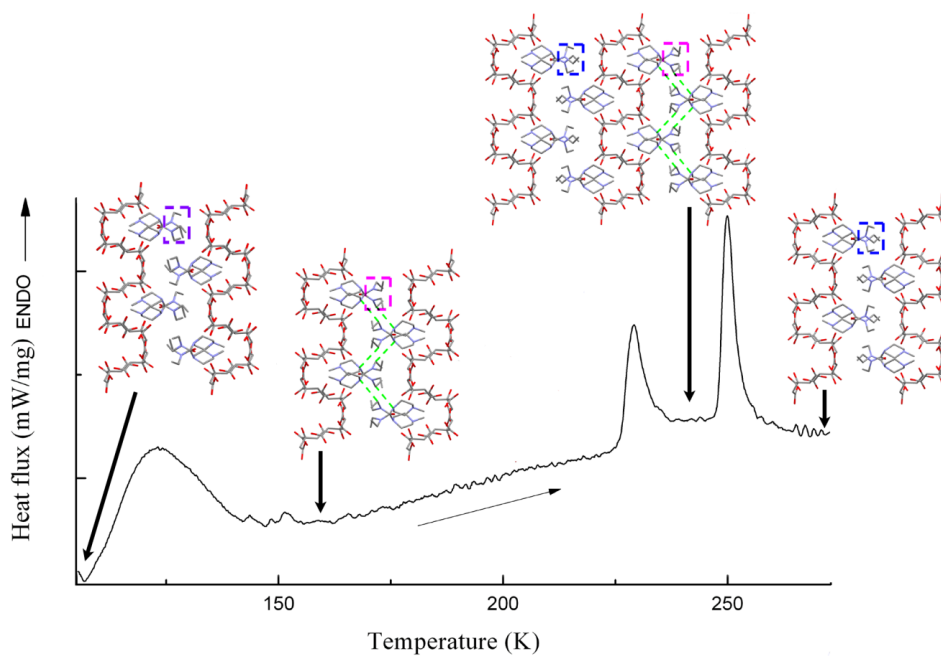


CECILIA CAROLINA PINHEIRO DA SILVA

**Caracterização de estado sólido de insumos farmacêuticos ativos:
clorpropamida, nevirapina e dietilcarbamazina**

V. 1



São Carlos
2010

CECILIA CAROLINA PINHEIRO DA SILVA

**Caracterização de estado sólido de insumos farmacêuticos
ativos: clorpropamida, nevirapina e dietilcarbamazina**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Instituto de Física de São Carlos, da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Física aplicada
Opção Biomolecular.
Orientador: Prof. Dr. Javier Alcides Ellena

São Carlos

2010

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Biblioteca e Informação IFSC/USP

Silva, Cecilia Carolina Pinheiro da

Caracterização de estado sólido de insumos farmacêuticos ativos: clorpropamida, nevirapina e dietilcarbamazina./ Cecilia Carolina Pinheiro da Silva; orientador Javier Alcides Ellena.-- São Carlos, 2010.

187 p.

Dissertação (Mestrado em Ciência - Área de concentração: Física Aplicada-opção Biomolecular) – Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo.

1. Polimorfismo. 2. Caracterização estrutural. 3. Clorpropamida
4. Nevirapina. 5. Dietilcarbamazina I. Título.

Dedico esta dissertação aos meus pais Alcir e Marta e ao meu marido Elvis, com amor, carinho e gratidão por todo o encorajamento, compreensão e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

- A Deus, por me sustentar em todo o tempo, me capacitar, me confortar e me reanimar nos momentos em que pensava já não ser mais capaz de continuar.

- Aos meus pais, Alcir Militão da Silva e Marta Íris Pinheiro Militão da Silva, pelo amor, auxílio emocional e incentivo, incondicionais.

- Ao meu marido Elvis Donizeti Neves, por me alavancar nos momentos mais difíceis, por exigir sempre o meu melhor e por me mostrar como tirar grandes lições a partir de nossos erros. À minha sogra Yuri e minha cunhada Letícia pelo apoio e incentivo sempre.

- Ao Prof.^o Dr. Javier A. Ellena, por compartilhar comigo sua magnífica experiência e conhecimento, pela orientação e confiança, pelo constante apoio, pela paciência e carinho, pelas brigas e discussões, por acreditar na minha capacidade mesmo quando eu já não acreditava mais e, sobretudo, pela sua amizade e à de sua família.

- Ao Prof.^o Dr. Alejandro Pedro Ayala (Universidade Federal do Ceará), à Prof.^a Dra. Sílvia Cuffini (Agência Córdoba Ciencia– Unidad CEPROCOR) e ao grupo de pesquisa da Dra. Núbia Boechat (Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos), por colaborarem e fornecerem as amostras analisadas nesta dissertação.

- Aos profs. Drs. Eduardo Castellano e Yvone Mascarenhas por dedicarem tempo às minhas dúvidas e me auxiliarem na compreensão de alguns resultados.

- Ao pessoal da sala 25: Alexandre Araújo, Jahyr Theodoro, Rodrigo Corrêa, Felipe Martins, Leandro Ribeiro, Marcelo de Andrade, Karina de Paula e Márcio D. Bocelli por todo o incentivo moral, pelas brincadeiras, piadas, pelo cafezinho e pela ajuda nos trabalhos. Porém, não podia deixar de ressaltar que “você não valem nada!”

- Aos colegas e funcionários do Grupo de Cristalografia do IFSC.

- E a todos meus amigos e amigas que colaboraram para a realização deste projeto, direta ou indiretamente.

“Era uma vez um escritor que morava em uma tranqüila praia, junto de uma colônia de pescadores. Todas as manhãs ele caminhava à beira do mar para se inspirar, e à tarde ficava em casa escrevendo.

Certo dia, caminhando na praia, ele viu um vulto que parecia dançar. Ao chegar perto, ele reparou que se tratava de um jovem que recolhia estrelas-do-mar da areia para, uma por uma, jogá-las novamente de volta ao oceano.

- "Por que está fazendo isso?"- perguntou o escritor

- "Você não vê! --explicou o jovem-- A maré está baixa e o sol está brilhando. Elas irão secar e morrer se ficarem aqui na areia".

O escritor espantou-se.

- “Meu jovem, existem milhares de quilômetros de praias por este mundo afora, e centenas de milhares de estrelas-do-mar espalhadas pela praia. Que diferença faz? Você joga umas poucas de volta ao oceano. A maioria vai perecer de qualquer forma".

O jovem pegou mais uma estrela na praia, jogou de volta ao oceano e olhou para o escritor.

- "Para essa aqui eu fiz a diferença...".

Naquela noite o escritor não conseguiu escrever, sequer dormir. Pela manhã, voltou à praia, procurou o jovem, uniu-se a ele e, juntos, começaram a jogar estrelas-do-mar de volta ao oceano.

Sejamos, portanto, mais um dos que querem fazer do mundo um lugar melhor.

Sejamos a diferença em nossa área do conhecimento!

Adaptado – (Autor Desconhecido)

RESUMO

SILVA, C. C. P.da. **Caracterização de estado sólido de insumos farmacêuticos ativos:** clorpropamida, nevirapina e dietilcarbamazina. 2010. 187p. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010

A indústria farmacêutica tem como principal objetivo planejar, sintetizar e caracterizar compostos químicos que possuam atividade biológica e que sejam úteis no controle e combate de doenças e sintomas que acometem as populações. Os fármacos podem, no estado sólido, apresentar diferentes arranjos de suas moléculas dentro de um cristal (polimorfismo). A cada um desses arranjos estão associadas propriedades físico-químicas que são de fundamental importância para o efeito dos fármacos. Nesse contexto, este estudo teve como objetivo caracterizar as propriedades de estado sólido de novas formas cristalinas de três compostos farmacêuticos, clorpropamida (CPA), nevirapina (NVP) e dietilcarbamazina (DEC). A CPA trata-se de um hipoglicemiante oral, utilizado no tratamento da *Diabetes mellitus* tipo II, apresentando na literatura cinco polimorfos conformacionais, dos quais dois foram caracterizados nesse estudo: as Formas IV e VI. A Forma IV cristaliza grupo espacial não centrossimétrico monoclinico $P2_1$, com $Z = 2$ e a Forma VI no grupo espacial centrossimétrico ortorrômbico $Pbca$, com $Z = 8$. A principal diferença entre elas reside nas interações intermoleculares não clássicas, que levam a diferentes empacotamentos cristalinos. Por fim, as conformações moleculares dos cinco polimorfos da CPA foram comparadas entre si e as informações foram racionalizadas tomando como base os resultados provenientes de cálculos teóricos, que também indicaram a possibilidade de existência de novos polimorfos. A NVP, fármaco antiretroviral não nucleosídeo utilizado no tratamento da AIDS, também apresenta casos de polimorfismo na literatura. Neste trabalho, obteve-se um solvato não estequiométrico de butanol desse composto, que cristaliza no grupo espacial centrossimétrico triclinico $P-1$, com $Z = 2$, no qual as moléculas de butanol acomodaram-se em canais infinitos rodeados por moléculas de NVP. Esse tipo de empacotamento cristalino, diferente do reportado na literatura até o presente momento, possibilitou-nos propor que novos solvatos poderiam ser obtidos variando-se o solvente, proposta tal confirmada posteriormente. A DEC é amplamente utilizada na forma de um sal de citrato no tratamento da filariose linfática, não apresentado na literatura nenhuma

caracterização de estado sólido. Assim, caracterizou-se não somente o sal utilizado nas formulações (DEC citrato), como também o composto puro (DEC). A forma pura, instável à temperatura ambiente, cristaliza no grupo espacial centrossimétrico $P2_1/n$ à 250K. O sal, preferido como API por sua estabilidade, cristaliza à temperatura ambiente no grupo $P2_1/c$, porém com presença de desordem nas cadeias etílicas das moléculas de DEC. Para reduzir essa desordem, efetuou-se um estudo em função da temperatura, que acabou revelando a presença de três transições de fase sólido-sólido, gerando quatro fases cristalinas diferentes. Duas das transições exibiram efeito de histerese de acordo com a direção da rampa de temperatura. A terceira transição só foi obtida por resfriamento rápido do sistema. Estes dados foram comparados com os obtidos por DSC e espectroscopia Raman.

Palavras-chave: Polimorfismo. Caracterização estrutural. Clorpropamida. Nevirapina. Dietilcarbamazina.

ABSTRACT

SILVA, C. C. P. da. **Solid state characterization of active pharmaceutical ingredients:** chlorpropamide, nevirapine and diethylcarbamazine. 2010. 187p. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010

One of the main goals of the pharmaceutical industry is to plan, synthesize and characterize chemical compounds with biological activity that can be useful in controlling diseases and symptoms that affect populations. These pharmaceutical compounds may, in the solid state, present different crystal arrangements of their molecules (polymorphism). To each one of these crystalline arrays are associated physicochemical properties that are of fundamental importance for the effect of the pharmaceutical drugs. In this context, the focus of this study was to characterize the solid state properties of new crystalline forms of three pharmaceutical compounds, chlorpropamide (CPA), nevirapine (NVP) and diethylcarbamazine (DEC). CPA is an oral hypoglycemic used in the treatment of type II *Diabetes mellitus*, and presents five conformational polymorphs reported in the literature, two of which were characterized in this study: Forms IV and VI. Form IV crystallizes in the monoclinic non-centrosymmetric space group $P2_1$, with $Z = 2$ and the Form VI in the orthorhombic centrosymmetric space group $Pbca$, with $Z = 8$. The main difference between them lay on the non-classical intermolecular interactions, which leads to different crystal packing. Finally, the molecular conformations of the five polymorphs of CPA were compared to each other and the information was rationalized taking as basis the results from theoretical calculations, which also indicated the possible existence of new polymorphs. NVP, a non-nucleoside antiretroviral pharmaceutical compound used in the treatment of AIDS, also presents polymorphism cases reported in the literature. In this study, we obtained a non-stoichiometric buthanol solvate of this compound, which crystallizes in the triclinic centrosymmetric space group $P-1$, with $Z = 2$, in which the buthanol molecules are positioned in infinite channels surrounded by NVP molecules. This kind of crystal packing, which is different from the one reported in the literature until now, has allowed us to propose that new solvates could be obtained by varying the solvent, being this proposal subsequently confirmed. DEC is largely used as a citrate salt form in the treatment of the lymphatic filariasis, not

having any solid state characterization in the literature. Thus, we characterized not just the salt (DEC citrate) used in the formulation, but also the pure compound (DEC). The pure form, unstable at room temperature, crystallizes in the monoclinic centrosymmetric space group $P2_1/n$ at 250K. The salt, preferred as API because of its stability, crystallizes at room temperature in the monoclinic centrosymmetric space group $P2_1/c$, but with the presence of disorder in the ethyl chains of the DEC molecules. To reduce this disorder, we performed a study in function of temperature, which revealed the presence of three solid-solid structural phase transitions, generating four different crystalline phases. Two of these transitions showed a hysteresis effect according to the direction of the temperature ramp. The third transition was only obtained by fast cooling of the system. These data were compared with the ones obtained by DSC and Raman spectroscopy.

Keywords: Polymorphism. Structural characterization. Chlorpropamide. Nevirapine. Diethylcarbamazine.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AMM	Administração Masssiva de Medicamentos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API	Active Pharmaceutical Ingredient
ASC	Área Sob a Curva
CCD	Charge-Coupled Device
CME	Concentração Mínima Efetiva
CPA	Clorpropamida
CSD	Cambridge Structural Database
CTM	Concentração Tóxica Mínima
DEA	Dielectric Analysis
DEC	Dietilcarbamazina
DFT	Density Functional Theory
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DNA	Desoxiribonucleic Acid
DRXMC	Difração de Raios X por Monocristal
DRXP	Difração de Raios X por Pó
DSC	Differential Scanning Calometry
DTA	Differential Thermal Analysis
DTMA	Dynamic Mechanical Thermal Analysis
EMEA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FL	Filariose Linfática
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IR	Infrared
NNRTI	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada

RNA	Ribonucleic Acid
ROY	Red Orange Yellow
TD	Thermodilatometry
TGA/TG	Thermogravimetric Analysis
TMA	Thermo-Mechanical Analysis
TR	Transcriptase Reversa
UR	Umidade Relativa
USP	United States Pharmacopeia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 FORMAS CRISTALINAS DE COMPOSTOS FARMACÊUTICOS	17
1.1.1. Polimorfos	19
1.1.2. Solvatos e hidratos	21
1.1.3. Sais	23
1.1.4. Cocristais	23
1.1.5. Sólidos não cristalinos	24
1.2. IMPORTÂNCIA DAS PROPRIEDADES DAS FORMAS SÓLIDAS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	26
1.3. MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE FORMAS SÓLIDAS	32
1.4. OBJETIVOS DA DISSERTAÇÃO	39
2 METODOLOGIA EXPERIMENTAL	41
2.1 CRISTALIZAÇÃO	41
2.2 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS	42
2.3 COLETA DOS DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR MONOCRISTAL	42
2.4 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA E ESPECTROSCOPIA DE RAMAN	45
3 CLORPROPAMIDA	47
3.1 INTRODUÇÃO	47
3.2 EXPERIMENTAL	51
3.2.1 Polimorfo IV	51
3.2.2 Polimorfo VI	53
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÕES	55
3.3.1 Conformação molecular	57
3.3.2 Interações intermoleculares e empacotamento cristalino	60
3.3.3 Superfície de Hirshfeld e gráficos bidimensionais	72
3.3.4 Cálculos <i>DFT</i>	75

3.4 CONCLUSÃO	80
4 SOLVATO NÃO ESTEQUIOMÉTRICO DE BUTANOL DA NEVIRAPINA	83
4.1 INTRODUÇÃO	83
4.1 EXPERIMENTAL	87
4.3 RESULTADOS E DISCUSSÕES	89
4.3.1 Conformação molecular	90
4.3.2 Interações intermoleculares e empacotamento cristalino	92
4.3.3 Superfície de Hirshfeld e gráficos bidimensionais	100
4.4 CONCLUSÃO	103
5 DIETILCARBAMAZINA E CITRATO DE DIETILCARBAMAZINA	105
5.1 INTRODUÇÃO	105
5.2 EXPERIMENTAL	108
5.3 DEC LIVRE	110
5.4 DEC CITRATO	121
5.5 CONCLUSÃO	154
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	155
REFERÊNCIAS	157
APÊNDICES	171
APÊNDICE A – Clorpropamida	171
APÊNDICE B – Solvato não estequiométrico de butanol da Nevirapina	173
APÊNDICE C – Dietilcarbamazina	175
APÊNDICE D – Citrato de Dietilcarbamazina	177

1 INTRODUÇÃO

1.1 FORMAS CRISTALINAS DE COMPOSTOS FARMACÊUTICOS

Os *insumos farmacêuticos ativos* (API do inglês, *active pharmaceutical ingredient*), também conhecidos como *fármacos*, constituem qualquer substância ou mistura de substâncias com atividade biológica destinadas a serem utilizadas na fabricação de um medicamento, sendo responsáveis pela ação farmacológica. Os APIs são, em sua maioria, administrados aos pacientes na forma farmacêutica sólida (comprimidos, cápsulas etc.).¹ Os sólidos fornecem uma forma conveniente, compacta e geralmente estável de distribuir APIs ou um produto farmacêutico, de modo que o entendimento e controle da química dos mesmos no estado sólido, como substâncias puras ou produtos formulados, é uma parte muito importante do processo de desenvolvimento de um novo medicamento. Nesse estado sólido, eles podem apresentar-se de modo cristalino (ordenado) ou não cristalino (desordenado). Quando, no estado ordenado, são constituídos somente pelas moléculas do API, tem-se um cristal monocomposto. Variações estruturais desse tipo de cristal são denominadas polimorfos. Quando constituídos por moléculas de API agregadas com outras espécies moleculares, tem-se um multicomponente ou pseudopolimorfo.² A literatura, além de não ser uniforme quanto aos significados dos multicomponentes, apresenta muitas definições cruzadas, o que dificulta caracterizá-los e identificá-los com precisão. Contudo, adotar-se-ão as seguintes definições:³⁻⁵

- *Complexos moleculares*: quando a molécula agregada a um API é utilizada com o intuito de promover a interação entre as demais moléculas de API no cristal.
- *Hidratos* ou *solvatos*: quando as moléculas agregadas ao API forem moléculas de água ou solvente, respectivamente;
- *Cocristais*: quando dois ou mais compostos estequiométricos, neutros e sólidos à temperatura ambiente interagem em um mesmo cristal, formando entre si interações intermoleculares;

- *Sais*: são formados quando a molécula do API apresenta-se carregada positiva ou negativamente e ácidos ou bases são adicionados a fim de cristalizá-las;
- *Clatratos* ou *compostos de inclusão*: ocorrem quando, no processo de cristalização, há a captura das moléculas participantes do processo de cristalização na rede cristalina do API, ou quando tais moléculas permanecem ocupando posições vazias no cristal após sua formação.

