes tipicamente usados para cristalização.²¹

Tabela 4.1. Solventes de cristalização geralmente usados em seleção ou triagem (*screening*) de formas cristalinas

Solvente	Ponto de Ebulição (°C)	Constante dielétrica (ϵ)
<i>N,N</i> -dimetilformamida	153	37
Ácido acético	118	6,2
Água	100	78,4
1-Propanol	97	20,3
2-Propanol	83	19,9
Acetonitrila	82	37,5
2-Butanona	80	18,5
Acetato de etila	77	6,0
Etanol	78	24,6
<i>n</i> -Hexano	69	1,9
Éter isopropílico	68	3,9
Metanol	65	32,2
Acetona	57	20,7
Cloreto de metileno	40	8,9
Éter etílico	35	4,3

4.1.2. Cristalização mediada por solventes

As transformações polimórficas mediadas por solventes são bastante convenientes para se preparar diferentes formas cristalinas de uma substância, devido à sua facilidade operacional. A técnica de dissolução de uma forma metaestável com posterior cristalização, através da variação de solventes, é bastante eficiente para: se descobrir e preparar a forma mais estável de uma determinada substância; eliminar a forma metaestável em uma mistura de estruturas polimórficas; determinar a estabilidade relativa dos polimorfos e verificar a pureza dos mesmos.²²

A escolha do solvente adequado para o processo de cristalização de uma substância polimórfica é feita através de tentativas experimentais. Assim devem ser levados em consideração os seguintes aspectos:

- ✦ O solvente deve solubilizar a quente, uma quantidade de sólido consideravelmente maior que aquela solubilizada a frio, isto é, próximo ao ponto de ebulição deve solubilizar uma grande quantidade de sólido e apenas uma pequena quantidade à temperatura ambiente ou um pouco abaixo desta.
- ✦ O solvente deve solubilizar, facilmente a frio, a maioria das impurezas, pois estas ficarão retidas na solução quando a substância de interesse se cristalizar. Se algumas impurezas em pequena quantidade não forem solúveis, nem a frio nem a quente, serão separadas na primeira filtração feita à quente onde o fármaco foi solubilizado.
- ✦ O solvente não deve reagir quimicamente com o sólido a purificar, ou seja, deve ser quimicamente inerte.
- ✦ O solvente deve apresentar um ponto de ebulição relativamente baixo, para que possa ser facilmente removido da substância recristalizada.
- ✦ A polaridade do solvente deve ser semelhante à do soluto.

Em igualdade de circunstâncias a escolha do solvente deve ser feita atendendo a fatores como facilidade de manipulação, inflamabilidade, toxicidade e custo.

A determinação de solubilidades para efeitos de cristalização de um fármaco polimórfico deve ser feita considerando-se o mecanismo de dissolução deste, pois quando o soluto é adicionado ao solvente para formar uma solução líquida, começa o processo de destruição da estrutura cristalina do soluto. Pouco a pouco, partículas do solvente atacam a superfície do retículo cristalino, removendo partículas do soluto, rodeando-as e, finalmente, dispersando-as. O resultado é a destruição da estrutura cristalina do soluto e a alteração da estrutura do solvente, pois agora existirão partículas do soluto onde antes havia apenas solvente.²³

A facilidade com que tudo isso ocorre depende das intensidades relativas das forças entre as partículas do soluto (interações soluto-soluto); das forças entre as partículas do solvente (interações solvente-solvente), antes do processo de dissolução; e das forças entre as partículas do soluto e as do solvente (interações soluto-solvente), após a dissolução.

À medida que ocorre a dissolução, as forças soluto-soluto e solvente-solvente são substituídas pelas forças soluto-solvente.²⁴

Assim, a solubilidade pode ser conceituada como a capacidade de uma substância de se dissolver em outra, mas essa capacidade, no que diz respeito à dissolução de um sólido em um líquido, é limitada, ou seja, existe um máximo de soluto que se pode dissolver em certa quantidade de um solvente. A temperatura é um fator preponderante neste processo e, desta forma, há diferentes valores de solubilidade em função da temperatura.²⁵

4.1.3. Estrutura cristalina

Os cristais são caracterizados pela repetição de átomos ou moléculas em uma estrutura tridimensional regular, que se encontra ausente em vidros e alguns polímeros.²⁶

Na Figura 4.2 estão representados os sete sistemas cristalinos ou celas unitárias básicas: cúbico, hexagonal, romboédrico, tetragonal, ortorrômbico, monoclinico, triclínico, os quais possuem estruturas internas e arranjos espaciais diferentes.

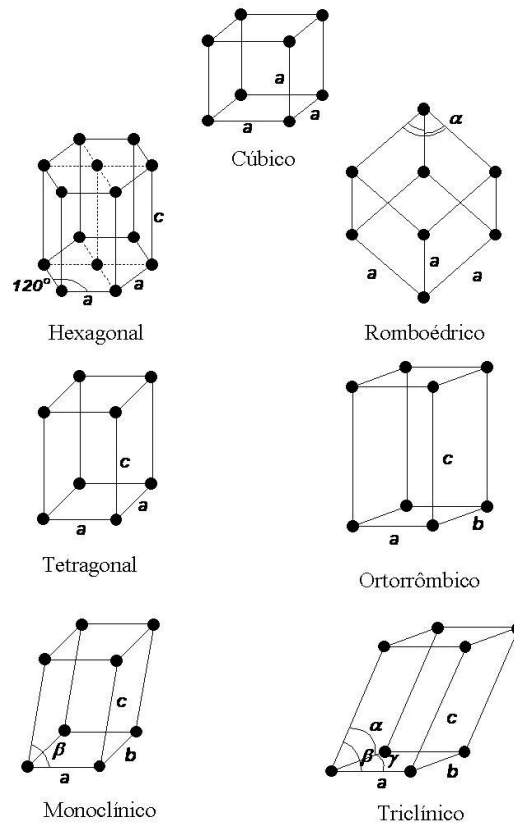


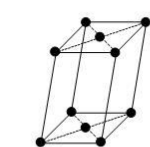
Figura 4.2. As sete celas unitárias primitivas, e seus respectivos sistemas cristalinos.

Representam-se o comprimento dos lados por a , b , e c , e os ângulos por α (entre os lados b e c), β (entre os lados a e c), γ (entre os lados a e b). A Tabela 4.2 agrupa os tamanhos dos lados e ângulos característicos para estas celas unitárias primitivas.

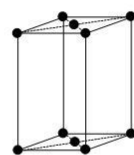
Tabela 4.2. Os retículos de Bravais e suas celas unitárias

Sistema/Retículo	Eixos e ângulos da cela unitária	
Triclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma$
Monoclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$
Tetragonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Ortorrômico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Romboédrico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ \text{ e } < 120^\circ$
Cúbico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Hexagonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$

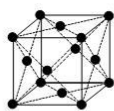
As estruturas da Figura 4.2 apresentam átomos ou moléculas apenas nos vértices da cela unitária. Também se podem encontrar celas unitárias contendo átomos ou moléculas no centro das faces anteriores e posteriores (base-centrada), no centro de todas as faces (face-centrada) e com um átomo no centro da cela cristalina (corpo-centrado), como mostrado apresentado na Figura 4.3.²⁷

Base-centrada

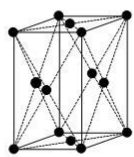
Monoclínica



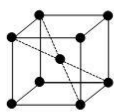
Ortorrômica

Face-centrada

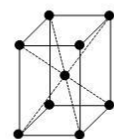
Cúbica



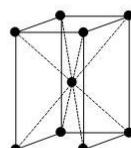
Ortorrômica

Corpo-centrado

Cúbica



Tetragonal



Ortorrômica

Figura 4.3. Celas unitárias centradas e seus respectivos sistemas cristalinos.

Note-se que estas variações não ocorrem com qualquer tipo de cela unitária: é possível encontrar celas de base centrada nos sistemas monoclinicos e ortorrômbicos, de face-centrada em sistemas cúbicos e ortorrômbicos e de corpo centrado em cúbicos, tetragonais e ortorrômbicos. Dessa forma são possíveis 14 tipos de cela unitária, conhecidos como *Retículos de Bravais*. Nos casos específicos dos fármacos (drogas), entretanto, os três tipos mais comuns de cela unitária são: *triclínica, monoclínica e ortorrômbica*.²⁸

4.1.4. Forma cristalina

Os cristais de certa substância podem variar em tamanho, desenvolvimento relativo de uma dada face e no número e tipo de faces (formas) presentes. Embora sem alterar a sua estrutura interna, o que ocorre como polimorfismo, os cristais podem adotar diferentes estruturas externas.²⁶ Estas são conhecidas como os *hábitos cristalinos* (morfologia), dos quais são reconhecidos cinco tipos:

- ✦ Tabular: expansão moderada de duas faces paralelas;
- ✦ Escamoso: escamas;
- ✦ Prismático: colunas;
- ✦ Acicular: em forma de agulhas;
- ✦ Laminar: acicular achatado.

Esses hábitos cristalinos ocorrem em todos os sete sistemas cristalinos. A Figura 4.4 mostra os hábitos cristalinos de um cristal hexagonal.²⁷

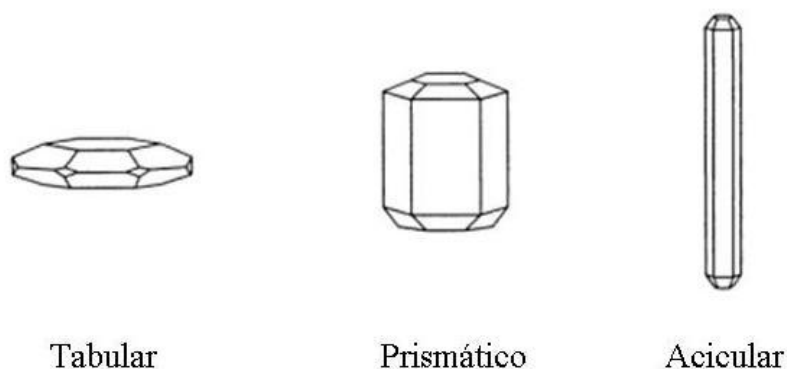


Figura 4.4. Três hábitos cristalinos do cristal hexagonal: tabular, prismático e acicular.

As condições durante a cristalização contribuirão para alterações no hábito cristalino e podem ser encontradas em lotes iniciais de uma nova substância farmacêutica até que a rota sintética tenha sido otimizada.²⁸ O hábito cristalino pode ser modificado por:

- ① Supersaturação excessiva, que tende a transformar um prisma ou cristal isodiamétrico (granular) em formas de agulha.
- ② Velocidade de resfriamento e agitação, que muda o hábito, uma vez que altera o grau de supersaturação. O naftaleno produz escamas finas quando rapidamente recristalizado em etanol ou metanol frio, ao passo que a evaporação lenta produz prismas.
- ③ O solvente de recristalização afeta o hábito devido à absorção preferencial em certas faces, inibindo o seu crescimento. O resorcinol produz agulhas em benzeno e prismas curtos em acetato de butila.
- ④ A adição de co-solventes ou outros solutos e íons que mudam o hábito, inibindo o crescimento do cristal em uma ou mais direções.

4.2. PARTE EXPERIMENTAL

4.2.1. Equipamentos

4.2.1.1. Banho termostatizado

Banho termostatizado MA-164 (Marconi) para controle da temperatura.

4.2.1.2. Microscopia eletrônica de varredura

As fotomicrografias de MEV foram obtidas em um equipamento LEO (modelo 440) com detector OXFORD, operando com feixe de elétrons de 20kV. As amostras foram recobertas com 20 nm de ouro em um metalizador Coating System BAL-TEC MED 020 e mantidas em dessecador até o momento de análise.

4.2.2. Material

4.2.2.1. Substância química de referência

As amostras foram preparadas a partir da substância química de referência (SQR) do anti-histamínico loratadina fornecida pela Natural Pharma Produtos Farmacêuticos Ltda. com grau de pureza de 99,48 %, segundo laudo de análise fornecido pela empresa.

4.2.2.2. Solventes

Os solventes utilizados foram: álcool etílico (etanol), acetonitrila, álcool isopropílico (isopropanol), acetona, álcool metílico (metanol), éter isopropílico, éter metil terc-butílico, tolueno, clorofórmio. Todos estes solventes foram de grau HPLC, adquiridos junto à empresa Tedia Brazil. A água utilizada para a preparação das misturas solvente-água proveio de um sistema de purificação de água da Millipore®.

4.2.3. Técnicas utilizadas na obtenção das formas cristalinas

Os solventes bem como as técnicas de cristalização influenciam a morfologia dos cristais e a estrutura dos mesmos. A partir desta premissa, pretende-se preparar, por cristalização em diferentes solventes e por várias técnicas, formas cristalinas do anti-histamínico loratadina que evidenciem comportamentos distintos.

Como foi referida, a cristalização depende fundamentalmente da relação de sobressaturação e da temperatura. A influência destes dois parâmetros foi explorada obtendo-se a fase sólida por duas vias: evaporação do solvente e abaixamento de temperatura, qualquer delas efetuada a diferentes valores de temperatura.

4.2.3.1. Preparação da forma polimórfica I

A forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina foi preparada a partir de uma solução da SQR do anti-histamínico loratadina em éter isopropílico de concentração próxima da saturação. O procedimento seguiu-se de uma evaporação lenta do solvente a uma temperatura controlada de 20 °C. Após evaporação completa do solvente o sólido cristalino foi seco em uma estufa a vácuo a 40 °C por 48 h.²⁹

4.2.3.2. Preparação da forma polimórfica II

A forma polimórfica II do anti-histamínico loratadina foi preparada pela dissolução da SQR do anti-histamínico loratadina em tolueno a quente (110 °C) seguido de refluxo durante aproximadamente 10-15 minutos. Esfriou a solução a 60 °C e adicionou éter metil terc-butílico nesta temperatura. Agitou-se a solução a 60 °C durante aproximadamente 15 minutos e então se esfriou a mistura a 5 °C. Lentamente, adicionou-se éter metil terc-butílico e esfriou-se a mistura a -5 °C. Agitou-se durante aproximadamente 6 horas a esta temperatura, e o sólido obtido foi filtrado e lavado com éter metil terc-butílico resfriado (-10 °C). Secou-se o sólido em uma estufa a vácuo em torno de 40 °C por 48 h.³⁰

4.2.3.3. Preparação das formas cristalinas (amostras)

Na Tabela 4.3 são sumarizadas as condições em que foram preparadas as formas cristalinas (amostras) do anti-histamínico loratadina objeto do presente estudo. Como *recipientes de cristalização* foram utilizados tubos de ensaio (1,5 cm diâmetro por 15 cm de comprimento), no processo de cristalização do anti-histamínico loratadina. Para tanto foram utilizado em média 200 mg da substância química de referência do anti-histamínico loratadina solubilizada em 3 mL de solvente, os tubos de ensaios contendo as soluções foram colocados em uma estante para tubo de ensaio e levada ao banho termostatizado seguindo as condições descritas na Tabela 4.3. A razão de evaporação do solvente foi ajustada pelo recobrimento da boca do tubo de ensaio com Parafilm[®] e fazendo um pequeno furo com a ponta de uma agulha de injeção de insulina.

Tabela 4.3. Processos de preparação das formas cristalinas (amostras) do anti-histamínico loratadina por cristalização em diferentes solventes

Amostra*	Solvente	Condições iniciais	Processo de cristalização
1A	Etanol	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 60 °C
2A	Acetonitrila	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 60 °C
3A	Isopropanol	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 60 °C
4A	Acetona	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 60 °C
5A	Metanol	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 60 °C
6A	Tolueno	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 60 °C
7A	Clorofórmio	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 60 °C
8A	Etanol-H ₂ O (3:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 60 °C
9A	Acetonitrila-H ₂ O (4:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 60 °C
10A	Isopropanol-H ₂ O (4:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 60 °C
11A	Metanol-H ₂ O (2:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 60 °C
12A	Acetona-H ₂ O (3:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 60 °C
1B	Etanol	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 50 °C
2B	Acetonitrila	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 50 °C
3B	Isopropanol	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 50 °C
4B	Acetona	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 50 °C
5B	Metanol	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 50 °C
6B	Tolueno	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 50 °C
7B	Clorofórmio	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 50 °C
8B	Etanol-H ₂ O (3:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 50 °C
9B	Acetonitrila-H ₂ O (4:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 50 °C
10B	Isopropanol-H ₂ O (4:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 50 °C
11B	Metanol-H ₂ O (2:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 50 °C
12B	Acetona-H ₂ O (3:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 50 °C
1C	Etanol	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 35 °C
2C	Acetonitrila	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 35 °C
3C	Isopropanol	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 35 °C
4C	Acetona	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 35 °C
5C	Metanol	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 35 °C
6C	Tolueno	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 35 °C
7C	Clorofórmio	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 35 °C
8C	Etanol-H ₂ O (3:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 35 °C
9C	Acetonitrila-H ₂ O (4:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 35 °C
10C	Isopropanol-H ₂ O (4:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 35 °C
11C	Metanol-H ₂ O (2:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 35 °C
12C	Acetona-H ₂ O (3:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 35 °C

*Na nomenclatura usada para as amostras o algarismo significa o solvente e a letra o processo de cristalização.

Amostra*	Solvente	Condições iniciais	Processo de cristalização
1D	Etanol	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
2D	Acetonitrila	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
3D	Isopropanol	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
4D	Acetona	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
5D	Metanol	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
6D	Tolueno	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
7D	Clorofórmio	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
8D	Etanol-H ₂ O (3:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
9D	Acetonitrila-H ₂ O (4:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
10D	Isopropanol-H ₂ O (4:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
11D	Metanol-H ₂ O (2:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
12D	Acetona-H ₂ O (3:1 v/v)	Solução saturada a 25 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
1E	Etanol	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
2E	Acetonitrila	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
3E	Isopropanol	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
4E	Acetona	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
5E	Metanol	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
6E	Tolueno	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
7E	Clorofórmio	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
8E	Etanol-H ₂ O (3:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
9E	Acetonitrila-H ₂ O (4:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
10E	Isopropanol-H ₂ O (4:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
11E	Metanol-H ₂ O (2:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
12E	Acetona-H ₂ O (3:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 20 °C
1F	Etanol	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 5 °C
2F	Acetonitrila	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 5 °C
3F	Isopropanol	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 5 °C
4F	Acetona	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 5 °C
5F	Metanol	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 5 °C
6F	Tolueno	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 5 °C
7F	Clorofórmio	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 5 °C
8F	Etanol-H ₂ O (3:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 5 °C
9F	Acetonitrila-H ₂ O (4:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 5 °C
10F	Isopropanol-H ₂ O (4:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 5 °C
11F	Metanol-H ₂ O (2:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 5 °C
12F	Acetona-H ₂ O (3:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a 5 °C
1G	Etanol	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a -5 °C
2G	Acetonitrila	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a -5 °C
3G	Isopropanol	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a -5 °C
4G	Acetona	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a -5 °C
5G	Metanol	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a -5 °C
6G	Tolueno	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a -5 °C
7G	Clorofórmio	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a -5 °C
8G	Etanol-H ₂ O (3:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a -5 °C
9G	Acetonitrila-H ₂ O (4:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a -5 °C
10G	Isopropanol-H ₂ O (4:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a -5 °C
11G	Metanol-H ₂ O (2:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a -5 °C
12G	Acetona-H ₂ O (3:1 v/v)	Solução saturada a 60 °C	Evaporação do solvente a -5 °C

*Na nomenclatura usada para as amostras o algarismo significa o solvente e a letra o processo de cristalização.

4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Figura 4.5 são apresentadas as fotografias dos recipientes de cristalização com resultados típicos obtidos para as amostras 1D a 12D sob condições descritas na Tabela 4.3.

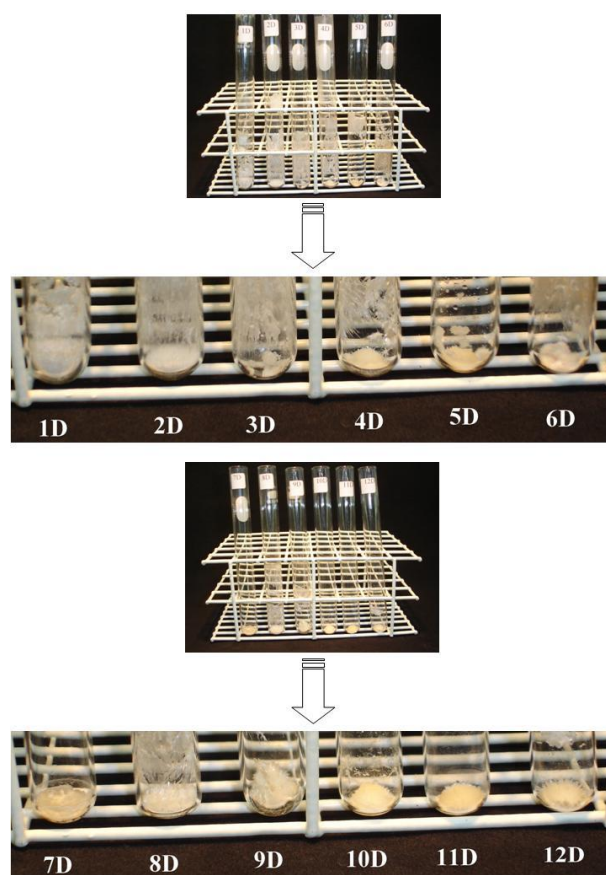


Figura 4.5. Fotos dos recipientes de cristalização com resultados típicos obtidos no processo de cristalização do anti-histamínico loratadina em diferentes condições experimentais.

Nas fotografias da Figura 4.5 pode-se observar que, em todos os casos, foram obtidas formas cristalinas macroscopicamente bem definidas do anti-histamínico loratadina. Isto se deve ao fato da temperatura, em que foram realizados os experimentos, ser favorável (20°C) para uma evaporação lenta dos solventes proporcionando uma condição favorável para o crescimento de formas cristalinas bem definidas. Com exceção da amostra 7D que apresentou ao término da evaporação do solvente uma forma amorfa, ou seja sem uma definição macroscópica de uma forma cristalina.

4.3.1. Observação das formas cristalinas por microscopia eletrônica de varredura

Na Figura 4.6 são apresentadas micrografias de MEV da SQR e das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina.

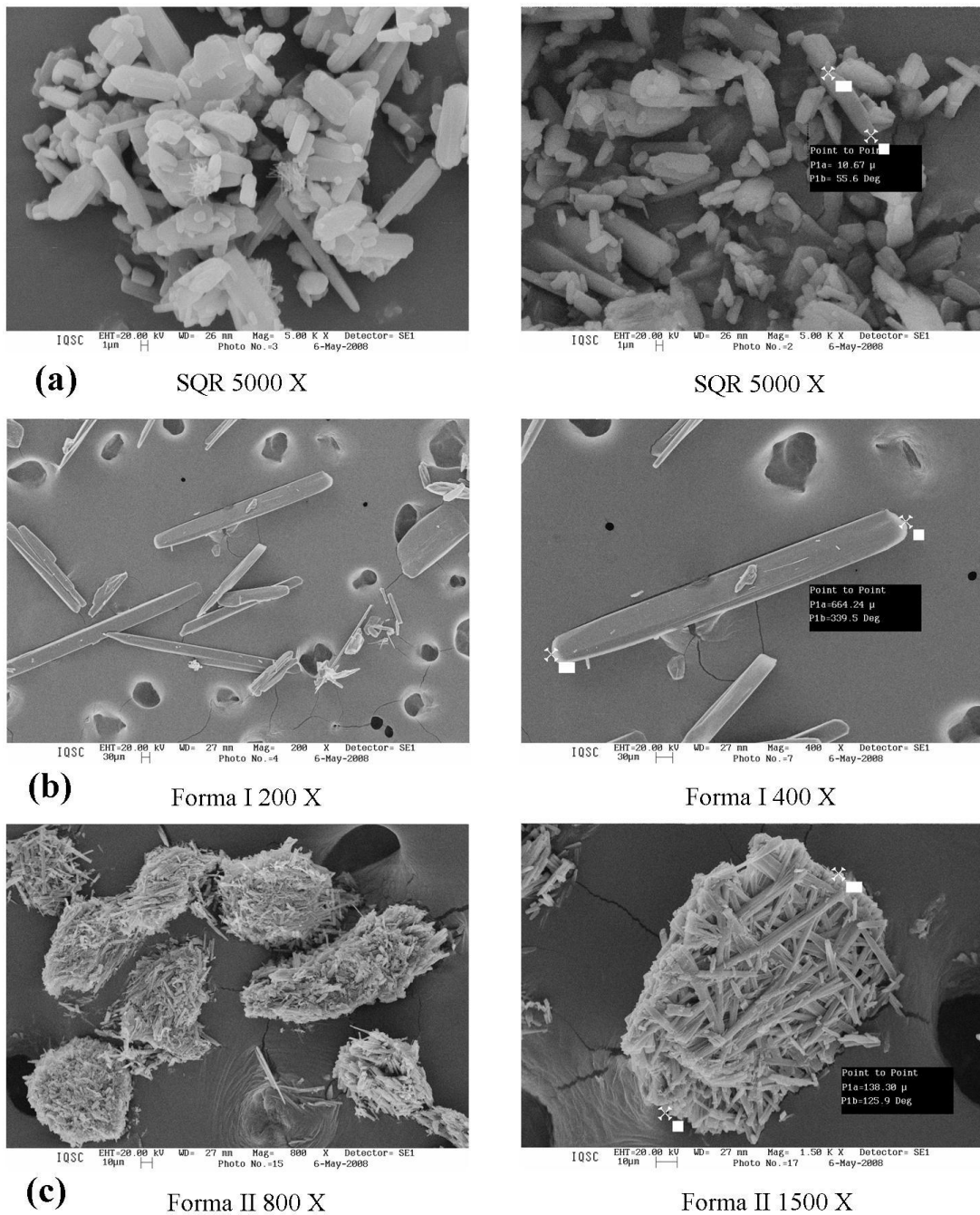
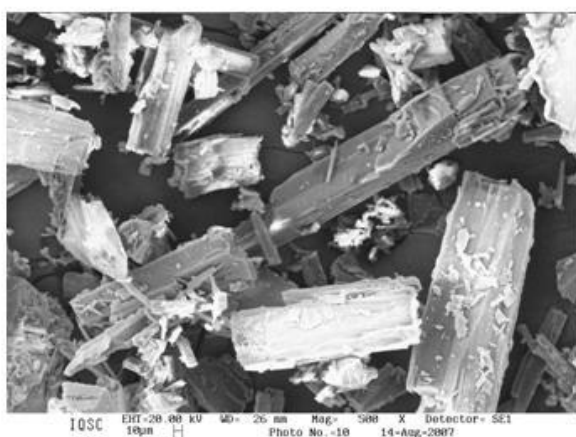


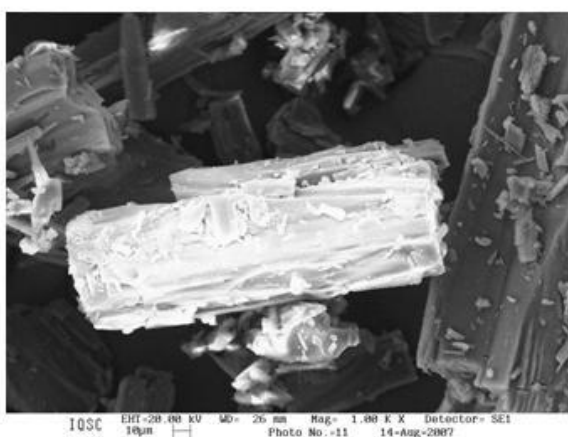
Figura 4.6. Micrografias de MEV da SQR (a) e das formas polimórficas I (b) e II (c) do anti-histamínico loratadina.

A SQR do anti-histamínico loratadina apresenta partículas com tamanho médio da ordem de 10 μm . A forma polimórfica I apresenta cristais bem definidos com formato acicular, ou seja, cristais delgados e rígidos em formas de agulhas devido o crescimento preferencial em uma direção, bem maior do que nas outras duas com tamanho médio da ordem de 700 μm . A forma polimórfica II apresenta agregados de cristais aciculares com tamanho médio de partícula da ordem de 130 μm .

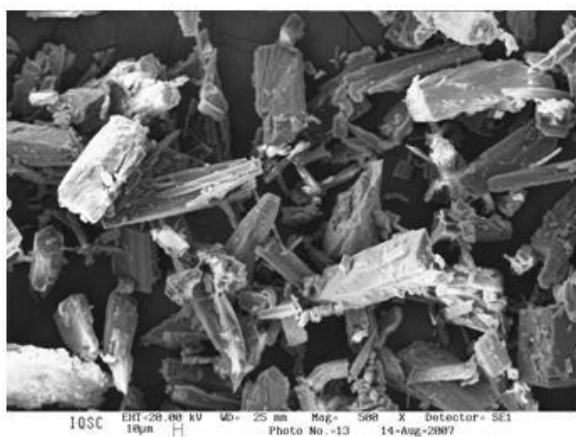
Na Figura 4.7 são apresentadas micrografias de MEV de algumas das amostras obtidas conforme procedimento descrito na Tabela 4.3. De maneira geral pode-se afirmar que forma-se cristais aciculares com tamanho e agregação variáveis, dependendo da condição experimental de obtenção.