Já para as formas não cristalinas sólidas dois estados de cristalização podem ser obtidos resultando na formação dos chamados sólidos vítreos e sólidos amorfos, estruturas para as quais não se observa organização periódica no espaço tridimensional, apesar de existirem, em alguns casos, pequenas regiões ordenadas. Os sólidos vítreos são obtidos por resfriamento de uma massa em fusão que endurece pelo aumento contínuo de viscosidade até atingir a condição de rigidez, diferindo dos sólidos amorfos pelo fato de não sofrerem o processo de cristalização.⁶⁻⁷

Um diagrama da divisão das formas sólidas de compostos farmacêuticos está esquematicamente ilustrado na Figura 1.1. Algumas dessas formas serão abordadas com maiores detalhes nas subseções seguintes, devido à maior frequência com que ocorrem nestes compostos.

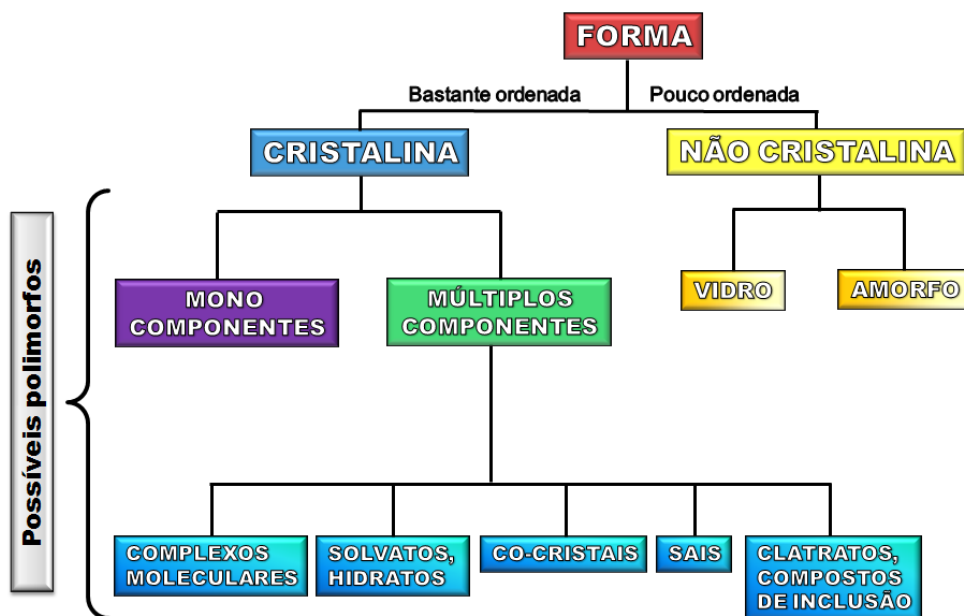


Figura 1.1 - Formas sólidas dos compostos farmacêuticos

1.1.1 Polimorfos

O termo *polimorfo* é empregado quando um mesmo composto químico tem a capacidade de existir em uma ou mais formas cristalinas distintas. Já o termo *pseudopolimorfo* é aplicado quando há inclusão de solvente ou outras moléculas à rede cristalina do composto.⁸⁻¹⁰ Nesse contexto é válido salientar que solvatos, cocristais, sais, etc. podem ser referidos como pseudopolimorfos quando comparados à estrutura pura, como também podem apresentar diferentes polimorfos e que ambos, polimorfos e pseudopolimorfos, só existem no estado sólido da matéria.

As diferenças estruturais entre as redes cristalinas de polimorfos podem originar-se a partir de dois modos de cristalização: *polimorfismo orientacional* e *polimorfismo conformacional*.³

O *polimorfismo conformacional* é aquele no qual moléculas conformacionalmente flexíveis podem se contorcer em formas capazes de empacotarem-se em diferentes estruturas tridimensionais.¹¹ Um exemplo desse tipo de polimorfismo é o apresentado pelo composto 5-metil-2-[(2-nitrofenil)amino]-3-tiofeno carbonitrila (Figura 1.2), também conhecido como ROY (do inglês *Red Orange Yellow*). O ROY é um intermediário na síntese do fármaco antipsicótico olanzapina e seu polimorfismo foi descoberto por Lyan Yu e colaboradores em 2000.¹²⁻¹³ Este composto apresenta um total de dez polimorfos, sendo cinco estáveis por anos à temperatura ambiente e os demais estáveis por semanas ou horas. Eles ocorrem como prismas amarelos ou vermelhos, placas ou agulhas alaranjadas, agulhas amarelas, placas laranja-avermelhadas e placas vermelhas.¹⁴⁻¹⁵ O ROY é o composto que possui o recorde de quantidade de polimorfos depositados no banco de dados da Cambridge (CSD, do inglês *Cambridge Structural Database*), repositório de estruturas de compostos orgânicos e organometálicos.¹⁶ Todas estas variações cristalinas têm sua origem a partir da rotação de um único ângulo, localizado entre o grupo N–H e o anel tiofeno. Seis desses polimorfos estão ilustrados na Figura 1.2, de modo que o ângulo de rotação responsável pelas modificações conformacionais que levam aos diferentes empacotamentos cristalinos está marcado como θ , em vermelho nessa imagem.

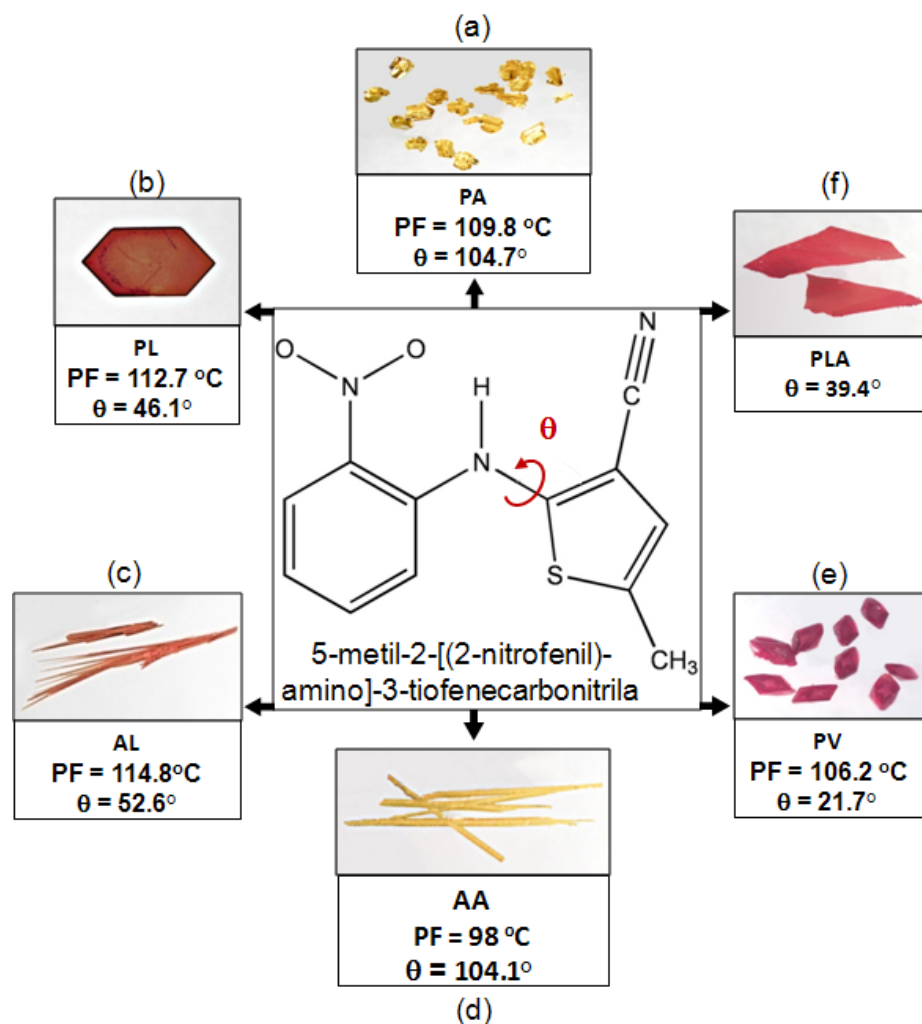


Figura 1.2 – Exemplo de polimorfismo conformacional: ROY, (a) prismas amarelos - PA, (b) placas laranjas - PL, (c) agulhas laranjas - AL, (d) agulhas amarelas - AA, (e) prismas vermelhos - PV e (f) placas laranja-avermelhadas - PLA. (Fonte das fotos dos cristais: Yu¹¹)

O *polimorfismo de empacotamento* ou *orientacional* é um mecanismo no qual moléculas relativamente rígidas conformacionalmente podem empacotar-se em estruturas tridimensionais distintas. Como exemplo desse tipo de polimorfismo, pode-se citar o paracetamol (acetaminofeno), fármaco com propriedades analgésicas que existe em duas modificações polimórficas estáveis, I e II.¹⁷⁻¹⁸ Em virtude da diferença de empacotamento das suas moléculas no cristal, a Forma II, ortorrômbica, é compressível e adequada para a produção de comprimidos feitos por meio da compressão direta, enquanto que a Forma I, monoclinica, não possui tal propriedade de compressão pelo

fato de suas moléculas estarem dispostas em forma de ziguezague no cristal. Uma ilustração desses dois empacotamentos citados pode ser visualizada na Figura 1.3.

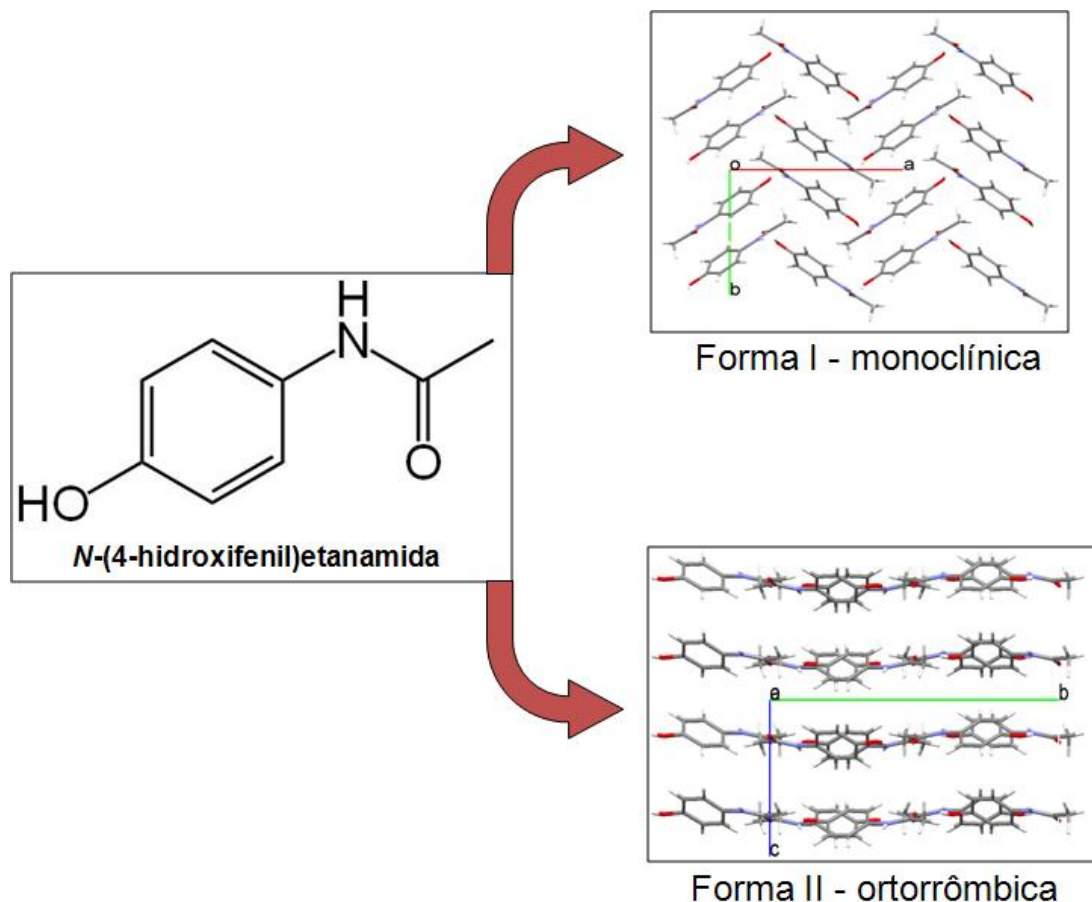


Figura 1.3 – Exemplo de polimorfismo orientacional: Paracetamol.

Em geral, as diferenças nos arranjos tridimensionais afetam invariavelmente a geometria molecular e, de maneira recíproca, as diferenças na geometria molecular resultam em diferentes formas de empacotamento. Como resultado, muitos exemplos de polimorfismo em cristais orgânicos têm uma origem mista e exibem diferenças em ambos os arranjos, conformacional e orientacional, das moléculas constituintes.

1.1.2 Solvatos e hidratos

Durante o processo industrial de produção de medicamentos é comum ocorrerem exposições dos compostos a solventes ou vapores de solventes, comumente utilizados com o intuito de purificar ou separar a substância desejada, de preferência na forma sólida e com o mínimo de impurezas. Porém, muitas vezes há a captura deste(s) solvente(s) de cristalização como parte do sólido por meio de interações fracas (ligações de hidrogênio, van der Waals, dipolo-dipolo) que podem ser reversíveis e variáveis, ou por meio de absorção ou captura física do(s) mesmo(s) pelo cristal em crescimento. Dentre elas, merecem destaque as interações nas quais o fármaco cristaliza-se e empacota-se juntamente com um solvente, constituindo uma nova fase sólida – um *solvato*. Dentre os solventes formadores de solvatos, a água possui extraordinária capacidade de formar ligações de hidrogênio e por isso solvatos que possuam a água como solvente são denominados *hidratos*. Solvatos e hidratos naturalmente destacam-se por apresentarem uma maior solubilidade quando comparados aos APIs puros (sem solventes).¹⁸

Os solvatos são subdivididos em duas classes principais: estequiométricos e não estequiométricos. *Solvatos estequiométricos* são aqueles para os quais a razão molar solvente/API é constante e essencial para a manutenção da rede cristalina, de modo que sua dessolvatação sempre resulta em estruturas cristalinas distintas ou em um estado desordenado ou amorfo. *Solvatos não estequiométricos* são aqueles para os quais a razão molar solvente/API pode variar continuamente, com o solvente atuando mais ou menos como um preenchedor de espaços. Outro termo utilizado no contexto dos solvatos não estequiométricos é o de “dessolvato isomórfico” ou “solvato dessolvatado” e aplica-se a solvatos que dessolvatam-se para uma fase de monocomponente sem causar alterações em suas principais características estruturais. Contudo, tais compostos geralmente são metaestáveis e tendem a recolher com facilidade o solvente original ou até mesmo outro solvente presente. O termo “clatrato” significa “gaiola” e é aplicável apenas para estruturas nas quais o solvente é aprisionado em espaços tridimensionais vazios e fechados da rede estrutural das moléculas do API sem, contudo, interagir significativamente com elas.^{18, 19,20}

1.1.3 Sais

A maioria dos fármacos são eletrólitos fracos, capazes de formar sais. Sem alterar a entidade química da respectiva substância ativa, a formação de sais pode aumentar apreciavelmente a base de seleção para a criação de novas entidades químicas. Este é o motivo pelo qual cada um dos possíveis sais de um fármaco é caracterizado por seus perfis individuais de propriedades físico-químicas, geralmente abrangendo séries muito maiores do que as séries limitadas de polimorfos do fármaco puro.²²

A escolha do sal adequado e, portanto, do ácido ou da base adequados, pode ter vantagens em relação às formas puras, tais como menores índices de ocorrência de polimorfismo, maior probabilidade de evitar a higroscopicidade, de promover a cristalização de sólidos amorfos, de aumentar o ponto de fusão, de purificar um fármaco (nas etapas finais de síntese), de controlar a velocidade de absorção, etc.²³

1.1.4 Cocristais

Embora os cocristais tenham sido descobertos no século XIX, as indústrias farmacêuticas manifestaram seu interesse por esses compostos apenas recentemente.⁵ Isto pode ser verificado pelo considerável aumento de publicações e depósitos de estruturas cristalinas no CSD.¹⁶ Diferentemente dos polimorfos, os cocristais consistem de um cristal formado por dois ou mais componentes que são sólidos à temperatura ambiente e em suas formas puras, coexistindo numa razão estequiométrica entre um ou mais APIs moleculares ou iônicos e um ou mais agentes cocrystalizantes. Embora tal definição seja alvo de debates, provê uma considerável diferenciação em relação aos solvatos e outros sistemas multicompostos. Os cocristais também não devem ser confundidos com os sais, nos quais deve ocorrer necessariamente a transferência de

um próton do ácido para a base: nos cocristais nenhuma transferência de cargas ocorre. É interessante notar que nos cocristais seus componentes interagem por ligações de hidrogênio ou outras interações direcionais não covalentes.^{24,25}

Os cocristais pertencem a uma classe de compostos bastante conhecidos, porém pouco estudados, representando uma classe de formas cristalinas emergente no contexto da ciência farmacêutica. Eles atraem cientistas, pois diversificam consideravelmente o número de formas cristalinas existentes de um API em especial. A possibilidade emergente de se cristalizar dois APIs num mesmo cristal tem mobilizado cada vez mais cientistas ao redor do mundo. Além disso, os cocristais oferecem a oportunidade de modificar a composição da matéria de espécies moleculares sem a necessidade de romper suas ligações covalentes, tornando-se candidatos à patenteabilidade e proteção intelectual.²⁶

Os benefícios da cocrystalização estão muito bem documentados na literatura. Como exemplo, em oposição à sua estrutura molecular simples, a carbamazepina (*Tegretol*[®]) exibe considerável complexidade em suas formas cristalinas: incluindo os quatro polimorfos anidros, cerca de 50 formas cristalinas já foram identificadas. Entre as mesmas, um cocrystal de carbamazepina com sacarina foi desenvolvido e apresentou-se como um candidato mais favorável à aplicação farmacêutica do que a forma atualmente comercializada.⁵

1.1.5 Sólidos não cristalinos

O estudo de sólidos amorfos, definidos como sólidos não cristalinos, tem um destaque especial principalmente no que diz respeito a substâncias difíceis de cristalizar, tais como antibióticos, por exemplo. Pelo fato de os sólidos amorfos não conterem ordem de longa escala e apresentarem arranjos moleculares similares aos dos líquidos, suas propriedades e comportamentos não podem ser caracterizados segundo as regras e métodos aplicados para os sólidos cristalinos. Durante os últimos quinze anos, conceitos teóricos específicos para o estado amorfo foram desenvolvidos

com o intuito de fornecer um acesso mais racional ao estudo dos sólidos não cristalinos.
10,11

Os sólidos amorfos existem em diversas composições de importância industrial, inclusive em medicamentos, e apresentam características interessantes tais como: (1) maior solubilidade, maior velocidade de dissolução, às vezes melhor compressibilidade em relação aos seus correspondentes cristalinos, (2) menor estabilidade física e química e (3) ocorrência relativamente comum. Por isso, em determinados casos, são preferidos na formulação de determinados medicamentos.⁸ Contudo, sua aplicação não supera a dos sólidos cristalinos, uma vez que, geralmente, apresentam baixa estabilidade química e têm considerável tendência à cristalização.¹ Como exemplo da aplicação de sólidos amorfos, pode-se citar a Ionidamina, fármaco utilizado no tratamento do câncer, onde somente a preparação de dispersão amorfa é capaz de atingir níveis satisfatórios de biodisponibilidade no organismo.²⁷

Em resumo, a ocorrência de polimorfismo e/ou pseudopolimorfismo é frequente em relação aos fármacos que são, em sua maioria, moléculas orgânicas pequenas com baixos pesos moleculares (abaixo de $600\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$), capazes de cristalizarem-se como polimorfos verdadeiros, solvatos, sais, cocrystalis e sólidos amorfos, esquematicamente ilustrados na Figura 1.4.²

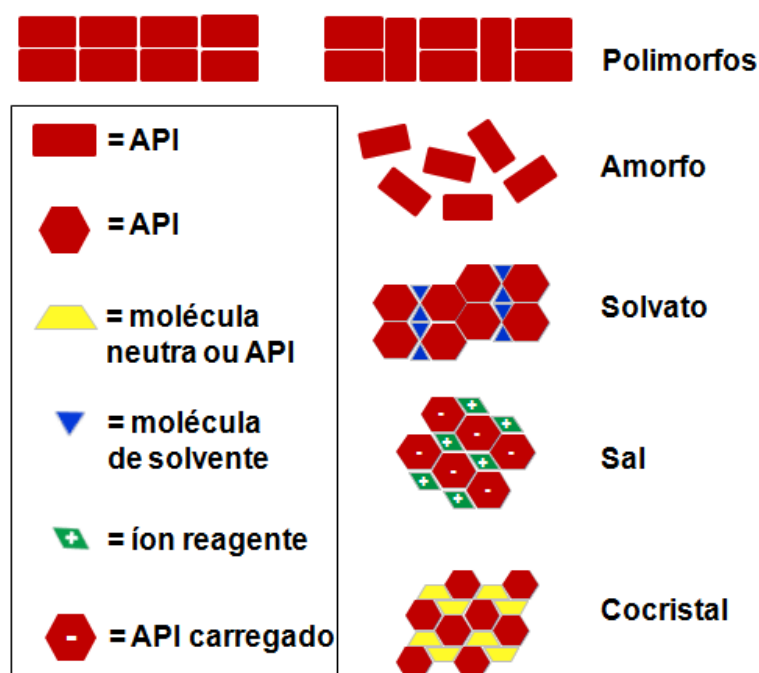


Figura 1.4 – Descrição esquemática dos vários tipos de formas sólidas.

Talvez a declaração mais conhecida sobre a ocorrência de polimorfismo tenha sido feita por McCrone (1965), segundo o qual “todo composto possui diferentes formas polimórficas e, em geral, o número de formas conhecidas para certo composto é proporcional ao tempo e dinheiro gastos na pesquisa sobre este composto.”²⁸ Juntamente com outras declarações nesta mesma linha de pensamento, tem-se a impressão de que o polimorfismo é uma regra em vez de uma exceção, porém, a literatura de um modo geral, indica que cautela deveria ser exercitada ao fazê-las. Assim, pelas palavras de Berstein (2006),²⁹

...a possibilidade de polimorfismo pode existir para qualquer composto em particular, mas as condições requeridas para preparar polimorfos desconhecidos não são, de modo algum, óbvias. E não há, ainda, métodos sistemáticos completos para determinar estas condições. Além disso, somos quase que totalmente ignorantes sobre as propriedades a serem exibidas por quaisquer novos polimorfos que possam vir a ser obtidos (tradução nossa).

A existência de estruturas polimórficas de um composto simples, as condições e métodos requeridos para obtê-las e as propriedades que cada uma delas vai exibir são problemas que ainda desafiarão pesquisadores por muitos anos. Tais propriedades são discutidas na próxima seção.

1.2 IMPORTÂNCIA DAS PROPRIEDADES DAS FORMAS SÓLIDAS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

O polimorfismo desempenha um papel muito importante em diversas aplicações industriais e comerciais, pelo fato de que diferentes formas de estado sólido de um mesmo composto químico podem exibir diferentes propriedades físico-químicas que têm o potencial de afetar a habilidade de se processar e manipular o medicamento. Algumas dessas propriedades são apresentadas na Tabela 1.1.³⁰ Desta forma, o polimorfismo pode afetar o desempenho de um medicamento e conseqüentemente sua segurança e eficácia devendo, portanto, ser investigado em todas as etapas de

desenvolvimento, manipulação e regulação de um fármaco, assim como no controle de qualidade do produto final.

Tabela 1.1 – Lista das propriedades físico-químicas que podem diferir entre os polimorfos.

Propriedades de empacotamento	Densidade molar Índice de refração Condutividade elétrica e térmica Higroscopicidade
Propriedades termodinâmicas	Temperatura de fusão e sublimação Energia interna Entalpia Capacidade calorífica Entropia Energia livre e potencial químico Atividade termodinâmica Pressão de vapor Solubilidade
Propriedades espectroscópicas	Transições eletrônicas Transições vibracionais Transições rotacionais Transições de spin nuclear
Propriedades cinéticas	Velocidade de dissolução Velocidade de reações no estado sólido Estabilidade oxidativa Biodisponibilidade e bioequivalência
Propriedades de superfícies	Energia livre de superfície Tensões interfaciais Morfologia
Propriedades mecânicas	Dureza Força de tensão Compatibilidade, compressão Manuseio, vazão e mistura.

Dentre as propriedades mais importantes, pode-se citar a velocidade de dissolução e solubilidade, a biodisponibilidade e a bioequivalência, a higroscopicidade, a estabilidade física e química e a manufacturabilidade.

A *dissolução* é o processo pelo qual um fármaco no estado sólido torna-se diluído em um determinado solvente. A *solubilidade* é a massa de soluto (no caso de fármaco) que se dissolve em uma massa ou volume específico de solvente em função da temperatura e da pressão. A solubilidade é uma propriedade estática, enquanto que a dissolução é uma propriedade dinâmica; juntas, constituem as características mais importantes de um fármaco, uma vez que seus valores determinam a biodisponibilidade de um fármaco para o uso terapêutico desejado.³⁰

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 135, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a *biodisponibilidade* (BD) “*indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina*”.³¹ Assim como a RDC, a Food Drug Administration (FDA), órgão que regulariza e administra a produção e a comercialização dos medicamentos nos Estados Unidos, ratifica a definição de biodisponibilidade na qual ela “*indica a velocidade e a extensão pelas quais um fármaco é absorvido, a partir de um produto farmacêutico e torna-se disponível no local de ação*”.³² Independente da definição, o tempo em que tal processo ocorre pode variar entre formas cristalinas e amorfas, bem como entre polimorfos.

A BD pode ser avaliada por métodos diretos e indiretos: concentração do fármaco no plasma, na urina, efeito farmacodinêmico, observações clínicas e estudos *in-vitro* (dissolução do fármaco). Dentre esses, o mais direto e objetivo é a avaliação da concentração do fármaco no sangue, plasma ou soro em função do tempo, podendo para isso serem utilizados fármacos em diversas formas farmacêuticas, tanto líquidas quanto sólidas. Um exemplo de gráfico genérico para esse tipo de avaliação da BD está esquematicamente ilustrado na Figura 1.5. É válido destacar que a administração do fármaco por via intravascular não se aplica a este tipo de teste, uma vez que nessas condições 100% do mesmo encontra-se já disponível na corrente circulatória para reação com os receptores e desencadeamento do efeito farmacológico.³³

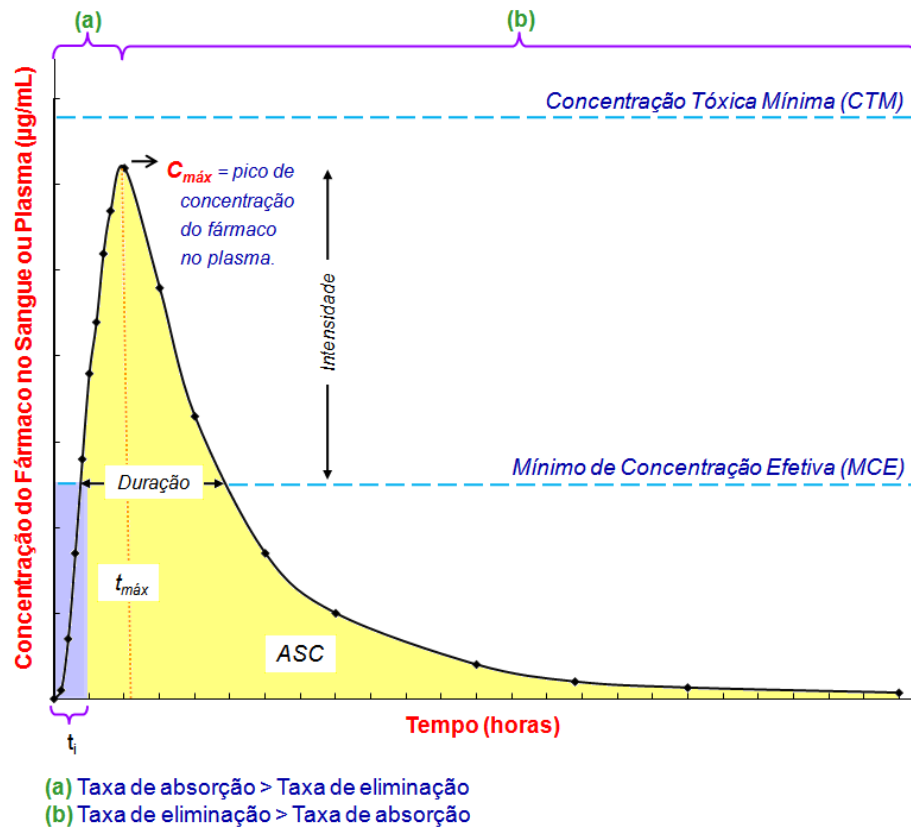


Figura 1.5 – Curva genérica de biodisponibilidade de um fármaco administrado via oral.

A curva de concentração–tempo do fármaco na corrente sistêmica (Figura 1.5) apresenta os seguintes parâmetros farmacológicos: tempo inicial (t_i), tempo máximo ($t_{máx}$), área sob a curva (ASC) e pico de concentração do fármaco no plasma ($C_{máx}$). Além desses parâmetros, outros dois são posteriormente incorporados ao gráfico, a saber, concentração mínima efetiva (CME) e concentração tóxica mínima (CTM), que são intrínsecos para cada forma farmacêutica, podendo ou não variar entre polimorfos. Os valores destes dois últimos parâmetros são determinados por meio de curvas de dose/efeito, que fornecem a relação entre a dose e a magnitude de um efeito graduado, em um indivíduo ou em uma população. A CME reflete a concentração mínima necessária para que se observe o efeito farmacológico desejado. Da mesma maneira, a CTM representa a concentração mínima a partir da qual há a produção de um efeito tóxico para o organismo. O t_i corresponde ao tempo gasto para que o fármaco atinja a CME enquanto que o $t_{máx}$ representa o tempo decorrido desde a administração do fármaco até sua concentração máxima no plasma. Em $C_{máx}$, a taxa de absorção do

fármaco é igual à taxa de eliminação do mesmo. Finalmente, a ASC reflete uma estimativa da quantidade total do princípio ativo que atingiu a corrente sistêmica. A duração da ação do fármaco corresponde à diferença entre o tempo inicial e o tempo para o fármaco retornar à CME. ³³

O estudo da *bioequivalência* (BE) consiste na análise comparativa de BDs entre produtos sob a mesma forma farmacêutica, constituídos de princípio(s) ativo(s) qualitativa e quantitativamente semelhante(s). Desse modo, dois fármacos são considerados bioequivalentes se: (1) a velocidade e a extensão de absorção deles, quando administrados com mesma dose molar do ingrediente ativo e sob as mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças significantes ou (2) a extensão de absorção é pouco divergente entre eles e a diferença na velocidade de absorção é intencional (Figura 1.6). Assim, estudos clínicos de BD e BE são úteis para determinar a segurança e a eficácia dos produtos farmacêuticos. ^{34,35}

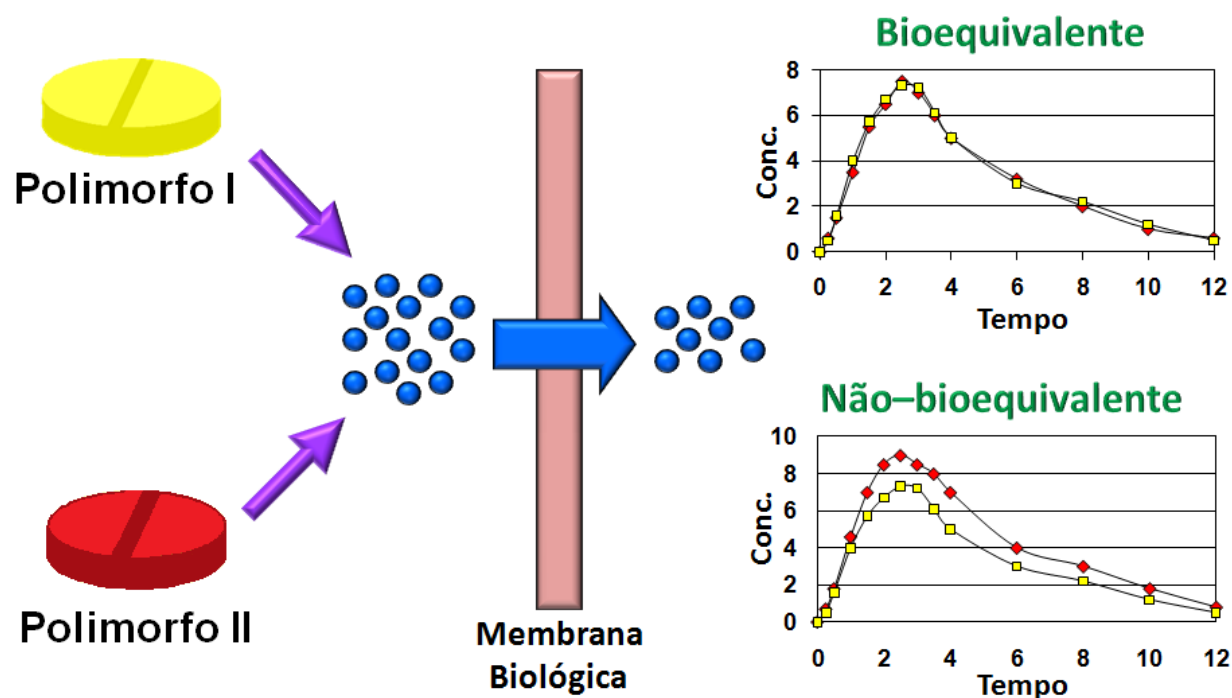


Figura 1.6 – Exemplo de estudos de bioequivalência entre polimorfos de um mesmo princípio ativo.