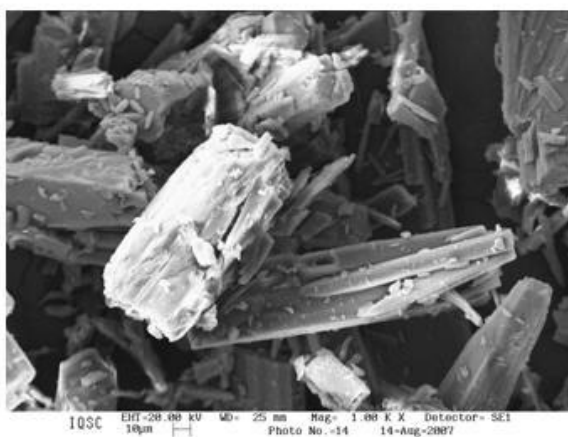
Amostra 1E 500 X



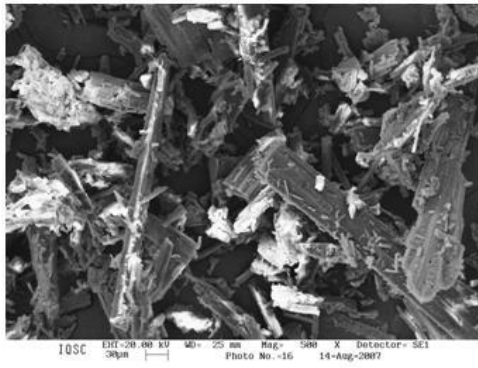
Amostra 1E 1000 X



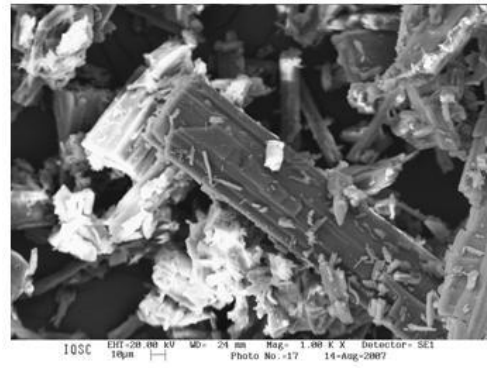
Amostra 1F 500 X



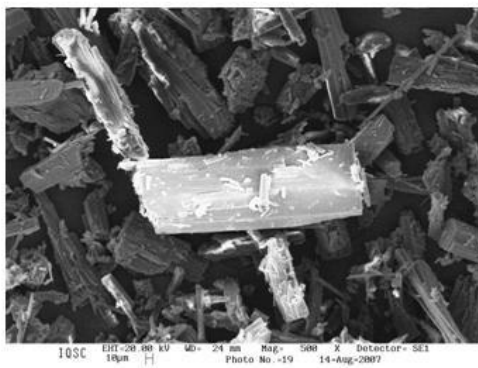
Amostra 1F 1000 X



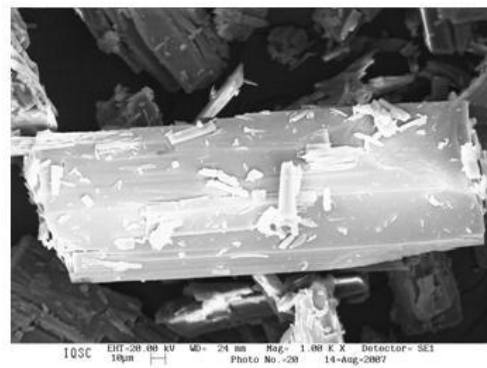
Amostra 2E 500 X



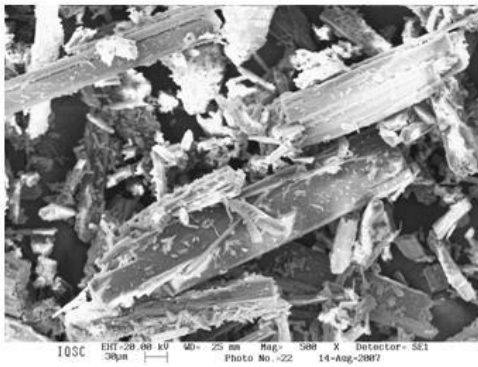
Amostra 2E 1000 X



Amostra 2F 500 X



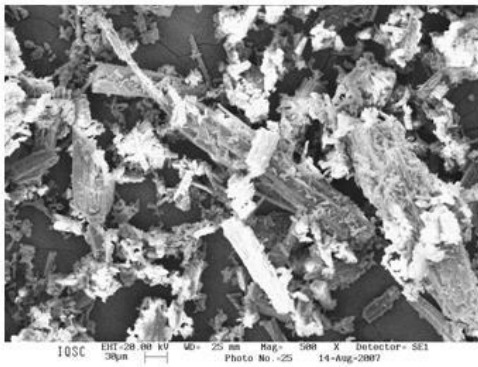
Amostra 2F 1000 X



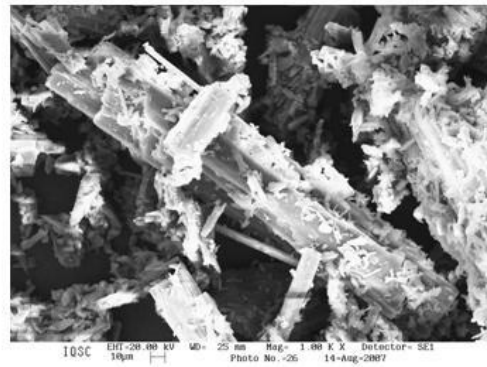
Amostra 3E 500 X



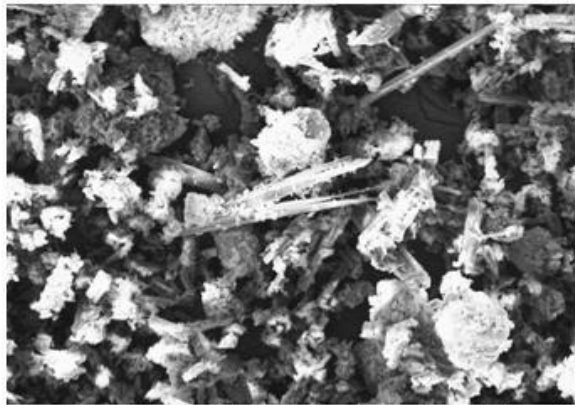
Amostra 3E 1000 X



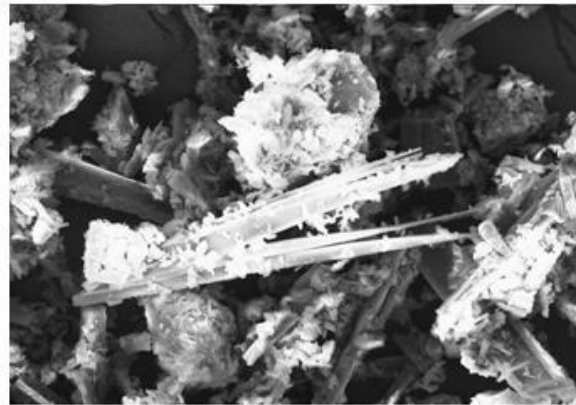
Amostra 3F 500 X



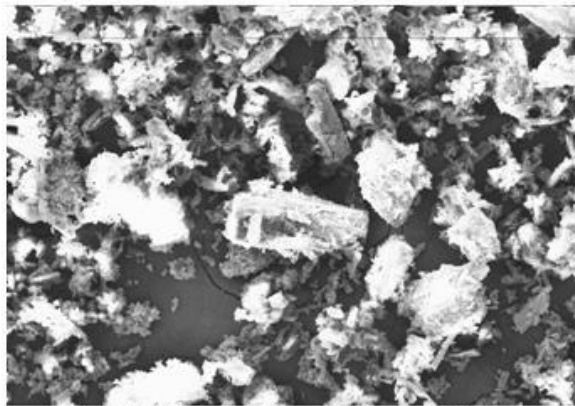
Amostra 3F 1000 X



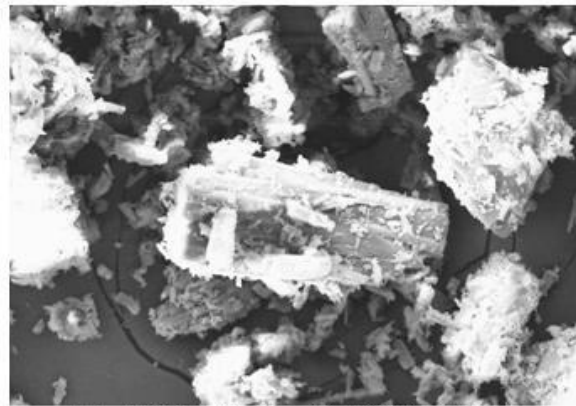
Amostra 4E 500 X



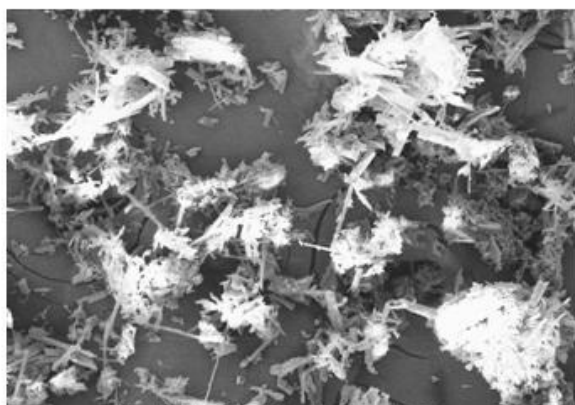
Amostra 4E 1000 X



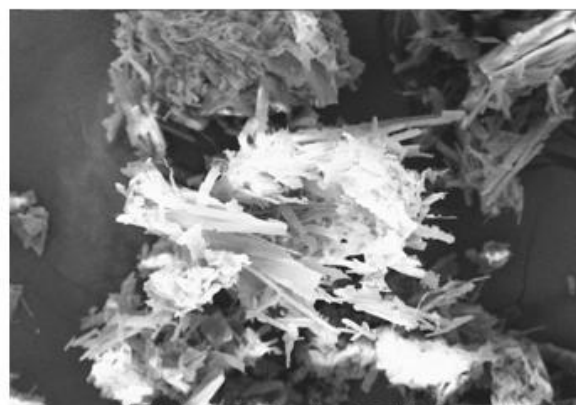
Amostra 4F 500 X



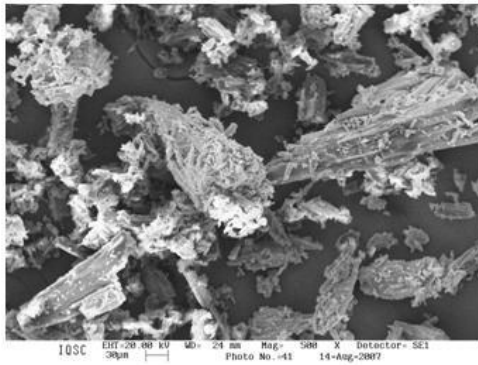
Amostra 4F 1000 X



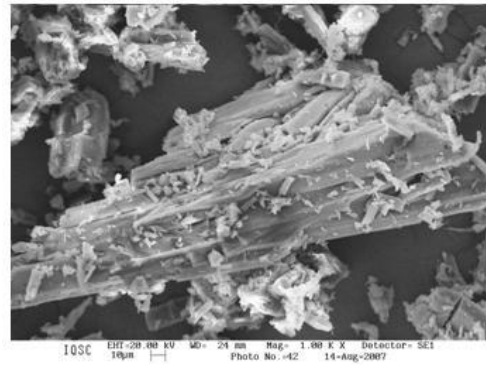
Amostra 4G 500 X



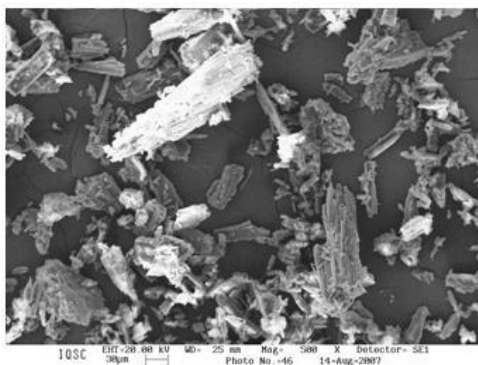
Amostra 4G 1000 X



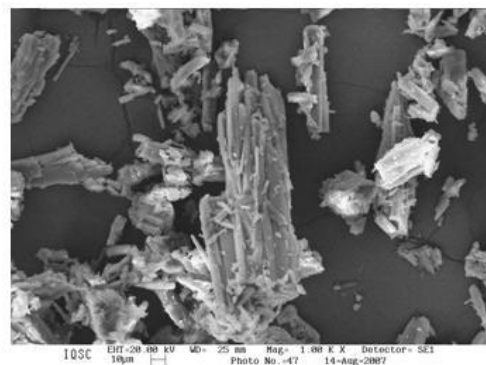
Amostra 5F 500 X



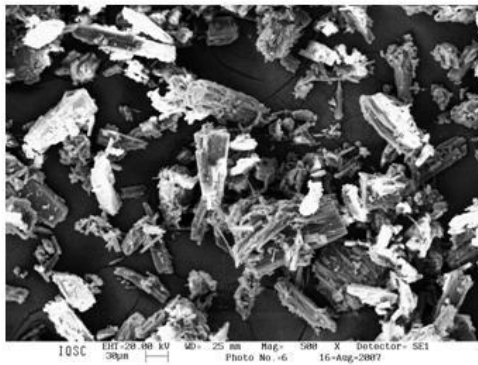
Amostra 5F 1000 X



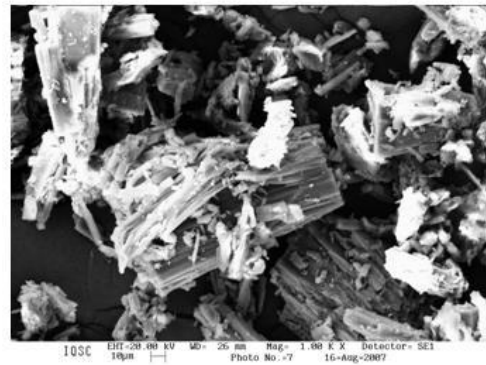
Amostra 5G 500 X



Amostra 5G 1000 X



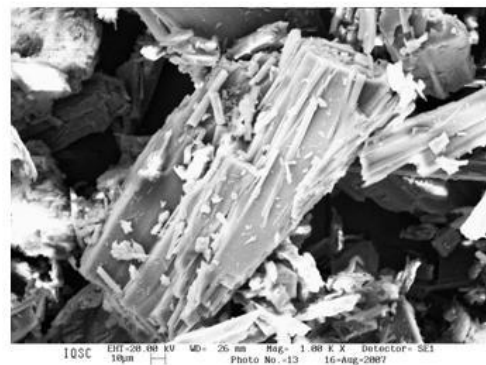
Amostra 7D 500 X



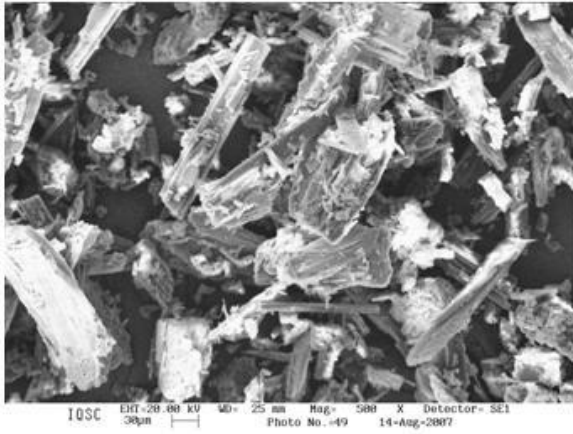
Amostra 7D 1000 X



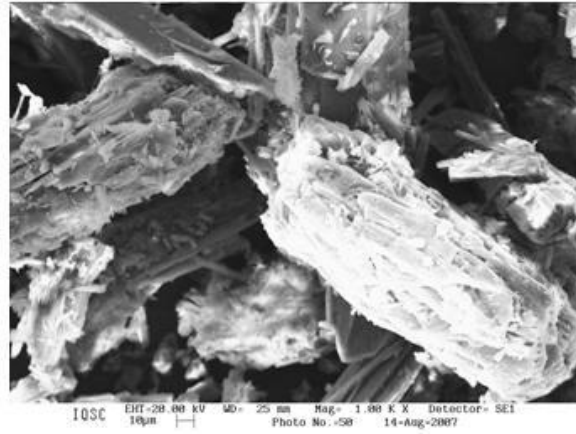
Amostra 7E 500 X



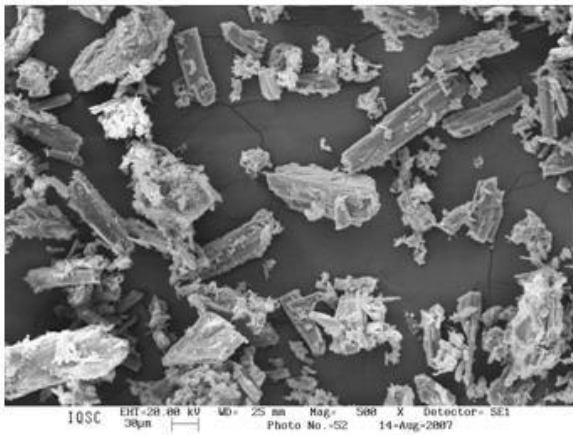
Amostra 7E 1000 X



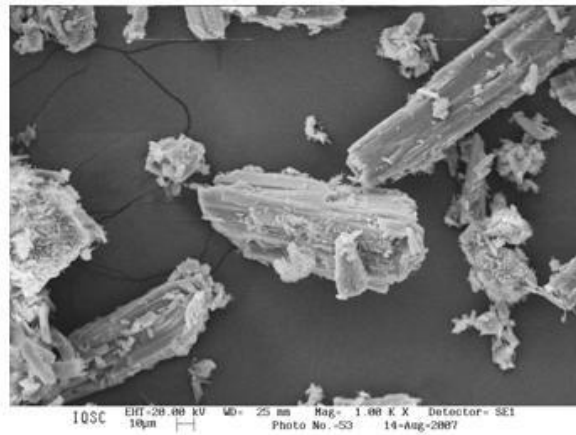
Amostra 6D 500 X



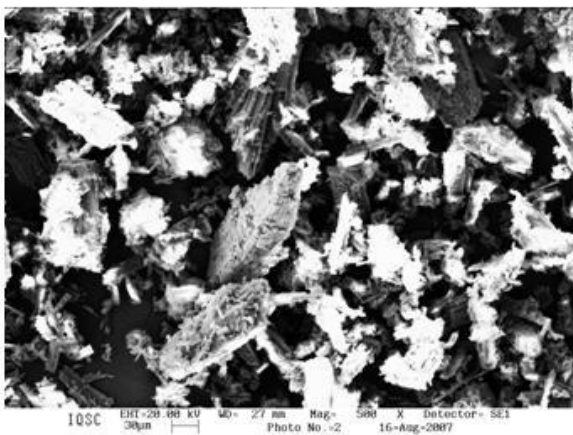
Amostra 6D 1000 X



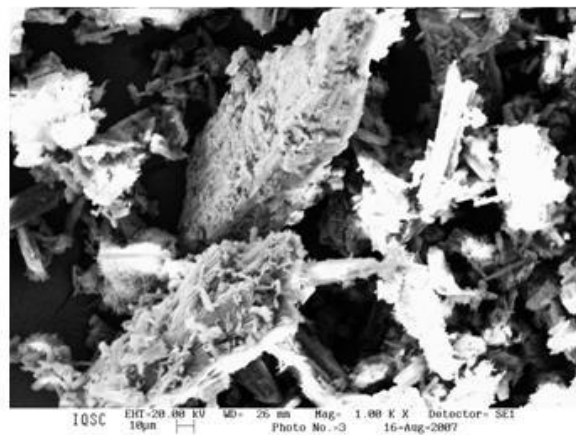
Amostra 6F 500 X



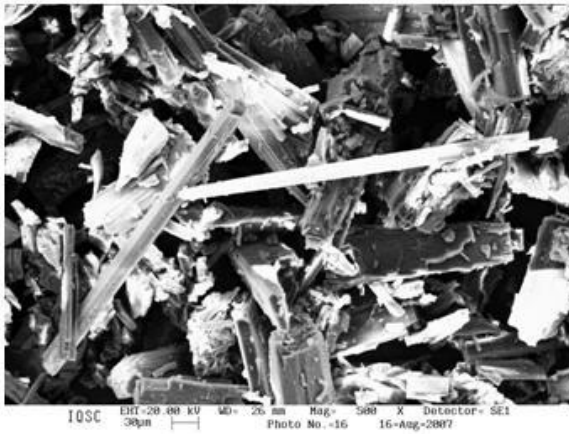
Amostra 6F 1000 X



Amostra 6G 500 X



Amostra 6G 1000 X



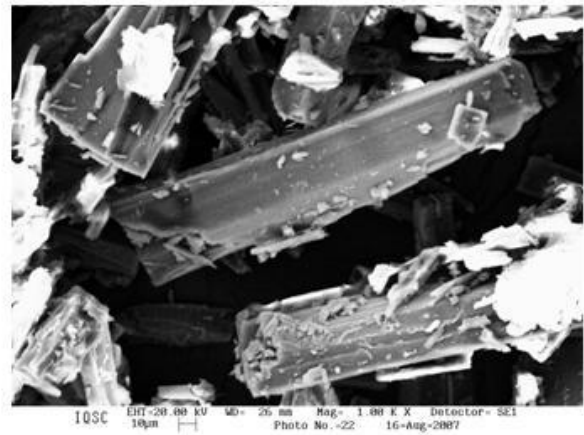
Amostra 8D 500 X



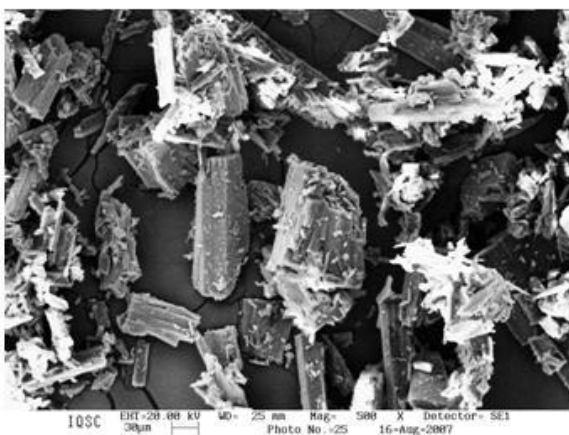
Amostra 8D 1000 X



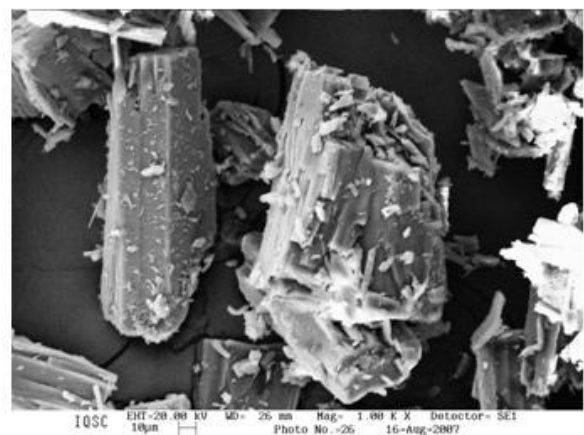
Amostra 8E 500 X



Amostra 8E 1000 X



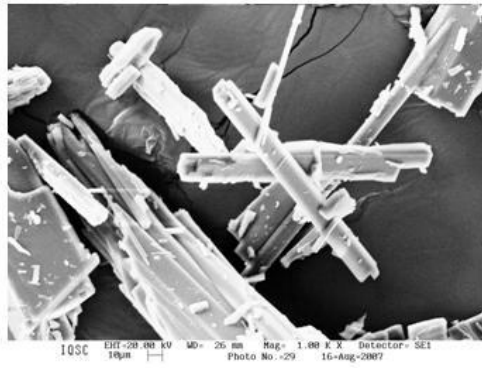
Amostra 8F 500 X



Amostra 8F 1000 X



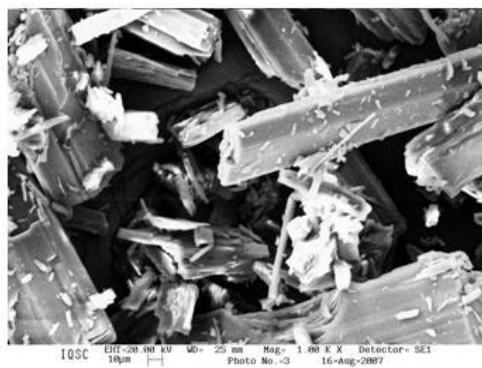
Amostra 9C 500 X



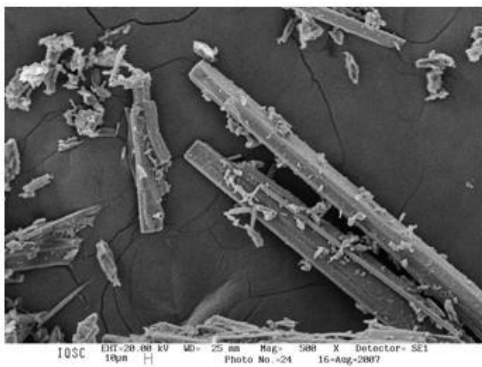
Amostra 9C 1000 X



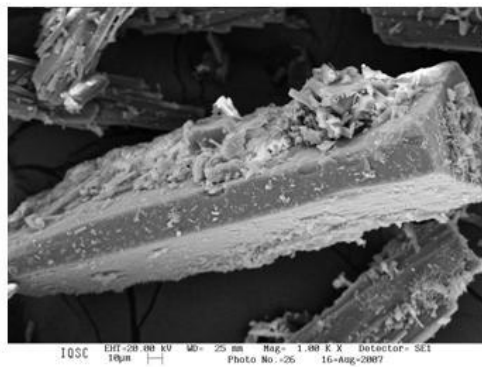
Amostra 9D 500 X



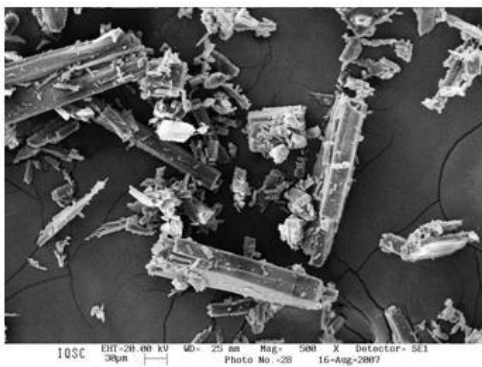
Amostra 9D 1000 X



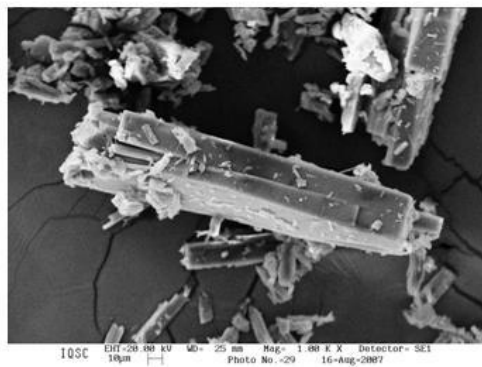
Amostra 12D 500 X



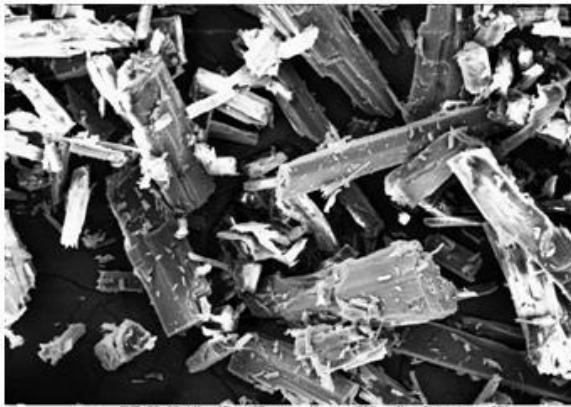
Amostra 12D 1000 X



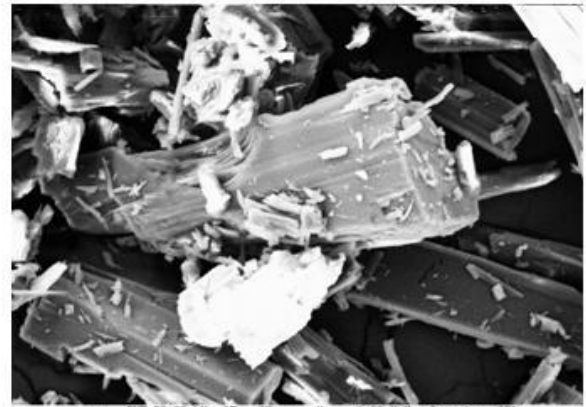
Amostra 12E 500 X



Amostra 12E 1000 X



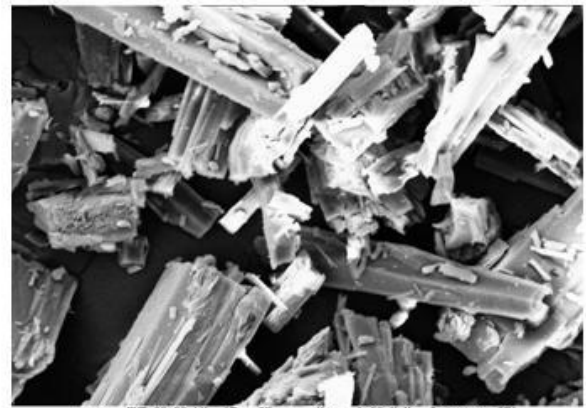
Amostra 10D 500 X



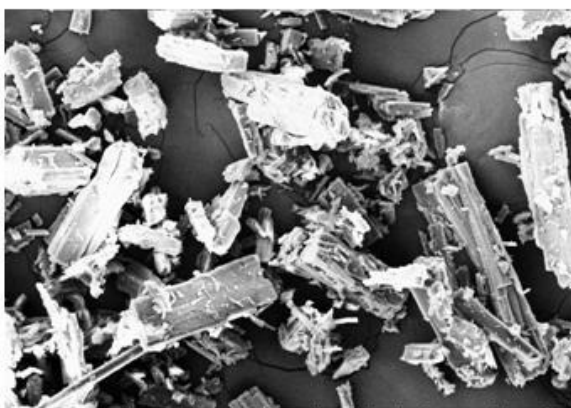
Amostra 10D 1000 X



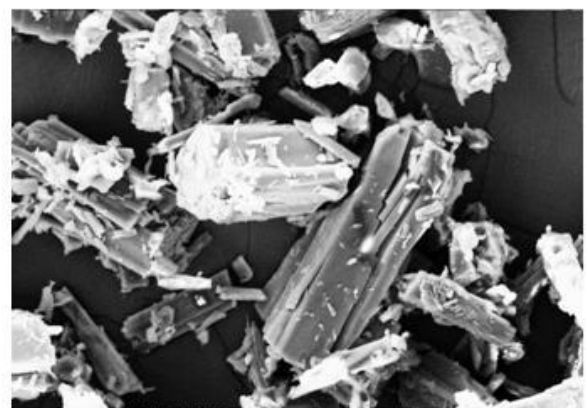
Amostra 10E 500 X



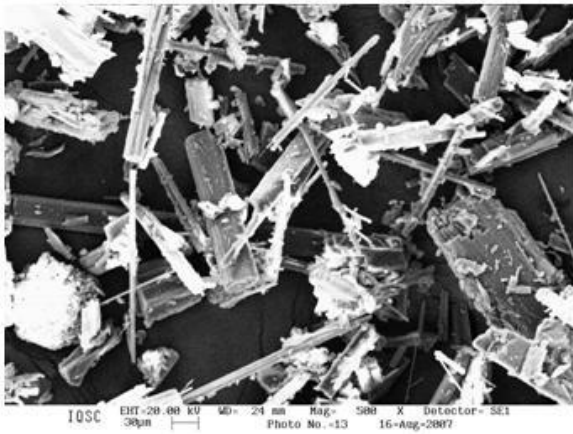
Amostra 10E 1000 X



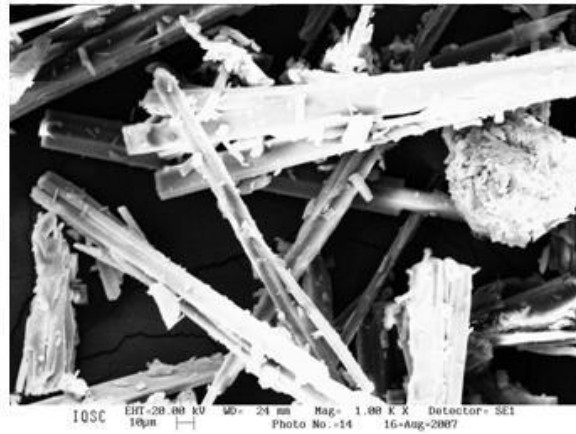
Amostra 10F 500 X



Amostra 10F 1000 X



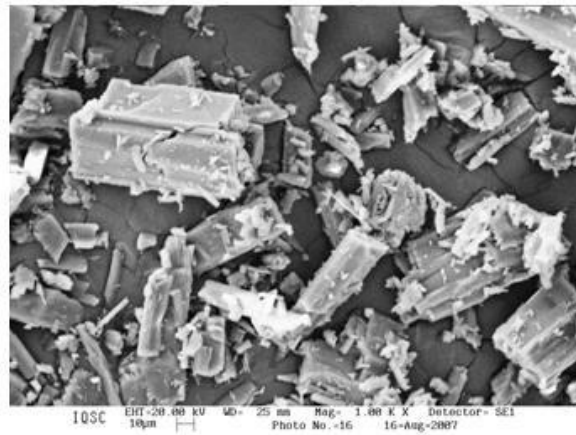
Amostra 11B 500 X



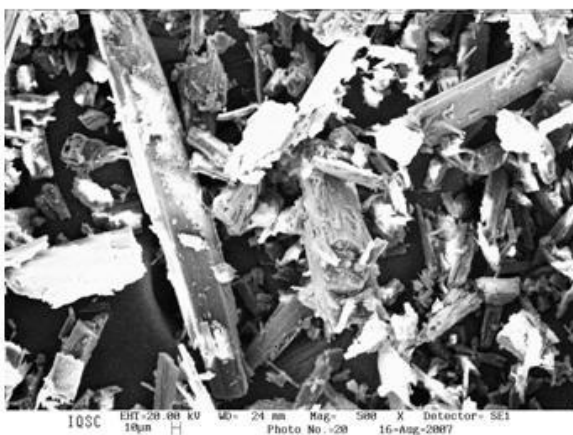
Amostra 11B 1000 X



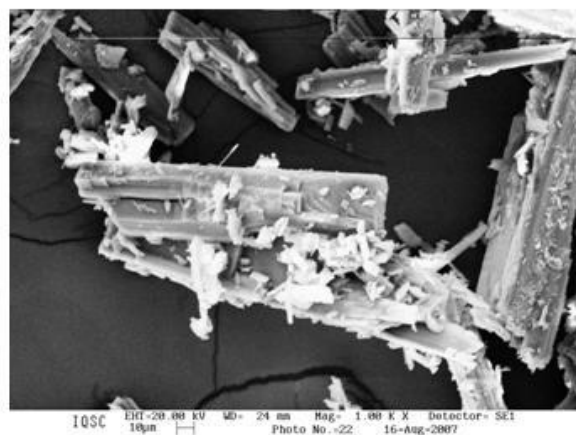
Amostra 11C 500 X



Amostra 11C 1000 X



Amostra 11D 500 X



Amostra 11D 1000 X

Figura 4.7. Micrografias de MEV de algumas formas cristalinas (amostras).