Os termos *higroscópico* e *higroscopicidade* são amplamente utilizados na literatura para descrever a percepção de umidade dos materiais, apesar de ainda não possuírem uma definição explícita. Quando aplicados aos sólidos farmacêuticos, a medida da higroscopicidade pode ser entendida como a medida da tendência que um sólido tem em absorver vapor de água da atmosfera a uma temperatura constante com variações da umidade relativa (UR). Essa propriedade pode ter efeitos profundos e geralmente prejudiciais nos processos físico-químicos de interesse das indústrias farmacêuticas e de química fina. Por esse motivo, a higroscopicidade é frequentemente analisada nos primeiros estágios de seleção de novos compostos candidatos à formulação de novos medicamentos.^{36,37}

Uma preocupação adicional quanto ao polimorfismo de fármacos é o efeito que ele pode ter sobre a *estabilidade* do medicamento. Essa estabilidade baseia-se em diferenças de reatividade química entre as várias formas polimórficas. Estas diferenças de reatividade química apresentam preocupações em relação de como a mudança para uma forma polimórfica quimicamente reativa possa resultar não apenas em perda indesejável do potencial do medicamento, mas possa também gerar níveis elevados de degradação e/ou geração de impurezas. Apesar disso, devido ao fato de a estabilidade do medicamento não depender somente da reatividade química intrínseca da forma polimórfica do fármaco, mas também de outros fatores incluindo a formulação, o processo de produção e o empacotamento, muitas dessas observações poderiam ser incorporadas no intuito de se fazer uma determinação racional de qual é o risco relativo que uma mudança na forma polimórfica deveria ter sobre a estabilidade de um medicamento.²⁹

Por fim, outra preocupação com relação ao polimorfismo de fármacos no estado sólido é o efeito que ele pode ter sobre a *produção* ou *manufaturabilidade* do medicamento.³⁸

1.3 MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE FORMAS SÓLIDAS

As diferentes propriedades físicas e químicas das formas polimórficas podem certamente afetar a produção, biodisponibilidade e estabilidade do medicamento e, portanto, a segurança, eficácia e qualidade do mesmo. Sob estas circunstâncias, é importante que se tenham controles adequados das formas polimórficas, caracterizando-as no estado sólido. Por ser o problema do polimorfismo um processo puramente estrutural, as técnicas a serem utilizadas para identificação dos mesmos devem ser sensíveis à estrutura. De todos os métodos disponíveis para a caracterização de materiais no estado sólido, os mais úteis na caracterização de polimorfos e/ou pseudopolimorfos são a *cristalografia de raios X*, a *microscopia*, a *análise térmica* e a *espectroscopia vibracional*:^{39,40,41}

- ***Cristalografia de raios X***: essa técnica está diretamente relacionada com a análise estrutural dos compostos. Quando cristais de qualidade adequada são obtidos, pode-se determinar a estrutura cristalina do composto pela técnica física de difração de raios X por monocristal (DRXMC), que fornece diretamente o empacotamento e a conformação das moléculas, além de informações em nível atômico das interações intra e intermoleculares, cela unitária e seus parâmetros, dados extremamente importantes quando se deseja compreender o porquê das propriedades apresentadas por certo composto químico. É válido ressaltar que dada a sua completeza, é também a técnica mais eficiente na detecção e base da definição de polimorfos e é a principal técnica empregada nesse estudo. Desde que se tenham monocristais com tamanho compatível à técnica, sua precisão é de caráter muito confiável. Contudo, uma de suas maiores limitações se deve à necessidade de se trabalhar somente com sistemas cristalinos, não sendo, portanto, aplicável a soluções, sistemas biológicos *in vivo*, sistemas amorfos e gases.^{1, 42, 43}

Como a maioria dos fármacos é obtida na forma de pós microcristalinos e muitos se apresentam difíceis de cristalizar em monocristais adequados à DRXMC, a detecção de polimorfos/pseudopolimorfos pode ser analisada por meio da técnica de difração de raios X por pó (DRXP) que fornece um padrão de difração na forma de uma série de

picos detectados em ângulos de espalhamento característicos para cada substância. Num trabalho rotineiro, o que se faz é comparar o padrão de difração gerado na análise da amostra com o padrão de difração do suposto composto do qual ela é formada. Esses padrões para fármacos e excipientes, dentre outros compostos, constam no livro de padrões públicos farmacopeicos da Farmacopéia dos Estados Unidos (USP, do inglês *United States Pharmacopeia*) reconhecida e utilizada no Brasil.⁴⁴ No capítulo sobre difração de raios X, a USP afirma que se os ângulos de espalhamento das dez reflexões mais fortes obtidas pela amostra estiverem dentro de $\pm 0,20$ graus em relação aos ângulos do composto referência, e que se as intensidades relativas dessas reflexões não variarem mais de 20%, pode-se considerar as amostras (amostra e referência) idênticas.³⁰

- **Microscopia:** existem dois tipos de microscopia: a óptica e a eletrônica. Ambas encontraram extenso uso na caracterização de polimorfos e solvatos. Embora a microscopia óptica seja mais limitada na razão de aumento adequado para o trabalho rotineiro (trabalhando em torno de 600x sendo difícil observar materiais microcristalinos), o uso de polarizadores ópticos, não disponíveis em outras técnicas, introduz grande poder na técnica. O trabalho com o microscópio eletrônico pode ser desenvolvido em níveis de aumento extraordinariamente maiores (acima de 90.000x na maioria das unidades) e as imagens que podem ser obtidas contêm um considerável grau de informação tridimensional. Os dois métodos são complementares. Com uma sábia utilização dessas técnicas, pode-se obter uma caracterização substancial de um sistema polimórfico. Estes dados são extremamente relevantes durante os primeiros estágios de desenvolvimento de um fármaco uma vez que, de um modo geral, apenas uma quantidade limitada do candidato a fármaco encontra-se disponível nesse momento. A microscopia térmica é também uma ferramenta extremamente valiosa para a caracterização de sistemas polimórficos e de solvatos, onde observações feitas durante o aquecimento e resfriamento de poucos miligramas da substância sob estudo sobre uma lamínula fornecem o diagrama de fases completo do fármaco, permitindo determinar os pontos de fusão e resfriamento com grande precisão, bem como deduzir a natureza de uma transição polimórfica. Além disso, a perda das moléculas de

solvente de uma espécie de solvato pode ser facilmente detectada pelos processos que ocorrem quando a amostra é imersa num fluido apropriado.³⁰

- **Análise térmica**^{30,40}: os métodos de análise térmica são aqueles nos quais as propriedades do composto são determinadas em função de uma temperatura aplicada externamente, com o objetivo de avaliar as mudanças físicas e químicas que podem ocorrer numa amostra aquecida/resfriada. Tal metodologia encontrou ampla utilização na indústria farmacêutica para a caracterização da pureza do composto, polimorfismo, solvatação, degradação e compatibilidade com o excipiente. Embora um grande número de técnicas tenha sido desenvolvido (Tabela 1.2), as mais comumente aplicadas são a termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA, do inglês *Differential Thermal Analysis*) e calorimetria diferencial de varredura (DSC, do inglês *Differential Scanning Calorimetry*).

Tabela 1.2 – Técnicas de análise térmica e suas respectivas propriedades medidas.

Método	Propriedade Medida
Análise Térmica Diferencial (DTA)	Diferença de temperatura entre a amostra e a referência.
Calorimetria Diferencial de varredura ou exploratória (DSC)	Diferença de energia entre a amostra e a referência.
Análise termomecânica (TMA)	Características mecânicas
Termogravimetria (TG / TGA)	Massa
Termodilatometria (TD)	Dimensões
Análise Dinâmico-mecânica (DTMA)	Propriedades dinâmico-mecânicas
Análise dinâmico-dielétrica (DEA)	Propriedades dielétricas
Análise de gás desprendido	Massa de gás desprendido
Detecção de gás desprendido	Detecção de produtos voláteis

A termogravimetria (TG) é a medida da perda de massa de um material induzida termicamente em função de uma temperatura aplicada e é um método útil para a determinação quantitativa do conteúdo volátil total de um sólido, permitindo prontamente a distinção entre solvatos e formas anidras de um dado composto. Embora

essa metodologia seja conceitualmente simples, a exatidão e precisão associadas com os resultados são dependentes de fatores instrumentais e da amostra.

A análise térmica diferencial (DTA) monitora a diferença na temperatura entre a amostra e a referência em função da temperatura. Temperaturas não equivalentes entre esses dois parâmetros são observadas quando um processo requer um calor finito de reação. Mudanças de estado sólido típicas deste tipo seriam transformações de fase, conversões estruturais, reações de decomposição ou processos de dessolvatação.

Em muitas considerações, a calorimetria diferencial de varredura (DSC) é similar ao método de DTA e informação análoga acerca dos mesmos tipos de eventos térmicos pode ser obtida. Porém, a DSC é muito mais fácil de utilizar rotineiramente, de um ponto de vista quantitativo, e por esta razão se tornou o método mais amplamente aceito de análise térmica na indústria farmacêutica. Assim como a DTA, a análise de DSC também é capaz de fornecer dados sobre os pontos de fusão de espécies polimórficas, a cinética de transformações de estado sólido, bem como pode ser utilizada em conjunto com técnicas estruturais durante a caracterização de hidratos e solvatos, com o método térmico sendo utilizado para apontar exatamente a temperatura de transição acima da qual a água ou solvente ligado pode ser liberado.

- ***Espectroscopia vibracional:*** divide-se em espectroscopia de absorção no infravermelho (IR, do inglês *infrared*) e espectroscopia de Raman e estuda as vibrações moleculares fundamentais, únicas para cada sólido molecular. Embora a absorção no infravermelho e o espalhamento de Raman forneçam informação sobre as energias das mesmas bandas de vibração, as diferentes regras de seleção que governam a intensidade da banda para cada tipo de espectroscopia fornecem uma informação útil, permitindo afirmar que ambas as técnicas são complementares. Para as situações de baixa simetria apresentadas pelas estruturas de moléculas de interesse farmacêutico, cada banda vibracional irá ser ativa até certo grau na espectroscopia de absorção no IR e espalhamento de Raman. As intensidades relativas de bandas análogas irão diferir, porém, quando observadas em IR ou em Raman. Em geral, vibrações simétricas e grupos não-polares fornecem as bandas de espalhamento de Raman mais intensas,

enquanto vibrações antissimétricas e grupos polares fornecem as bandas de absorção mais intensas em IR. ⁴⁰

- **Superfície de Hirshfeld** ⁴⁵⁻⁴⁹: além das técnicas descritas brevemente acima, que já são bem conhecidas e bastante utilizadas, recentemente surgiu mais uma ferramenta complementar na caracterização estrutural, conhecida como Superfície de Hirshfeld. Ela foi introduzida no contexto de caracterização de estruturas em 1997 ⁴⁵, derivando da teoria de partição de cristais moleculares em regiões, deduzida por Hirshfeld em 1977 ⁴⁶ com o objetivo de integrar a densidade eletrônica dos átomos. Nessa teoria, Hirshfeld definiu uma função peso (w) para a densidade de cada átomo (ρ_a) dentro da molécula dada por

$$w(r) = \frac{\rho_a(r)}{\rho_a} \quad (1)$$

onde $w(r)$ refere-se à distribuição eletrônica esférica no ponto r dos átomos de uma molécula, denominada de pró-molécula. Mantendo-se a analogia, esta função pode ser ajustada para estimar a densidade da pró-molécula no pró-cristal,

$$w(r) = \frac{\rho(r)}{\rho} \quad (2)$$

onde $w(r)$ passa a representar a densidade de uma molécula e $0 < w(r) < 1$. Spackman ⁴⁷ e colaboradores investigaram arduamente todos os possíveis valores para $w(r)$ e verificaram que quando essa função é igual a 0,5, a entidade molecular é completamente envelopada por uma superfície, chamada “superfície de Hirshfeld”, que passa a ocupar um volume estável e não superponível dentro do cristal, o que permite analisar sua proximidade em relação às moléculas vizinhas e, portanto, as interações moleculares entre elas. É válido ressaltar que as superfícies de Hirshfeld preenchem 95% do espaço do volume do cristal, porém, diferentemente de outros esquemas de particionamento ou empacotamento, há pequenos espaços intermoleculares, relacionados com regiões onde a densidade eletrônica é escassa e de domínio de mais de uma molécula.

Os mapas bidimensionais ou mapas da impressão digital são obtidos a partir da triangulação dos pontos presentes na superfície de Hirshfeld, em função das distâncias mais próximas desses pontos ao núcleo dentro e fora da superfície. Tais

gráficos fornecem imagens convenientes para a identificação e classificação de cristais moleculares quanto à natureza de suas interações, sendo extremamente úteis na diferenciação de estruturas polimórficas.

São dois os parâmetros responsáveis pelo fornecimento das informações necessárias à construção dos mapas de impressão digital:

- d_i : distância da superfície de Hirshfeld ao átomo mais próximo interiormente localizado em relação a essa superfície;
- d_e : distância da superfície de Hirshfeld ao átomo mais próximo exteriormente localizado em relação a essa superfície.

Para que seja possível analisar as interações intermoleculares simultaneamente, calculam-se as distâncias d_i e d_e para cada ponto da superfície e combinam-se todos os contatos mais próximos dentro da mesma escala de d_i e d_e , independentemente da natureza dos átomos. Cada ponto no gráfico representa um par (d_i, d_e) de tamanho $0,01\text{Å}$, sendo a cor de cada ponto em função da fração de pontos da superfície de Hirshfeld que se encontram naquele determinado par, indo do azul (poucos pontos), para o verde, amarelo e/ou laranja (intermediários) e finalmente para o vermelho (muitos pontos).

Em todos os gráficos, há o que se pode chamar de uma pseudo-simetria em relação a uma diagonal onde $d_i = d_e$, conseqüência direta do empacotamento fechado das superfícies de Hirshfeld, o que garante que onde as superfícies tocam umas às outras, ambos os pares (d_i, d_e) e (d_e, d_i) aparecerão no gráfico. Um exemplo de gráficos de d_i , d_e e bidimensionais está ilustrado na Figura 1.6 para a estrutura do ácido acético⁵⁰, feitos por meio do programa CrystalExplorer.⁵¹

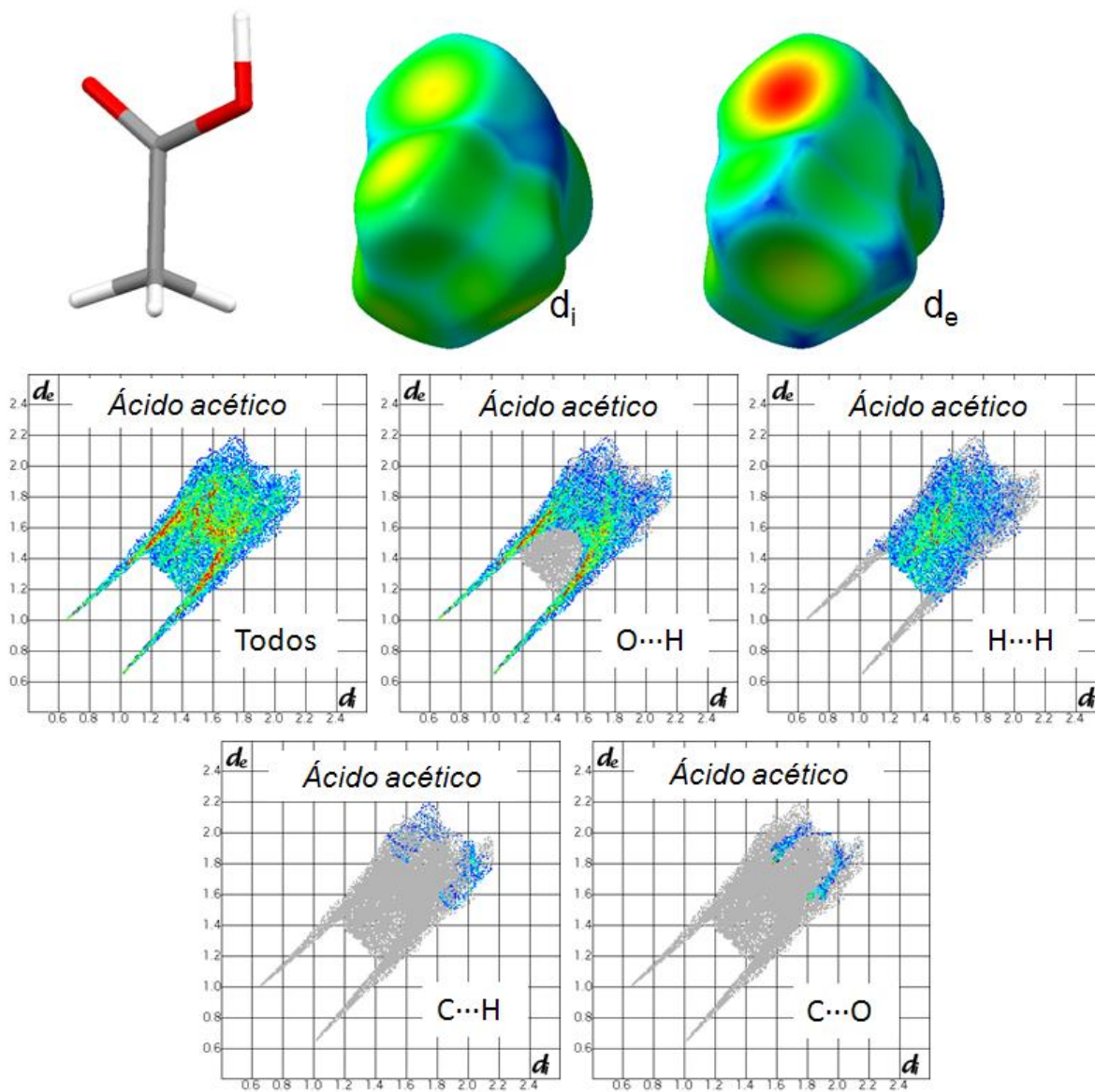


Figura 1.6 – Superfícies de Hirshfeld para o ácido acético (ACETAC03) com d_i (esquerda) e d_e (direita) mapeados em cor (onde, em ambos os casos, vermelho representa os contatos mais próximos e azul os mais distantes). Os gráficos bidimensionais produzidos a partir dessas duas funções podem ser visualizados abaixo, para todos os contatos e separados por contatos: O...H, H...H, C...H e C...O.

1.4 OBJETIVOS DA DISSERTAÇÃO

Conforme exposto nos tópicos acima pode-se concluir que o polimorfismo representa um grande desafio para as Indústrias Farmacêuticas já que diferentes formas cristalinas são capazes de afetar o desempenho, a segurança e a eficácia de um medicamento. Assim, é imprescindível que se tenha o maior conhecimento quanto aos possíveis polimorfos de um princípio ativo a fim de controlar a obtenção segura da forma desejada ao desenvolvimento do produto final. Para isso, os métodos analíticos de caracterização disponíveis devem ser mais bem explorados e certamente melhorados no intuito de proverem a maior quantidade de informações iniciais acerca dos compostos sob estudo. Tais informações, aliadas ao controle do processo de cristalização, devem ser capazes de possibilitar a projeção e a seleção das condições de processamento que resultem num único polimorfo e garantam que suas propriedades mantenham-se inalteradas durante os vários estágios de processamento e armazenamento até a sua aplicação farmacêutica. Neste contexto, decidimos estudar três fármacos amplamente comercializados a nível mundial, selecionados pela sua disponibilidade para estudos e por apresentarem literatura referente à ocorrência de polimorfismo/pseudopolimorfismo. Todos os nossos resultados, além de contribuir para uma melhor compreensão quanto ao fenômeno do polimorfismo em fármacos, apresentam tal problema sob foco multidisciplinar envolvendo metodologias experimentais com raízes na Física, na Química e na Farmácia, descritas sucintamente no Capítulo 2.

No Capítulo 3 investigou-se o fármaco conhecido por Clorpropamida (CPA) comercializado e utilizado como hipoglicemiante oral. O mesmo apresenta formas polimórficas correlacionadas por variações conformacionais em torno de quatro ângulos de torção. Assim, nesse Capítulo abordamos o fenômeno do polimorfismo conformacional.

No Capítulo 4 a atenção foi direcionada para os solvatos, capazes de se formarem em várias etapas do processo de produção de um fármaco, podendo ser igualmente utilizados em formulações ou serem conseqüência da alta higroscopicidade

do composto analisado. O fármaco escolhido para esse estudo foi a Nevirapina (NVP), um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa, comercializado na forma anidra e na forma de um hemi-hidrato. Desse composto, obtivemos um solvato não-estequiométrico de butanol e pudemos comparar os diferentes modos de empacotamento que esse composto é capaz de realizar.

No Capítulo 5 apresentamos duas formas cristalinas do fármaco Dietilcarbamazina (DEC), utilizado no tratamento da filariose linfática. Esse composto é comercializado na forma de um sal que, conforme visto, trata-se de uma estratégia empregada para contornar problemas associados à formulação de um medicamento. Assim, comparamos as propriedades físico-químicas desse sal com as propriedades do composto livre a fim de exemplificar as vantagens associadas às mudanças da forma sólida em determinadas formulações.

Ao final, são apresentadas as conclusões gerais extraídas desse trabalho juntamente com suas respectivas projeções.

2 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

2.1 CRISTALIZAÇÃO

O processo de cristalização consiste basicamente em ordenar átomos, íons ou moléculas em posições regulares no estado sólido. Esse ordenamento regular é o responsável pelas propriedades distintas que o sólido passará a apresentar.⁴² No caso das indústrias farmacêuticas, vários são os métodos empregados para a obtenção de formas polimórficas únicas: sublimação, cristalização a partir de um solvente, evaporação a partir de mistura binária de solventes, difusão de vapores, tratamento térmico, dentre outras.³⁰

Para a obtenção dos monocristais analisados neste estudo escolheu-se o método de cristalização a partir da evaporação lenta de solvente. Esse método consiste em preparar soluções preferencialmente saturadas do material a ser cristalizado, filtrá-las ou não para a remoção de impurezas e deixá-las em repouso absoluto por período considerável (semanas e/ou meses) até o crescimento dos cristais. Esse crescimento pode ocorrer em solução ou após a completa evaporação do solvente. A velocidade da evaporação do solvente pode ser controlada geralmente variando-se a temperatura de armazenamento e/ou vedando-se o recipiente utilizado no experimento.³⁰

Cada um dos compostos analisados cristalizou de modo diferente: os cristais de CPA cresceram em recipientes abertos e mantidos em temperatura ambiente, os cristais de NVP cresceram em recipientes totalmente vedados por Parafilm® também em temperatura ambiente e os cristais de DEC cresceram somente após serem armazenados a baixa temperatura em recipientes cobertos com Parafilm® contendo furos para a evaporação bem lenta do solvente.

2.2 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

Os protocolos de cristalização da CPA e da NVP foram desenvolvidos em colaboração com pesquisadores dos laboratórios coordenados pela Prof.^a Dra. Silvia Cuffini (Agência Córdoba Ciencia – Unidad CEPROCOR, Argentina) e pelo prof.^oDr. Alejandro P. Ayala (Universidade Federal do Ceará, Fortaleza). Tanto a matéria-prima da DEC livre como a do DEC citrato foram fornecidas pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, do grupo de pesquisa da Dra. Núbia Boechat, para estudo e caracterização em colaboração. Os protocolos de cristalização do DEC citrato foram desenvolvidos em colaboração com pesquisadores do laboratório coordenado pelo prof.^oDr.^o Alejandro Pedro Ayala.

Inicialmente, todas as amostras foram analisadas sob uma lupa equipada com polarizadores e régua milimétrica para identificar a presença e a qualidade dos cristais obtidos. Pode-se afirmar que monocristais estão presentes quando os mesmos são capazes de polarizar uniformemente a luz. Cristais de boa qualidade são aqueles que emitem apenas uma coloração quando expostos à luz e apresentam tamanhos entre 0,35mm e 0,05mm. Todos os compostos apresentaram ao menos uma amostra com cristais compatíveis à realização do experimento de difração de raios X. Dessas amostras selecionou-se e colou-se o cristal na extremidade de uma fibra de vidro (amorfa e não difratante de radiação X) com espessura próxima ao tamanho do cristal.

2.3 COLETA DOS DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR MONOCRISTAL

Cada uma das fibras de vidro contendo monocristais foi posicionada na cabeça goniométrica de um difratômetro automático do tipo Kappa CCD da Enraf-Nonius (Figura 2.1), devidamente instalado nas dependências do Instituto de Física de São Carlos.

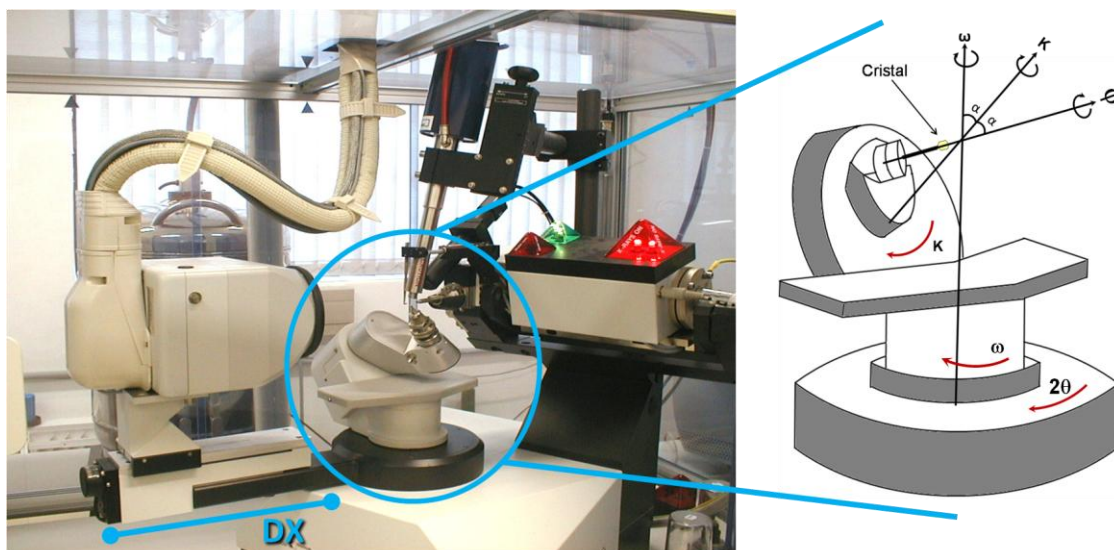


Figura 2.1 – Foto do difratômetro Enraf Nonius Kappa CCD do Instituto de Física de São Carlos.

Este equipamento é composto basicamente por uma fonte de raios X, um aparelho mecânico destinado a centrar e rotacionar o cristal de forma que o mesmo possa ser posicionado defronte ao feixe de raios X e de um dispositivo de carga acoplada (CCD, do inglês *Charge-coupled Device*) de ultima geração para captação de imagens. Nesse sistema a cabeça goniométrica está fixada entre o colimador de feixes de raios X e o detector CCD, no eixo φ (*phi*) do goniômetro. O goniômetro por sua vez está posicionado sobre o bloco Kappa, que por sua vez pode rotacionar em torno do eixo κ (*kappa*). O bloco Kappa encontra-se posicionado sobre o bloco ω (*ômega*), sendo este ultimo posicionado sobre a base do difratômetro. Por fim, um quarto eixo rotacional, 2θ (*theta*), é responsável pelo movimento do detector que, além desse movimento, também apresenta movimento translacional, DX, relacionado com a distância entre o detector e o cristal, sendo menor quanto menor forem as dimensões da cela unitária do cristal e vice-versa. Na Figura 2.1 também pode-se visualizar um esquema da cabeça goniométrica com o cristal e os possíveis eixos de rotação do equipamento.⁵²

O intervalo DX para a realização dos experimentos foi de 31mm e 40mm. Os raios X foram gerados a partir de um anodo de molibdênio e nos experimentos utilizou-se a radiação $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$), monocromatizada com cristal de grafite. O feixe de raios X, ao incidir no cristal, é difratado e têm seus picos de difração coletados,

amplificados, digitalizados e enviados pelo detector ao computador, que fornece perfis do padrão de difração do cristal, como o ilustrado na Figura 2.2.

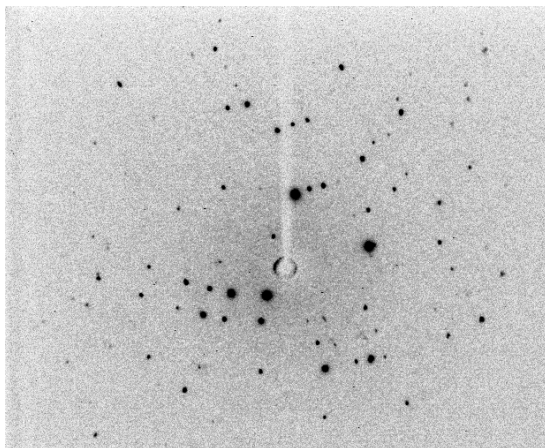


Figura 2.2 – Exemplo do padrão de difração obtido para o DEC citrato.

Os refinamentos dos parâmetros de cela foram feitos utilizando-se o programa COLLECT⁵³; a indexação e integração das reflexões foram desenvolvidas com o sistema de programas HKL Denzo-Scalepack.⁵⁴

As estruturas foram resolvidas por métodos diretos com o programa SHELXS-97.⁵⁵ Os modelos foram refinados com a matriz completa de mínimos quadrados em F^2 com o programa SHELXS-97.⁵⁶ Todos os átomos de hidrogênio ligados a átomos de carbono ou oxigênio foram posicionados estereoquimicamente de acordo com o modelo fixo (comprimento de ligação do C–H no metileno de 0,97 Å e do C–H na metila de 0,96 Å e do O–H de 0,82 Å, à temperatura ambiente) e foram refinados isotropicamente com um parâmetro térmico 20% maior do que o parâmetro de deslocamento isotrópico equivalente do átomo ao qual cada um estava ligado. Esta porcentagem foi marcada como 50% para os átomos de hidrogênio do grupo metila. A temperatura de coleta de dados e o refinamento (quando presente) de átomos de hidrogênio não ligados a átomos de carbono ou oxigênio, bem como de modelos de partição de átomos em duas posições estão descritos na subseção “Experimental” dos capítulos de cada composto.

Os dados cristalográficos foram validados no programa Platon⁵⁷ após o término do refinamento. Os programas MERCURY⁵⁸ e ORTEP-3⁵⁹ foram utilizados dentro do programa WinGX⁶⁰ para preparar os materiais para a publicação, juntamente com o

programa DIAMOND.⁶¹ As geometrias intramoleculares foram analisadas pelos programas MOGUL⁶² e WinKabsh⁶³. Os contatos intermoleculares foram analisados no programa CrystalExplorer.⁵¹

2.4 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA E ESPECTROSCOPIA DE RAMAN

As amostras de DEC citrato foram analisadas em função da variação da temperatura a partir das técnicas de DSC e Raman. Para isso, utilizou-se um calorímetro Netzsch DSC 204 F1 Phoenix 200 CC F1, com sistema sob atmosfera de nitrogênio. Vários ciclos de aquecimento/resfriamento da temperatura foram realizados com diferentes velocidades. Também utilizou-se um espectrômetro do tipo T64000 Jobin Yvon equipado com um microscópio Olympus e um N₂-CCD para detectar a luz dispersada por um laser de íon argônio ($\lambda = 514,5$ nm). As medidas foram realizadas em colaboração por pesquisadores do laboratório coordenado pelo Prof.º Dr. Alejandro Pedro Ayala.

3 CLORPROPAMIDA

3.1 INTRODUÇÃO

A *Diabetes mellitus* (DM), doença endócrina caracterizada por hiperglicemia (elevada taxa de glicose sanguínea), teve seus sintomas manifestos há mais de três milênios e é atualmente um dos problemas mais sérios de saúde pública, quer pelo grande número de pessoas afetadas quer por suas complicações crônicas que levam a incapacidades e mortalidade prematura.⁶⁴

Existem basicamente dois tipos de DM, denominados tipo I e tipo II. No DM tipo I, há ausência ou diminuição da secreção de insulina pelas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas (Figura 3.1), local onde esse hormônio é produzido, geralmente por motivos hereditários ou por destruição dessas células por anticorpos ou vírus. Uma vez que este hormônio (insulina) é o responsável por promover a inserção de moléculas de glicose presentes na corrente sanguínea nas células para a produção de energia, sua falta causa aumentos significativos da glicose circulante, afetando o metabolismo como um todo, mas principalmente o de carboidratos, lipídeos e proteínas. Já no DM tipo II o que ocorre são graus variados de resistência à ação da insulina pelo organismo e deficiência na sua secreção pelas células β do pâncreas.⁶⁵

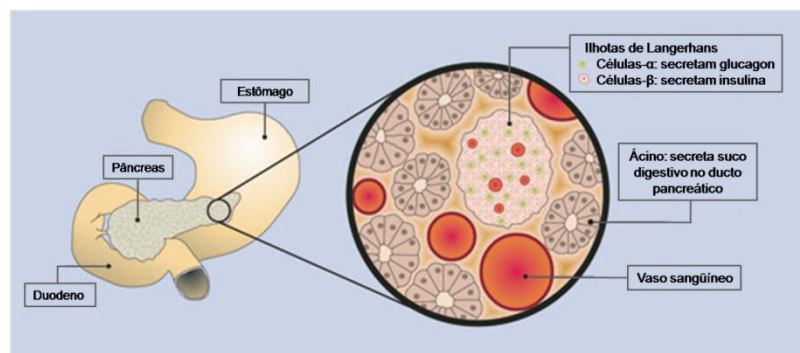
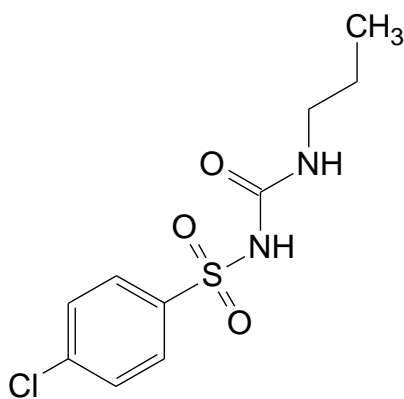


Figura 3.1 – Esquema ilustrando a estrutura do pâncreas.

Diante do exposto, no início da década de 50 ensaios clínicos com sulfoniluréias foram instituídos em pacientes com diabetes do tipo II (DMII) visando o controle da taxa

glicêmica, já que o pâncreas, nestes indivíduos, tem sua função de produção de insulina ativa, porém insatisfatória. Tais compostos se disseminaram pelo mundo por atuarem causando hipoglicemia através da estimulação da liberação de insulina das células β -pancreáticas. Isso, pois o mecanismo molecular associado a este estímulo envolve o bloqueio dos canais de potássio sensíveis ao ATP (K^+ ATP), reduzindo a condutância ao K^+ e conseqüentemente promovendo a despolarização e o influxo de cálcio, através dos canais de cálcio. O aumento da concentração de cálcio intracelular promove a liberação de insulina e estimula sua secreção diretamente nos canais K_{ATP} das células β do pâncreas.⁶⁶

Estudos verificaram que dentre as sulfoniluréias de longa duração (36 a 60 horas) mais utilizadas no controle da DMII, está o hipoglicemiante 4-cloro-N-[(propilamino)carbonil]benzenossulfonamida, conhecido como clorpropamida (CPA) (Diabinese®), $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, Esquema 3.1.⁶⁷



Esquema 3.1 – Estrutura molecular da CPA.

O caráter polimórfico da CPA foi descrito pela primeira vez por Simmons em 1973, o qual reportou a existência de três polimorfos denominados A, B e C, identificados por meio das técnicas de espectroscopia no infravermelho, análise térmica diferencial e difração de raios X por pó e obtidos por cristalização em soluções e por aquecimento.⁶⁸ Contudo, foi Burger em 1975 quem executou uma varredura cuidadosa das formas cristalinas da CPA, identificando cinco polimorfos, aos quais nomeou de Modificações I, II, III, IV e V, além de um solvato de benzeno, caracterizados por

microscopia térmica, DSC e espectroscopia no infravermelho.^{69,70} Desde então, vários autores caracterizaram formas sólidas da CPA por meio das técnicas de difração de raios X por pó, calorimetria diferencial de varredura, espectroscopia vibracional e espectroscopia de ressonância quadrupolar nuclear.⁷¹⁻⁸⁴

A partir destes trabalhos foi possível estabelecer que a ocorrência de tais polimorfos exibe relações termodinâmicas bastante complexas envolvendo transições de fase induzidas pela temperatura, pressão e cinética. Além disso, estudos calorimétricos mostraram que a estabilidade de cada fase é altamente dependente do histórico térmico da amostra, originando formas metaestáveis que se transformam na forma mais estável por meio de processos dependentes do tempo ou da temperatura.^{73,88} Por isso, a CPA passou a ser considerada como um composto modelo, pois apresenta transição polimórfica sob compressão, durante a formulação de comprimidos, apesar de o mecanismo detalhado desse processo, induzido pela pressão, não estar completamente elucidado.^{71, 72, 82, 85, 86, 87}

A estrutura cristalina do polimorfo mais estável, denominado modificação III por Burger, foi reportada como Forma α em 1980 por Koo⁸⁸ e colaboradores, com o principal objetivo de elucidar a relação entre sua estrutura estereoquímica e sua atividade biológica. Descobriu-se que a CPA cristaliza num grupo espacial ortorrômbico não centrossimétrico $P2_12_12_1$, com quatro moléculas por cela unitária.