4.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. YORK, P. Delineamento de formas farmacêuticas. In: AULTON, M.E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 17-28.
2. VIPPAGUNTA, S.R.; BRITAIN, H.G.; GRANT, D.J.W. Crystalline solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 3-26, 2001.
3. GRANT, D.J.W. Theory and origin of polymorphism. In: BRITAIN, H.G. **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. p. 1-33.
4. BUCKTON, G. Propriedades do estado sólido. In: AULTON, M.E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 150-161.
5. ETTER, M.C.; MACDONALD, J.C.; BERNSTEIN, J. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. **Acta Crystallographic Section B Structural Science**, v. 46, p. 256-262, 1990.
6. ETTER, M.C.; REUTZEL, S.M. Hydrogen-bond directed cocrystallization and molecular recognition properties of acyclic imides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 7, p. 2586-2598, 1991.
7. DESIRAJU, G.R. Supramolecular synthons in crystal engineering - a new organic synthesis. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 34, n. 21, p. 2311-2327, 1995.
8. DESIRAJU, G.R. Crystal engineering: outlook and prospects. **Current Science**, v. 81, n. 8, p. 1038-1042, 2001.
9. DESIRAJU, G.R. Chemistry beyond the molecule. **Nature**, v. 412, n. 6845, p. 397-400, 2001.
10. MOULTON, B.; ZAWOROTKO, M.J. From molecules to crystal engineering: Supramolecular isomerism and polymorphism in network solids. **Chemical Reviews**, v. 101, n. 6, p. 1629-1658.
11. DESIRAJU, G.R. Hydrogen bridges in crystal engineering: Interactions without borders. **Accounts of Chemical Research**, v. 35, n. 7, p. 565-573, 2002.

12. SHEFTER, E.; HIGUCHI, T. Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 8, p. 781-791, 1963.
13. RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; MURPHY, D. Significance of controlling crystallization mechanisms and kinetics in pharmaceutical systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 7, p. 651-660, 1999.
14. SHEKUNOV, B.Y.; YORK, P. Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design. **Journal of Crystal Growth**, v. 211, n. 1-4, p. 122-136, 2000.
15. MONISSETTE, S.L.; ALMARSSON, O.; PETERSON, M.L.; REMENAR, J.F.; READ, M.J.; LEMMO, A.V.; ELLIS, S.; CIMA, M.J.; GARDNER, C.R. High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 275-300, 2004.
16. YU, L.X.; LIONBERGER, R.A.; RAW, A.S.; D'ACOSTA, R.; WU, H.Q.; HUSSAIN, A.S. Applications of process analytical technology to crystallization processes. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 349-369, 2004.
17. ZHANG, G.G.Z.; LAW, D.; SCHMITT, E.A.; OIU, Y.H. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 371-390, 2004.
18. GARDNER, C.R.; ALMARSSON, O.; CHEN, H.M.; MORISSETTE, S.; PETERSON, M.; ZHANG, Z.; WANG, S.; LEMMO, A.; GONZALEZ-ZUGASTI, J.; MONAGLE, J.; MARCHIONNA, J.; ELLIS, S.; MCNULTY, C.; JOHNSON, A.; LEVINSON, D.; CIMA, M. Application of high throughput technologies to drug substance and drug product development. **Computers & Chemical Engineering**, v. 28, n. 6-7, p. 943-953, 2004.
19. MULLIN, J.W. Mechanism of crystallization. In: MULLIN, J.W. **Crystallization**. London: Butterworth's, 1961. p. 101-135.
20. CARSTENSEN, J.T. Crystallization. In: CARSTENSEN, J.T. **Advanced pharmaceutical solids**. New York: Marcel Decker, 2001, p. 89-106.
21. GUILLORY, K.J. Generation of polymorphs, hydrates, solvates, and amorphous solids. In: BRITTAIN, H.G. (Ed.). **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Decker, 1999, p. 183-226.

22. GU, C.H.; YOUNG, V.; GRANT, D.J.W. Polymorph screening: Influence of solvents on the rate of solvent-mediated polymorphic transformation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 90, n. 11, p. 1878-1890, 2001.
23. THRELFALL, T. Crystallization of polymorphs: thermodynamic insight into the role of solvent. **Organic Process Research & Development**, v. 4, n. 5, 384-390, 2000.
24. PAUL, E.L.; TUNG, H.H.; MIDLER, M. Organic crystallization processes. **Powder Technology**, v. 150, n. 2, p. 133-143, 2005.
25. BOISTELLE, R.; ASTIER, J.P. Crystallization mechanisms in solution. **Journal of Crystal Growth**, v. 90, n. 1-3, p. 14-30, 1988.
26. WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica. In: AULTON, M.E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 124-148.
27. FLORENCE, A.T.; ATTWOOD, D. Propriedades do estado sólido. In: FLORENCE, A.T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químico em farmácia**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003. p. 29-66.
28. BRITTAIN, H.G.; BYRN, S.R. Structural aspects of polymorphism. In: BRITTAIN, H.G. (Ed.). **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Decker, 1999. p. 73-124.
29. VILANI, F.J.; MAGATTI, C.V. **11-N-Subst.-4-piperidylidene 5H-benzo-cyclohepta-pyridine(s) - useful as antihistamine agents without sedative effects**. US4282233-A, 4 aug. 1981.
30. GALA, D.; DIBENEDETTO, D.J. **Polymorph 2 of loratadine, a known antihistamine**. WO9919322-A, 22 abr. 1999.

CAPÍTULO 5

ESTUDOS DAS FORMAS CRISTALINAS DO ANTI-HISTAMÍNICO LORATADINA POR CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL

Neste capítulo serão apresentados os resultados obtidos na caracterização das formas cristalinas do anti-histamínico loratadina, utilizando a calorimetria exploratória diferencial (DSC), que caracteriza as substâncias farmacêuticas no estado sólido, determinando suas transições polimórficas e as temperaturas de fusão.

Também serão apresentados os resultados obtidos utilizando a termogravimetria (TG), com a finalidade de verificar que os métodos de preparação das amostras não conduzem à formação de solvatos ou hidratos.

5.1. INTRODUÇÃO

Certamente, o aspecto mais importante relativo para a compreensão ou o entendimento de sólidos polimórficos e espécies de solvatos (pseudo-polimorfos) é a variedade de metodologia analítica utilizada para realizar estudos de caracterização.¹⁻¹¹ A importância desta área tem sido reconhecida a partir de ambas as preocupações científicas e de regulamentação, de modo que os métodos físicos passaram a servir ao controle destas espécies com o mesmo grau de importância que os métodos tradicionais de análise química.

BYRN, et al., 1995,¹² propôs uma série de definições referentes às características das diferentes formas sólidas que podem ser encontrados para uma determinada substância farmacêutica. Os compostos podem ser:

- ✦ *polimorfos* formas que têm a mesma composição química, mas diferentes estruturas cristalinas,
- ✦ *solvatos* formas que contêm moléculas de solventes inseridas na estrutura cristalina,
- ✦ *desolvatos de solvatos* que formam quando o solvente é removido de um específico solvato enquanto ainda mantém a estrutura cristalina original,
- ✦ *amorfos* formas sólidas que não têm nenhuma ordem molecular.

O polimorfismo pode afetar uma variedade de propriedades físico-química de uma substância farmacêutica no estado sólido. GRANT, 1999,¹³ relacionou algumas das propriedades que podem ser afetadas pelo polimorfismo de um mesmo composto. A Tabela 5.1 apresenta algumas das propriedades que podem ser afetadas pelo polimorfismo.

Tabela 5.1. Propriedades físico-químicas afetadas pelo polimorfismo

1. Propriedades de empacotamento
a. Volume molar e densidade
b. Índice de refração
c. Condutividade, elétrica e térmica
d. Higroscopicidade
e. Cor
2. Propriedades termodinâmicas
a. Temperaturas de fusão e sublimação
b. Energia interna (energia estrutural)
c. Entalpia (conteúdo calor)
d. Capacidade calorífica
e. Entropia
f. Energia livre a potencial químico
g. Atividade termodinâmica
h. Pressão de vapor
i. Solubilidade
3. Propriedades espectroscópicas
a. Transições eletrônicas (espectro de absorção no ultravioleta-visível)
b. Transições vibracionais (espectro de absorção no infravermelho e espectro Raman)
c. Transições rotacionais (espectro de absorção no IR longe ou microondas)
d. Transições nuclear spin (espectros de ressonância magnética nuclear)
4. Propriedades cinéticas
a. Velocidade de dissolução
b. Velocidade de reações de estado sólido
c. Estabilidade
5. Propriedades de Superfície
a. Energia livre de superfície
b. Tensões interfacial
c. Hábito cristalino (forma)
6. Propriedades mecânicas
a. Dureza
b. Resistência à ruptura
c. Compactabilidade e propriedades de formulação (<i>tableting</i>)
d. Fluidez, tensão superficial

As diferenças nas propriedades físico-químicas dos sólidos farmacêuticos realmente podem ser empregadas como ferramentas para diferenciar entre os diferentes polimorfos. Assim, a caracterização representa um aspecto fundamental para o estudo de polimórficos.

Sendo fundamental dispor de métodos para caracterização das formas sólidas após preparo ou durante o processo de cristalização, granulação, secagem e formulação para cumprir a regulamentação e critérios de qualidade.

Os métodos analíticos mais importantes para identificar e caracterizar as substâncias polimórficas são a cristalografia, análise térmica, espectroscopia vibracional, microscopia, estudos de solubilidade e ressonância magnética nuclear. Deve-se notar que a análise por cristalografia de monocristal é bastante adequada para confirmar a suspeita de polimorfos, pois permite reconhecer, isoladamente, as formas cristalinas de uma substância. Entretanto, devido ao custo relativamente elevado do equipamento, o uso da técnica torna-se indisponível em muitos laboratórios de pesquisa e indústrias. Desta forma, a caracterização de polimorfos é feita, em geral, utilizando-se outras técnicas analíticas que, em conjunto, geram dados capazes de confirmar a presença de diferentes formas cristalinas.

Neste Capítulo será enfatizado o uso de métodos termoanalíticos na caracterização das diferentes formas cristalinas preparadas no Capítulo 4. A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) foi utilizada na caracterização das amostras por ser um método relativamente simples e que caracteriza com eficiência as substâncias farmacêuticas no estado sólido, determinando suas transições polimórficas e as temperaturas de fusão e de dessolvatação cujos eventos aparecem em sinais endotérmicos e exotérmicos na curva de DSC. Também se fez uso da Termogravimetria (TG), com a finalidade de constatar-se que os métodos de preparação das amostras não conduziram a formação de solvatos (pseudo-polimorfos).

Na avaliação de substâncias que apresentam diferentes formas cristalinas é possível determinar a mudança de estrutura cristalina, as temperaturas de fusão e dessolvatação, que aparecem em sinais endotérmicos e exotérmicos bem definidos nas curvas de DSC. Permite ainda a discriminação entre os sistemas polimórficos como monotrópicos ou enantiotrópicos e auxilia na previsão e análise para a descoberta de hidratos e solvatos. Estudos de sorção-dessorção também podem ser avaliados por esta técnica provendo maiores detalhes para a caracterização de estruturas polimórficas.¹⁴⁻¹⁹

Conforme foi descrito no Capítulo 1, polimorfos enantiotrópicos são convertíveis entre si, em temperaturas inferiores as dos seus pontos de fusão, enquanto polimorfos monotrópicos não apresentam esse comportamento. Em um sistema polimórfico monotrópico, a forma com menor ponto de fusão se funde e pode cristalizar-se na forma de maior ponto de fusão, seguido pela fusão da nova forma. Em baixas razões de aquecimento, esta cristalização acontece simultaneamente, enquanto em altas razões de aquecimento a segunda cristalização pode não ser observada.

O ponto de fusão designa a temperatura em que um sólido cristalino é transformado em um líquido. No ponto de fusão, a energia livre de transição é igual a zero e a expressão termodinâmica para ponto de fusão é dada pela Equação 5.1.

$$T_{fusão} = \frac{\Delta H_{fusão}}{\Delta S_{fusão}} \quad (5.1)$$

Em que $T_{fusão}$ = ponto de fusão (K), $\Delta H_{fusão}$ = entalpia de fusão (kJ mol^{-1}), $\Delta S_{fusão}$ = entropia de fusão ($\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$).²⁰⁻²¹

Uma das regras polimórficas de BURGER e RAMBERGER, (1979),²²⁻²³ afirma que dois polimorfos são enantiotrópicos quando $T_{fusão1} < T_{fusão2}$ e $\Delta S_{fusão1} > \Delta S_{fusão2}$. A entropia de fusão é a relação do calor de fusão e da temperatura absoluta de fusão.

A Tabela 5.2 apresenta algumas regras termodinâmicas para distinguir polimorfos enantiotrópicos e monotrópicos e sua estabilidade.

Tabela 5.2. Regras termodinâmicas para polimorfos enantiotrópicos e monotrópicos

Enantiotrópico	Monotrópico
Transição < fusão I	Transição > fusão I
I Estável > transição	I sempre estável
II Estável < transição	
Transições reversíveis	Transições irreversíveis
Solubilidade I superior < transição	Solubilidade de I é sempre inferior a II
Solubilidade I baixa > transição	
Transição II → I é endotérmica	Transição II → I é exotérmica
$\Delta H_f^I < \Delta H_f^{II}$	$\Delta H_f^I > \Delta H_f^{II}$
$\Delta S_f^I < \Delta S_f^{II}$	$\Delta S_f^I > \Delta S_f^{II}$
$\Delta H_{sub}^I < \Delta H_{sub}^{II}$	$\Delta H_{sub}^I > \Delta H_{sub}^{II}$
Pico de IR I antes II	Pico de IR I depois II
Densidade I < Densidade II	Densidade I > Densidade II

Solvatos, hidratos, amorfos e polimorfos conformacionais também devem ser considerados, além dos polimorfos monotrópicos ou enantiotrópicos. GIRON, 1995, ²⁴ apresentou um estudo exaustivo sobre a análise de DSC de polimorfos.

Combinadas, DSC e TG apresentam informações valiosas sobre dados termodinâmicos dos polimorfos e pseudo-polimorfos de sólidos farmacêuticos. Em ambos DSC e TG, a massa de amostra e a razão de aquecimento podem influenciar nos resultados e levar a erros de interpretação. Uma menor razão de aquecimento resulta na obtenção de equilíbrio termodinâmico, enquanto que uma alta razão de aquecimento irá introduzir fatores cinéticos. Uma pequena massa de amostra também permite transferência de calor mais rápida e mais uniforme para o sólido. Uma amostra de cerca de 2 a 5 mg é apropriada para a análise térmica e medidas da capacidade calorífica.

5.2. PARTE EXPERIMENTAL

5.2.1. Equipamento

5.2.1.1. Calorimetria exploratória diferencial

Módulo Calorimétrico Exploratório Diferencial Q10, gerenciado pelo software *Thermal Advantage for Q Series* (TA Instruments).

5.2.1.2. Módulo simultâneo TG-DTA

Módulo simultâneo TG-DTA Q Series™, SDT Q600 gerenciado pelo *software Thermal Advantage for Q Series*, ambos da TA Instruments.

5.2.1.3. Medidas calorimétricas

As curvas DSC foram obtidas na faixa de temperatura entre 0 e 170 °C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min⁻¹), razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, utilizando suporte de amostra em alumínio fechado contendo aproximadamente 2,5 mg da amostra.

Os estudos de aquecimento-resfriamento foram realizados nos intervalos de temperatura entre 0 e 170 °C no aquecimento e entre 170 a 0 °C no resfriamento a uma razão de 10 °C min⁻¹.

A célula DSC foi calibrada e/ou verificada antes dos ensaios no eixo de temperatura utilizando padrão de índio metálico ($T_{\text{fusão}} = 156,6 \text{ °C}$) com pureza de 99,999%. Para calibração da quantidade de calor empregou-se o $\Delta H_{\text{fusão}}$ do índio metálico (28,7 J g⁻¹).

5.2.1.4. Medidas Termogravimétricas

As curvas TG foram obtidas na faixa de temperatura entre 25 e 500 °C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min⁻¹), razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, utilizando suporte de amostra de alumina (Al₂O₃) com capacidade de 90 μL, contendo aproximadamente 5 mg da amostra.

5.2.2. Material

5.2.2.1. Substância química de referência

Utilizou-se como SQR a matéria-prima proveniente da Natural Pharma Produtos Farmacêuticos Ltda. O teor declarado foi de 99,48%, lote LRT-0209012, origem Espanha, segundo laudo de análise fornecido pela empresa. O ponto de fusão especificado é entre 132,0 - 136,0 °C, enquanto o ponto de fusão observado experimentalmente foi 132 - 133 °C.

5.2.2.2. Formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina

As formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina obtidos conforme procedimento descrito no Capítulo 4.

5.2.2.3. Formas cristalinas preparadas do anti-histamínico loratadina

As formas cristalinas (amostras) do anti-histamínico loratadina foram preparadas conforme procedimento descrito no Capítulo 4.

5.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.3.1. Estudo termoanalítico da SQR e das formas polimórficas I e II

As curvas DSC e TG/DTG da SQR, e das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina são apresentadas na Figura 5.1. Nas curvas DSC da Figura 5.1a para a SQR e a forma polimórfica I pode ser observada apenas um pico agudo endotérmico, na faixa de temperatura entre 125 - 160 °C, característico do processo de fusão do anti-histamínico loratadina. Para a forma polimórfica II podem-se observar três eventos na faixa de temperatura de 125 - 160 °C. O primeiro evento caracterizado por um pico agudo endotérmico relacionado à fusão da forma polimórfica II, o segundo pico exotérmico que antecede ao pico de fusão relacionado à recristalização do fármaco e o terceiro evento caracterizado por um pico endotérmico agudo atribuído a fusão da forma polimórfica I. Os dados termodinâmicos das curvas DSC estão relacionados na Tabela 5.3.

Nas curvas TG da Figura 5.1b pode-se observar que a decomposição térmica da SQR, e das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina em atmosfera dinâmica de nitrogênio ocorreu com 100%, de perda de massa no intervalo de temperatura 200 - 400 °C. Pelo perfil das curvas TG nos três casos não foram observadas perdas de massa entre o início do experimento até o início da decomposição caracterizando, assim, a não formação de solvatos ou desolvatos de solvatos.

Também se pode observar pelo perfil das curvas TG que a decomposição térmica da SQR e das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina em atmosfera de nitrogênio ocorre em uma única etapa, o que pode ser evidenciado pelo único pico nas curvas DTG. Nas curvas DTG em atmosfera de nitrogênio são caracterizadas por um pico, em que o máximo de cada pico corresponde à taxa máxima de degradação é atingida em cada fase e é centrada a temperatura (T_{max}) de 340 °C respectivamente.

Isso pode ser justificado pela fusão, que antecede a decomposição, deixando ambas as formas na fase líquida, portanto sem diferença de estrutura.

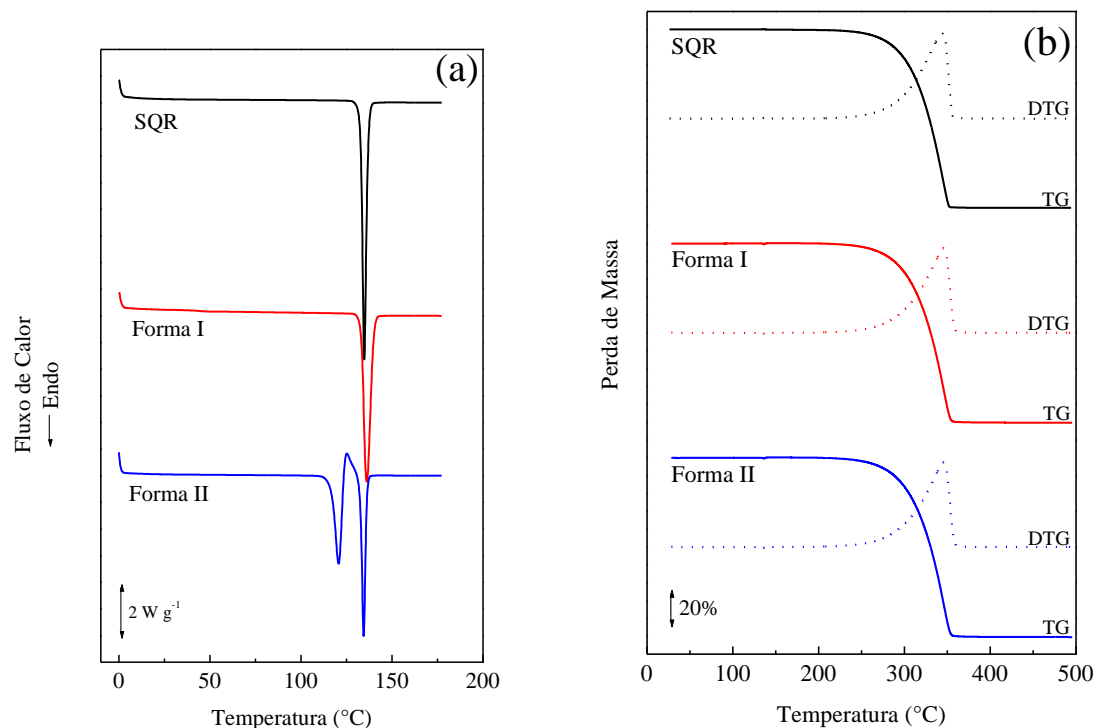


Figura 5.1. Curvas (a) DSC e (b) TG/DTG da SQR e das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento 10 °C min⁻¹.

Tabela 5.3. Dados termodinâmicos calculados a partir das curvas DSC da SQR e das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina

Amostra	$T_{\text{fusão}} (°\text{C})$	$\Delta H_{\text{fusão}} (\text{kJ mol}^{-1})$	$\Delta S_{\text{fusão}} (\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1})$	$T_{\text{cristalização}} (°\text{C})$	$\Delta H_{\text{cristalização}} (\text{kJ mol}^{-1})$	$T_{\text{fusão}} (°\text{C})$	$\Delta H_{\text{fusão}} (\text{kJ mol}^{-1})$	$\Delta S_{\text{fusão}} (\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1})$
SQR	---	---	---	---	---	133,5 ± 0,3	34 ± 1	83 ± 2
Forma I	---	---	---	---	---	133,3 ± 0,6	32 ± 2	80 ± 1
Forma II	116,8 ± 0,3	20 ± 2	43 ± 2	125,3 ± 0,3	4 ± 0,2	132,6 ± 0,1	18 ± 0,6	44 ± 2

Comparando os dados termodinâmicos para as formas polimórficas I e II e com base nas regras polimórficas de BURGER e RAMBERGER podemos afirmar que a forma polimórfica II trata-se de um sistema monotrópico.

5.3.2. Estudos termoanalíticos das formas cristalinas preparadas (amostras)

Usando as condições experimentais descritas anteriormente obtiveram-se as curvas de DSC das formas cristalinas preparadas sob diferentes condições experimentais de cristalização. Nas Figuras 5.2 a 5.7 são apresentadas as curvas DSC das formas cristalinas.

Dois tipos de comportamento se sobressaem. Para a maior parte das amostras, observa-se que, durante o aquecimento, apenas um pico agudo endotérmico correspondente à fusão da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina. As Figuras 5.2, 5.3, 5.4, 5.5b, 5.6 apresentaram esse comportamento de um único evento endotérmico no intervalo de temperatura de 120 - 150 °C.

Para as demais amostras, em alguns casos, podem-se observar três eventos na faixa de temperatura de 110 - 160 °C. O primeiro evento caracterizado por um pico endotérmico entre 110 - 130 °C relacionado à fusão da forma polimórfica II do anti-histamínico loratadina, o segundo pico exotérmico que antecede ao pico de fusão relacionado à recristalização do fármaco e o terceiro evento caracterizado por um pico endotérmico agudo atribuído a fusão da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina. Dependendo das condições experimentais sob as quais foram preparadas algumas amostras das Figuras 5.5a, 5.7a e a 5.7b, apresentaram esse comportamento.

Os dados termodinâmicos calculados a partir dos resultados obtidos para o ponto de fusão, entalpia e entropia de fusão das formas cristalinas (amostras) preparadas para o presente estudo encontram-se nas Tabelas 5.4 a 5.9.

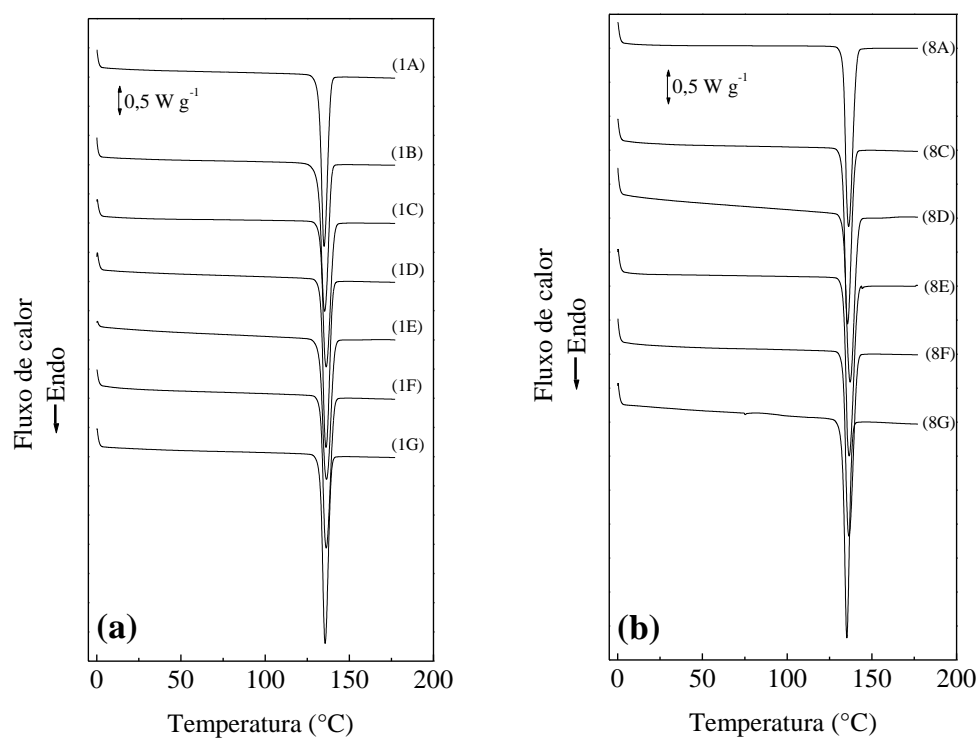


Figura 5.2. Curvas DSC das amostras obtidas em (a) etanol e (b) etanol-H₂O sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Tabela 5.4. Dados termodinâmicos calculados a partir das curvas DSC das amostras obtidas em etanol e etanol-H₂O sob diferentes condições experimentais

Amostra*	T_{onset} (°C)	$\Delta H_{fusão}$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{fusão}$ (J K ⁻¹ mol ⁻¹)	T_{onset} (°C)	$\Delta H_{fusão}$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{fusão}$ (J K ⁻¹ mol ⁻¹)
1A	---	---	---	132,0	31	76
1B	---	---	---	132,0	30	75
1C	---	---	---	133,0	31	75
1D	---	---	---	133,0	31	76
1E	---	---	---	132,0	32	80
1F	---	---	---	133,0	31	75
1G	---	---	---	133,0	31	76
8A	---	---	---	133,0	31	76
8B	---	---	---	---	---	---
8C	---	---	---	133,0	28	68
8D	---	---	---	133,0	31	77
8E	---	---	---	133,0	32	78
8F	---	---	---	133,0	33	82
8G	---	---	---	133,0	28	68

*Na nomenclatura usada para as amostras o algarismo significa o solvente e a letra o processo de cristalização.

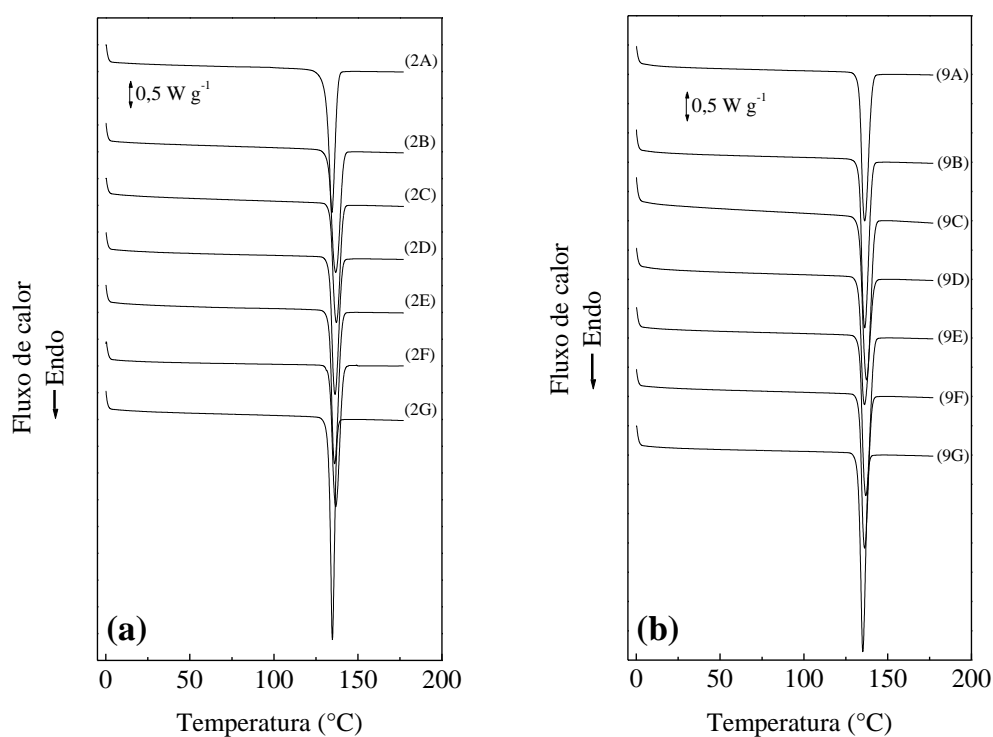


Figura 5.3. Curvas DSC das amostras obtidas em (a) acetonitrila e (b) acetonitrila-H₂O sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Tabela 5.5. Dados termodinâmicos calculados a partir das curvas DSC das amostras obtidas em acetonitrila e acetonitrila-H₂O sob diferentes condições experimentais

Amostra*	T_{onset} (°C)	$\Delta H_{fus\tilde{a}o}$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{fus\tilde{a}o}$ (J K ⁻¹ mol ⁻¹)	T_{onset} (°C)	$\Delta H_{fus\tilde{a}o}$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{fus\tilde{a}o}$ (J K ⁻¹ mol ⁻¹)
2A	---	---	---	131,0	30	74
2B	---	---	---	133,0	31	77
2C	---	---	---	133,0	26	64
2D	---	---	---	133,0	29	71
2E	---	---	---	133,0	32	79
2F	---	---	---	133,0	31	77
2G	---	---	---	133,0	31	75
9A	---	---	---	133,0	30	73
9B	---	---	---	133,0	33	81
9C	---	---	---	133,0	37	92
9D	---	---	---	133,0	29	71
9E	---	---	---	133,0	35	86
9F	---	---	---	133,0	29	71
9G	---	---	---	133,0	29	72

*Na nomenclatura usada para as amostras o algarismo significa o solvente e a letra o processo de cristalização.

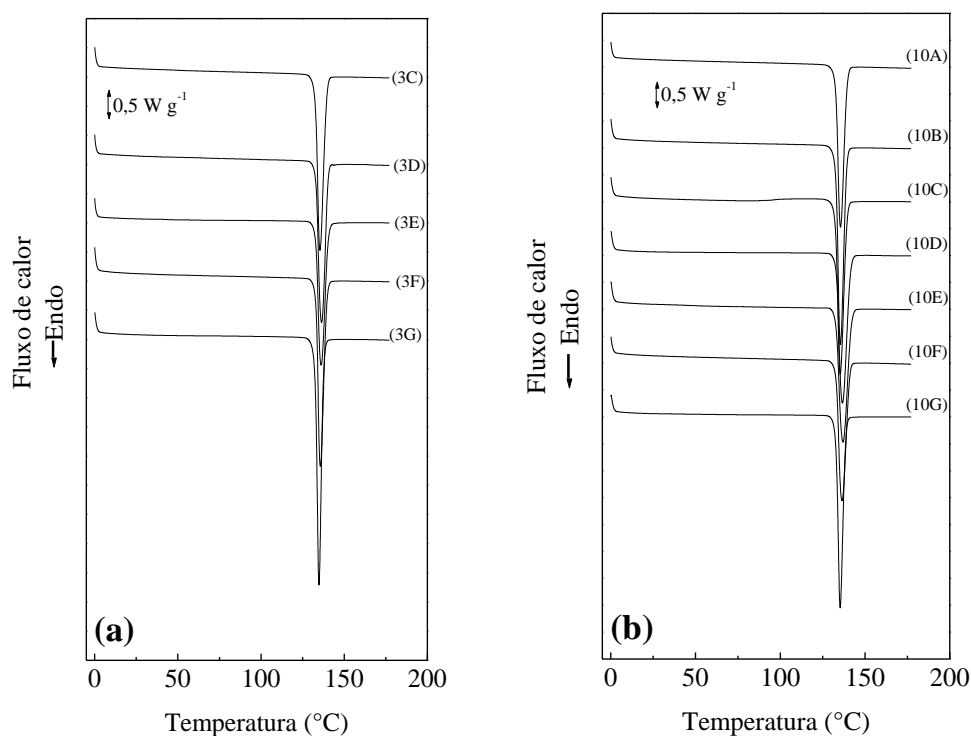


Figura 5.4. Curvas DSC das amostras obtidas em (a) isopropanol e (b) isopropanol-H₂O sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Tabela 5.6. Dados termodinâmicos calculados a partir das curvas DSC das amostras obtidas em isopropanol e isopropanol-H₂O sob diferentes condições experimentais

Amostra*	T_{onset} (°C)	$\Delta H_{fusão}$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{fusão}$ (J K ⁻¹ mol ⁻¹)	T_{onset} (°C)	$\Delta H_{fusão}$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{fusão}$ (J K ⁻¹ mol ⁻¹)
3A	---	---	---	---	---	---
3B	---	---	---	---	---	---
3C	---	---	---	133,0	31	76
3D	---	---	---	133,0	30	74
3E	---	---	---	133,0	28	69
3F	---	---	---	133,0	31	76
3G	---	---	---	133,0	33	80
10A	---	---	---	133,0	32	78
10B	---	---	---	133,0	35	87
10C	---	---	---	133,0	33	81
10D	---	---	---	133,0	34	85
10E	---	---	---	133,0	34	83
10F	---	---	---	133,0	32	79
10G	---	---	---	133,0	30	74

*Na nomenclatura usada para as amostras o algarismo significa o solvente e a letra o processo de cristalização.