Recentemente, em 2006, o polimorfismo da CPA recebeu atenção renovada e a partir daí seus polimorfos conformacionais (exceto a Forma V) tiveram suas estruturas cristalinas determinadas por difração de raios X por monocristal por Drebushchak e colaboradores, sendo um no grupo espacial ortorrômbico centrossimétrico $Pbcn$ (Forma II)⁸⁶, um no grupo espacial monoclinico não centrossimétrico $P2_1$ (Forma IV)⁸⁹ e um no grupo espacial ortorrômbico não centrossimétrico $Pna2_1$ (Forma I).⁸⁴

A proposta de um novo polimorfo da CPA foi estabelecida por Drebushchak⁸⁴ e colaboradores, por meio de análise térmica, espectroscopia vibracional e difração de raios X por pó. Estes dados experimentais claramente denotaram uma nova estrutura cristalina, que foi classificada como δ pelos autores, porém, seguindo a classificação previamente adotada por Burger⁶⁹, esta deveria ser nomeada Forma VI. A conformação molecular da CPA nesta nova estrutura foi descrita a partir da difração de raios X por

pó, contudo a falta de cristais com qualidade compatível à análise por difração de raios X por monocristal não permitiu aos autores preverem uma determinação estrutural que viesse ao encontro dos padrões cristalográficos. Nesse primeiro momento, a Forma VI foi proposta como apresentando grupo espacial ortorrômbico centrossimétrico Pbcn, exibindo uma conformação molecular irregular.⁷⁸ Em uma publicação mais recente, os mesmos autores determinaram a estrutura cristalina da Forma VI.⁸⁴

Até aqui foram apresentadas diversas publicações envolvendo diferentes polimorfos da CPA e faz-se necessário padronizar as nomenclaturas para melhor clareza nas discussões futuras, uma vez que cada autor adotou uma nomenclatura própria. Assim, a Tabela 3.1 apresenta de maneira sucinta as denominações adotadas para cada polimorfo obtido da CPA de acordo com seus respectivos dados apresentados por cada autor.

Tabela 3.1 – Padronização da classificação dos polimorfos da CPA descritos até o presente momento.

Publicações	Classificação dos polimorfos da CPA						
Simmons (1973)⁸⁸	Polimorfo C	Polimorfo B	Polimorfo A	--	--	--	--
Burger (1975)⁶⁹	Modelo I	Modelo II	Modelo III	Modelo IV	Modelo V	--	Solvato de benzeno
Koo (1980)⁸⁸	--	--	α	--	--	--	--
Al-Saieq (1982)⁷¹	Forma I	Forma V	Forma IV	Forma III	--	--	--
Tudor (1993)⁷⁵	--	Polimorfo B	Polimorfo A	--	--	--	--
Otsuka (1995)⁸⁵	Forma C	--	Forma A	--	--	--	--
De Villiers (1999)⁷⁶	Forma C	Forma B	Forma A	--	--	--	--
Drebushchak (2006)⁸⁶	--	Polimorfo β	--	--	--	--	--
Wildfong (2007)⁸²	Forma C	--	Forma A	--	--	--	--
Drebushchak (2007)⁸⁹	--	--	--	Polimorfo Y	--	--	--
Drebushchak (2008)⁸⁴	Polimorfo ϵ	--	--	--	--	Polimorfo δ	--
Nosso	Polimorfo I	Polimorfo II	Polimorfo III	Polimorfo IV	Polimorfo V	Polimorfo VI	--

Nesse estudo, as estruturas cristalinas dos polimorfos IV e VI foram re-determinadas. Além disso, os resultados obtidos são discutidos e comparados com os resultados encontrados nas bases de dados estruturais disponíveis e em cálculos teóricos visando destacar diferenças importantes entre as conformações, o que pode prover informações imprescindíveis sobre a relação estrutura–propriedade da CPA no estado sólido.

3.2 EXPERIMENTAL

3.2.1 Polimorfo IV

Recristalizações de matéria–prima da CPA (Forma III, Unifarma, Argentina) em uma mistura de heptano e acetato de etila em ebulição e submetida à filtração e ao resfriamento lento, forneceram um material cristalino (Figura 3.2) do qual selecionou–se um monocristal transparente para o experimento de difração de raios X.

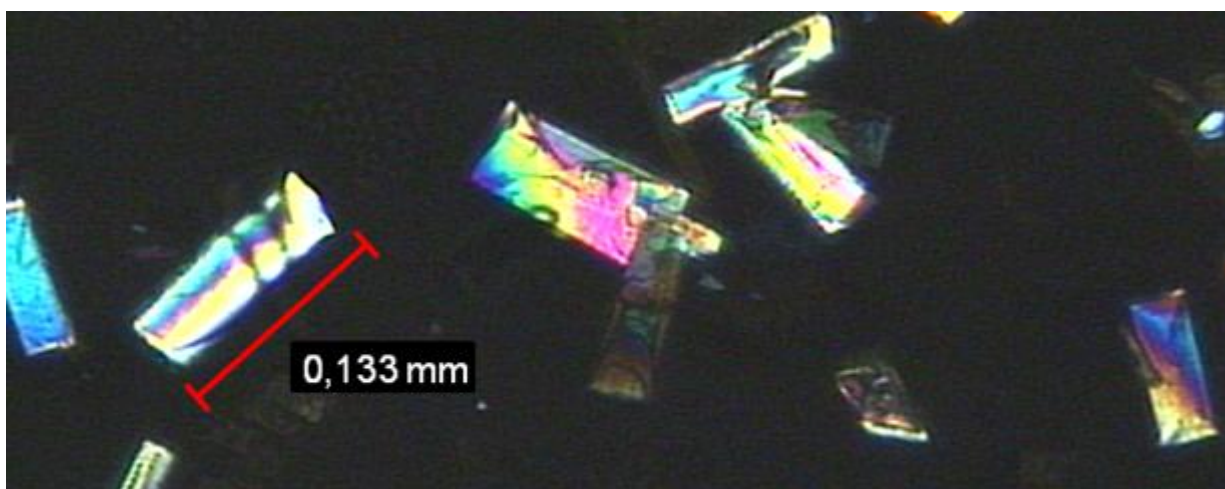


Figura 3.2 – Foto dos cristais obtidos para o polimorfo IV da CPA em microscópio óptico com aumento de 40x.

A Tabela 3.2 relaciona os principais dados cristalográficos do refinamento da estrutura obtida – a Forma IV da CPA; a respectiva unidade assimétrica está descrita num diagrama ORTEP-3 na Figura 3.3. As demais tabelas relacionando as distâncias interatômicas e ângulos intramoleculares podem ser consultados no Apêndice A.

Tabela 3.2 – Dados estruturais da Forma IV da CPA.

Temperatura(K)	293(2)
Fórmula Empírica	C ₁₀ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S
Peso Molecular (g/mol)	276,73
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P</i> 2 ₁
Dimensões da cela Unitária	<i>a</i> = 6,1113(4)Å <i>b</i> = 8,9339(5)Å <i>c</i> = 12,010(1)Å <i>β</i> = 99,577(4)°
Volume (Å³)	646,58(8)
Z	2
Densidade (calculada) (Mg/m³)	1,421
Coefficiente de Absorção (mm⁻¹)	0,455
F (000)	288
Tamanho do Cristal (mm)	0,259 x 0,135 x 0,024
Varição do θ, para a coleta de dados(°)	3,38 – 26,39
Varição dos Índices	-7, 7; -10, 11; -14, 14
Reflexões coletadas	9.225
Reflexões independentes	2.547(R(int)=0,0657)
Completeza	99,1%
Dados / restrições / parâmetros	2.547 / 1 / 164
S	1,063
R final para $I > 2\sigma(I)$	<i>R</i> 1 = 0,0371, <i>wR</i> 2 = 0,0827
R para todos os dados	<i>R</i> 1 = 0,0571, <i>wR</i> 2 = 0,0920
Maior e menor pico de densidade eletrônica (e.Å⁻³)	0,174 e -0,203

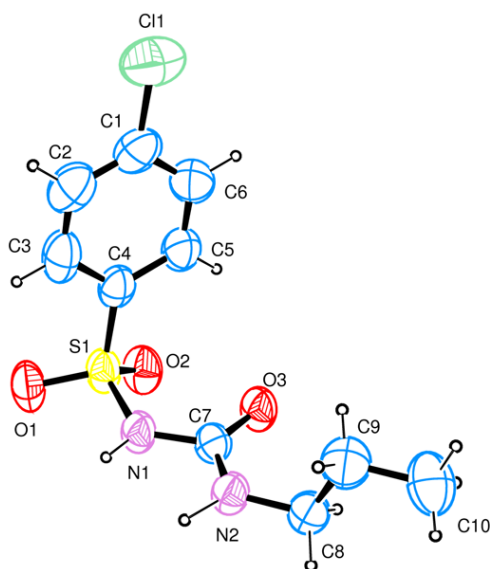


Figura 3.3 – Diagrama tipo ORTEP-3⁵⁹ da unidade assimétrica do polimorfo IV da CPA, mostrando a numeração dos átomos e elipsóides com 50% de probabilidade.

3.2.2 Polimorfo VI

Recristalizações de matéria-prima da CPA (Forma III, Unifarma, Argentina) a partir de uma solução de hexano a 60° e submetida à filtração e ao resfriamento rápido (5°C), forneceram um material cristalino (Figura 3.4) do qual selecionou-se um monocristal transparente para o experimento de difração de raios X.

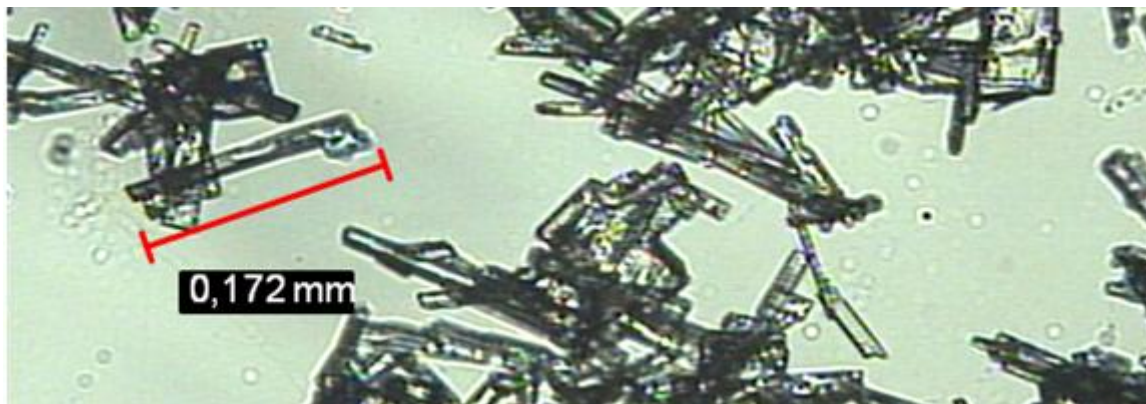


Figura 3.4 – Foto dos cristais obtidos para o polimorfo VI da CPA feitos em microscópio óptico com aumento de 40x.

Durante os procedimentos de refinamento da nova estrutura (Forma VI), sítios desordenados foram encontrados para o grupo metila C10 e para o grupo metileno ligado a ele (ver numeração dos átomos na Figura 3.5). Refinamentos experimentais foram executados aplicando-se o modelo de desordem estática do átomo para estes sítios extras. Dos pontos de vista estatístico e posicional, o modelo de desordem com dois sítios de ocupação para os átomos pertencentes a esses grupos resultaram no melhor refinamento estrutural obtido. Assim, o modelo de divisão em duas posições foi aplicado da seguinte forma: os átomos do grupo metileno C9A, H91A e H92A e os do grupo metila C10A, H10A, H10B e H10C tiveram um sítio de ocupação principal de 70% e os outros sítios ficaram com 30% de ocupação. Tais átomos dos sítios extras foram nomeados C9B, H91B e H92B para o grupo metileno e C10B, H10D, H10E e H10F para os do grupo metila e foram omitidos no diagrama estrutural representado na Figura 3.5 para uma melhor clareza da imagem.

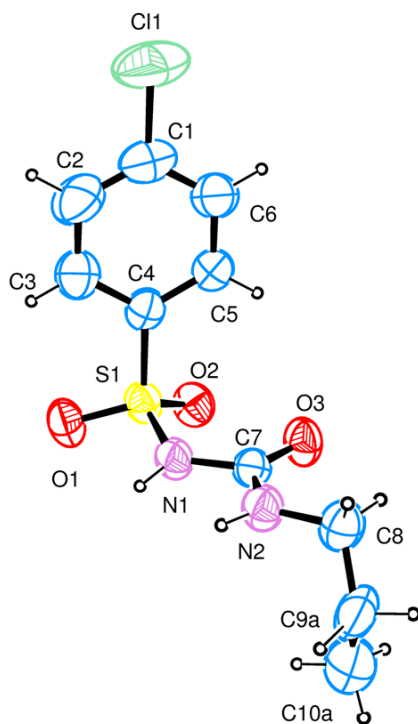


Figura 3.5 – Diagrama tipo ORTEP-3⁵⁹ da unidade assimétrica do polimorfo VI da CPA, mostrando a numeração dos átomos e elipsóides com 50% de probabilidade.

A Tabela 3.3 relaciona os principais dados cristalográficos do refinamento da estrutura obtida – a Forma VI da CPA. As demais tabelas relacionando as distâncias interatômicas e ângulos de valência podem ser consultados no Apêndice A.

Tabela 3.3 – Dados estruturais da Forma VI da CPA.

Temperatura (K)	293(2)
Fórmula Empírica	C ₁₀ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S
Peso Molecular (g/mol)	276,74
Sistema Cristalino	Ortorrômbico
Grupo Espacial	<i>Pbca</i>
Dimensões da cela Unitária	a = 9,3159(7)Å b = 10,3099(6)Å c = 26,231(1)Å
Volume (Å³)	2519,4(3)
Z/Z'	4/8
Densidade (calculada) (Mg/m³)	1,459
Coefficiente de Absorção (mm⁻¹)	0,467
F (000)	1,152
Tamanho do Cristal (mm)	0,43 x 0,09 x 0,04
Varição do θ, para a coleta de dados(°)	6,66 – 50,74
Varição dos Índices	-11, 11; -12, 12; -31, 31
Reflexões coletadas	4.286
Reflexões independentes	2.307(R(int)=0,0315)
Completeza	99,5%
Dados / restrições / parâmetros	2.307 / 0 / 172
S	1,046
R final para $I > 2\sigma(I)$	R1 = 0,0456, wR2 = 0,1144
R para todos os dados	R1 = 0,0732, wR2 = 0,1284
Maior e menor pico de densidade eletrônica (e.Å⁻³)	0,323 e -0,278

3.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Apesar de os muitos polimorfos da CPA terem sido identificados por meio da análise de difração de raios X por pó, existe pouca informação em relação à estrutura cristalina desse composto. Por mais de vinte anos, apenas a estrutura cristalina da

Forma III, mais estável e utilizada nas formulações, encontrou-se reportada na literatura. De acordo com Koo e colaboradores, a Forma III cristaliza numa rede ortorrômbica pertencendo ao grupo espacial $P2_12_12_1$ com quatro moléculas por cela unitária.⁸⁸ Em 2006, a estrutura cristalina da Forma II foi determinada e igualmente cristalizou numa rede espacial ortorrômbica (Pbcn), porém com oito moléculas por cela unitária.⁸⁶ A estrutura cristalina da Forma I foi determinada por difração de raios X por monocristal em 2008, cristalizandona rede espacial ortorrômbica (Pna2₁), com quatro moléculas por cela unitária.⁸⁴ Estes mesmos dados já haviam sido obtidos por difração de raios X por pó em 2007 por Wildfong e colaboradores.⁸² Por outro lado, a Forma IV, reportada em 2007⁸⁹ e re-determinada neste estudo, apresentou-se monoclinica (P2₁), com Z = 2 e é a única da série pertencente a este sistema cristalino até o presente momento. Por fim, a nova forma obtida⁸⁴ e igualmente re-determinada nesse estudo, denominada de polimorfo VI, dando seqüência à numeração iniciada por Burger⁶⁹, foi resolvida e refinada no grupo espacial centrossimétrico Pbca, que também apresenta uma rede ortorrômbica, com oito moléculas por cela unitária. A Tabela 3.4, contendo os dados de cela unitária, sumariza as determinações estruturais feitas a partir das formas de estado sólido da CPA.

Tabela 3.4 – Dados da cela unitária dos polimorfos da CPA caracterizados cristalograficamente.

		Forma I ^{a)}	Forma II ^{b)}	Forma III ^{c)}	Forma IV	Forma VI
Grupo Espacial		Pna2 ₁	Pbcn	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁	Pbca
Dimensões da cela unitária (Å)	a	19,9507(3)	14,777(3)	9,066(4)	6,126(2)	9,3159(7)
	b	9,1469(1)	9,316(4)	5,218(3)	8,941(6)	10,3099(6)
	c	7,3503(1)	19,224(5)	26,604(8)	12,020(4)	26,231(1)
Ângulo da cela ≠ 90°		–	–	–	β = 99,68(3) ^o	–
Volume da Cela (Å³)		1341,34(3)	2646(1)	1259(1)	649,0(5)	2519,4(3)
Z		4	8	4	2	8
ρ_{calculada} (g.cm⁻³)		1,370	1,389	1,461	1,416	1,459

Referências: ^{a)} [84]. ^{b)} [86] ^{c)} [88]

3.3.1 Conformação molecular

A principal diferença entre as cinco formas cristalinas da CPA reside na conformação molecular. As imagens da superposição das moléculas dos polimorfos IV e VI com as moléculas dos polimorfos I⁸⁴, II⁸⁶ e III⁸⁸, feitas utilizando-se o programa MERCURY⁵⁸, expõem tais variações conformacionais, relacionadas principalmente às diferentes orientações do grupo *n*-propil e à rotação do grupo 4-cloro-fenil (Figura 3.6). Com relação ao grupo *n*-propil, as Formas I⁸⁴, II⁸⁶ e IV apresentam os grupos metil e metileno intermediários em posição *cis* em relação ao anel benzênico, com a ligação C9–C10 quase paralela ao plano da sulfoniluréia, numa orientação equatorial igual àquela da cauda etílica encontrada no polimorfo III⁸⁸. Ambas as Formas III⁸⁸ e VI da CPA possuem o grupo etil em posição *trans* em relação ao grupo fenil, em oposição à conformação do grupo *n*-propil dos polimorfos I⁸⁴, II⁸⁶ e IV. Portanto, a única dissimilaridade estrutural notável entre as conformações III⁸⁸ e VI está no grupo etil, axialmente orientado na Forma VI, uma vez que o eixo da ligação C9–C10 é ortogonal ao plano sulfoniluréia–metileno. Em relação à orientação espacial do grupo cíclico, enquanto as Formas II⁸⁶, III⁸⁸, IV e VI exibem aproximadamente a mesma conformação relativa do anel fenílico, as torções no benzeno da Forma I⁸⁴ são consideravelmente diferentes daquelas dos outros polimorfos. Além disso, a Forma II⁸⁶ é marcada por deformações significantes da ligação S1–C4, que alteram os valores dos ângulos de torção envolvendo o sistema cíclico e a vizinhança do grupo sulfoniluréia. Mais adiante, tais características serão discutidas com mais detalhes.

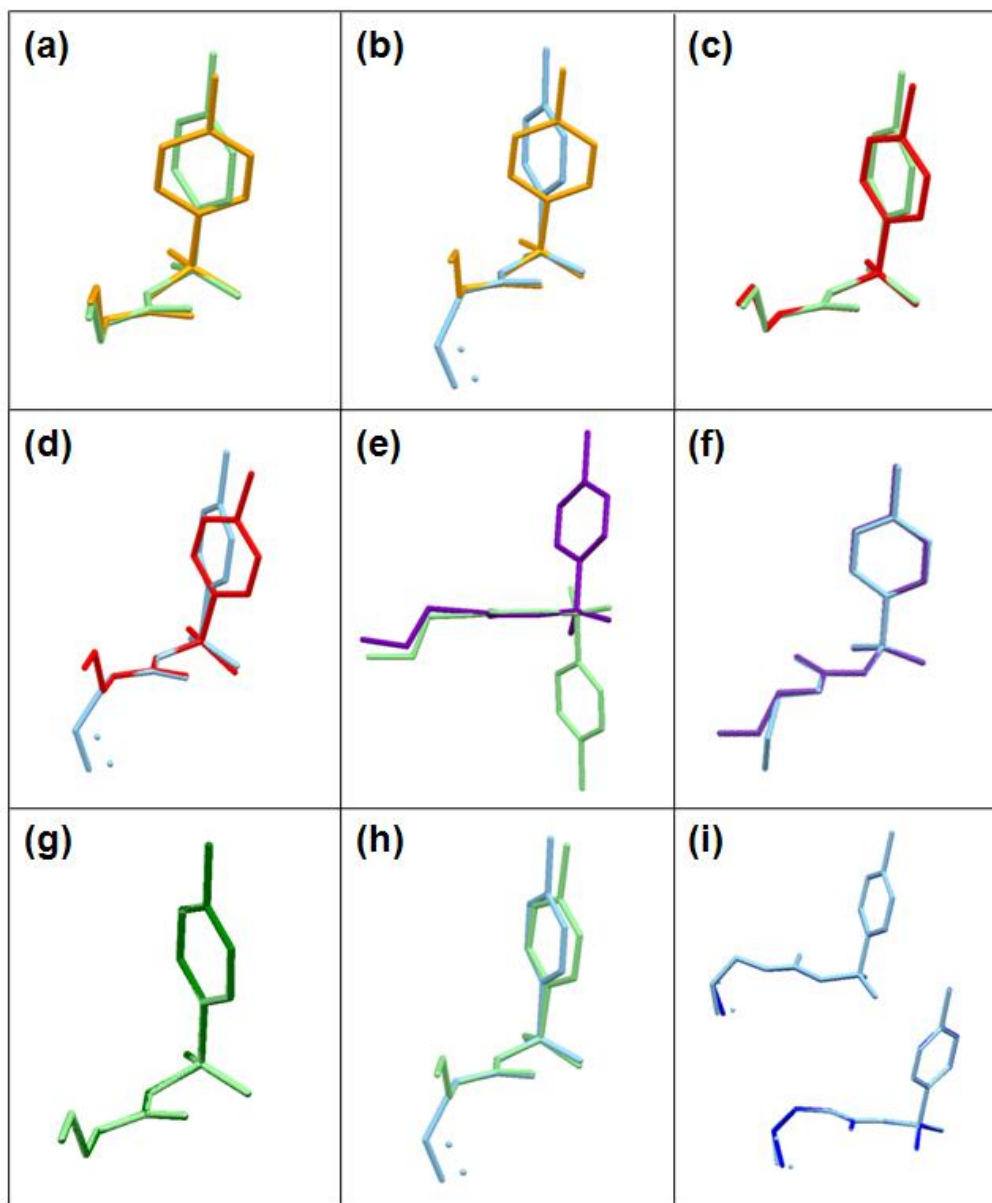


Figura 3.6 – Superposição da unidade assimétrica dos polimorfos da CPA: a) I⁸ (laranja) e IV (verde claro); b) I⁸⁸ (laranja) e VI (azul claro); c) II⁹⁰ (vermelho) e IV (verde claro); d) II⁹⁰ (vermelho) e VI (azul claro); e) III⁹² (roxo) e IV (verde claro); f) III⁹² (roxo) e VI (azul claro); g) IV⁹³ (verde escuro) e IV (verde claro); h) IV (verde claro) e VI (azul claro); i) VI⁸⁸ (azul escuro) e VI (azul claro).

Todas estas variações conformacionais podem ser melhor compreendidas ao se observar, na Figura 3.7, todas as estruturas ao longo do plano formado pelo grupo 4-cloro-fenil. Primeiramente, verifica-se o efeito da deformação na ligação S1–C4 na Forma II⁸⁶ que resulta na ortogonalização do grupo sulfoniluréia-propil em relação ao anel, estando esse grupo inclinado para a direita nas Formas III⁸⁸ e VI e para a

esquerda nas Formas I⁸⁴ e IV. Essa inclinação na Forma IV mostra que, se não fosse a diferença na orientação da etila (*cis* na Forma IV e *trans* na Forma III), a mesma corresponderia ao enantiomorfo da Forma III (daí a superposição na Figura 3.6e assemelhar-se a uma superposição de enantiomorfos). A maior rotação do anel fenílico na Forma I⁸⁴ também está bem evidente nesta figura, caracterizando-se pela posição mais abaixo e mais acima dos átomos de oxigênio O1 e O2 em relação ao plano do anel quando comparada às demais formas. Por fim, é possível perceber a orientação *cis* do grupo *n*-propil nas Formas I⁸⁴, II⁸⁶ e IV e a orientação *trans* do mesmo nas Formas III⁸⁸ e VI, bem como a direção da ligação C9–C10 que diferencia a Forma III⁸⁸ da Forma VI.

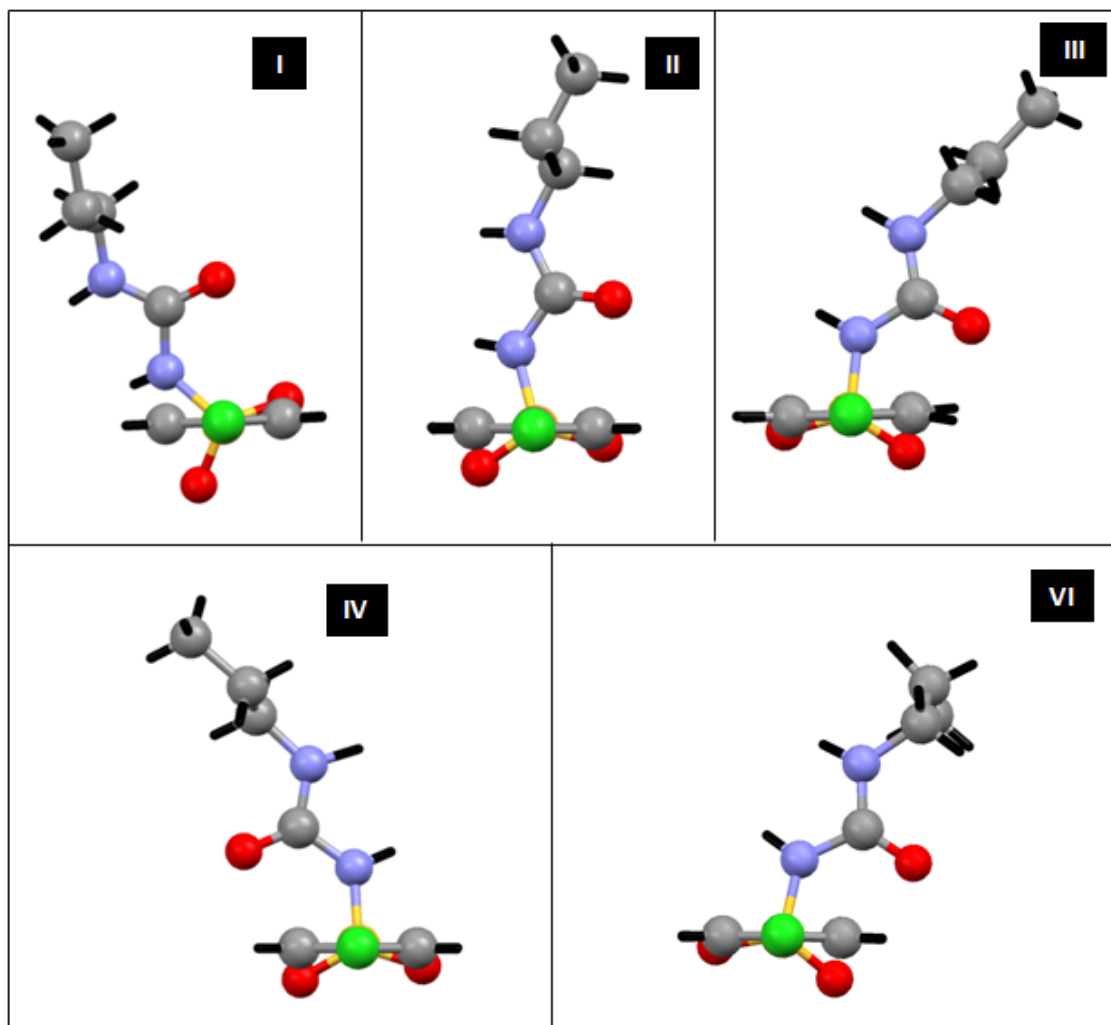


Figura 3.7 – Variação da conformação molecular dos diferentes polimorfos da CPA vistos ao longo do plano formado entre o átomo de cloro e o anel benzênico.

3.3.2. Interações intermoleculares e empacotamento cristalino

Polimorfo IV

As principais interações intermoleculares responsáveis por manter o arranjo cristalino da Forma IV da CPA são cinco, divididas em três ligações de hidrogênio fortes (clássicas) do tipo N–H...O e em duas ligações de hidrogênio fracas (não clássicas) do tipo C–H...O. As ligações de hidrogênio clássicas ocorrem entre o átomo de oxigênio do grupo C=O e os átomos de hidrogênio pertencentes aos átomos de nitrogênio N1 e N2 da molécula adjacente e entre o átomo de oxigênio do grupo SO₂ *cis* posicionado em relação à carbonila (C=O) com o mesmo átomo de hidrogênio do átomo de nitrogênio N2, covalentemente ligado ao carbono C8 do grupo *n*-propil. Já as ligações de hidrogênio não clássicas ocorrem entre o átomo de oxigênio do grupo SO₂ *trans* posicionado em relação à carbonila e hidrogênios dos átomos de carbono C8 e C10, pertencentes à cadeia *n*-propílica. A Figura 3.8 representa a arquitetura das interações intermoleculares descritas para a Forma IV da CPA, feita utilizando-se o programa MERCURY⁵⁸. Os principais detalhes de suas respectivas geometrias são dados na Tabela 3.5.

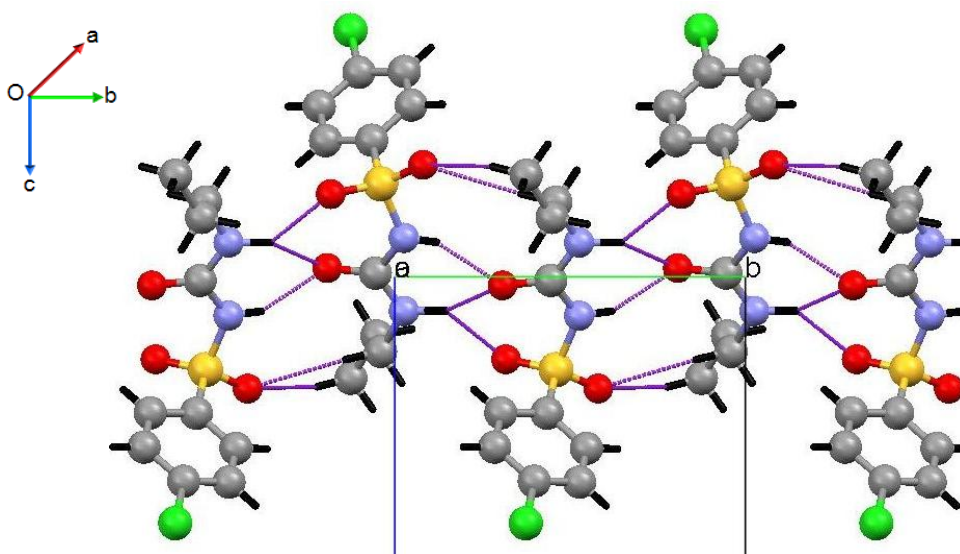


Figura 3.8 – Empacotamento do polimorfo IV da CPA, mostrando a formação de cadeias ao longo da direção [010]. As interações intermoleculares de hidrogênio (clássicas e não clássicas) estão esquematizadas como linhas tracejadas em roxo.

Tabela 3.5 – Geometria (Å, °) das interações intermoleculares de hidrogênio do polimorfo IV da CPA. Os símbolos “D” e “A” significam doadores e aceptores de hidrogênio, respectivamente.

Interação intermolecular	D...H (Å)	D...A (Å)	H...A (Å)	D–H...A (°)
N1–H1n...O3 ⁽ⁱ⁾	0,85(4)	2,801(3)	2,01(4)	154(3)
N2–H2n...O2 ⁽ⁱ⁾	1,07(5)	2,940(3)	2,11(5)	131(3)
N2–H2n...O3 ⁽ⁱ⁾	1,07(5)	3,039(3)	2,13(5)	140(3)
C8–H8...O1 ⁽ⁱⁱ⁾	0,970	3,519(4)	2,624(2)	153,5(2)
C10–H10...O1 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	0,960	3,508(4)	2,622(2)	153,5(2)

Operações de simetria: (i) $-x+1,+y+1/2,-z$; (ii) x,y,z ; (iii) $-x+1,+y-1/2,-z$

Tais interações intermoleculares alinham os grupos sulfoniluréia num plano de moléculas de CPA alternadas, levando à formação de cadeias unidimensionais ao longo do eixo *b*. Esta formação de cadeias com moléculas alternadas promove a formação das ligações de hidrogênio do tipo N–H...O=C e resultam em um empacotamento em forma de ziguezague quando visto ao longo da direção *c* (Figura 3.9).

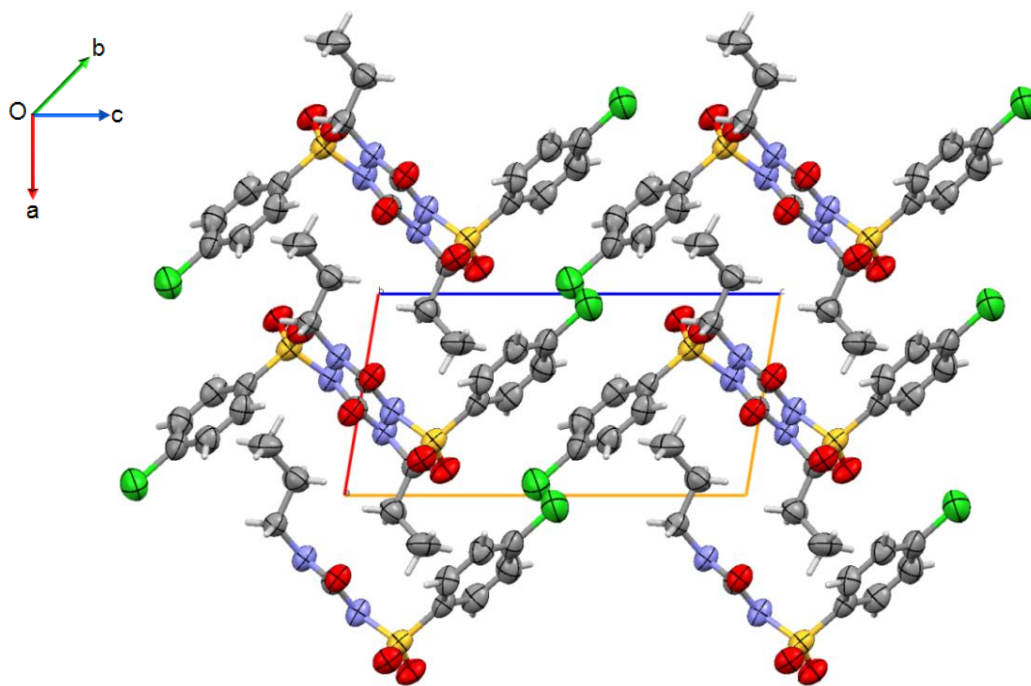


Figura 3.9 – Empacotamento da Forma IV da CPA, mostrando a formação de cadeias em ziguezague ao longo da direção [001] resultantes da geometria das interações intermoleculares.

Polimorfo VI

As interações intermoleculares responsáveis pela manutenção da rede cristalina do polimorfo VI da CPA são semelhantes às observadas para o polimorfo IV. Contudo, a ligação de hidrogênio não-clássica presente é diferente das observadas para a Forma IV, ocorrendo entre o átomo de oxigênio do grupo SO_2 , na posição *cis* em relação à carbonila ($\text{C}=\text{O}$) com o átomo de hidrogênio do átomo de carbono C9a da molécula anterior. Esta ligação é a responsável pela estabilização da conformação discutida anteriormente. A Figura 3.10 exhibe a representação do empacotamento cristalino na Forma VI da CPA, constituindo cadeias ao longo da direção [100], onde as cadeias da CPA estão relacionadas por uma operação de simetria envolvendo um eixo de rotação de ordem 2 paralelo ao eixo *a*, em associação com uma translação em *y* e duas translações em *z*. Os principais detalhes de suas respectivas geometrias (distância entre o doador e o receptor de hidrogênio em Å e o ângulo de ligação de hidrogênio em °) são comparativamente dados na Tabela 3.6.