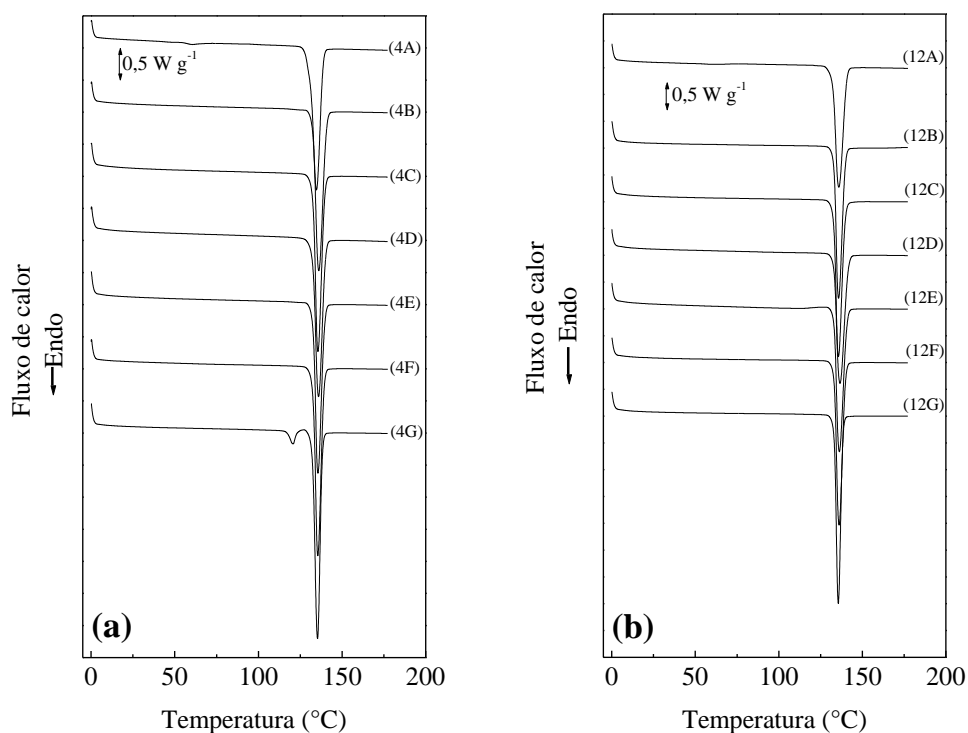


Figura 5.5. Curvas DSC das amostras obtidas em (a) acetona e (b) acetona-H₂O sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Tabela 5.7. Dados termodinâmicos calculados a partir das curvas DSC das amostras obtidas em acetona e acetona-H₂O sob diferentes condições experimentais

Amostra*	T_{onset} (°C)	$\Delta H_{fusão}$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{fusão}$ (J K ⁻¹ mol ⁻¹)	T_{onset} (°C)	$\Delta H_{fusão}$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{fusão}$ (J K ⁻¹ mol ⁻¹)
4A	---	---	---	131,0	28	68
4B	---	---	---	133,0	30	74
4C	---	---	---	133,0	29	71
4D	---	---	---	133,0	29	70
4E	---	---	---	133,0	27	67
4F	---	---	---	133,0	29	70
4G	117,0	2	5	132,0	28	69
12A	---	---	---	132,0	29	71
12B	---	---	---	133,0	29	70
12C	---	---	---	133,0	30	74
12D	---	---	---	133,0	30	75
12E	---	---	---	133,0	28	69
12F	---	---	---	133,0	30	75
12G	---	---	---	133,0	27	66

*Na nomenclatura usada para as amostras o algarismo significa o solvente e a letra o processo de cristalização.

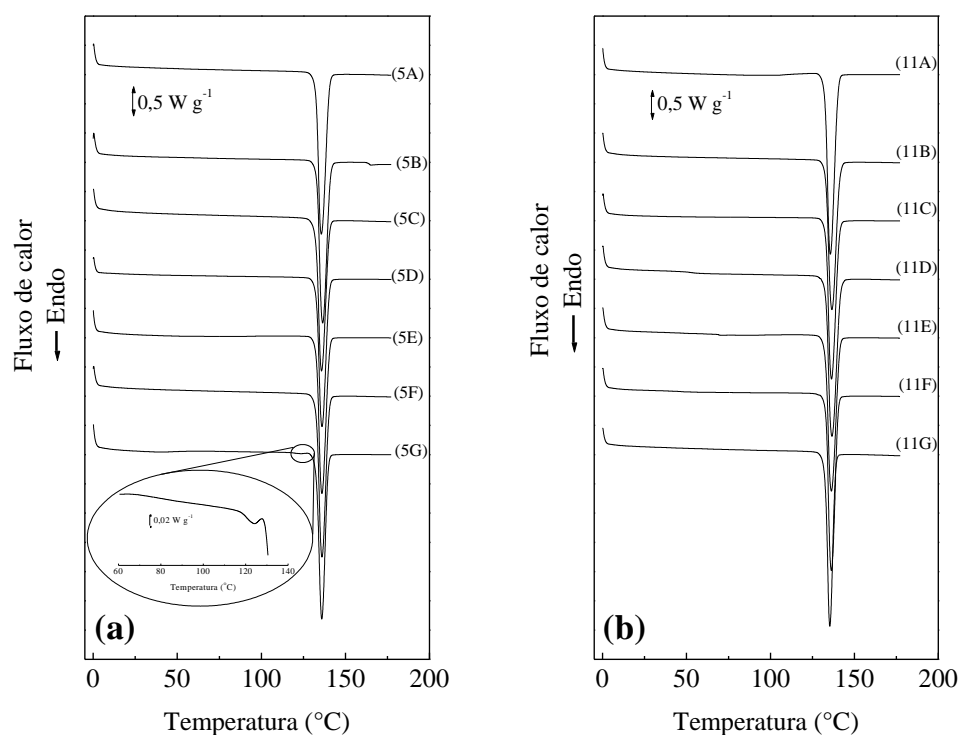


Figura 5.6. Curvas DSC das amostras obtidas em (a) metanol e (b) metanol-H₂O sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Tabela 5.8. Dados termodinâmicos calculados a partir das curvas DSC das amostras obtidas em metanol e metanol-H₂O sob diferentes condições experimentais

Amostra*	T_{onset} (°C)	$\Delta H_{fusão}$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{fusão}$ (J K ⁻¹ mol ⁻¹)	T_{onset} (°C)	$\Delta H_{fusão}$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{fusão}$ (J K ⁻¹ mol ⁻¹)
5A	---	---	---	133,0	33	81
5B	---	---	---	133,0	33	81
5C	---	---	---	133,0	31	76
5D	---	---	---	133,0	29	71
5E	---	---	---	133,0	30	74
5F	---	---	---	133,0	31	76
5G	117,2	0,2	0,5	133,0	29	71
11A	---	---	---	133,0	35	86
11B	---	---	---	133,0	32	78
11C	---	---	---	134,0	32	80
11D	---	---	---	133,0	35	87
11E	---	---	---	133,0	34	82
11F	---	---	---	133,0	33	80
11G	---	---	---	133,0	28	68

*Na nomenclatura usada para as amostras o algarismo significa o solvente e a letra o processo de cristalização.

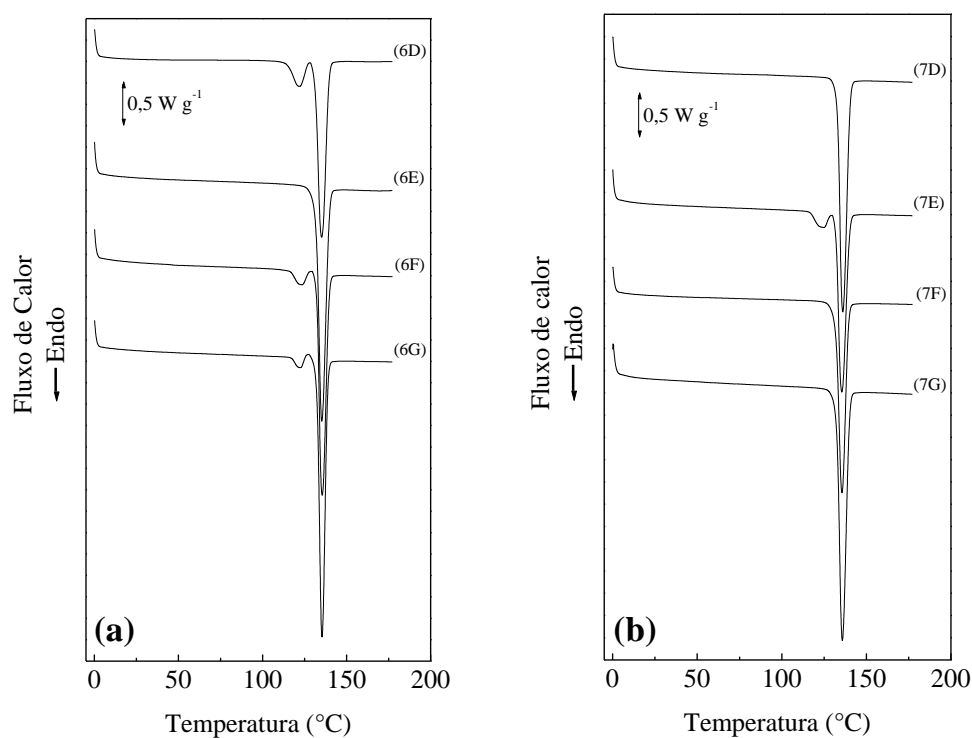


Figura 5.7. Curvas DSC das amostras obtidas em (a) tolueno e (b) clorofórmio sob atmosfera dinâmica de N₂ (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Tabela 5.9. Dados termodinâmicos calculados a partir das curvas DSC das amostras obtidas em tolueno e clorofórmio sob diferentes condições experimentais

Amostra*	T_{onset} (°C)	$\Delta H_{fusão}$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{fusão}$ (J K ⁻¹ mol ⁻¹)	T_{onset} (°C)	$\Delta H_{fusão}$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{fusão}$ (J K ⁻¹ mol ⁻¹)
6A	---	---	---	---	---	---
6B	---	---	---	---	---	---
6C	---	---	---	---	---	---
6D	115,0	5	13	131,3	25	62
6E	---	---	---	132,0	33	82
6F	117,0	2	5	132,0	28	68
6G	117,0	2	5	132,0	31	75
7A	---	---	---	---	---	---
7B	---	---	---	---	---	---
7C	---	---	---	---	---	---
7D	---	---	---	133,0	30	73
7E	117,0	3	8	132,0	23	57
7F	---	---	---	132,0	25	61
7G	---	---	---	133,0	32	80

*Na nomenclatura usada para as amostras o algarismo significa o solvente e a letra o processo de cristalização.

Comparando os valores dos pontos de fusão para as amostras do anti-histamínico loratadina preparadas em etanol e etanol-H₂O pode-se observar que não há variação significativa nos valores encontrados. Este mesmo comportamento foi observado para as amostras preparadas em acetonitrila; acetonitrila-H₂O; isopropanol; isopropanol-H₂O; acetona; acetona-H₂O; metanol; metanol-H₂O; clorofórmio e tolueno. Estas amostras apresentaram um comportamento termoanalítico semelhante ao da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina.

Com exceção da **Amostra 4G** (preparada em acetona a -5 °C); **Amostra 5G** (preparada em metanol a -5 °C); **Amostra 6D** (preparada em tolueno a 20 °C); **Amostra 6F** (preparada em tolueno a 5 °C); **Amostra 6G** (preparada em tolueno -5°C) e a **Amostra 7E** (preparada em clorofórmio a 20°C) apresentaram valores dos pontos de fusão menores que as demais formas cristalinas e um comportamento termoanalítico semelhante ao da forma polimórfica II do anti-histamínico loratadina.

Este mesmo comportamento pode ser observado para os valores de entalpia e entropia de fusão. Com base em qualquer das três grandezas pode-se distinguir pelo menos duas formas cristalinas diferentes para o anti-histamínico loratadina. Uma com temperatura, entalpia e entropia de fusão mais elevadas e outras, caracterizadas por valores mais baixos destas grandezas.

5.3.3. Curvas de DSC de aquecimento-resfriamento

Para estudar o comportamento da forma polimórfica II com relação à classificação do sistema enantiotrópico ou monotrópico realizou-se ciclos de aquecimento-resfriamento no intervalo de temperatura de 0 - 125 °C em uma razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ de modo a incluir apenas a primeira transição endotérmica relacionada à fusão da forma polimórfica II. Na Figura 8.8 são apresentadas as curvas DSC típicas obtidas neste estudo. Verifica-se no primeiro aquecimento um pico agudo endotérmico entre 108 - 125 °C atribuído à fusão da forma polimórfica II com temperatura *onset* da ordem de 117 °C e temperatura de pico da ordem de 121 com $\Delta H_{\text{fusão}}$ da ordem de 49 J g⁻¹ ou 19 kJ mol⁻¹. No primeiro resfriamento pode-se observar apenas uma pequena variação no fluxo de calor sem evidências visíveis de qualquer sinal de vitrificação-desvitrificação. Porém, no início do resfriamento há um sinal exotérmico, que representa a cristalização da forma polimórfica I.

O segundo ciclo de aquecimento-resfriamento foi realizado no intervalo de temperatura de 0 - 185 °C também utilizando uma rampa de aquecimento-resfriamento de 10 °C min⁻¹. Pode-se observar que no segundo ciclo de aquecimento o pico endotérmico relacionado à fusão da forma polimórfica II desaparece por completo, em seguida nota-se um pico agudo endotérmico no intervalo de temperatura de 125 - 140 °C atribuído à fusão da forma polimórfica I com temperatura *onset* da ordem de 133 °C e temperatura de pico da ordem de 135 com $\Delta H_{\text{fusão}}$ da ordem de 84 J g⁻¹ ou 33 kJ mol⁻¹. No segundo resfriamento realizado logo a seguir ao aquecimento, observa-se uma variação no fluxo de calor correspondente à variação de capacidade calorífica a uma temperatura de cerca de 30 °C característico da formação de uma fase vítrea. Uma vez atingida à temperatura de 0 °C a amostra foi aquecida com a mesma razão de aquecimento, verificando-se uma variação da capacidade calorífica à qual se encontra sobreposto um pico endotérmico. Estas transições

repetem-se em ciclos sucessivos de aquecimento e de resfriamento. Não se verifica a existência de qualquer transição na zona de temperatura de fusão o que significa que não está presente qualquer fase cristalina.

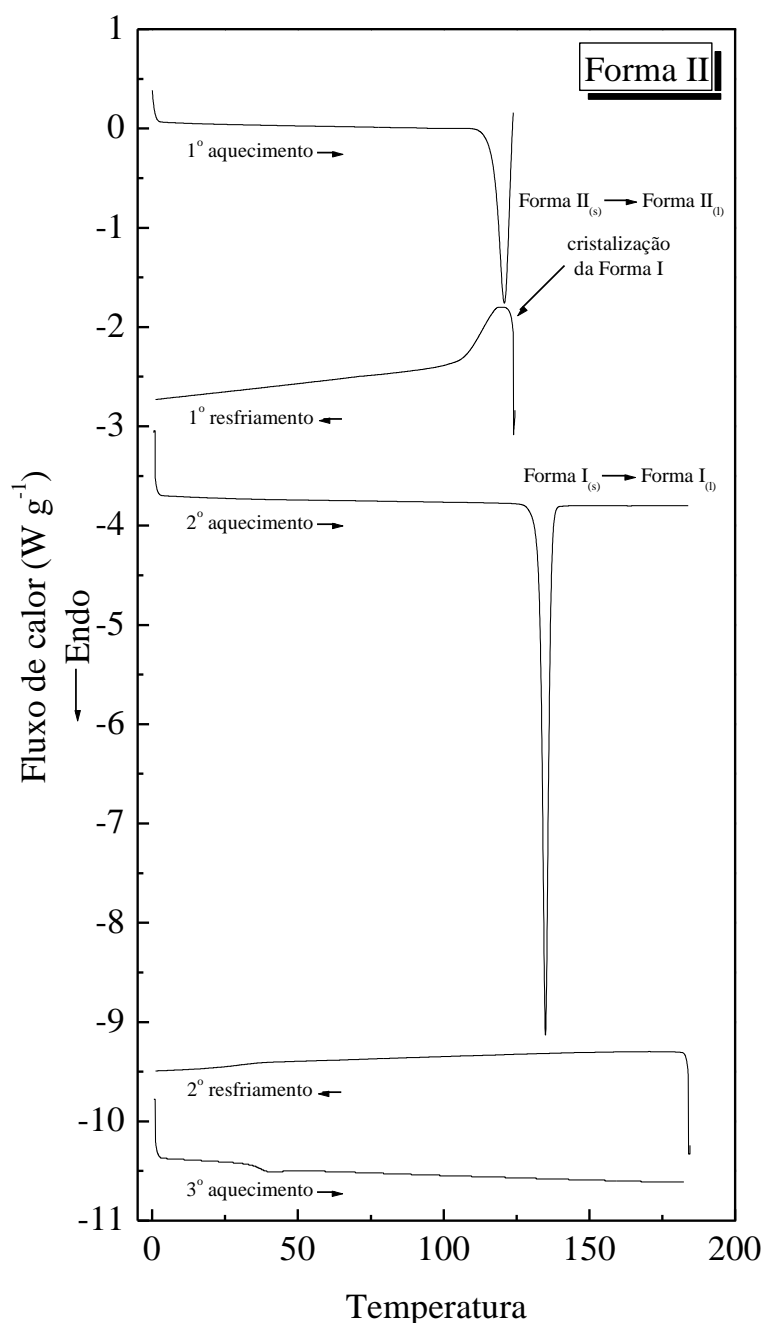


Figura 5.8. Curvas DSC da forma polimórfica II do anti-histamínico loratadina submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Um procedimento semelhante foi adotado para o estudo das formas cristalinas obtidas em diferentes condições experimentais e que apresentaram um comportamento termoanalítico semelhante à forma polimórfica II do anti-histamínico loratadina. Para isso foram realizados ciclos de aquecimento-resfriamento das seguintes formas cristalinas: **Amostra 4G** (preparada em acetona a -5 °C), **Amostra 5G** (preparada em metanol a -5 °C), **Amostra 6D** (preparada em tolueno a 20 °C), **Amostra 6F** (preparada em tolueno a 5°C), **Amostra 6G** (preparada em tolueno a -5 °C) e **Amostra 7E** (preparada em clorofórmio a 20 °C).

Nas Figuras 5.9 a 5.14 são apresentadas as curvas DSC obtidas nos estudos de aquecimento-resfriamento das amostras citadas acima. Na Tabela 5.10 são apresentados os dados de temperatura (T_{pico} e T_{onset}), entalpia de fusão ($\Delta H_{\text{fusão}}$) assim como os dados de transição vítrea (T_g) e variação da capacidade calorífica (ΔC_p) das formas cristalinas.

Pode-se observar que todas as amostras apresentaram um comportamento semelhante àquele obtido nos estudos com a forma polimórfica II. Em todas as curvas DSC foi observado um evento endotérmico entre 100 - 125 °C atribuído a fusão da forma polimórfica II do anti-histamínico loratadina. A diferença do perfil termoanalítico apresentado pelas amostras com relação ao perfil termoanalítico apresentado pela forma polimórfica II esta no fato que ocorreu uma diminuição do pico endotérmico relacionado à fusão da forma polimórfica II.

Este comportamento apresentado pelas amostras parece evidenciar que não foram obtidas formas cristalinas puras e sim uma mistura das duas formas polimórficas I e II. Tanto a Amostra 4G, e o mesmo sucedem com as demais amostras o que podemos observar é um pequeno pico endotérmico atribuído a fusão da forma polimórfica II presente na forma cristalina. Este comportamento sugere que trata-se de uma mistura de formas cristalinas. Possivelmente, coexistindo com uma estrutura estável está presente uma, ou mais outras formas, que deixam de ser estáveis a temperaturas superiores a 100 °C.

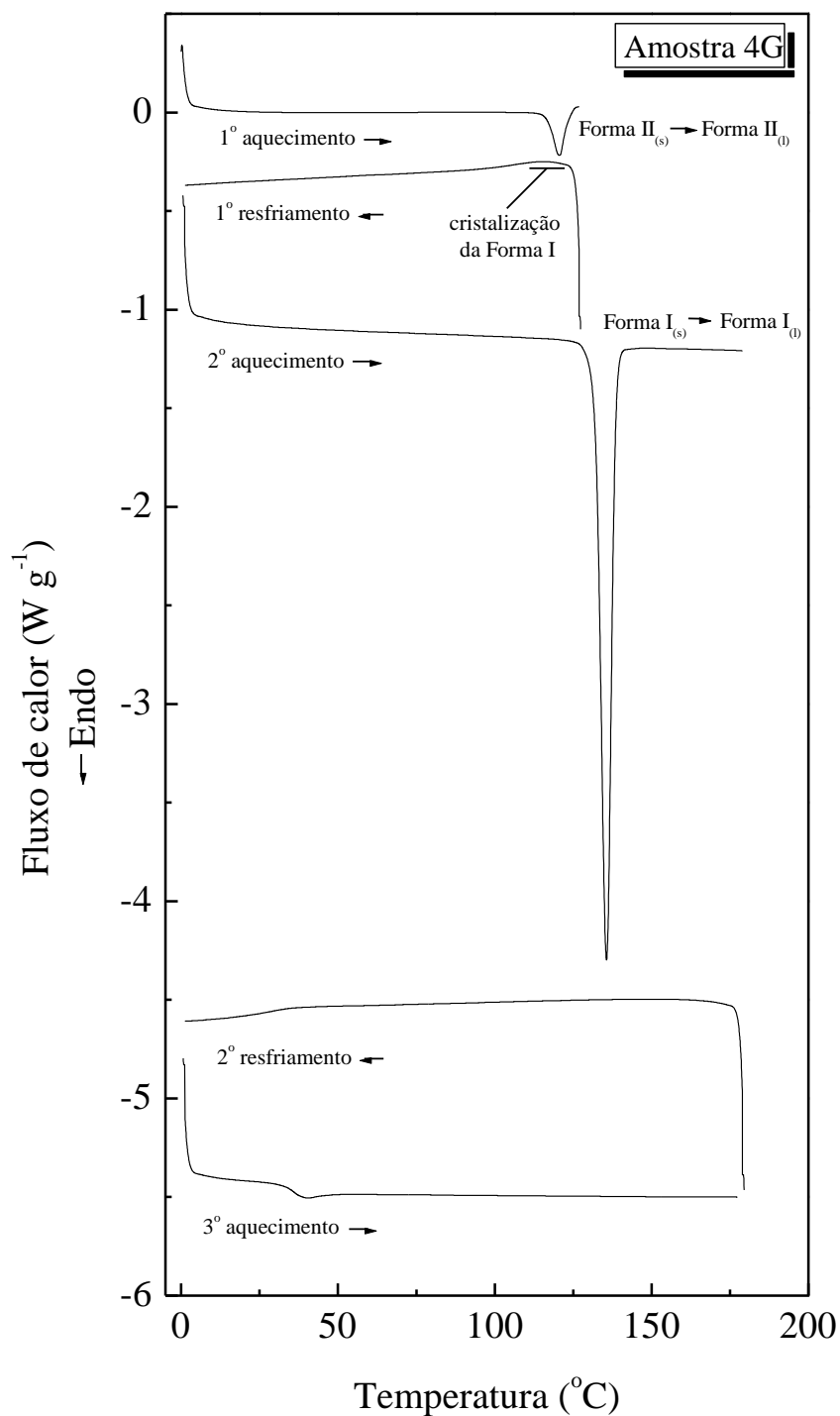


Figura 5.9. Curvas DSC da Amostra 4G do anti-histamínico loratadina submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

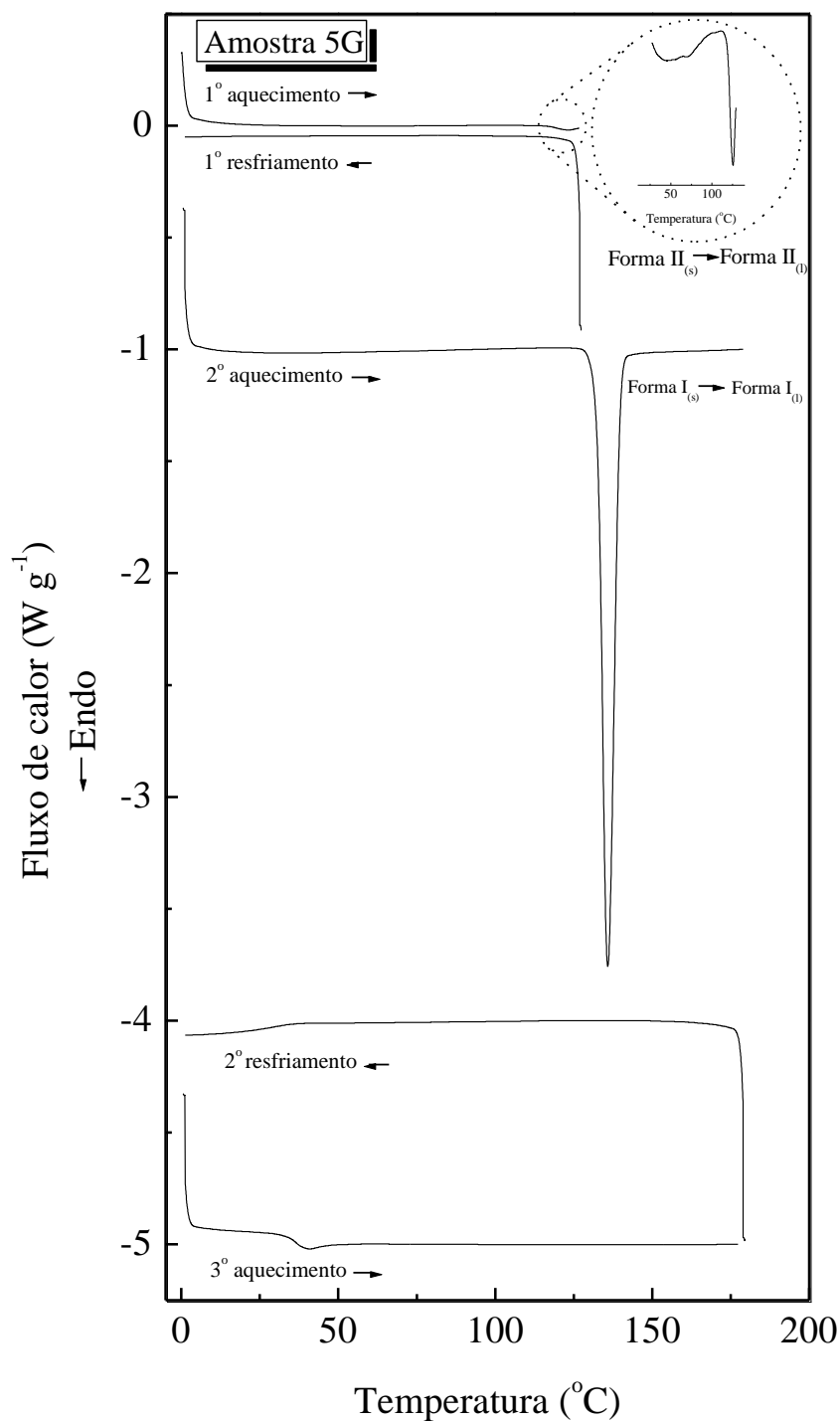


Figura 5.10. Curvas DSC da Amostra 5G do anti-histamínico loratadina submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

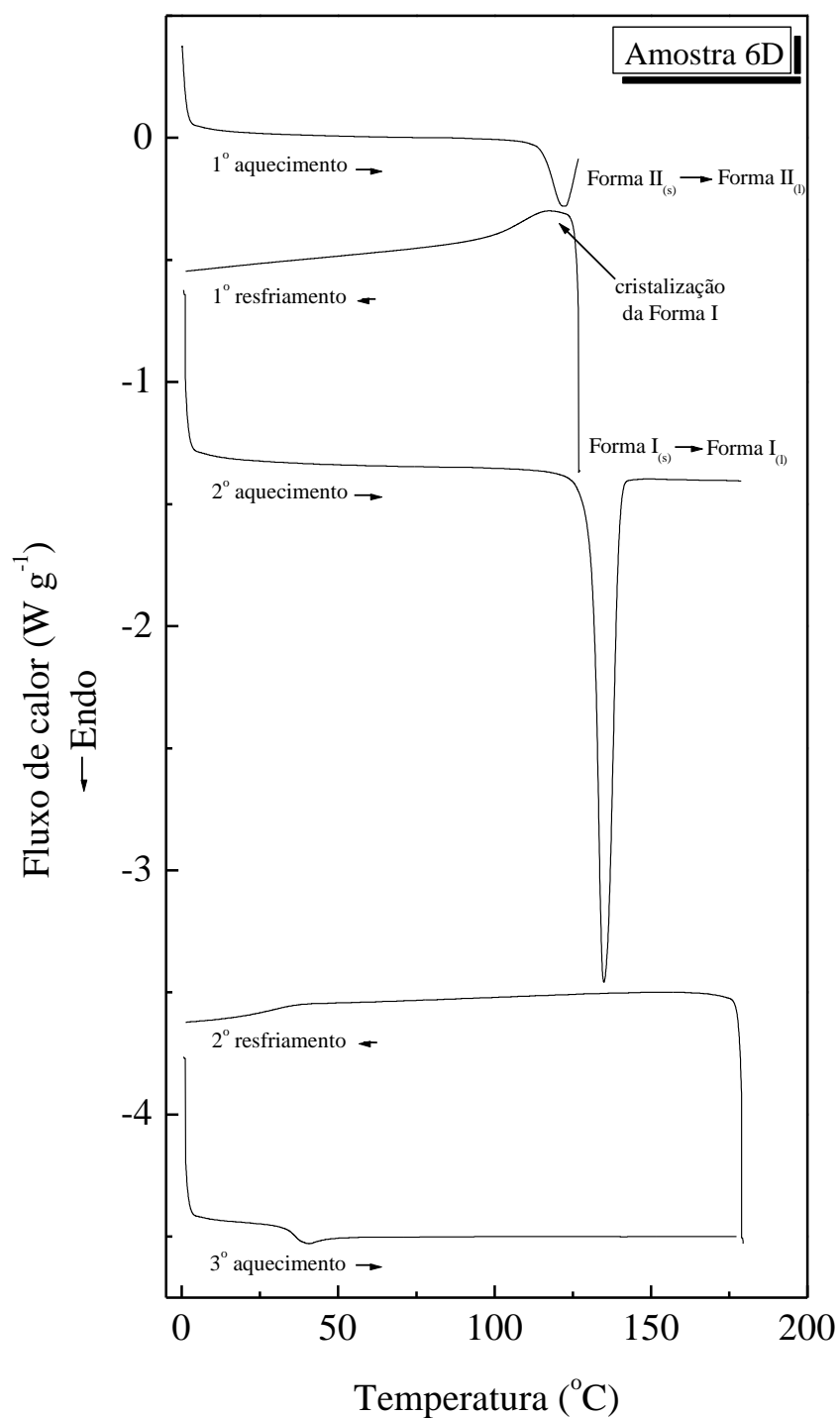


Figura 5.11. Curvas DSC da Amostra 6D do anti-histamínico loratadina submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

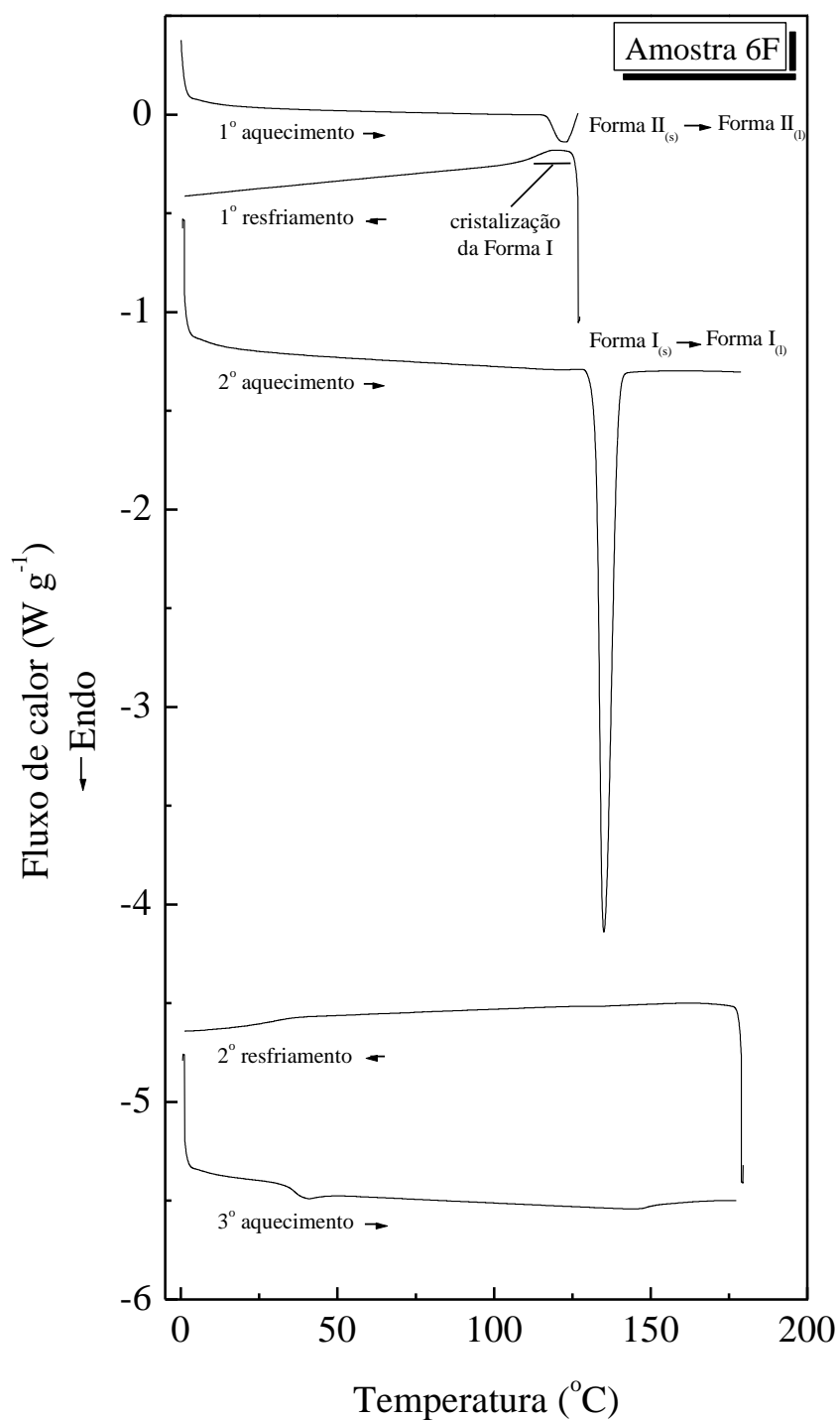


Figura 5.12. Curvas DSC da Amostra 6F do anti-histamínico loratadina submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

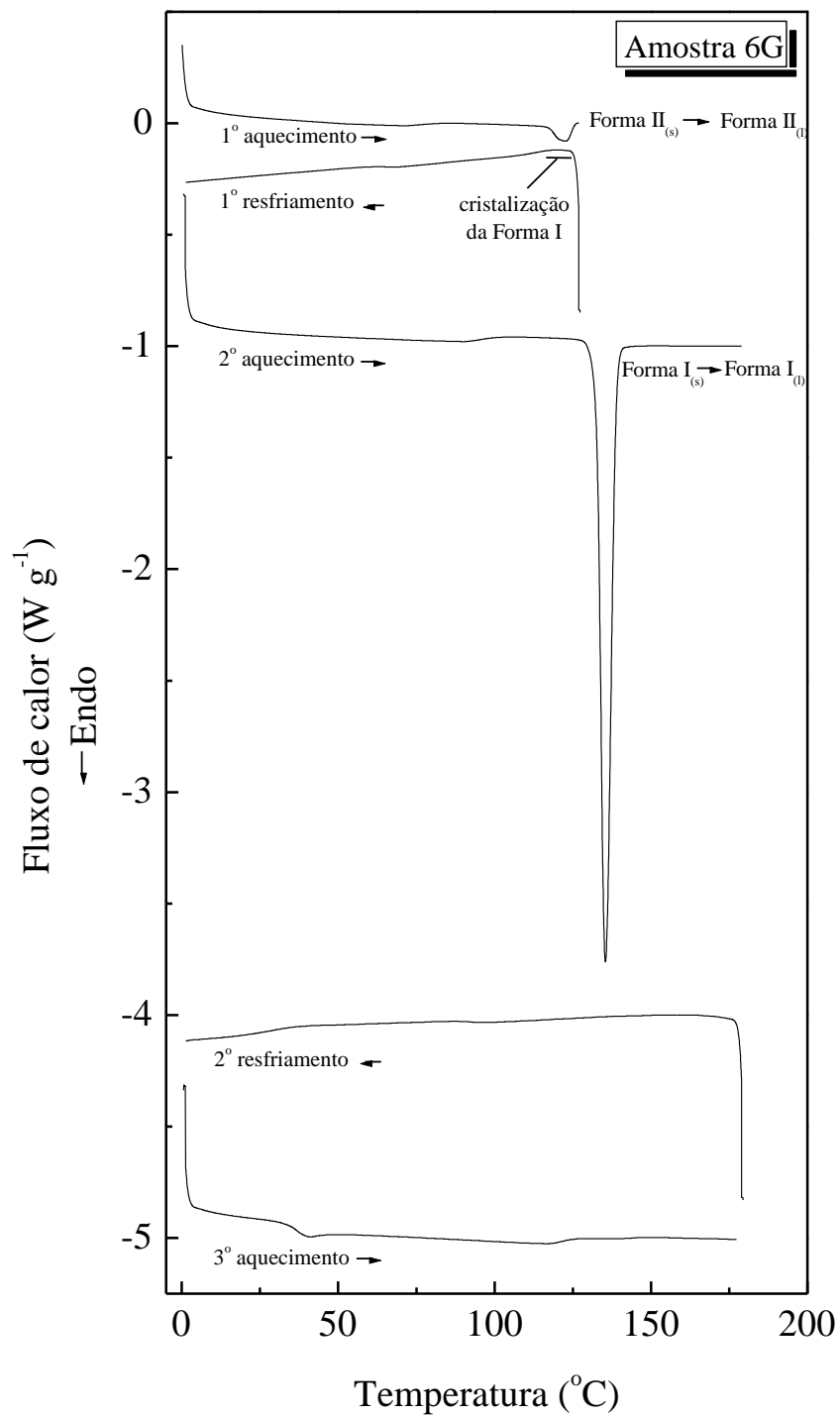


Figura 5.13. Curvas DSC da Amostra 6G do anti-histamínico loratadina submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^{\circ}C \text{ min}^{-1}$.

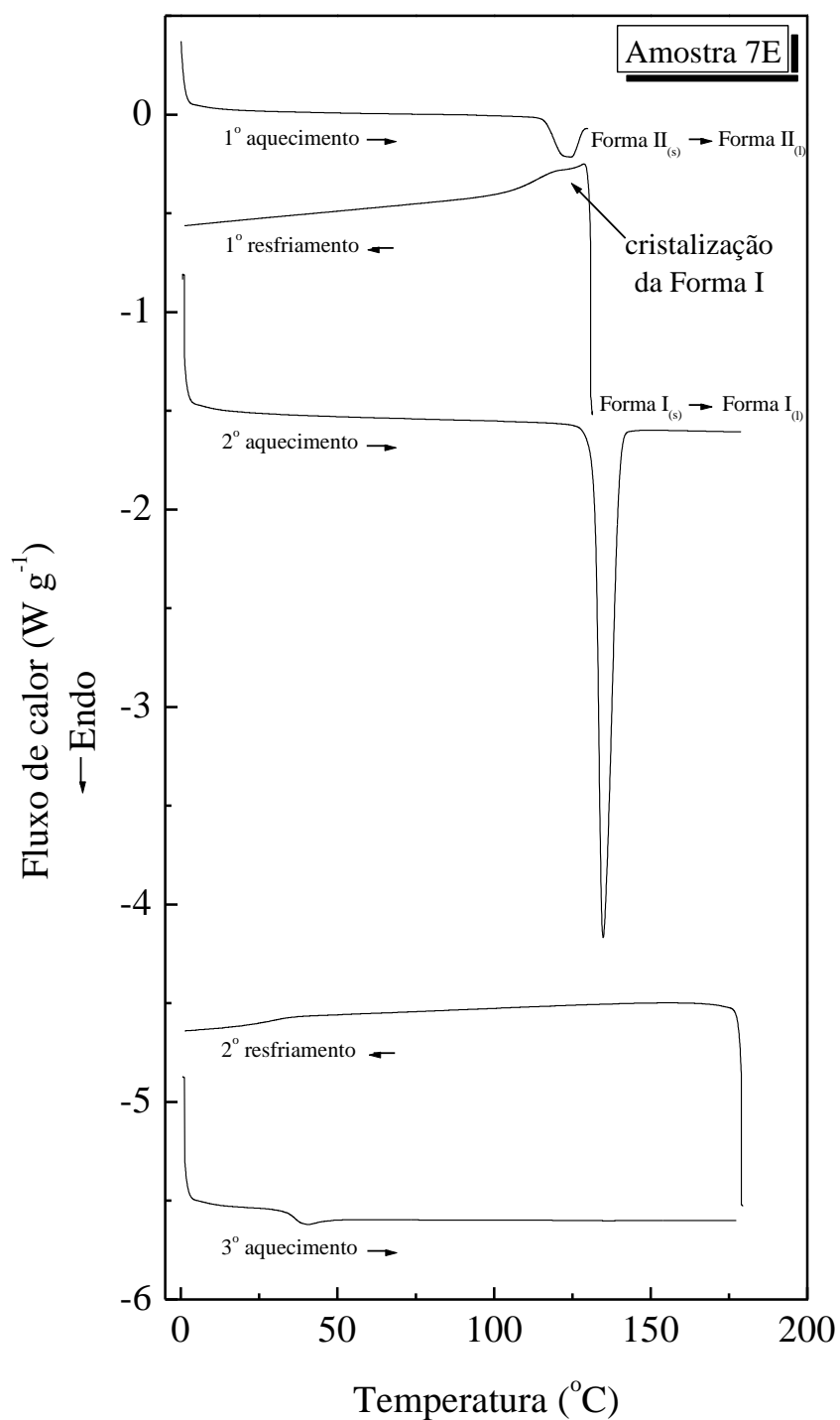


Figura 5.14. Curvas DSC da Amostra 7E do anti-histamínico loratadina submetida a ciclos de aquecimento-resfriamento, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (vazão: 50 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

Tabela 5.10. Dados de temperatura, $\Delta H_{\text{fusão}}$, T_g e ΔC_p calculados a partir dos resultados obtidos nos estudos de aquecimento-resfriamento da forma polimórfica II e das Amostras do anti-histamínico loratadina

Amostra	Transição sólido-líquido Forma II _(s) → Forma II _(l) .			Transição sólido-líquido Forma I _(s) → Forma I _(l) .			Transição Vítreas	
	T_{onset} (°C)	T_{pico} (°C)	$\Delta H_{\text{fusão}}$ (kJ mol ⁻¹)	T_{onset} (°C)	T_{pico} (°C)	$\Delta H_{\text{fusão}}$ (kJ mol ⁻¹)	T_g (°C)	ΔC_p (J g ⁻¹ °C ⁻¹)
Forma II	116,9	120,9	19	133,0	134,9	32	37	0,5
4G	116,6	120,6	3	132,1	135,6	29	36	0,4
5G	116,7	121,0	0,1	132,6	135,9	29	37	0,4
6D	115,0	121,4	4	131,3	134,9	29	36	0,4
6F	116,8	123,0	2	132,6	135,1	29	36	0,4
6G	117,0	122,8	1	132,7	135,4	25	37	0,4
7E	116,1	122,1	3	132,2	134,8	30	37	0,4

Comparando o perfil da curva DSC da forma polimórfica II com os perfis das curvas DSC das diferentes amostras juntamente com as grandezas relacionadas na Tabela 5.10 pode-se observar que, em todos os casos, as formas cristalinas apresentaram um evento endotérmico relacionado à fusão da forma polimórfica II.

Um menor valor na entalpia de fusão foi observado para todas as formas cristalinas quando comparadas com o valor obtido para a forma polimórfica II pura. Esta diferença sugere que as formas cristalinas obtidas nas diferentes condições experimentais não são puras e sim uma mistura das duas formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina.

Com o intuito de comprovar a formação de diferentes formas polimórficas e não hidratos ou solvatos (pseudo-polimorfos) foram realizados estudos termogravimétricos das formas cristalinas que apresentaram um comportamento termoanalítico semelhante à forma polimórfica II.

Na Figura 5.15 são apresentadas as curvas TG e DTG das formas cristalinas preparadas sob condições experimentais diferente.

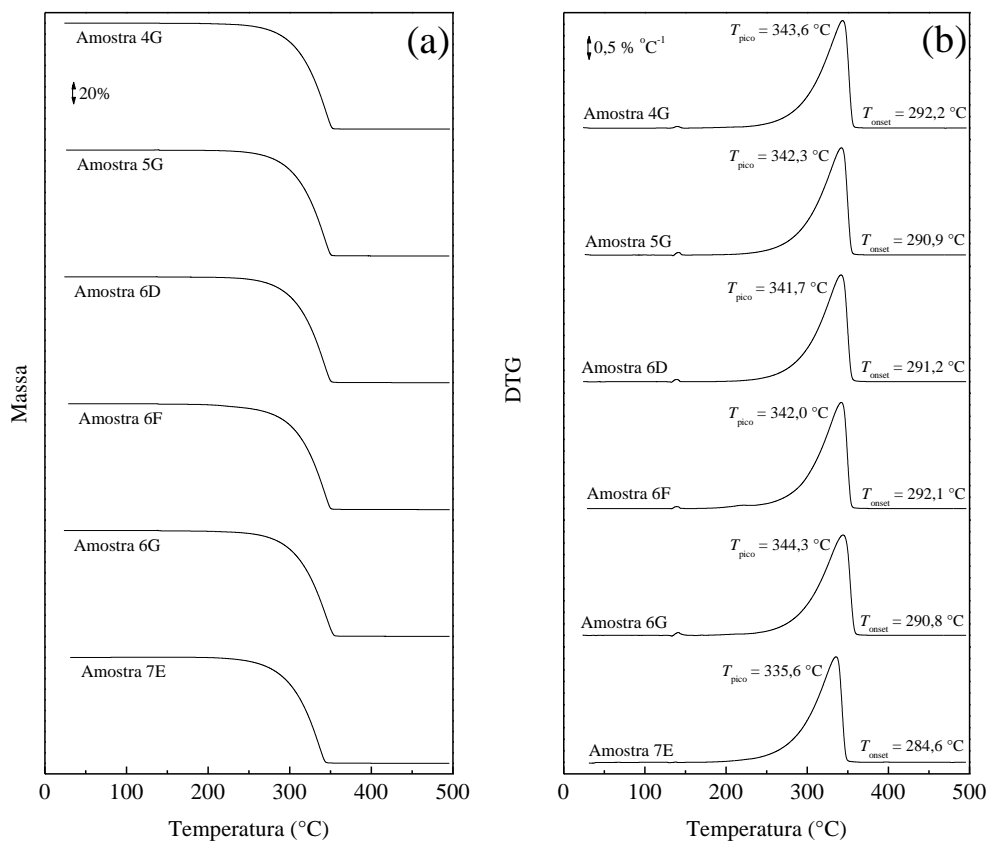


Figura 5.15. Curvas (a) TG e (b) DTG das formas cristalinas preparadas do anti-histamínico loratadina obtidas em atmosfera de nitrogênio (vazão: 50 mL min⁻¹), razão de 10 °C min⁻¹, massa de amostra de 5 mg em suporte de amostra de alumina.

Pode-se observar, que em nenhum caso, ocorreu perda de massa entre 25 - 200 °C caracterizando assim a não formação de solvatos ou hidratados (pseudo-polimorfos). Todas as formas cristalinas se decompõem termicamente em uma única etapa com 100 % de perda de massa.

5.4. CONCLUSÃO

Podemos concluir que os objetivos propostos para este capítulo foram alcançados. Foi possível caracterizar as diferentes formas cristalinas do anti-histamínico loratadina utilizando a calorimetria exploratória diferencial.

A maior parte das formas cristalinas do anti-histamínico loratadina preparadas em etanol; etanol-H₂O; acetonitrila; acetonitrila-H₂O; isopropanol; isopropanol-H₂O; acetona; acetona-H₂O; metanol; metanol-H₂O; clorofórmio e tolueno apresentaram um comportamento termoanalítico semelhante à forma polimórfica I.

A **Amostra 4G** (preparada em acetona a -5 °C); **Amostra 5G** (preparada em metanol a -5 °C); **Amostra 6D** (preparada em tolueno a 20 °C); **Amostra 6F** (preparada em tolueno a 5 °C); **Amostra 6G** (preparada em tolueno -5°C) e a **Amostra 7E** (preparada em clorofórmio a 20°C) apresentaram um comportamento termoanalítico semelhante a forma polimórfica II.

Nos estudos de aquecimento-resfriamento foi possível caracterizar que as formas polimórficas do anti-histamínico loratadina apresentam um sistema monotrópico. Em nenhum caso foram obtidos polimorfos do tipo enantiotrópicos apenas polimorfos do tipo monotrópicos onde algumas formas cristalinas apresentaram uma transição irreversível da forma polimórfica: Forma II_(s) → Forma II_(l) ⇔ cristalização ⇔ Forma I_(s) → Forma I_(l).

5.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRITTAIN, H.G.; BOGDANOWICH, S.J.; BUGAY, D.E.; DEVINCENTIS, J.; LEWEN, G.; NEWMAN, A.W. Physical characterization of pharmaceutical solids. **Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 8, p. 963-973, 1991.
2. BRITTAIN, H.G. **Physical characterization of pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1995.
3. THRELFALL, T.L. Analysis of organic polymorphs - a review. **Analyst**, v. 120, n. 10, p. 2435-2460, 1995.
4. BRITTAIN, H.G. Spectral methods for the characterization of polymorphs and solvates. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 86, n. 4, p. 405-412, 1997.
5. YU, L.; REUTZEL, S.M.; STEPHENSON, G.A. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 1, n. 3, p. 118-127, 1998.
6. BRITTAIN, H. G. **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. p. 227-278.
7. VIPPAGUNTA, S.R.; BRITTAIN, H.G.; GRANT, D.J.W. Crystalline solids. p. 3-26. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 3-26, 2001.
8. LIAN, Y.U. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 27-42, 2001.
9. BUGAY, D.E. Characterization of the solid-state: spectroscopic techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 43-65, 2001.
10. STEPHENSON, G.A.; FORBES, R.A.; REUTZEL-EDENS, S.M. Characterization of the solid state: quantitative issues. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 67-90, 2001.
11. SHAH, B.; KAKUMANU, V.K.; BANSAL, A.K. Analytical techniques for quantification of amorphous-crystalline phases in pharmaceutical solids. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 95, n. 8, p. 1641-1665, 2006.

12. BYRN, S.; PFEIFFER, R.; GANEY, M.; HOIBERG, C.; POOCHIKIAN, G. Pharmaceutical solids - a strategic approach to regulatory considerations. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 7, p. 945-954, 1995.
13. GRANT, D.J.W. Theory and origin of polymorphism. In: BRITTAİN, H.G. (Ed.). **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. p. 1-33,
14. CLAS, S.D.; DALTON, C.R.; HANCOCK, B.C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 2, n. 8, p. 311-320, 1999.
15. THOMPSON, K.C. Pharmaceutical applications of calorimetric measurements in the new millennium. **Thermochimica Acta**, v. 355, n. 1-2, p. 83-87, 2000.
16. CRAIG, D.Q.M.; KETT, V.L.; ANDREWS, C.S.; ROYALL, P.G. Pharmaceutical applications of micro-thermal analysis. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, n. 5, p. 1201-1213, 2002.
17. VITEZ, I.M. Utilization of DSC for pharmaceutical crystal form quantitation. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 78, n. 1, p. 33-45, 2004.
18. URAKAMI, K. Characterization of pharmaceutical polymorphs by isothermal calorimetry. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 6, n. 3, p. 193-203, 2005.
19. CRAIG, D.Q.M. Characterization of polymorphic systems using thermal analysis. In: HILFIKER, R. (Ed.). **Polymorphism: in the pharmaceutical industry**. Weinheim: Wiley-VCH, 2006. p. 43-79.
20. JAIN, A.; YALKOWSKY, S.H. Estimation of melting points of organic compounds-II. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 95, n. 12, p. 2562-2618, 2006.
21. NORDSTROM, F.L.; RASMUSON, A.C. Prediction of solubility curves and melting properties of organic and pharmaceutical compounds. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 2-3, p. 330-344, 2009.
22. BURGER A, RAMBERGER R. Polymorphism of pharmaceuticals and other molecular-crystals. 1. Theory of thermodynamic rules. **Mikrochimica Acta**, v. 2, n. 3-4, p. 259-271, 1979.

23. BURGER A, RAMBERGER R. Polymorphism of pharmaceuticals and other molecular-crystals. 2. applicability of thermodynamic rules. **Mikrochimica Acta**, v. 2, n. 3-4, p. 273-316, 1979.

24. GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. **Thermochemica Acta**, v. 248, p.1-59, 1995.

CAPÍTULO 6

ESTUDOS DAS FORMAS CRISTALINAS DO ANTI-HISTAMÍNICO LORATADINA POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos na caracterização de uma substância química de referência (SQR), das formas polimórficas I e II e das amostras formas cristalinas (amostras) do anti-histamínico loratadina obtidas nos diferentes experimentos de cristalização, utilizando a difração de raios X.

São apresentados os dados de difração de raios X obtidos na caracterização da forma polimórfica I pelo método de monocristal e das formas polimórficas I e II e as amostras pelo método de pó.

6.1. INTRODUÇÃO

Entende-se por raios X, a região do espectro eletromagnético, compreendido entre aproximadamente 1nm e 1000 nm. A compreensão da interação desta radiação com a matéria trouxe grandes avanços no desenvolvimento das Ciências e Tecnologia. Fótons desta região são utilizados para analisar estruturas desde a escala atômica até dimensões de galáxias.

A difração de raios X (DRX) é um dos métodos de excelência para estudos estruturais de materiais, já que fornece uma grande quantidade de informação sobre a estrutura dos materiais, com a vantagem de não ser destrutivo.¹

Um material desconhecido pode ser identificado usando as posições e as intensidades das reflexões de Bragg. O tamanho médio do cristalito e as tensões nos cristais podem ser estimados a partir da forma das reflexões. Os experimentos de DRX também podem fornecer informações sobre a cristalinidade e a estrutura dos materiais.²⁻⁵ O conteúdo polimórfico de materiais também pode ser determinado usando DRX.⁶⁻⁹

A cristalografia de raios X, seja ela realizada utilizando monocristais ou sólidos pulverizados, está relacionada principalmente com a análise estrutural e, portanto, é perfeitamente adequada para a caracterização de polimorfos e solvatos.

Um exame externo de cristais revela que muitas vezes contêm facetas e que cristais bem formados são completamente delimitados por superfícies planas as quais não são encontradas na natureza. Deduz-se que as características morfológicas de um cristal são inerentes à sua estrutura interior.

De fato, a forma microscópica de um cristal depende criticamente de arranjos estruturais ao nível atômico ou molecular, o fator fundamental que controla a formação do cristal é a maneira pela qual os átomos e moléculas podem se arranjar.¹⁰

6.1.1. Difração de raios X de monocristal

Cada cristal consiste de unidades estruturais fundamentais extremamente pequenas que se repetem indefinidamente em todas as direções.

Cada cristal é caracterizado pelo seu sistema único de relações existentes entre os eixos do cristal e os ângulos entre estes, uma abordagem mais detalhada foi realizada no Capítulo 4.

Todas as técnicas de difração de raios X são baseadas na lei de Bragg, que descreve a difração de um feixe de raio X monocromático que incide em um plano de átomos.¹¹ Os raios incidentes em paralelo atingem os planos de cristal em um ângulo θ e são difratados então no mesmo ângulo.

Os ângulos de dispersão ou de espalhamento são conseqüentemente correlacionados com as distâncias entre os planos das moléculas na estrutura por meio da lei de Bragg (Equação 6.1):

$$n\lambda = 2d \cdot \sin\theta \quad (6.1)$$

em que

n = número inteiro

λ = comprimento de onda dos raios X incidente

d = distância entre os planos no cristal

θ = ângulo de difração

Convém notar que a Equação de Bragg fornece somente os ângulos de dispersão ou de espalhamento no que diz respeito ao feixe de raios X incidente e não tem nada dizer sobre as intensidades relativas da radiação difratada.

Uma explicação mais detalhadas dos procedimentos usados para obter as estruturas de monocristais estão disponíveis na literatura.¹²⁻¹⁵

6.2.2. Difração de raios X de pó

Embora a resolução de uma estrutura cristalina forneça uma maior compreensão de sólidos polimórficos, a necessidade de obtenção de monocristais adequados e o grau de complexidade associados com a análise dos dados impede que esta técnica seja usada em uma rotina.

Na realidade, a maioria das substâncias farmacêuticas é obtida como pós microcristalinos, a partir dos quais, muitas vezes, é extremamente difícil obter monocristais para análise cristalográfica. Por esta razão e, pela sua simplicidade inerente do desempenho, a técnica da difração de raios X de pó (DRXP) é a ferramenta predominante para o estudo de materiais policristalinos e é perfeitamente adequado para a caracterização de rotina de polimorfos e solvatos.¹⁶

Uma amostra de um sólido pulverizado preparada corretamente apresentará uma seleção inteiramente aleatória de todas as possíveis faces cristalinas na interface do pó, e a difração fora desta superfície fornece a informação sobre todos os possíveis espaçamentos atômicos na estrutura de cristal.

Uma vez que cada composto produz seu próprio padrão de difração o qual é característico devido à sua estrutura, a difração de raios X do pó é claramente a ferramenta mais poderosa e a mais fundamental para uma especificação da identidade polimórfica de um analito.

Segundo BRITTAIN, o capítulo geral da Farmacopéia Americana (USP 23 - NF 18) sobre difração de raios X indica que a identidade está estabelecida se os ângulos de dispersão das dez reflexões mais intensas obtidas para um analito concordam dentro de $\pm 0,20$ graus com aquele do material de referência e se as intensidades relativas destas reflexões não variem por mais de 20 por cento.¹⁷

6.3. PARTE EXPERIMENTAL

6.3.1. Equipamento difração de raios X de monocristal

Difratômetro de raios X da marca Enraf-Nonius, modelo CAD-4. Os dados de intensidade de difração de raios X foram coletados a 293 K, utilizando radiação Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

6.3.2. Equipamento difração de raios X de pó

Difratômetro de raios X da marca Rigaku Rotaflex, modelo RU200B. As condições para realização das análises foram: tubo de cobre (Cu K α $\lambda = 1,542 \text{ \AA}$); voltagem de 50kV; corrente de 100mA; varredura com passo de $0,02^\circ 2\theta$; velocidade de varredura de 2° min^{-1} ; intervalo de varredura de 5 a $50^\circ (2\theta)$.

6.3.3. Material

6.3.3.1. Amostras do anti-histamínico loratadina

As amostras do anti-histamínico loratadina submetidas às análises por difração de raios X foram: SQR; formas polimórficas I e II; Amostra 4G (preparada em acetona a -5°C); Amostra 5G (preparada em metanol a -5°C); Amostra 6D (preparada em tolueno a 20°C); Amostra 6F (preparada em tolueno a 5°C); Amostra 6G (preparada em tolueno a -5°C); Amostra 7E (preparada em clorofórmio a 20°C).

6.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.4.1. Difração de raios X de monocristal da forma polimórfica I

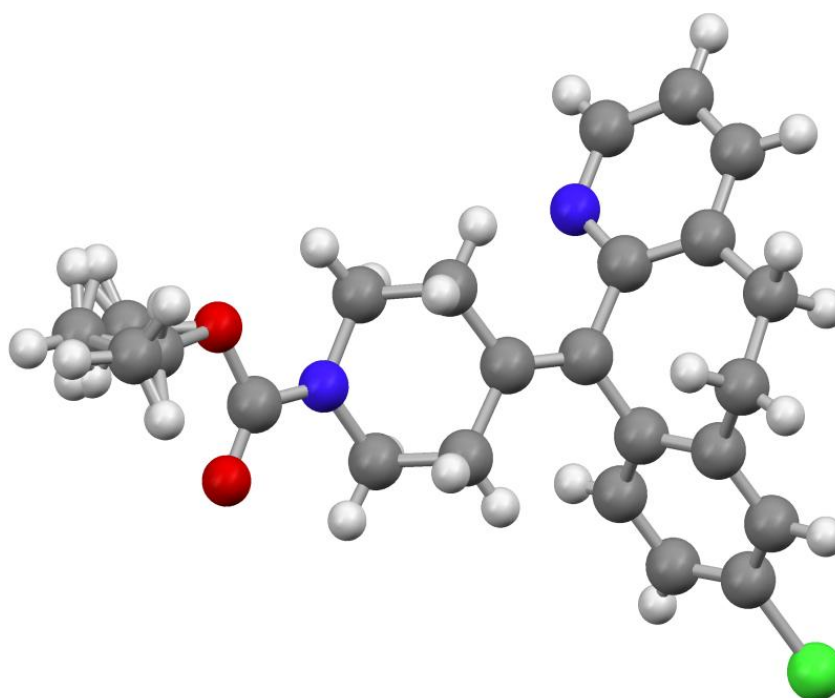
KAMINSKI et al. 1999,¹⁸ publicaram os dados cristalográficos determinado por difração de raios X de um monocristal do anti-histamínico loratadina. Na Figura 6.1a é apresentada uma representação tridimensional da molécula do anti-histamínico loratadina calculado a partir dos dados de difração de raios X do monocristal coletado por KAMINSKI. Na Tabela 6.1 é apresentado um resumo dos principais dados cristalográficos do anti-histamínico loratadina segundo KAMINSKI et al. 1999.¹⁸

A determinação da estrutura da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina foi realizada a partir de um monocristal escolhido com o auxílio de um microscópio óptico com luz polarizada.

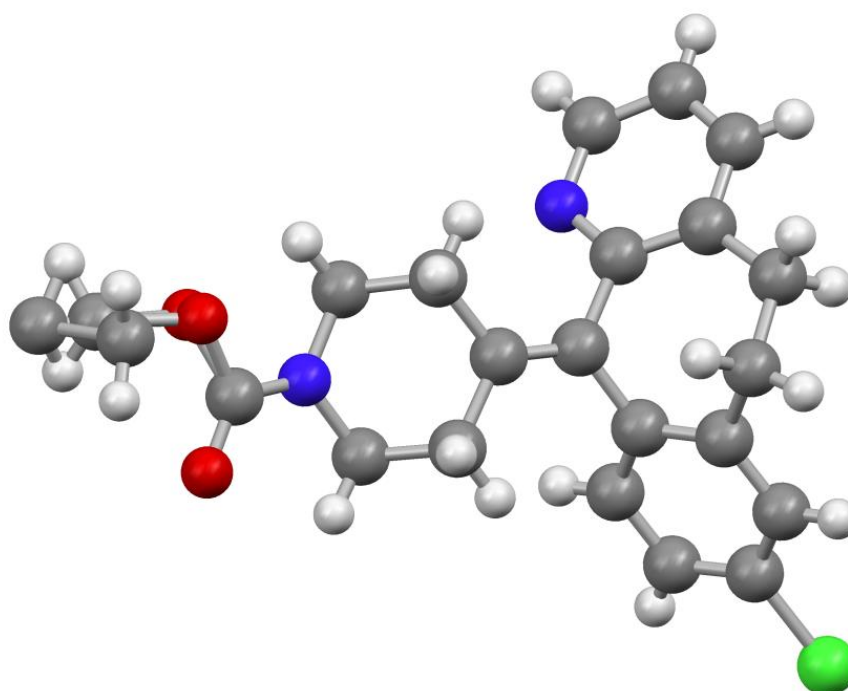
Na Figura 6.1b é apresentada uma representação tridimensional da molécula do anti-histamínico loratadina calculado a partir dos dados de difração de raios X do monocristal coletado neste trabalho.

Na Tabela 10.1 é apresentado um resumo dos principais dados cristalográficos da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina comparado com os dados obtidos por KAMINSKI et al. 1999.¹⁸

Comparando-se os resultados obtidos por KAMINSKI et al. 1999,¹⁸ e os resultados obtidos para a forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina, pode-se concluir que trata-se da mesma estrutura cristalina investigada por aqueles autores.



(a)

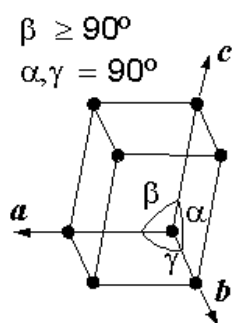


(b)

Figura 6.1. Representação em 3D da molécula do anti-histamínico loratadina: (a) calculados a partir dos dados obtidos na literatura, (b) calculados a partir dos dados cristalográficos coletados de um monocristal obtido neste trabalho.

Tabela 6.1. Resumos dos principais dados cristalográficos da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina

	Literatura ¹⁸	Experimental
Fórmula molecular	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₂
Massa Molecular	382,89	382,89
Cor	Incolor	Incolor
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	C 2/c	C1 2/c 1
a(Å)	28,299(3)	28,2779(10)
b(Å)	4,993(1)	4,9867(1)
c(Å)	29,137(3)	29,1485(10)
V (Å³)	3888(2)	3882,78(29)
β (°)	109,19(1)	109,154(2)
Z (moléculas por cela unitária)	8	8
D_{calculado} (g cm⁻³)	1,308	1,31
λ Kα Mo (Å)	---	0,71073
Dimensões do cristal (mm)	0,03 x 0,16 x 0,60	0,05 x 0,05 x 0,05



Nas Figuras 6.2 são apresentadas representações da molécula da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina com vistas do empacotamento cristalino normais aos planos (100) (Figura 6.2a), (010) (Figura 6.2b) e (001) (Figura 6.2c).

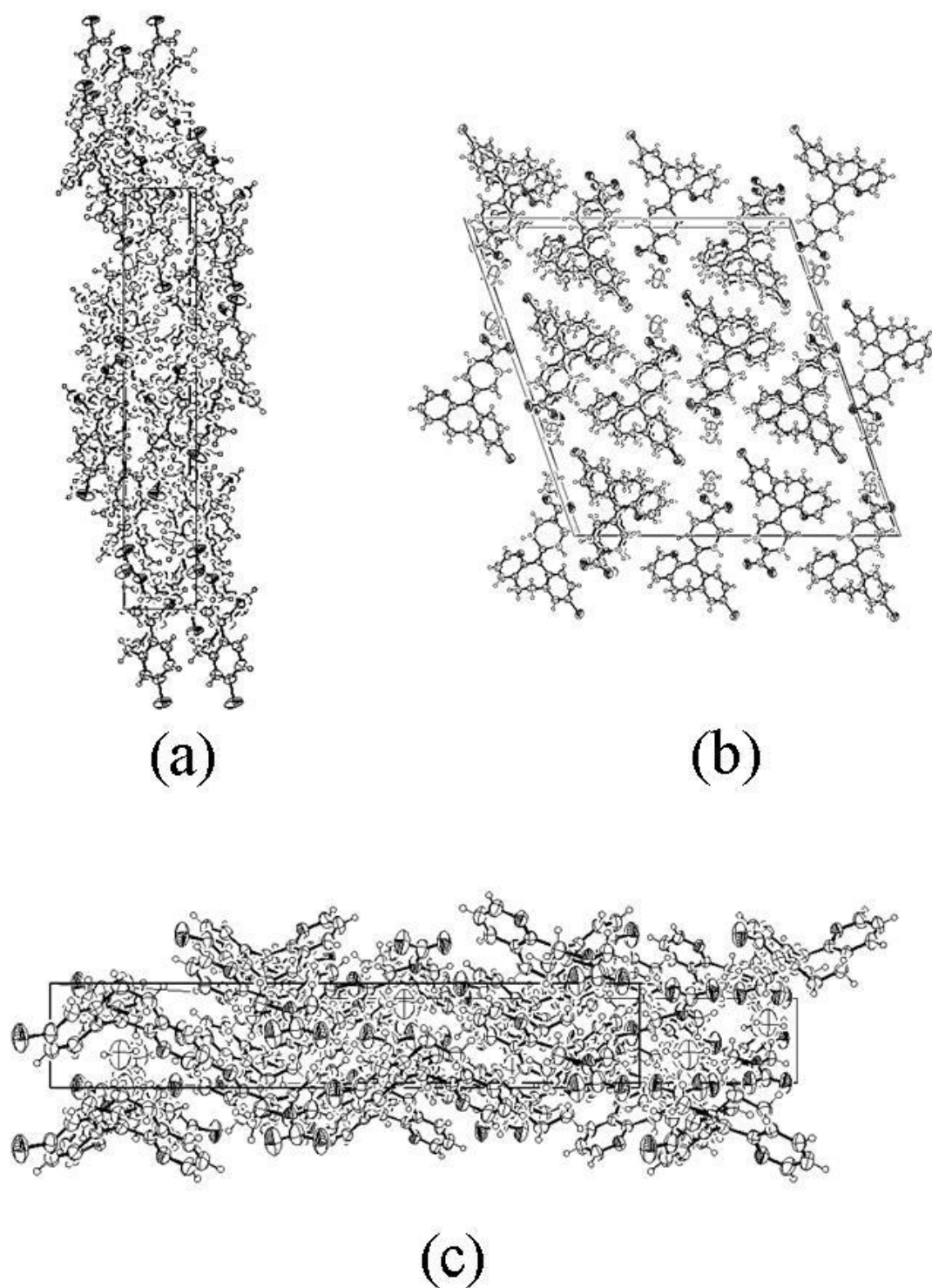


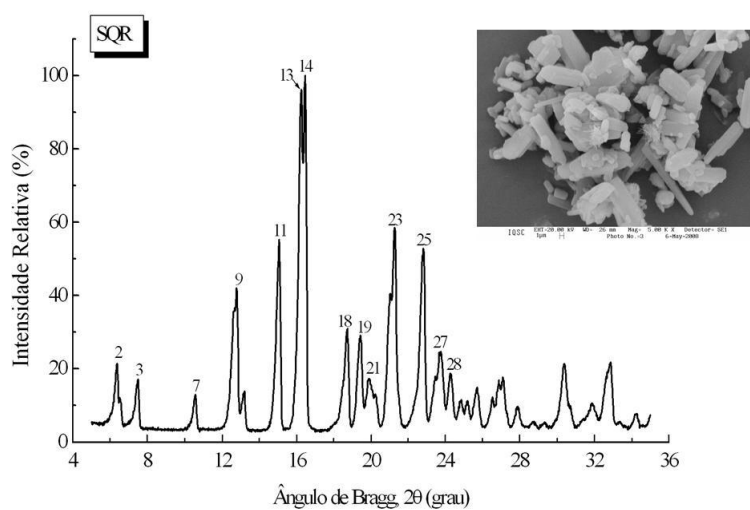
Figura 6.2. Representação da molécula da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina com vistas dos empacotamentos cristalinos normais aos planos (a) (100), (b) (010) e (c) (001).

6.4.2. Difração de raios X dos pós

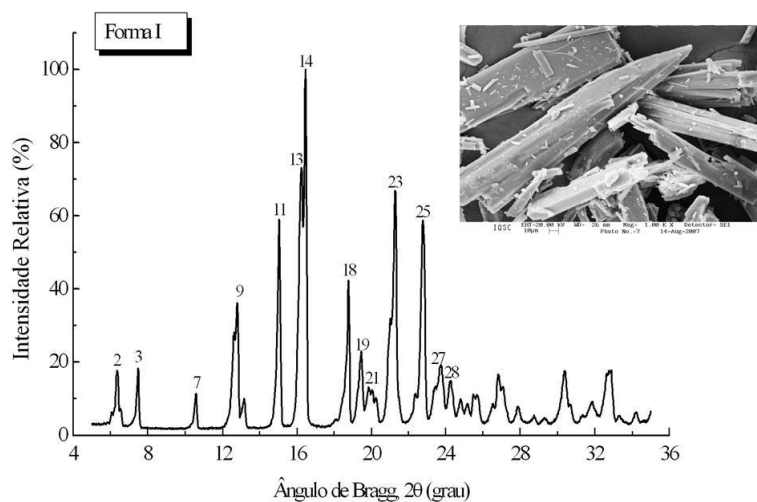
Na Figura 6.3 são apresentados os difratogramas de raios X da SQR e das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina juntamente com as suas microscopias em destaque. Pode-se observar nos difratogramas uma relação sinal/ruído muito boa caracterizando assim que as amostras apresentam-se na fase cristalina. A fase cristalina é citada como uma consequência dos processos de agregação particular em solução que leva à formação de um núcleo, o qual alcança certo tamanho durante a fase de nucleação, havendo o crescimento de cristais macroscópicos como pode ser observado nas micrografias em destaque nos difratogramas para cada amostra.

De acordo com os resultados, pode-se observar que os difratogramas das formas cristalinas da SQR e da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina apresentam valores de reflexões muito próximas entre si com pequenas variações nas intensidades relativas conforme pode ser observado nos dados da Tabela 6.2. Enquanto o difratograma da forma polimórfica II do anti-histamínico loratadina apresenta um padrão de reflexão com diferenças significativas nos valores das reflexões de Bragg quando comparado com os valores das reflexões do difratograma da forma polimórfica I. Essas diferenças nos padrões das reflexões permitem comprovar diferenças nas estruturas cristalinas corroborando com as observações que já haviam sido evidenciados por outras técnicas.

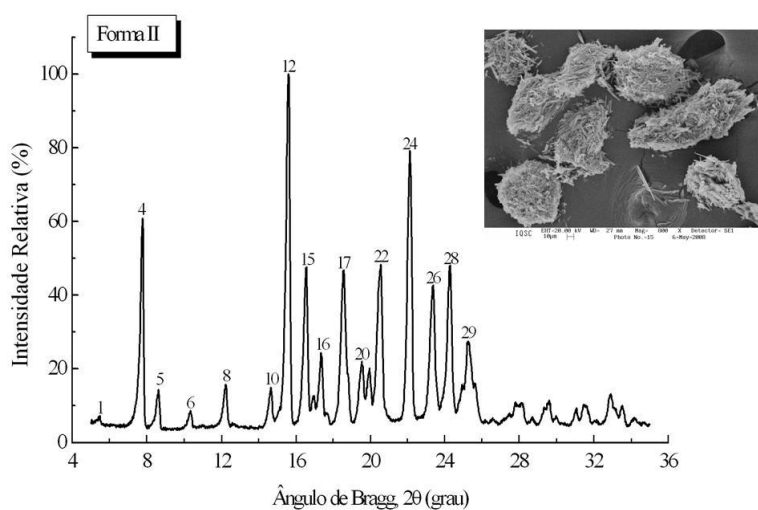
Na Tabela 6.2 são apresentados os valores dos ângulos de Bragg (2θ), distâncias interplanares (d) e as intensidades difratadas normalizadas (relativas a 100%) para os vários planos (hkl), que difratam construtivamente os raios X dos cristais do anti-histamínico loratadina SQR e das formas polimórficas I e II.



(a)



(b)



(c)

Figura 6.3. Difratoformas de DRX dos pós da (a) SQR, (b) forma polimórfica I e (c) forma polimórfica II do anti-histamínico loratadina.

Tabela 6.2. Valores dos ângulos de Bragg (2θ), distâncias interplanares (d) e as intensidades normalizadas (relativas a 100%) da SQR e das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina

Pico	SQR			Forma I			Forma II		
	2θ	d (Å)	I/I _o	2θ	d (Å)	I/I _o	2θ	d (Å)	I/I _o
1	-	-	-	-	-	-	5,42	16,29	8
2	6,36	13,89	28	6,36	13,89	18	-	-	-
3	7,44	11,87	21	7,48	11,81	19	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	7,74	11,41	58
5	-	-	-	-	-	-	8,60	10,27	14
6	-	-	-	-	-	-	10,30	8,58	9
7	10,52	8,40	16	10,56	8,37	12	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	12,20	7,25	15
9	12,70	6,96	47	12,78	6,92	36	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	14,62	6,05	14
11	15,02	5,89	65	15,04	5,89	60	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	15,58	5,68	100
13	16,24	5,40	96	16,20	5,47	70	-	-	-
14	16,34	5,42	100	16,46	5,38	100	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	16,52	5,36	47
16	-	-	-	-	-	-	17,34	5,11	24
17	-	-	-	-	-	-	18,54	4,78	49
18	18,68	4,75	38	18,76	4,73	40	-	-	-
19	19,40	4,57	37	19,44	4,56	22	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	19,52	4,54	22
21	19,92	4,45	23	19,86	4,47	14	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	20,52	4,32	49
23	21,24	4,18	72	21,28	4,17	67	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	22,12	4,01	80
25	22,78	3,90	67	22,78	3,90	59	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	23,34	3,81	44
27	23,74	3,74	31	23,74	3,74	20	-	-	-
28	24,28	3,66	25	24,26	3,67	15	24,26	3,67	50
29	-	-	-	-	-	-	25,30	3,52	28

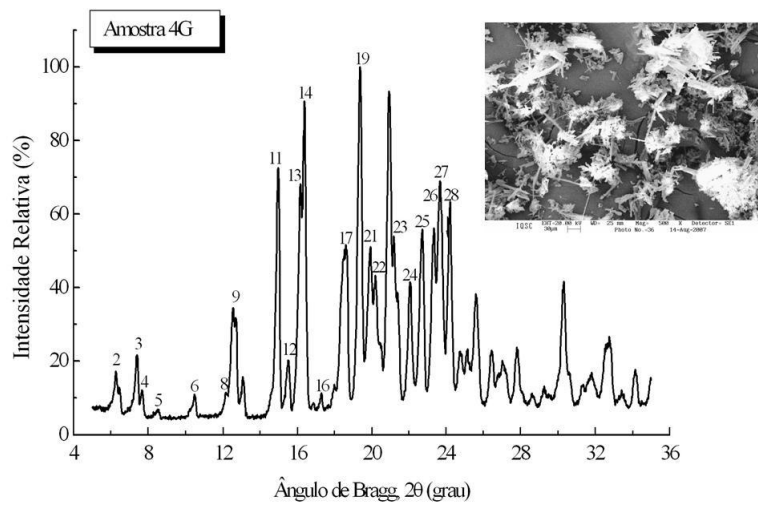
Na Figura 6.4 e 6.5 são apresentados os difratogramas de raios X das amostras preparadas nos diferentes experimentos de cristalização. Amostra 4G (preparada em acetona a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$); Amostra 5G (preparada em metanol a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$); Amostra 6D (preparada em tolueno a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$); Amostra 6F (preparada em tolueno a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$); Amostra 6G (preparada em tolueno a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$); Amostra 7E (preparada em clorofórmio a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$) do anti-histamínico loratadina juntamente com as microscopias em destaque.

Também no caso das amostras preparadas nos diferentes experimentos de cristalização pode-se observar uma relação sinal/ruído muito boa caracterizando assim que as formas cristalinas apresentam fase cristalina.

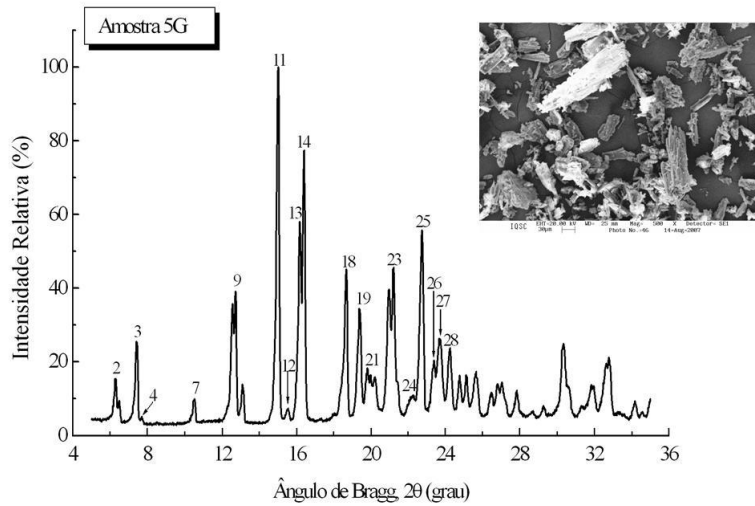
Na Tabela 6.3 são apresentados os valores dos ângulos de Bragg (2θ), e na Tabela 6.4 os valores das distâncias interplanares (d) da SQR, das formas polimórficas I e II e das amostras preparadas nos diferentes experimentos de cristalização do anti-histamínico loratadina.

Comparando os valores dos ângulos de Bragg e das distâncias interplanares para SQR e das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina pode-se observar que todas as amostras apresentaram reflexões intensas dos dois polimorfos. Com essas observações é possível confirmar que todas as amostras apresentam uma mistura das formas polimórficas I e II sendo a primeira a fase majoritária.

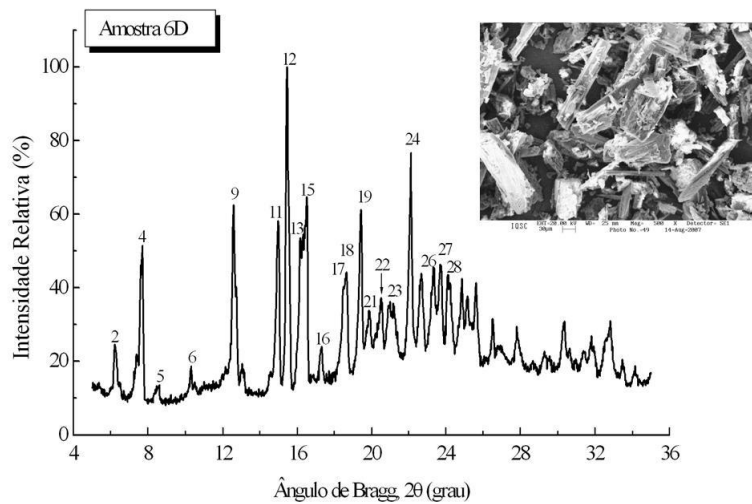
As observações realizadas para as amostras preparadas corroboram os resultados da análise térmica, nos quais a curva de DSC dessas amostras apresentaram um comportamento termoanalítico semelhante à forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina.



(a)

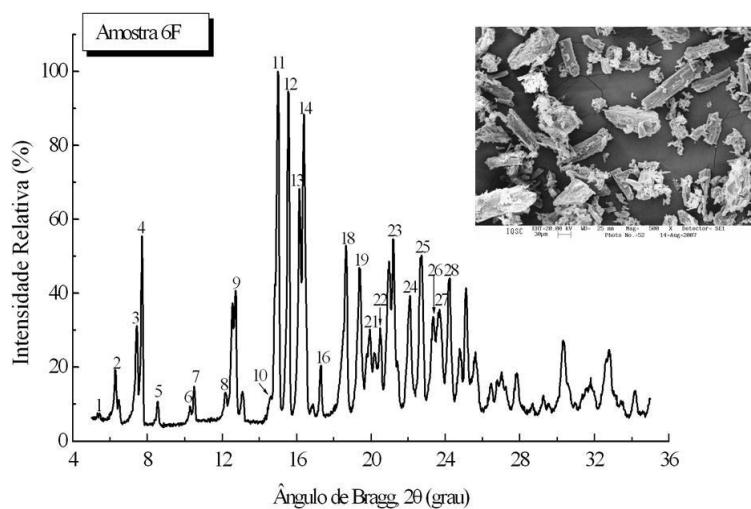


(b)

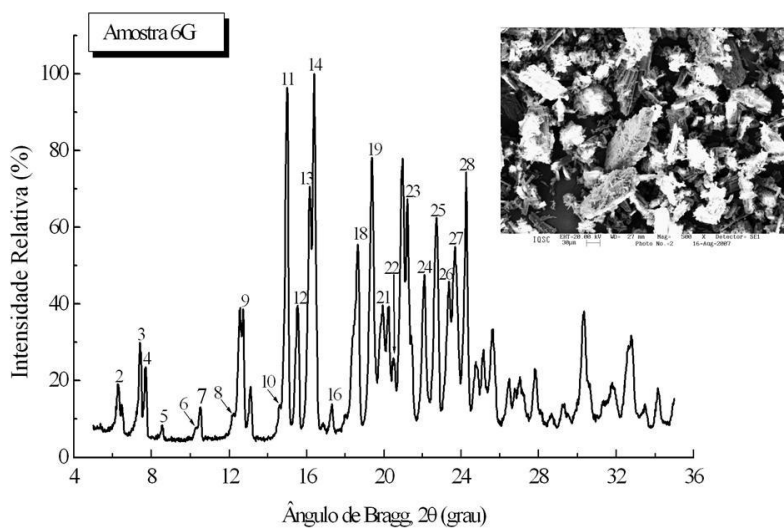


(c)

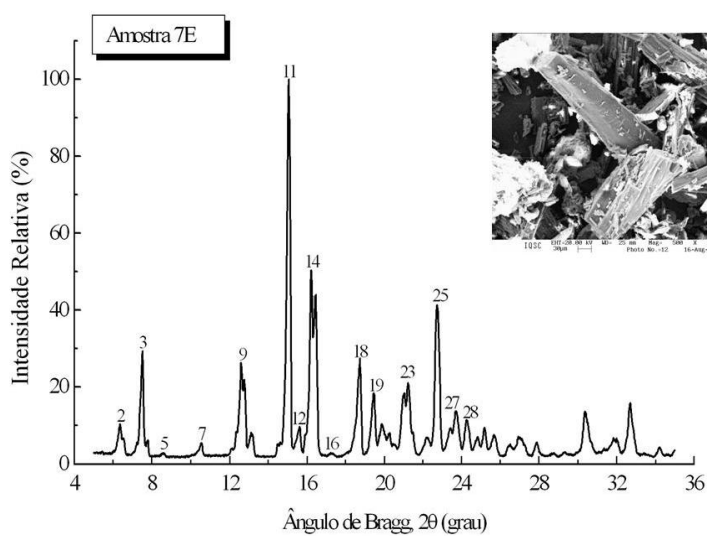
Figura 6.4. Difratogramas de DRX dos pós das amostras (a) 4G (preparada em acetona a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$); (b) 5G (preparada em metanol a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$) e (c) 6D (preparada em tolueno a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$) do anti-histamínico loratadina.



(a)



(b)



(c)

Figura 6.5. Difratomogramas de DRX dos pós das amostras (a) 6F (preparada em tolueno a 5 °C); (b) 6G (preparada em tolueno a -5 °C) e (c) 7E (preparada em clorofórmio a 20 °C) do anti-histamínico loratadina.

Tabela 6.3. Valores dos ângulos de Bragg (2θ) da SQR, das formas polimórficas I e II e das amostras do anti-histamínico loratadina

Pico	2θ								
	SQR	Polimorfo		Amostra					
		Forma I	Forma II	4G	5G	6D	6F	6G	7E
1	-	-	5,42	-	-	-	5,42	-	-
2	6,36	6,36	-	6,28	6,30	6,24	6,28	6,28	6,38
3	7,44	7,48	-	7,40	7,44	-	7,44	7,42	7,48
4	-	-	7,74	7,68	7,70	7,68	7,72	7,70	-
5	-	-	8,60	8,56	-	8,58	8,56	8,58	8,58
6	-	-	10,30	-	-	10,30	10,28	10,28	-
7	10,52	10,56	-	10,48	10,50	-	10,50	10,52	10,50
8	-	-	12,20	12,16	-	-	12,18	12,20	-
9	12,70	12,78	-	12,70	12,72	12,58	12,72	12,72	12,66
10	-	-	14,62	-	-	-	-	14,62	-
11	15,02	15,04	-	14,98	15,02	14,98	15,02	15,00	15,04
12	-	-	15,58	15,52	15,54	15,46	15,56	15,56	15,56
13	16,24	16,20	-	16,16	16,18	16,18	16,16	16,16	-
14	16,34	16,46	-	16,40	16,40	-	16,40	16,40	16,32
15	-	-	16,52	-	-	16,52	-	-	-
16	-	-	17,34	17,30	-	17,30	17,30	17,32	17,28
17	-	-	18,54	18,56	-	18,50	-	-	-
18	18,68	18,76	-	-	18,68	18,64	18,66	18,66	18,70
19	19,40	19,44	-	19,38	19,40	19,44	19,40	19,40	19,42
20	-	-	19,52	-	-	-	-	-	-
21	19,92	19,86	-	19,92	19,80	19,88	19,94	19,96	-
22	-	-	20,52	20,48	-	20,52	20,52	20,52	-
23	21,24	21,28	-	21,20	21,22	21,20	21,22	21,22	21,16
24	-	-	22,12	22,06	22,26	22,12	22,10	22,10	-
25	22,78	22,78	-	22,72	22,76	-	22,72	22,74	22,74
26	-	-	23,34	23,32	23,38	23,34	23,34	23,36	-
27	23,74	23,74	-	23,68	23,72	23,72	23,72	23,70	23,74
28	24,28	24,26	24,26	24,20	24,24	24,10	24,22	24,26	24,28
29	-	-	25,30	-	-	-	-	-	-

Tabela 6.4. Valores das distâncias interplanares (d) da SQR das formas polimórficas I e II e das amostras do anti-histamínico loratadina

Pico	d (Å)								
	SQR	Polimorfo		Amostra					
		Forma I	Forma II	4G	5G	6D	6F	6G	7E
1	-	-	16,29	-	-	-	16,29	-	-
2	13,89	13,89	-	14,06	14,01	14,15	14,06	14,06	13,84
3	11,87	11,81	-	11,93	11,87	-	11,87	11,90	11,81
4	-	-	11,41	11,50	11,47	11,50	11,44	11,47	-
5	-	-	10,27	10,32	-	10,30	10,32	10,30	10,30
6	-	-	8,58	8,43	-	8,58	8,60	8,60	-
7	8,40	8,37	-	-	8,41	-	8,43	8,40	8,42
8	-	-	7,25	7,27	-	-	7,26	7,25	-
9	6,96	6,92	-	6,96	6,95	7,03	6,95	6,95	6,99
10	-	-	6,05	-	-	-	6,05	6,05	-
11	5,89	5,89	-	5,91	5,89	5,91	5,89	5,90	5,89
12	-	-	5,68	5,70	5,70	5,73	5,69	5,69	5,69
13	5,40	5,47	-	5,48	5,47	5,47	5,48	5,48	-
14	5,42	5,38	-	5,40	5,40	-	5,40	5,40	5,43
15	-	-	5,36	-	-	5,36	-	-	-
16	-	-	5,11	5,16	-	5,12	5,12	5,11	5,13
17	-	-	4,78	4,75	-	4,79	-	-	-
18	4,75	4,73	-	-	4,75	4,76	4,75	4,75	4,74
19	4,57	4,56	-	4,58	4,57	4,56	4,57	4,57	4,57
20	-	-	4,54	-	-	-	-	-	-
21	4,45	4,47	-	4,45	4,48	4,46	4,45	4,44	-
22	-	-	4,32	4,33	-	4,32	4,32	4,32	-
23	4,18	4,17	-	4,18	4,18	4,19	4,18	4,18	4,20
24	-	-	4,01	-	3,99	4,02	4,02	4,02	-
25	3,90	3,90	-	3,91	3,90	-	3,91	3,91	3,91
26	-	-	3,81	3,81	3,80	3,81	3,81	3,80	-
27	3,74	3,74	-	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,74
28	3,66	3,67	3,67	3,67	3,67	3,69	3,67	3,67	3,66
29	-	-	3,52	-	-	-	-	-	-

10.5. CONCLUSÕES

Os dados de difração de raios X do monocristal da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina está de acordo com os dados obtidos na literatura. Com relação à forma polimórfica II não foi possível obter um monocristal adequado à análise pelo método de monocristal, no entanto os dados da difração pelo método de pó confirmam a diferença entre os dois polimorfos obtidos.

Uma vez que não foram realizados refinamentos dos dados de difração de raios X dos pós das amostras, não foi possível a identificação das fases cristalinas, avaliação do grau de cristalinidade, determinação da estruturas cristalinas (incluindo análise de parâmetros de célula unitária), avaliação de tamanho de partículas e detecção de defeitos em redes cristalinas. Os dados de difração de raios X dos pós das amostras permitiram apenas uma diferenciação nas diferentes formas cristalinas do anti-histamínico loratadina.

6.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WARK, J. X-ray diffraction: table-top picosecond sources. **Nature**, v. 398, n. 6725, p. 284-285, 1999.
2. CULLITY, B.D.; STOCK, S.R. **Elements of X-ray diffraction**. 3. ed. New Jersey: Prentice Hall, 2001. 664 p.
3. SURYANARAYANA, C.; NORTON, M.G. **X-ray diffraction: a practical approach**. New York: Plenum Press. 1998. 273 p.
4. BALTA-CALLEJA, F.J.; VONK, C.G. **X-Ray scattering of synthetic polymers**. Amsterdam: Elsevier, 1989. p. 175-204.
5. SURYANARAYANAN, R. X-Ray powder diffractometry. In: BRITTAIN, H.G. (Ed.). **Physical characterization of pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1995. p. 187-221.
6. WILDFONG, P.L.D.; MORLEY, N.A.; MOORE, M.D.; MORRIS, K.R. Quantitative determination of polymorphic composition in intact compacts by parallel-beam X-ray powder diffractometry II. Data correction for analysis of phase transformations as a function of pressure. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 39, n. 1-2, p. 1-7, 2005.
7. TIWARI, M.; CHAWLA, G.; BANSAL, A.K. Quantification of olanzapine polymorphs using powder X-ray diffraction technique. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 43, n. 3, p. 865-872, 2007.
8. UVAROV, V.; POPOV, I. Development and metrological characterization of quantitative X-ray diffraction phase analysis for the mixtures of clopidogrel bisulphate polymorphs. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 46, n. 4, p. 676-682, 2008.
9. NEMET, Z.; KIS, G.C.; POKOL, G.; DEMETER, A. Quantitative determination of famotidine polymorphs: X-ray powder diffractometric and Raman spectrometric study. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 49, n. 2, p. 338-346, 2009.
10. BRITTAIN, H.G. (Ed.). **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. p. 227-278.

11. MARKOWICZ, A.A. X-ray physics. In: VAN GRIEKEN, R.E.; MARKOWICZ, A.A. (Ed.). **Handbook of X-ray spectrometry**. New York: Marcel Dekker. 2002. p. 15-104.
12. BUERGER, M.J. **X-ray crystallography: an introduction to the investigation of crystals by their diffraction of monochromatic X-radiation**. New York: John Wiley, 1942.
13. STOUT, G.H.; JENSEN, L.H. **X-ray structure determination: a practical guide**. 2. ed. New York: John Wiley, 1989. 480 p.
14. WOOLFSON, M.M. **An introduction to X-ray crystallography**. 2. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1997. 402 p.
15. GLUSKER, J.P.; TRUEBLOOD, K. **Crystal structure analysis: a primer**. 2. ed. New York: Oxford University Press, 1985. 269 p.
16. KLUG, H.P.; ALEXANDER, L.E. **X-ray diffraction procedures: for polycrystalline and amorphous materials**. 2. ed. New York: Wiley Interscience, 1974. 992 p.
17. BRITTAIN, H.G. X-ray diffraction III: pharmaceutical applications of x-ray powder diffraction. **Spectroscopy**, v. 16, n. 7, p. 14-18, 2001.
18. KAMINSKI, J.J.; CARRUTHERS, N.I.; WONG, S.C.; CHAN, T.M.; BILLAH, M.M.; TOZZI, S.; MCHAIL, A.T. Conformational considerations in the design of dual antagonists of platelet-activating factor (PAF) and histamine. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 7, p. 1413-1423, 1999.

CAPÍTULO 7

ESTUDOS DAS FORMAS CRISTALINAS DO ANTI-HISTAMÍNICO LORATADINA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO-13

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos na caracterização das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina e das amostras preparadas nos diferentes experimentos de cristalização, utilizando a técnica de ressonância magnética nuclear (RMN) de carbono-13 (^{13}C).

São apresentados os dados de RMN de ^{13}C obtidos na caracterização do anti-histamínico loratadina em solução de clorofórmio deuterado (CDCl_3) e no estado sólido das formas polimórficas I e II e a quantificação das percentagens de cada polimorfo presente nas amostras preparadas nos estudos de cristalização.

7.1. INTRODUÇÃO

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é uma ferramenta muito importante no estudo de caracterização de materiais, inclusive no estado sólido. Desde a descoberta do estudo por RMN de materiais neste estado, houve um avanço das técnicas para obtenção de espectros no estado sólido com alta resolução, em comparação aos obtidos em solução.¹

Assim, o estudo de insumos farmacêuticos ativos (IFA)*, substâncias usadas como excipientes em medicamentos, dispersões sólidas formada por IFA e por excipientes e formulações finais de medicamentos pode-se desenvolver rapidamente e por conseqüência muitas informações acerca da relação estrutura-propriedade podem ser investigadas com maior precisão.²⁻³

Tendo em vista que a RMN no estado sólido é constituída de várias técnicas, que se diferenciam por diferentes seqüências de pulsos e geram respostas distintas, ela permite obter dados em diferentes escalas de tempo. Isso faz com que o desenvolvimento de novos métodos analíticos seja crescente e gere um grande impulso para aplicações no estudo dos insumos farmacêuticos ativos e na área das ciências farmacêuticas.⁴⁻⁹

Uma discussão sobre os aspectos teórico da espectroscopia de ressonância magnética nuclear está fora do escopo desta tese e pode ser encontrada em livros-texto¹⁰ ou em referências específicas sobre espectroscopia de ressonância magnética nuclear no estado sólido.¹¹⁻¹⁷

Como mencionado anteriormente com o avanço das técnicas de RMN para a análise de amostras no estado sólido, a aplicação desta técnica na indústria farmacêutica tomou um grande impulso, já que aproximadamente 90 % dos fármacos são comercializados sob esta forma.¹⁸⁻²⁸

* Em inglês, *active pharmaceuticals ingredients* (API).

7.1.1. Caracterização de polimorfismo por RMN no estado sólido

O uso da RMN no estado sólido na investigação **qualitativa** de polimorfismo é facilmente entendido baseado no seguinte modelo: se um composto apresenta dois polimorfos, denominados de α e β , suas formas cristalinas são conformacionalmente diferentes. Isto significa que um determinado carbono presente na forma α pode possuir uma geometria molecular ligeiramente diferente quando comparada com o mesmo carbono na forma β , o que pode originar ambientes locais distintos, apesar de possuírem os mesmos átomos ligados entre si.²⁹⁻³²

A diferença no ambiente local pode acarretar diferentes interações de deslocamento químico para o mesmo átomo de carbono, nas duas formas polimórficas diferentes. Sendo possível obter um material puro (isto é, uma das formas), a análise e o assinalamento do espectro de RMN no estado sólido das duas formas, em conjunto com outras técnicas, tais como a análise térmica, microscopia ótica, espectroscopia na região o infravermelho e difração de raios X de pó ou monocristal, pode levar à origem da diferença de conformação dos dois polimorfos.³³⁻³⁶

Para se adquirir um espectro de RMN **quantitativo** no estado sólido, ou seja, onde as intensidades dos sinais sejam proporcionais à quantidade de núcleos que os produziram é necessário otimizar alguns parâmetros de aquisição, tais como: velocidade de rotação no ângulo mágico, intervalo entre os pulsos, largura do pulso e tempo de polarização cruzada.³⁷ Embora os estudos quantitativos sejam ainda pouco explorados por esta técnica, alguns trabalhos são encontrados na literatura, na área de análise de fármacos.³⁸⁻⁴¹

7.2. PARTE EXPERIMENTAL

7.2.1. Equipamentos

7.2.1.1. Espectrometria de RMN em solução

Espectrômetro de alta resolução, VARIAN INOVA 500, operando na frequência de 100 MHz para os núcleos de ^{13}C .

7.2.1.2. Espectrometria de RMN no estado sólido

Espectrômetro de alta resolução, VARIAN INOVA 400, operando na frequência de 100 MHz para os núcleos de ^{13}C .

7.2.2. Procedimento experimental

7.2.2.1. Técnicas utilizadas na obtenção dos espectros de RMN de ^{13}C

Os experimentos de RMN de ^{13}C em solução de CDCl_3 foram realizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) do Centro de Biologia Molecular e Estrutural do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron. As análises foram realizadas pelo Prof. Dr. Alvicler Magalhães.

Os experimentos de RMN de ^{13}C no estado sólido foram realizados no Grupo de Ressonância Magnética do Instituto de Física de São Carlos e as análises foram realizadas pelo Prof. Dr. Alvicler Magalhães, com anuência do Prof. Dr. Tito José Bonagamba.

As técnicas empregadas e as condições para cada análise foram: **MAS** - rotação em torno do ângulo mágico, a uma frequência de 5 kHz e intervalo de tempo entre os pulsos 3s; **DP-MAS** - polarização direta e rotação em torno do ângulo mágico a uma frequência de 5 kHz, intervalo de tempo entre os pulsos 3s e tempo de polarização 2ms; **CP-MAS** - polarização cruzada e rotação em torno do ângulo mágico a uma frequência de 5 kHz, intervalo de tempo entre os pulsos 3s e tempo de polarização 2ms; **CP-MAS-TOSS** - polarização cruzada, rotação em torno do ângulo mágico e supressão total das bandas laterais a uma frequência de 5 kHz, intervalo de tempo entre os pulsos 3s e tempo de polarização 2ms. Foram utilizados ~100 mg de amostra, acondicionadas em rotores de zircônia de 7 mm. Utilizou-se o TMS para a calibração das linhas espectrais. Os experimentos foram realizados à temperatura ambiente.

7.2.3. Material

7.2.3.1. Amostras do anti-histamínico loratadina

As amostras do anti-histamínico loratadina submetidas às análises por ressonância magnética nuclear de ^{13}C foram: formas polimórficas I e II; Amostra 4G (preparada em acetona a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$); Amostra 5G (preparada em metanol a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$); Amostra 6D (preparada em tolueno a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$); Amostra 6F (preparada em tolueno a 5°C); Amostra 6G (preparada em tolueno a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$); Amostra 7E (preparada em clorofórmio a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$).

A curva analítica utilizada na quantificação dos polimorfos presentes nas amostras foi preparada pela mistura física das formas polimórficas I e II nas seguintes razões: 90:10, 80:20, 60:40, 50:50, 40:60, 20:80.

7.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir são apresentados os resultados obtidos nos estudos de caracterização das diferentes formas cristalinas do anti-histamínico loratadina por ressonância magnética nuclear em solução e no estado sólido. Para uma melhor organização dos resultados foram divididos em dois tópicos, primeiramente foi realizado um estudo qualitativo para definição dos parâmetros experimentais para posteriormente realizar a quantificação dos polimorfos na amostras no estado sólido.

7.3.1. Estudos qualitativos

7.3.1.1. Estudos qualitativos em solução

Inicialmente foram obtidos os espectros de RMN de ^{13}C em solução de clorofórmio deuterado (CDCl_3) das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina. Na Figura 7.1 é representada a fórmula estrutural do anti-histamínico loratadina com os átomos presente na estrutura molecular enumerados. Na Figura 7.2 são apresentados os espectros de RMN de ^{13}C em solução de CDCl_3 das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina. Para facilitar a identificação dos carbonos presentes na molécula do anti-histamínico loratadina foram enumerados no espectro e está relacionado com a Figura 11.1.

Na Tabela 7.1 são apresentados os deslocamentos químicos (δ , ppm) observados na espectrometria de RMN de ^{13}C em solução de CDCl_3 das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina. Os valores dos δ foram retirados dos espectros de RMN da Figura 7.2 e foram comparados com os valores citados na da literatura.⁴²

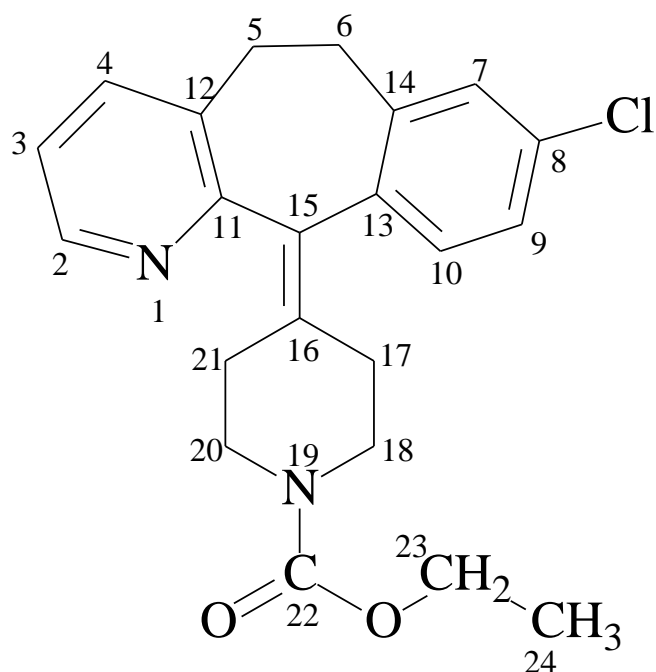


Figura 7.1. Fórmula estrutural do anti-histamínico loratadina.

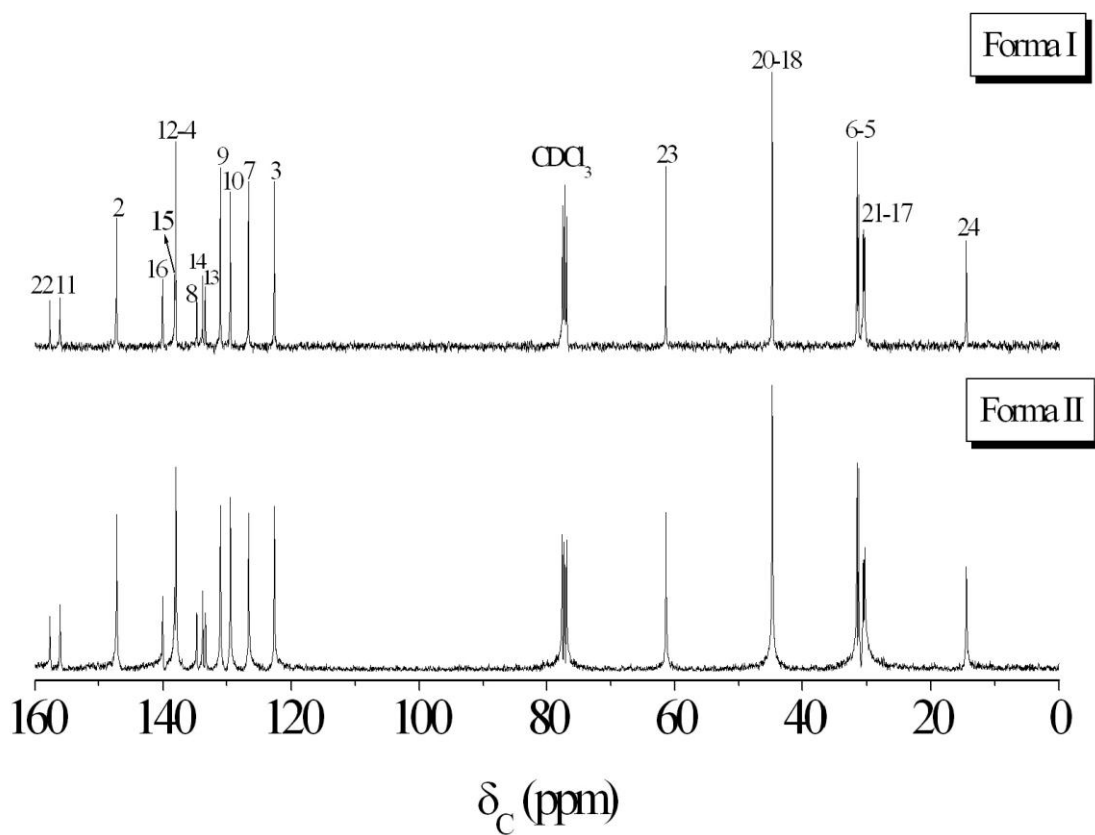


Figura 7.2. Espectros de RMN de ^{13}C em solução de CDCl_3 das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina.

Tabela 7.1. Deslocamento químico das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina obtidos na espectrometria de RMN de ^{13}C em solução de CDCl_3 comparados com os valores da literatura ⁴²

Posição	Grupo	δ (ppm) ^{13}C -(CDCl_3)		
		Literatura ⁴²	Forma I	Forma II
2	CH	146,4	146,4	146,4
3	CH	121,9	121,9	121,9
4	CH	137,1	137,2	137,2
5	CH ₂	31,4	31,4	31,4
6	CH ₂	31,1	31,1	31,1
7	CH	125,8	125,8	125,8
8	-	133,9	133,9	133,9
9	CH	130,2	130,3	130,3
10	CH	128,7	128,7	128,7
11	-	155,1	155,2	155,2
12	-	137,2	137,2	137,2
13	-	132,5	132,6	132,6
14	-	133,0	133,0	133,0
15	-	137,4	137,4	137,4
16	-	139,2	139,2	139,2
17	CH ₂	30,4	30,4	30,4
18	CH ₂	44,5	44,5	44,5
20	CH ₂	44,5	44,5	44,5
21	CH ₂	30,2	30,2	30,2
22	-	156,7	156,8	156,8
23	CH ₂	60,9	61,0	61,0
24	CH ₂	14,4	14,4	14,4

Pode-se observar nos resultados da Tabela 11.1 que os valores do deslocamento químico encontrados na espectrometria de RMN de ^{13}C em solução de CDCl_3 das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina são iguais. Este comportamento era esperado uma vez que as diferenças existentes entre os polimorfos desaparecem no estado líquido.

7.3.1.2. Estudos qualitativos no estado sólido

Nos estudos qualitativos com as amostras do anti-histamínico loratadina no estado sólido foram realizados diversos experimentos com as diferentes técnicas de RMN de ^{13}C no estado sólido com intuito de otimizar as melhores condições experimentais para realizar, posteriormente, a quantificação das misturas de polimorfos presentes nas diferentes amostras no estado sólido.

Na Figura 7.3 são apresentados os espectros de RMN de ^{13}C da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina no estado sólido obtido utilizando as técnicas de RMN ^{13}C DP-MAS que é a combinação das técnicas de polarização direta e da rotação em torno do ângulo mágico comparado com o espectro de RMN de ^{13}C em solução de CDCl_3 .

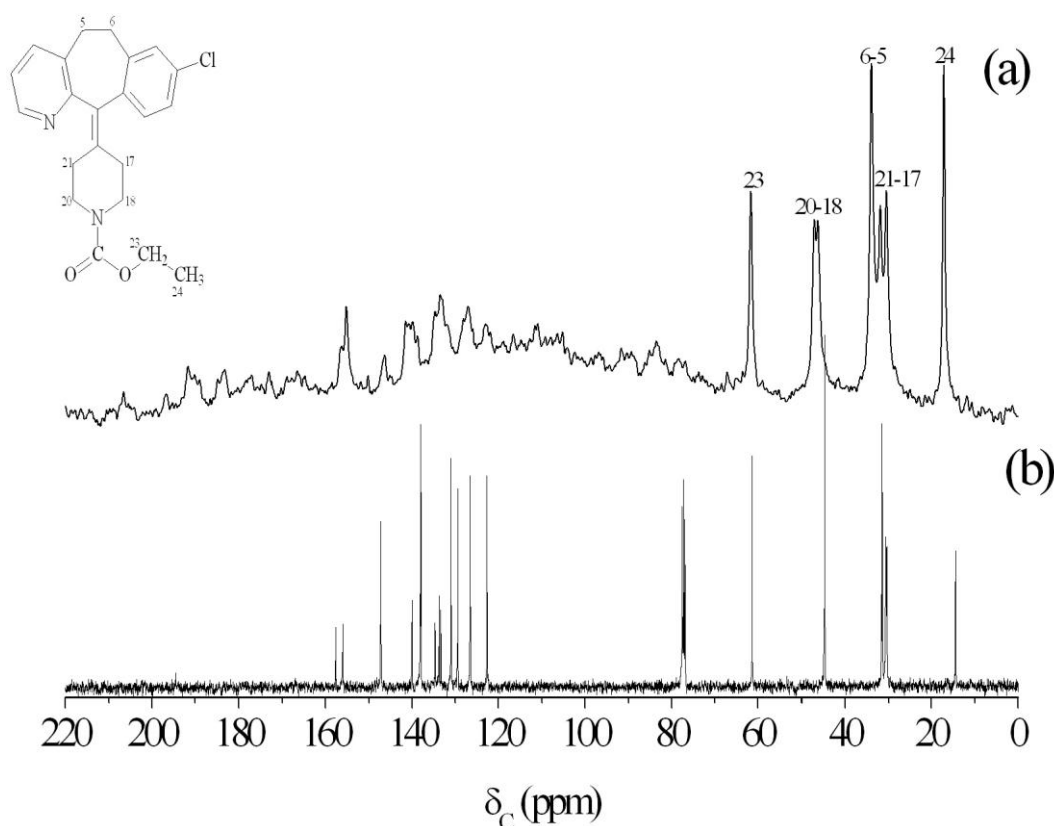


Figura 7.3. Espectro de RMN de ^{13}C da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina obtidos em: (a) RMN de ^{13}C DP-MAS e (b) RMN de ^{13}C -(CDCl_3).

Comparando os espectros de RMN de ^{13}C da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina em solução e no estado sólido da Figura 7.3 pode-se observar uma baixa resolução ou definição do espectro de RMN de ^{13}C no estado sólido obtido com as técnicas de DP-MAS.

Os espectros em solução geram sinais finos e melhor resolvidos, devido à isotropia do deslocamento químico, já que todas as interações, como blindagem, acoplamento dipolar e acoplamento indireto, dependem da orientação do ambiente nuclear local no campo magnético. Quando as amostras estão em solução, estes efeitos são compensados.

Em sólidos existe, usualmente, pouco movimento em relação ao líquido. No entanto, a maioria das amostras tem uma faixa de orientação molecular substancial da largura de linha. Este fato decorre da anisotropia do deslocamento químico, assim como da forte interação dipolar entre os núcleos de hidrogênio e o carbono-13.

Como as interações dipolares e de deslocamento químico são dependentes da orientação, no estado sólido a rigidez do sistema acarreta no alargamento excessivo do sinal (da ordem de kHz). A obtenção de espectros de RMN de alta resolução para sólidos exige, então, técnicas que permitam eliminar os alargamentos de maior amplitude.

Na Figura 7.4 são apresentados os espectros de RMN de ^{13}C da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina no estado sólido obtido utilizando a técnica de RMN ^{13}C CP-MAS que é a combinação das técnicas de polarização cruzada e da rotação em torno do ângulo mágico comparado com o espectro de RMN de ^{13}C em solução de CDCl_3 .

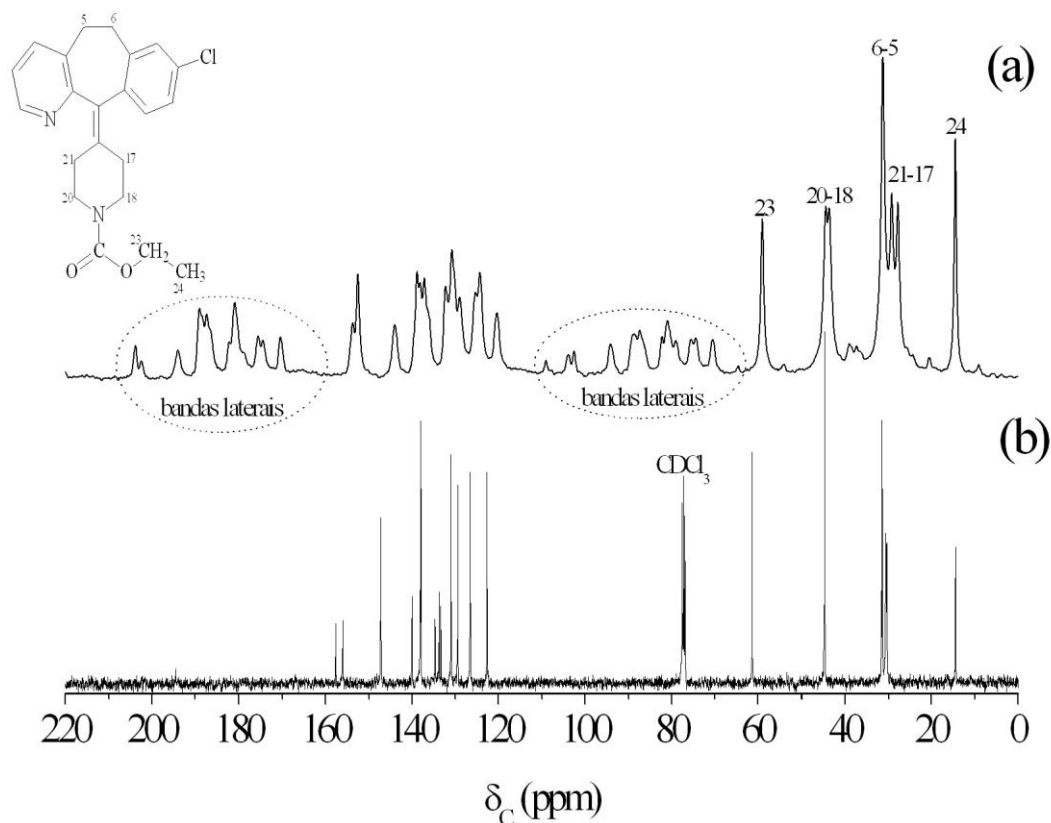


Figura 7.4. Espectro de RMN de ^{13}C da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina obtidos em: (a) RMN de ^{13}C CP-MAS e (b) RMN de ^{13}C -(CDCl_3).

Comparando os espectros de RMN de ^{13}C da Figura 7.4 pode-se observar uma melhora significativa na resolução ou definição do espectro de RMN de ^{13}C no estado sólido obtido com a combinação das técnicas CP-MAS. No entanto ocorre o aparecimento das bandas laterais. Estas bandas laterais provêm da modulação temporal causada pela rotação em torno de um ângulo na componente dipolar magnética.

Uma alternativa para minimizar o problema das bandas laterais é o uso da seqüência TOSS (supressão total das bandas laterais).

Na Figura 7.5 são apresentados os espectros de RMN de ^{13}C da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina no estado sólido obtido utilizando a combinação das técnicas CP-MAS, associada à técnica de TOSS (do inglês, *total suppression of side bands*), para a supressão de bandas laterais comparado com o espectro de RMN ^{13}C em solução de CDCl_3 .

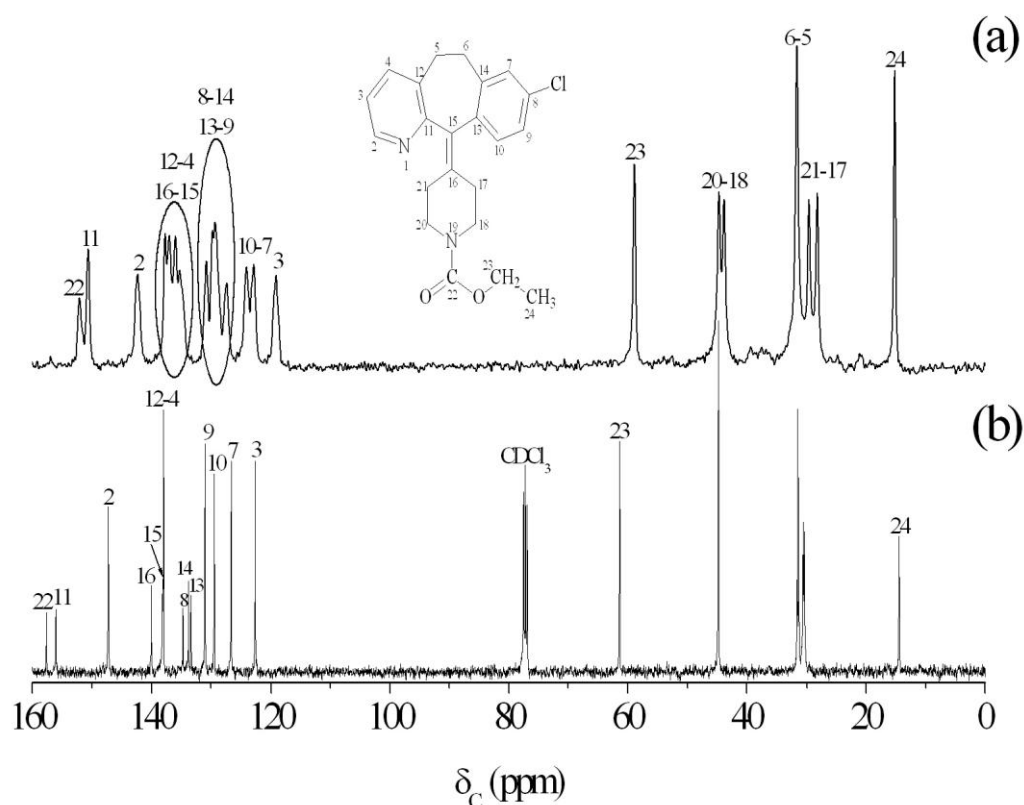


Figura 7.5. Espectro de RMN ^{13}C da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina obtidos em: (a) RMN de ^{13}C CP-MAS-TOSS e (b) RMN ^{13}C -(CDCl_3).

Comparando os espectros de RMN ^{13}C da Figura 7.5 pode-se observar uma melhor resolução ou definição do espectro de RMN de ^{13}C no estado sólido obtido com a combinação das técnicas de CP-MAS-TOSS.

Na Figura 7.6 e 7.7 são apresentados os espectros de RMN ^{13}C das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina no estado sólido obtidos utilizando a combinação das técnicas de RMN de ^{13}C CP-MAS-TOSS, como mencionado que é a combinação de três técnicas: a polarização cruzada (CP), a rotação em torno do ângulo mágico (MAS) e a supressão total das bandas laterais (TOSS) comparado com o espectro de RMN de ^{13}C em solução de CDCl_3 .

Para facilitar a comparação dos espectros de RMN foram divididos em duas regiões espectrais com dois intervalos de deslocamento químico diferentes.

Na Figura 7.6 é apresentado à primeira região espectral com intervalo de deslocamento químico entre 15 e 65 ppm. Esta região espectral está relacionada aos deslocamentos químicos dos carbonos da parte alifática da molécula do anti-histamínico loratadina.

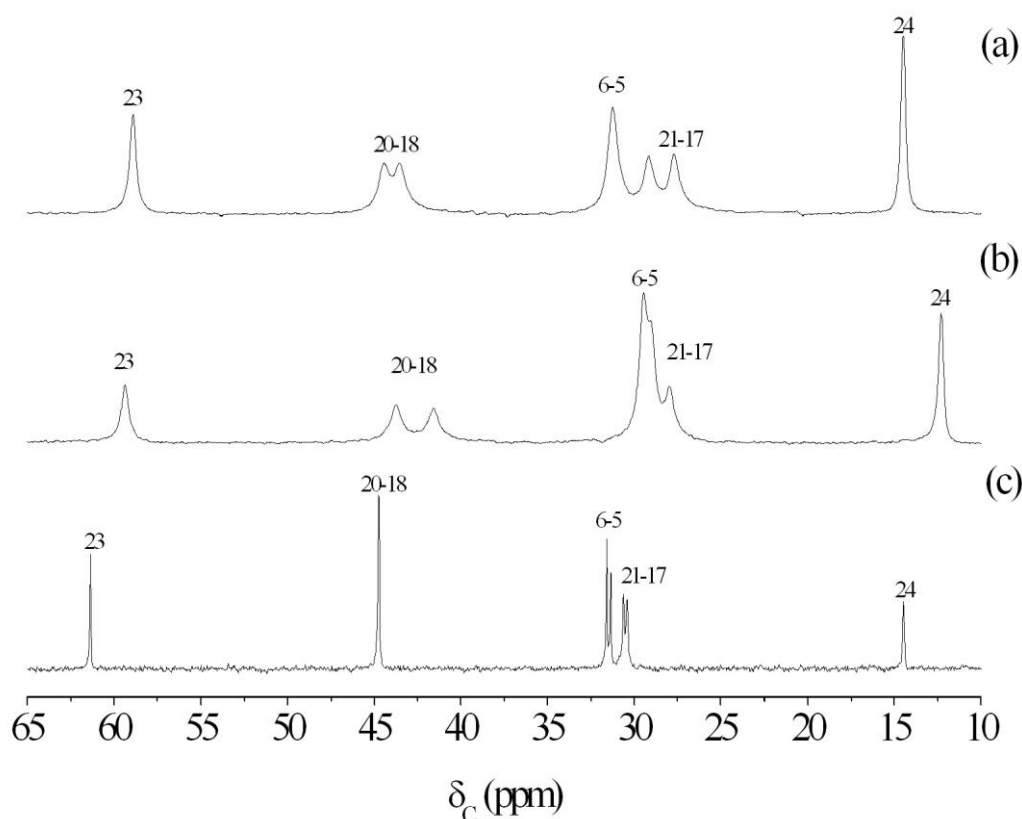


Figura 7.6. Espectros de RMN de ^{13}C correspondente a região alifática da molécula do anti-histamínico loratadina: (a) RMN de ^{13}C obtido por CP-MAS-TOSS da forma polimórfica I no estado sólido, (b) RMN de ^{13}C obtido por CP-MAS-TOSS da forma polimórfica II no estado sólido, (c) RMN de ^{13}C obtido em solução de CDCl_3 .

Na Figura 7.7 é apresentado à segunda região espectral com intervalo de deslocamento químico entre 160 e 115 ppm. Esta região espectral está relacionada aos deslocamentos químicos dos carbonos da parte cíclica da molécula do anti-histamínico loratadina.

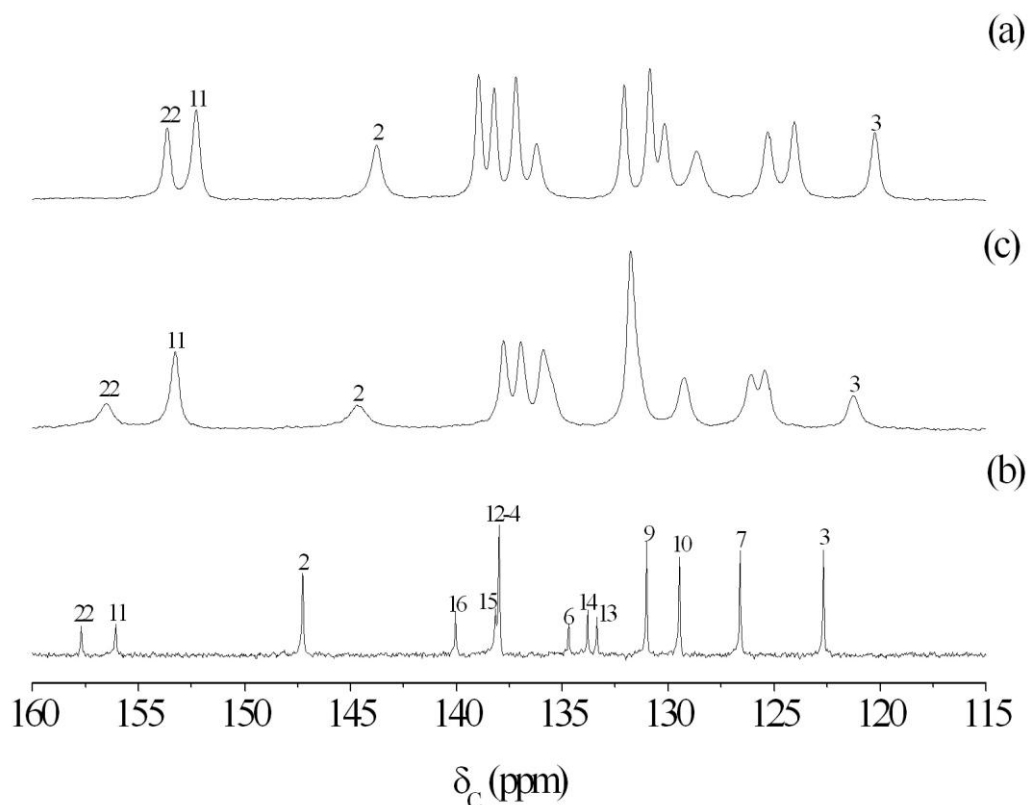


Figura 7.7. Espectros de RMN de ^{13}C correspondente da região cíclica da molécula do anti-histamínico loratadina: **(a)** RMN de ^{13}C obtido por CP-MAS-TOSS da forma polimórfica I no estado sólido, **(b)** RMN de ^{13}C obtido por CP-MAS-TOSS da forma polimórfica II no estado sólido, **(c)** RMN de ^{13}C obtido em solução de CDCl_3 .

Analisando-se os espectros de RMN de ^{13}C obtidos pelas técnicas de CP-MAS-TOSS, todos os sinais dos carbonos presentes nas formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina puderam ser observados, tanto nos espectros obtidos em solução quanto no estado sólido. No espectro de RMN de ^{13}C CP-MAS-TOSS no estado sólido da forma polimórfica I o sinal correspondente ao carbono do grupo metila foi bem resolvido, fornecendo um sinal o em torno de 14,4 ppm, enquanto da forma polimórfica II apresentou um sinal na mesma região, em torno de 12,4 ppm o que possibilitou a diferenciação desses polimorfos.

Na Tabela 7.2 são apresentados os valores dos deslocamentos químicos obtidos nas análises de RMN de ^{13}C das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina utilizando as técnicas de espectrometria de RMN ^{13}C CP-MAS-TOSS no estado sólido comparados com os valores dos deslocamentos químicos obtidos nas análises de RMN de ^{13}C da forma polimórfica I em solução de CDCl_3 .

Tabela 7.2. Deslocamento químico das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina obtidos na espectrometria de RMN de ^{13}C CP-MAS-TOSS* no estado sólido comparados com os dados de RMN de ^{13}C em solução de CDCl_3

Posição	Grupo	δ (ppm)		
		^{13}C -(CDCl_3)	Forma I*	Forma II*
2	CH	146,4	143,0 (3,4)	144,0 (2,4)
3	CH	121,9	119,6 (2,3)	120,6 (1,3)
4	CH	137,1	---	---
5	CH_2	31,4	31,1 (0,3)	29,3 (2,1)
6	CH_2	31,1	31,1 (0,0)	29,3 (1,8)
7	CH	125,8	---	---
8	-	133,9	---	---
9	CH	130,2	---	---
10	CH	128,7	---	---
11	-	155,1	---	---
12	-	137,2	---	---
13	-	132,5	---	---
14	-	133,0	---	---
15	-	137,4	---	---
16	-	139,2	---	---
17	CH_2	30,4	29,0 (1,4)	28,0 (2,4)
18	CH_2	44,5	44,3 (0,2)	43,6 (0,9)
20	CH_2	44,5	44,3 (0,2)	43,6 (0,9)
21	CH_2	30,2	29,0 (1,2)	28,0 (2,2)
22	-	156,7	152,8 (3,9)	155,7 (1,0)
23	CH_2	60,9	58,6 (2,3)	59,1 (1,8)
24	CH_2	14,4	14,4 (0,0)	12,4 (2,0)

$$(\Delta\delta = \delta_{\text{líquido}} - \delta_{\text{sólido}})$$

As diferenças nos valores dos deslocamentos químicos observados entre os espectros de RMN de ^{13}C obtidos em solução de CDCl_3 e no estado sólido, menores do que 2 ppm podem ser atribuídas às diferenças nos arranjos moleculares das espécies cristalinas. Para o sinal de alguns carbonos, a diferença do deslocamento químico foi muito maior do que 2 ppm: na forma polimórfica I os carbonos C-2, C-3, C-22 e o C-23; e na forma polimórfica II os carbonos C-2, C-5, C-17 e o C-21 o que, de fato, sugere ser a conformação espacial da molécula, suficientemente diferente em solução, onde deve se orientar, sem interferência do grupo éster, enquanto no cristal o grupo éster está situado sobre o anel benzeno que contém o heteroátomo cloro, criando assim interações dipolares heterocucleares.

Nas Figuras 7.8a e 7.8b são representadas às estruturas do anti-histamínico loratadina com a identificação dos carbonos que apresentaram diferenças significativas nos valores do deslocamento químico. Também são apresentadas nas Figuras 7.8a e 7.8b uma representação da possível isomeria geométrica (ou isomeria *cis-trans*) que ocorre na molécula do anti-histamínico loratadina. A isomeria geométrica ocorre com a posição do grupo éster em relação à posição do heteroátomo cloro. Podemos observar na Figura 7.a que o grupo éster esta na posição *cis* com relação ao heteroátomo cloro e na Figura 7.8b ele esta na posição *trans*.

Na Figura 7.8c é apresentado a representação ORTEP da molécula do anti-histamínico loratadina com vista do empacotamento cristalino normal ao plano (010). Pode-se observar na Figura 7.8c que o grupo éster esta na posição *trans* com relação ao heteroátomo cloro. Com estas observações é possível sugerir que a forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina assume uma posição *cis* do grupo éster com relação ao heteroátomo cloro e a forma polimórfica II do anti-histamínico loratadina assume uma posição *trans*.

Pode-se considerar que as conformações do esqueleto da molécula da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina no estado sólido e em solução de CDCl_3 são

muito próximas. No caso da forma polimórfica II, a diferença foi um pouco maior do que 2 ppm. Este resultado sugere a influência do grupo éster no empacotamento do cristal, o que causa modificações na conformação.

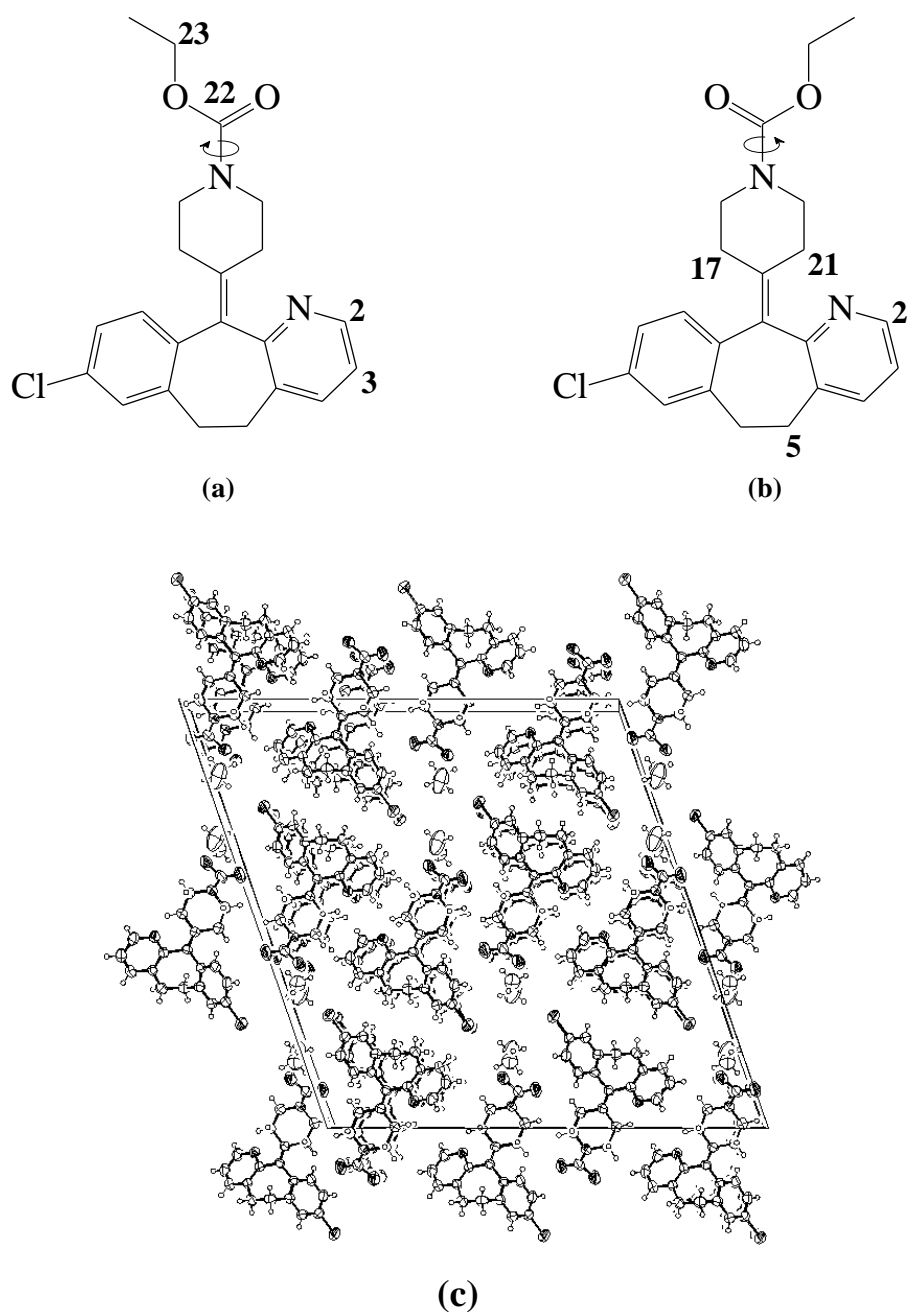


Figura 7.8. Representação em 2D da (a) estrutura *cis*; (b) estrutura *trans* do anti-histamínico loratadina com os carbonos identificados; (c) representação ORTEP da molécula do anti-histamínico loratadina com vista do empacotamento cristalino normal ao plano (010).

Como na estrutura cristalográfica estabelecida por raios X para o anti-histamínico loratadina representado na Figura 7.8c, a conformação da carbonila é *trans* em relação ao cloro do anel benzeno, e os deslocamentos químicos no estado sólido e em solução foram comparáveis, pode-se deduzir que em solução a molécula adota uma única conformação, que é a mesma determinada por difração de raios X.

7.3.2. Estudos quantitativos

Para se adquirir espectros de RMN ^{13}C quantitativos no estado sólido, ou seja, nos quais as intensidades dos sinais sejam proporcionais à quantidade de núcleos que os produziram, foi necessário otimizar alguns parâmetros de aquisição, tais como: velocidade de rotação no ângulo mágico, intervalo entre os pulsos, largura do pulso e tempo de polarização cruzada, conforme resultados apresentados nos estudos qualitativos.

Para melhorar a abrangência das comparações no estado sólido, o anti-histamínico loratadina foi recristalizado em vários solventes com constantes dielétricas distintas. Os sólidos obtidos foram analisados por difração de raios X, além de outros métodos de caracterização, tendo sido observado que algumas amostras apresentaram uma mistura das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina.

Os espectros de RMN de ^{13}C obtidos para as diferentes misturas das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina estão apresentados na Figura 7.9. O sinal em 14,4 ppm corresponde ao carbono do grupo metila da forma polimórfica I, enquanto o sinal em 12,4 ppm foi atribuído ao carbono do grupo metila da forma polimórfica II.

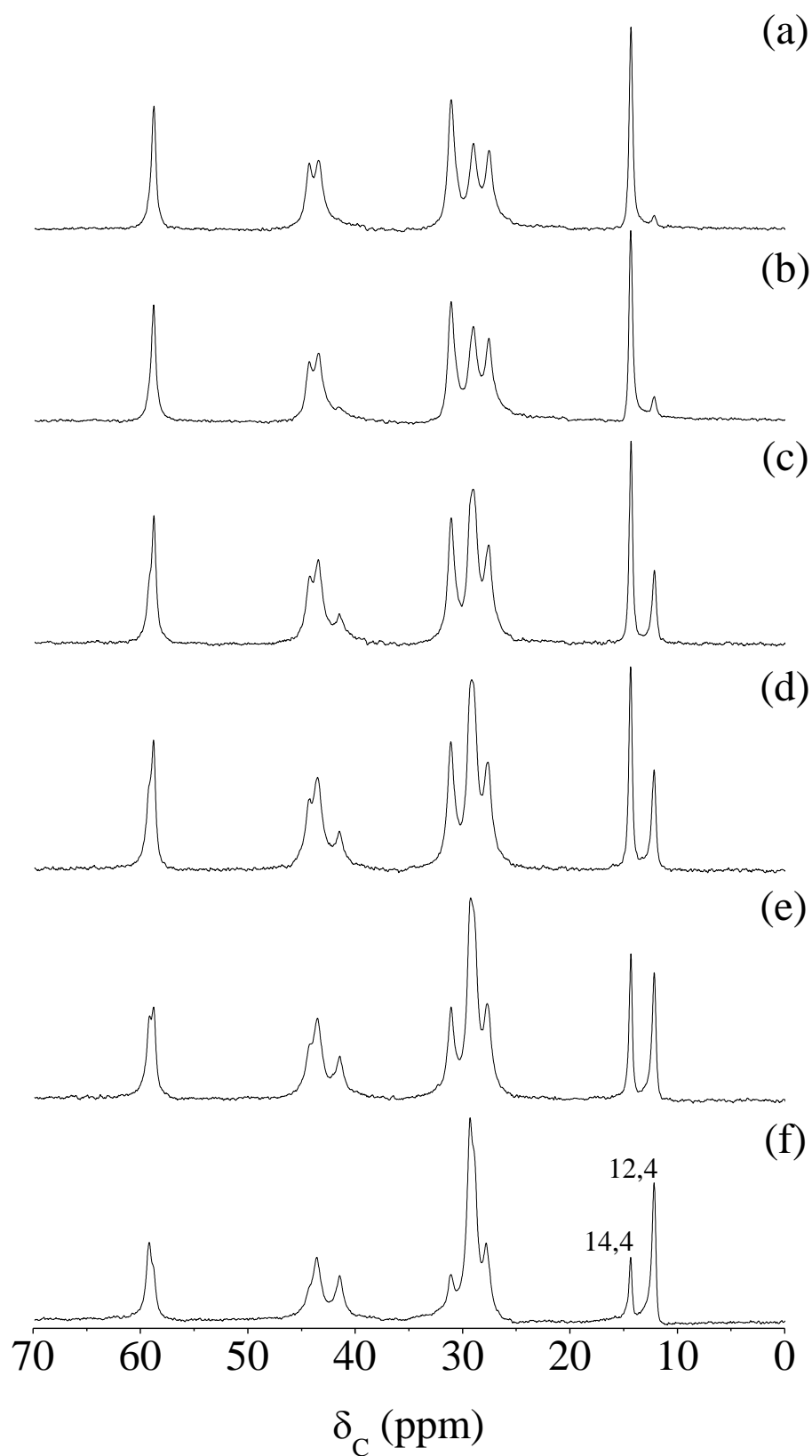


Figura 7.9. Espectros de RMN de ^{13}C CP-MAS-TOSS de diferentes misturas das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina. A fração molar da Forma II em relação à Forma I na mistura foi: **(a)** 0,10, **(b)** 0,20, **(c)** 0,40, **(d)** 0,50, **(e)** 0,60 e **(f)** 0,80.

Com os resultados obtidos foi possível correlacionar quantitativamente a magnetização observada com o número de carbonos presentes. Assim, em um tempo de contato ótimo, as intensidades dos sinais da forma polimórfica I do anti-histamínico loratadina pôde ser correlacionada com as intensidades dos sinais dos carbonos da forma polimórfica II. Na Figura 11.10 é apresentado um gráfico da razão entre as áreas dos sinais das formas polimórficas I e II em função da fração molar dos polimorfos.

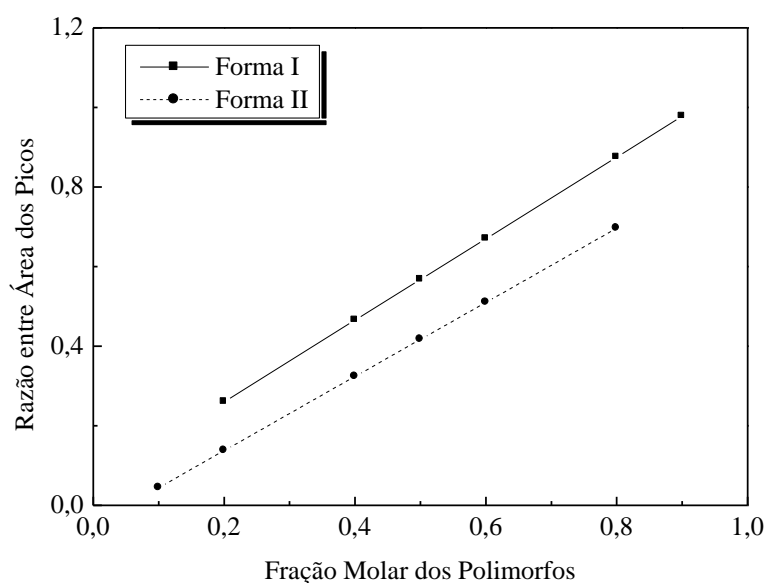


Figura 7.10. Relação entre a razão das áreas dos picos determinado por RMN de ^{13}C CP-MAS-TOSS para as formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina em função da fração molar de cada polimorfo.

Utilizando as condições otimizadas de RMN de ^{13}C CP-MAS-TOSS foram realizados as análises das amostras cristalizadas em diferentes condições experimentais. Na Figura 7.11 são apresentados os espectros de RMN de ^{13}C CP-MAS-TOSS das amostras do anti-histamínico loratadina. Pode-se observar que amostras 4G; 5G; 6D; 6F; 6G e a 7E apresentaram um sinal em 14,4 ppm corresponde ao carbono do grupo metila da forma polimórfica I, e um sinal em 12,4 ppm correspondente ao carbono do grupo metila da forma polimórfica II.

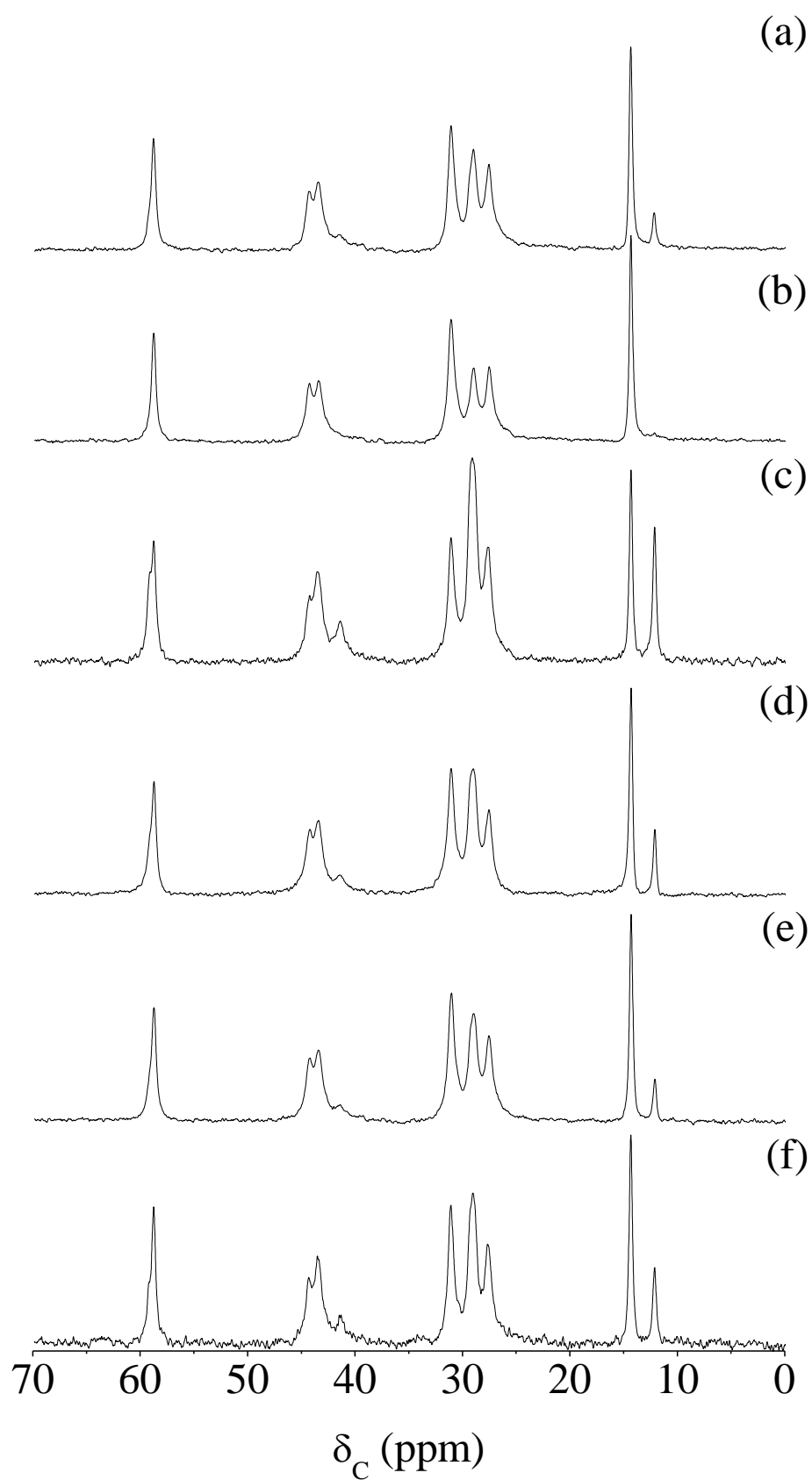


Figura 7.11. Espectros de RMN de ^{13}C CP-MAS-TOSS no estado sólido das amostras preparadas em diferentes experimentos cristalização. As amostras são: **(a)** 4G, **(b)** 5G, **(c)** 6D, **(d)** 6F, **(e)** 6G e **(f)** 7E.

Na Tabela 7.3 e na Figura 7.12 são apresentados os resultados obtidos nas quantificações das formas polimórficas I e II presente nas amostras do anti-histamínico loratadina por RMN de ^{13}C obtidos por CP-MAS-TOSS. As amostras são as formas cristalinas preparadas sob diferentes condições experimentais de cristalização.

Tabela 7.3. Quantificação das formas polimórficas I e II presente nas amostras do anti-histamínico loratadina por RMN de ^{13}C obtidos por CP-MAS-TOSS

Amostra	Forma I (%)	Forma II (%)
4G	88,8	11,2
5G	100	ND
6D	58,1	41,9
6F	78,8	21,2
6G	86,7	13,3
7E	74,9	25,1

ND - não detectado

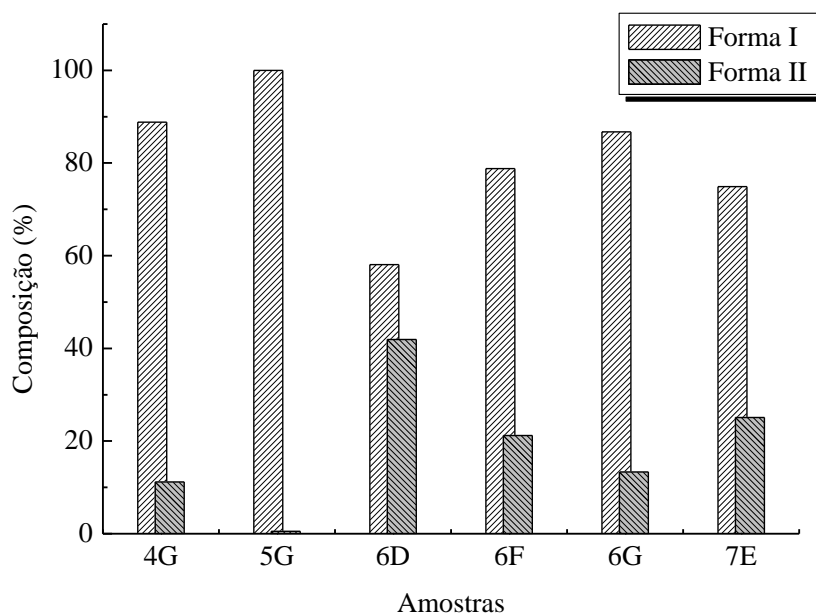


Figura 7.12. Comparação dos teores das formas polimórficas I e II presente nas amostras do anti-histamínico loratadina obtidos por RMN de ^{13}C CP-MAS-TOSS.

7.4. CONCLUSÃO

Após otimização das condições de aquisição espectral na forma sólida foi possível obter espectros com relativamente alta resolução, que mostraram as diferenças das formas polimórficas I e II do anti-histamínico loratadina.

A partir destes espectros e usando a RMN de ^{13}C no estado sólido com as técnicas CP, MAS e TOSS foi possível analisar as misturas dos polimorfos e quantificar as duas formas em 5 formas cristalinas preparadas em diferentes experimentos de cristalização.

Apenas a amostra 5G (preparada em metanol a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$) apresentou um pequeno sinal em 12,4 ppm correspondente ao carbono do grupo metila da forma polimórfica II, para o qual não foi possível calcular a percentagem presente utilizando a relação da áreas dos sinais das formas polimórficas I e II, em função da fração molar dos polimorfos.

Sendo assim os objetivos propostos para este capítulo foram alcançados podendo-se concluir que a ressonância magnética nuclear no estado sólido mostrou-se uma técnica promissora para análise tanto qualitativa quanto quantitativa de polimorfos.

A principal vantagem desta técnica é a possibilidade de identificação do próprio polimorfo ou pseudo-polimorfo ou então daqueles que estão contaminando uma amostra, com limite de detecção da ordem de 2 a 3%.

7.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GALLAND, G.B.; TAVARES, M.I. Ressonância magnética nuclear. In: CANEVAROLO JUNIOR, S.V. (Ed.). Técnicas de caracterização de polímeros. São Paulo: Artliber Editora, 2003. p. 61-82.
2. NEWMAN, A.W.; BYRN, S.R. Solid-state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. **Drug Discovery Today**, v. 8, n. 19, p. 898-905, 2003.
3. LU, J.; ROHANI, S. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 7, p. 884-905, 2009.
4. ECKERT, H. Solid state nuclear magnetic resonance. In: BRUNDLE, C.R.; EVANS, C.A.; WILSON, S. (Ed.). **Encyclopedia of materials characterization: surfaces, interfaces, thin films**. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992. p. 460-472.
5. DUER, M.J. Introduction to solid state NMR spectroscopy. Oxford: Blackwell, 2004. 349 p.
6. LUBACH, J.W.; MUNSON, E.J. Solid-state NMR spectroscopy. In: HILFIKER, R. **Polymorphism: in the pharmaceutical industry**. Weinheim: Wiley-VCH, 2006. p. 81-93
7. GEPPI, M.; MOLLICA, G.; BORSACCHI, S.; VERACINI, C.A. Solid-state NMR studies of pharmaceutical systems. **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 43, n. 3, p. 202-302, 2008.
8. WAWER, I. qNMR in solid state. In: HOLZGRABE, U.; WAWER, I.; DIEHL, B. (Ed.). **NMR spectroscopy in pharmaceutical analysis**. Oxford: Elsevier, 2008. p. 63-82.
9. WAWER, I. Solid-state measurements of drugs and drug formulations. In: HOLZGRABE, U.; WAWER, I.; DIEHL, B. (Ed.). **NMR spectroscopy in pharmaceutical analysis**. Oxford: Elsevier, 2008. p. 201-231.
10. MACOMBER, R.S. **A complete introduction to modern NMR spectroscopy**. New York: John Wiley, 1998. 382 p.
11. BUGAY, D.E. Solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy: theory and pharmaceutical applications. **Pharmaceutical Research**, v. 10, n. 3, p. 317-327, 1993.

12. BUGAY, D.E. Magnetic resonance spectrometry. In: BRITTAIN, H.G. (Ed.). **Physical characterization of pharmaceuticals solids**. New York: Marcel Dekker, 1995. p. 93-125.
13. BUGAY, D.E. Characterization of the solid-state: spectroscopic techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 43-65, 2001.
14. BUGAY, D.E. Solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy. In: OHANNESIAN, L.; STREETER, A.J. (Ed.). **Handbook of pharmaceutical analysis**. New York: Marcel Dekker, 2002. p. 467-500.
15. TISHMACK, P.A.; BUGAY, D.E.; BYRN, S.R. Solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy - pharmaceutical applications. **Journal of Pharmaceutical Sciences** , v. 92, n. 3, p. 441-474, 2003.
16. JELINSKI, L.W.; MELCHIOR, M.T. High-resolution NMR of solids. **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 35, n. 1-2, p. 25-93, 2000.
17. BECKER, E.D. Spectra of solids. In: BECKER, E.D. (Ed.). **High resolution NMR: theory and chemical applications**. New York: Academic Press, 2000. p. 184-203.
18. BYRN, S.R.; PFEIFFER, R.R.; STOWELL, J.G. **Solid-state chemistry of drugs**. 2. ed. Indiana: SSCI, 1999. 574 p.
19. MEDEK, A. Solid-state nuclear magnetic resonance spectrometry. In: BRITTAIN, H.G. (Ed.). **Spectroscopy of pharmaceutical solids**. New York: Taylor & Francis, 2006. p. 413-557.
20. BRITTAIN, H.G. Spectroscopic methods for the characterization of drugs substances. In: ADEYEYE, M.C.; BRITTAIN, H.G. (Ed.). **Preformulation in solid dosage form development**. New York: Informa Healthcare USA, 2008. p. 253-277.
21. BRITTAIN, H.G.; BOGDANOWICH, S.J.; BUGAY, D.E.; DEVINCENTIS, J.; LEWEN, G.; NEWMAN, A.W. Physical characterization of pharmaceutical solids. **Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 8, p. 963-973, 1991.
22. BRITTAIN, H.G. Spectral methods for the characterization of polymorphs and solvates. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 86, n. 4, p. 405-412, 1997.

23. SAINDON, P.J.; CAUCHON, N.S.; SUTTON, P.A.; CHANG, C.J.; PECK, G.E.; BYRN, S.R. Solid-state nuclear magnetic resonance (NMR) spectra of pharmaceutical dosage forms. **Pharmaceutical Research**, v. 10, n. 2, p. 197-203, 1993.
24. HOLZGRABE, U.; DIEHL, B.W.K.; WAWER, I. NMR spectroscopy in pharmacy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 17, n. 4-5, p. 557-616, 1998
25. YU, L.; REUTZEL, S.M.; STEPHENSON, G.A. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 1, n. 3, p. 118-127, 1998.
26. DE AGUIAR, M.R.M.P.; GEMAL, A.L.; SAN GIL, R.A.D. Caracterização de polimorfismo em fármaco por ressonância magnética nuclear. **Química Nova**, v. 22, n. 4, p. 553-564, 1999.
27. VIPPAGUNTA, S.R.; BRITAIN, H.G.; GRANT, D.J.W. Crystalline solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 3-26, 2001.
28. HARRIS, R.K. NMR studies of organic polymorphs & solvates. **Analyst**, v. 131, n. 3, p. 351-373, 2006.
29. DUER, M.J. Dipolar coupling: Its measurement and uses. In: DUER, M.J. (Ed.). **Solid state NMR spectroscopy: principles and applications**. Oxford: Blackwell, 2002. p. 111-178.
30. BERENDT, R.T.; SPERGER, D.M.; ISBESTER, P.K.; MUNSON, E.J. Solid-state NMR spectroscopy in pharmaceutical research and analysis. **Trac-Trends in Analytical Chemistry**, v. 25, n. 10, p. 977-984, 2006.
31. MUNSON, E.J.; LUBACH, J.W. Solid-state NMR in the characterization of pharmaceutical formulations. In: SWARBRICK, J. (Ed.). **Encyclopedia of pharmaceutical technology**. New York: Informa Healthcare, 2007. p. 3297-3310.
32. NELSON, B.N.; SCHIEBER, L.J.; BARICH, D.H.; LUBACH, J.W.; OFFERDAHL, T.J.; LEWIS, D.H.; HEINRICH, J.P.; MUNSON, E.J. Multiple-sample probe for solid-state NMR studies of pharmaceuticals. **Solid State Nuclear Magnetic Resonance**, v. 29, n. 1-3, p. 204-213, 2006.
33. DUER, M.J. Essential techniques for spin $\frac{1}{2}$ nuclei. In: DUER, M.J. (Ed.). **Solid state NMR spectroscopy: principles and applications**. Oxford: Blackwell, 2002. p. 111-178.

34. AZEVEDO, E.R.; BONAGAMBA, T.J. Nuclear magnetic resonance spectroscopy. In: VIJ, D.R. **Handbook of applied solid state spectroscopy**. New York: Springer, 2006. p. 1-63.
35. BERNSTEIN, J. **Polymorphism in molecular crystals**. Oxford: Clarendon Press, 2002. 424 p.
36. THRELFALL, T.L. Analysis of organic polymorphs: a review. **Analyst**, v. 120, n. 10, p. 2435-2460, 1995.
37. HARRIS RK. Quantitative aspects of high-resolution solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Analyst**, v. 110, n. 6, p. 649-655, 1985.
38. STEPHENSON, G.A.; FORBES, R.A.; REUTZEL-EDENS, S.M. Characterization of the solid state: quantitative issues. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 1, p. 67-90, 2001.
39. HARRIS, R.K. Applications of solid-state NMR to pharmaceutical polymorphism and related matters. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 59, n. 2, p. 225-239, 2007.
40. SANCHEZ, S.; ZIARELLI, F.; VIEL, S.; DELAURENT, C.; CALDARELLI, S. Improved solid-state NMR quantifications of active principles in pharmaceutical formulations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 47, n. 4-5, p. 683-687, 2008.
41. BRITTAIN, H.G. (Ed.). **Polymorphism in pharmaceutical solids**. 2. ed. New York: Taylor & Francis, 2009. 664 p.
42. REDDY, K.V.S.R.K.; BABU, J.M.; KUMAR, Y.R.; REDDY, S.V.V.; KUMAR, M.K.; ESWARAI AH, S.; REDDY, K.R.S.; REDDY, M.S.; BHASKAR, B.V.; DUBEY, P.K.; VYAS, K. Impurity profile study of loratadine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 32, n. 1, p. 29-39, 2003.