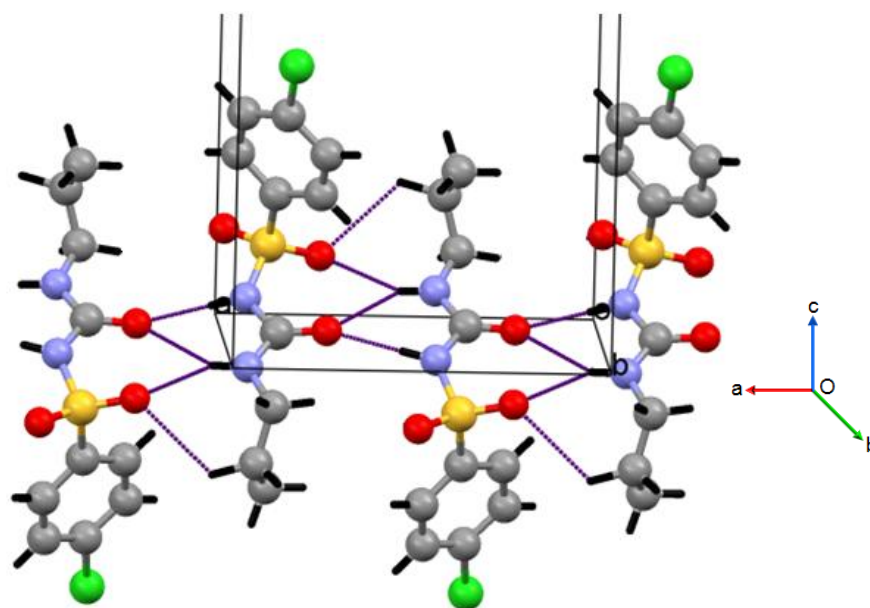


Figura 3.10 – Empacotamento do polimorfo VI da CPA mostrando a formação de cadeias ao longo da direção [100]. As interações intermoleculares clássicas de hidrogênio estão esquematizadas como linhas tracejadas em ciano.

Tabela 3.6 – Geometria (Å, °) das interações intermoleculares de hidrogênio do polimorfo VI da CPA. Os símbolos “D” e “A” significam doadores e aceptores de hidrogênio, respectivamente.

Interação intermolecular	D...H (Å)	D...A (Å)	H...A (Å)	D–H...A (°)
N1–H1n...O3 ⁽ⁱ⁾	0,860	2,786(3)	1,962(2)	160,0(1)
N2–H2n...O2 ⁽ⁱ⁾	0,860	3,054(3)	2,341(2)	140,6(2)
N2–H2n...O3 ⁽ⁱ⁾	0,860	3,133(3)	2,382(2)	146,2(2)
C9A–H92A...O2 ⁽ⁱⁱ⁾	1,124(7)	3,416(8)	2,694(2)	121,3(4)

Operações de simetria: (i) $x+1/2, -y+1/2, -z$; (ii) $x-1/2, -y+1/2, -z$

Tais interações intermoleculares alinham os grupos sulfoniluréia num plano de moléculas de CPA alternadas, levando à formação de cadeias unidimensionais ao longo do eixo *a*. Similarmente ao que é observado no empacotamento da Forma IV, esta formação de cadeias com moléculas alternadas resulta em um empacotamento em forma de ziguezague quando visto ao longo da direção *c*, embora a formação de cadeias seja ao longo de *a* e não de *b*, como ocorre na Forma IV. Além disso, devido à geometria diferenciada adotada pelo grupo *n*-propil, o empacotamento da Forma VI apresenta-se mais compacto quando comparado com o da Forma IV (Figura 3.11): a distância entre os átomos de cloro ao longo do eixo *a* na Forma IV é de 6,111(2)Å enquanto que a mesma distância na Forma VI (ao longo do eixo *b*) é de 5,329(2)Å.

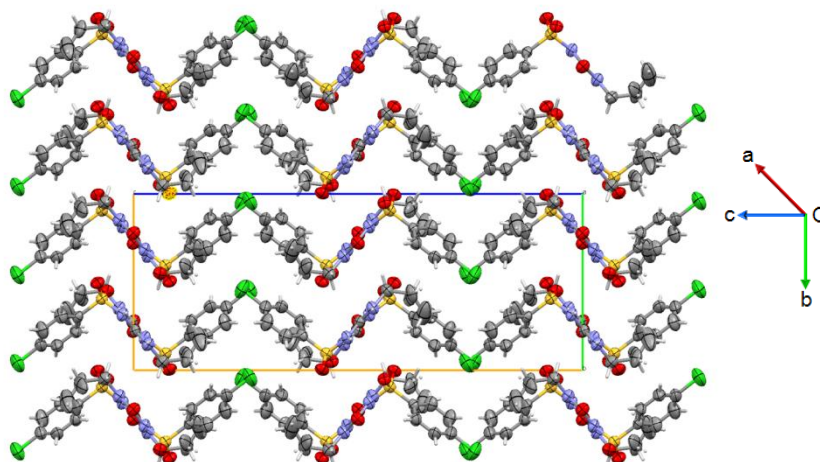


Figura 3.11 – Empacotamento da Forma VI da CPA, mostrando a formação de cadeias em ziguezague ao longo da direção [001] resultantes da geometria das interações intermoleculares.

Diferentemente da Forma IV da CPA, a Forma VI apresenta duas configurações quirais do grupo sulfoniluréia (Figura 3.12). Assim, a análise das estruturas cristalinas reportadas revelou que a Forma VI trata-se de uma mistura racêmica (grupo espacial centrossimétrico), enquanto que a Forma IV é composta apenas por enantiomorfos puros. É válido ressaltar, no entanto, que no empacotamento da Forma VI cada uma de suas cadeias é composta por apenas um tipo de enantiomorfo.

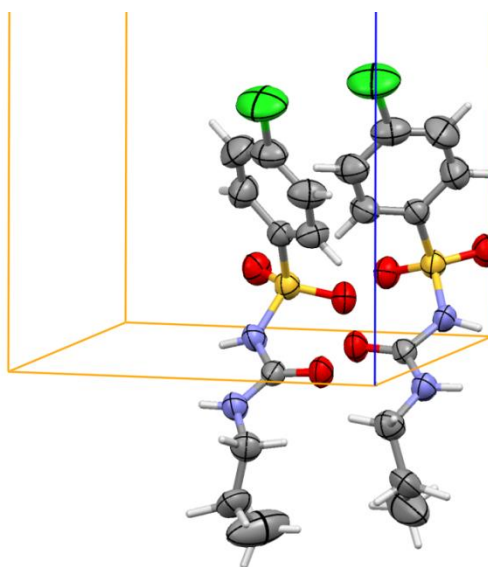


Figura 3.12 – Configurações quirais do grupo sulfoniluréia encontradas nas diferentes cadeias componentes do empacotamento do polimorfo VI da CPA.

A análise das geometrias intramoleculares dos polimorfos IV e VI da CPA foi realizada utilizando-se o programa MOGUL.⁶² Este programa, desenvolvido em 2004, atua como uma espécie de biblioteca permitindo a seus usuários acessar rapidamente informações sobre os valores preferidos de comprimentos de ligação, ângulos de valência e ângulos de torção acíclicos a partir de estruturas similares depositadas no CSD¹⁶ e compará-los com os respectivos valores encontrados para a estrutura refinada ou parcialmente refinada que desejam validar. Este programa ainda permite identificar características geométricas não usuais de seus compostos, indicando possíveis erros no refinamento ou ressaltar peculiaridades geométricas, geralmente resultantes de interações intra e/ou intermoleculares, contribuindo para determinar outros valores

preferidos de comprimentos de ligação ou ângulos de valência ou torção. O resultado de uma pesquisa no MOGUL⁶² provê um histograma em função da quantidade de estruturas depositadas no CSD¹⁶ contendo determinado fragmento de átomos *versus* os valores encontrados para esse fragmento, sendo dado em angstroms (Å) quando referem-se a comprimentos de ligação (covalente) e em graus (°) quando referem-se a ângulos de valência (entre três átomos) ou ângulos de torção (entre quatro átomos não cíclicos).

Na Figura 3.13 estão representados os valores para o comprimento de ligação C7–N2, seguidos dos ângulos de valência entre os átomos O3–C7–N2 e C7–N1–S1 e pelos ângulos de torção C9–C8–N2–C7 e O2–S1–N1–C7 para o polimorfo IV da CPA. Esses parâmetros apresentam desvios consideráveis em relação aos seus valores médios. Estas diferenças se explicam pelo fato de estes átomos estarem envolvidos nas principais interações intermoleculares responsáveis pela manutenção da rede cristalina deste polimorfo que, conforme já discutido, envolvem os átomos O1, O2, O3, N1, N2, C8 e C10. Assim, as interações intermoleculares clássicas causam aumento de mais de 2° nos ângulos de valência O3–C7–N2 e C7–N1–S1 e as interações intermoleculares não clássicas diminuem os ângulos de torção C9–C8–N2–C7 e O2–S1–N1–C7, que estatisticamente deveriam estar próximos de 180° e estão em torno de 90° e 45° respectivamente. Por fim, a diminuição da ligação C7–N2 ocorre devido ao fato de o átomo de nitrogênio estar envolvido em duas ligações de hidrogênio, que acabam forçando uma deslocalização eletrônica nessa região.

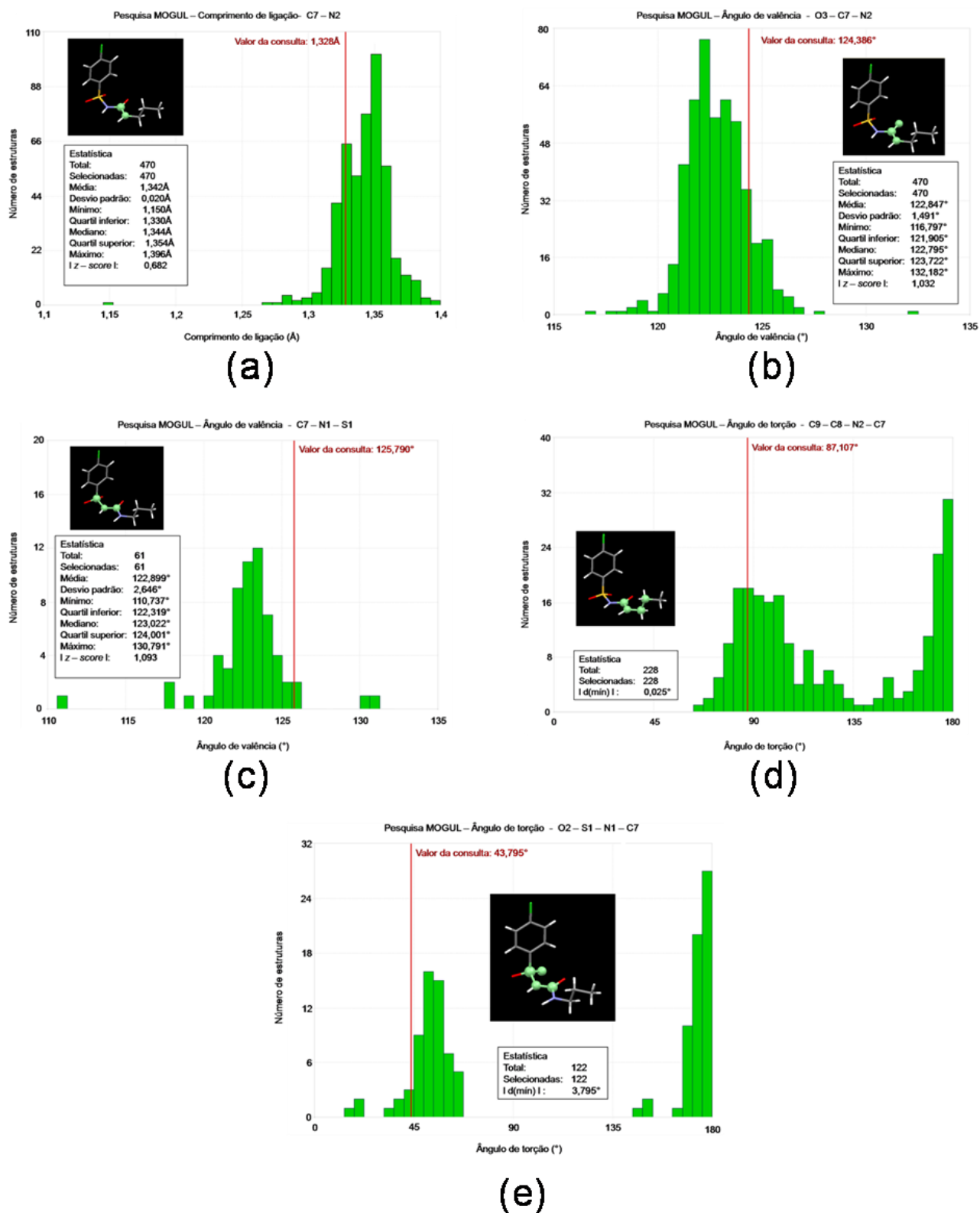


Figura 3.13 – Histogramas da análise pelo MOGUL⁶² do (a) comprimento de ligação C7–N2, dos ângulos de valência (b) O3–C7–N2 e (c) C7–N1–S1 e dos ângulos de torção (d) C9–C8–N2–C7 e (e) O2–S1–N1–C7 encontrados para os fragmentos do polimorfo IV da CPA.

A mesma análise feita para o polimorfo IV da CPA foi realizada para os parâmetros geométricos obtidos para o polimorfo VI utilizando-se o programa MOGUL⁶². Semelhantemente ao que ocorreu para a Forma IV, os valores de comprimentos de ligação, ângulos de valência e ângulos de torção residentes na região onde ocorrem os principais contatos intermoleculares — envolvendo os átomos O2, O3, N1, N2 e C9 —, apresentaram praticamente os mesmos desvios em relação à média, motivo pelo qual optou-se por não inserir imagens de seus respectivos histogramas. Assim, o ângulo de valência O3–C7–N2 (valor médio: 122(1)°) aumenta de 124,4(2)° na Forma IV para 125,3(2)° na Forma VI e o ângulo de valência C7–N1–S1 (valor médio: 122(1)°) praticamente mantém o valor encontrado na Forma IV (125,8(2)°), sendo de 125,6(2)° na Forma VI. Porém, a presença de desordem envolvendo os átomos C9 e C10 da cadeia alifática foi confirmada nesta análise pelos consideráveis desvios apresentados em comprimentos de ligação, ângulos de valência e ângulos de torção envolvendo tais átomos, cujos valores podem ser comparados na Tabela 3.7. Apesar da desordem e da modificação na orientação dessa ligação C9A–C10A em relação à posição da mesma no polimorfo IV, que resulta na formação de apenas uma interação intermolecular não-clássica no polimorfo VI, os ângulos de torção C9–C8–N2–C7 e O2–S1–N1–C7, que estatisticamente deveriam estar próximos de 180° sofrem pequenas variações em relação aos valores obtidos para a Forma IV, com o primeiro aumentando para cerca de 121° e o segundo diminuindo para cerca de 40° respectivamente. Como as interações intermoleculares clássicas são mantidas em todos os polimorfos, a ligação C7–N2 (valor médio: 1,34(2)Å) permanece menor do que o esperado 1,327(3)Å.

Tabela 3.7 – Valores de comprimentos de ligação (Å), ângulos de valência (°) e ângulos de torção (°) divergentes obtidos por meio da análise pelo programa MOGUL⁶² para o polimorfo VI da CPA.

Ligação	Valor encontrado	Número de estruturas	Valor médio	Mediana	Desvio padrão	z-score
C10a–C9a	1,392 Å	10000	1,483 Å	1,507 Å	0,101 Å	0,898
C9a–C8	1,484 Å	274	1,492 Å	1,500 Å	0,053 Å	0,145
C10a–C9a–C8	124,557°	274	113,667°	112,354°	6,584°	1,654
C9a–C8–N2	112,099°	133	112,104°	112,033°	3,424°	0,002
Ângulo de torção			Valor estimado			
C10a–C9a–C8–N2	57,781°	178			0,279°	
C9a–C8–N2–C7	121,051°	228	180°		0,136°	

Empacotamento cristalino nos polimorfos da CPA

Quando se comparam as interações intermoleculares dos polimorfos IV e VI com as dos demais polimorfos reportados na literatura (I⁸⁴, II⁸⁶ e III⁸⁸), é possível perceber que todos mantêm o mesmo padrão de ligações de hidrogênio clássicas (Figura 3.14), envolvendo os átomos O2, O3, N1 e N2 (Tabela 3.8). Contudo, além desses contatos intermoleculares clássicos reportados para todos os polimorfos, existem outras interações moleculares fracas do tipo C–H...O=S, que parecem desempenhar um papel decisivo nas suas características conformacionais. Assim, enquanto que a Forma II⁸⁶ não apresenta nenhuma interação desse tipo, as Formas I⁸⁴, III⁸⁸ e VI apresentam apenas uma, ocorrendo entre um dos átomos de hidrogênio do grupo metileno (C8) e o átomo de oxigênio O1 do grupo sulfonil (em posição *trans* com a carbonila), entre um dos átomos de hidrogênio do grupo metila (C10) e o átomo de oxigênio O1 do grupo sulfonil (em posição *trans* com a carbonila) e ocorrendo entre um dos átomos de hidrogênio do átomo de carbono C9 do grupo metileno com o átomo de oxigênio O2 do grupo SO₂, respectivamente. Por fim, a Forma IV é a única que apresenta duas delas já descritas anteriormente (Figura 3.14).

Tabela 3.8 – Geometria (Å, °) das interações intermoleculares clássicas de hidrogênio dos polimorfos da clorpropamida. Os símbolos “D” e “A” significam doadores e aceptores de hidrogênio, respectivamente.

Forma	N1–H1n...O3		N2–H2n...O2		N2–H2n...O3	
	D...A	D–H...A	D...A	D–H...A	D...A	D–H...A
I ⁸⁴	2,78(2)	170(5)	3,04(2)	153(4)	3,09(2)	129(4)
II ⁸⁶	2,740(5)	151,8(3)	3,131(6)	142,1(3)	3,280(6)	139,9(3)
III ⁸⁸	2,775(1)	161,2(1)	2,955(1)	145,8(1)	3,047(1)	132,5(1)
IV	2,796(6)	160,6(3)	2,948(6)	136,4(3)	3,047(6)	144,6(3)
VI	2,786(3)	160,0(1)	3,054(3)	140,6(1)	3,133(3)	146,2(1)

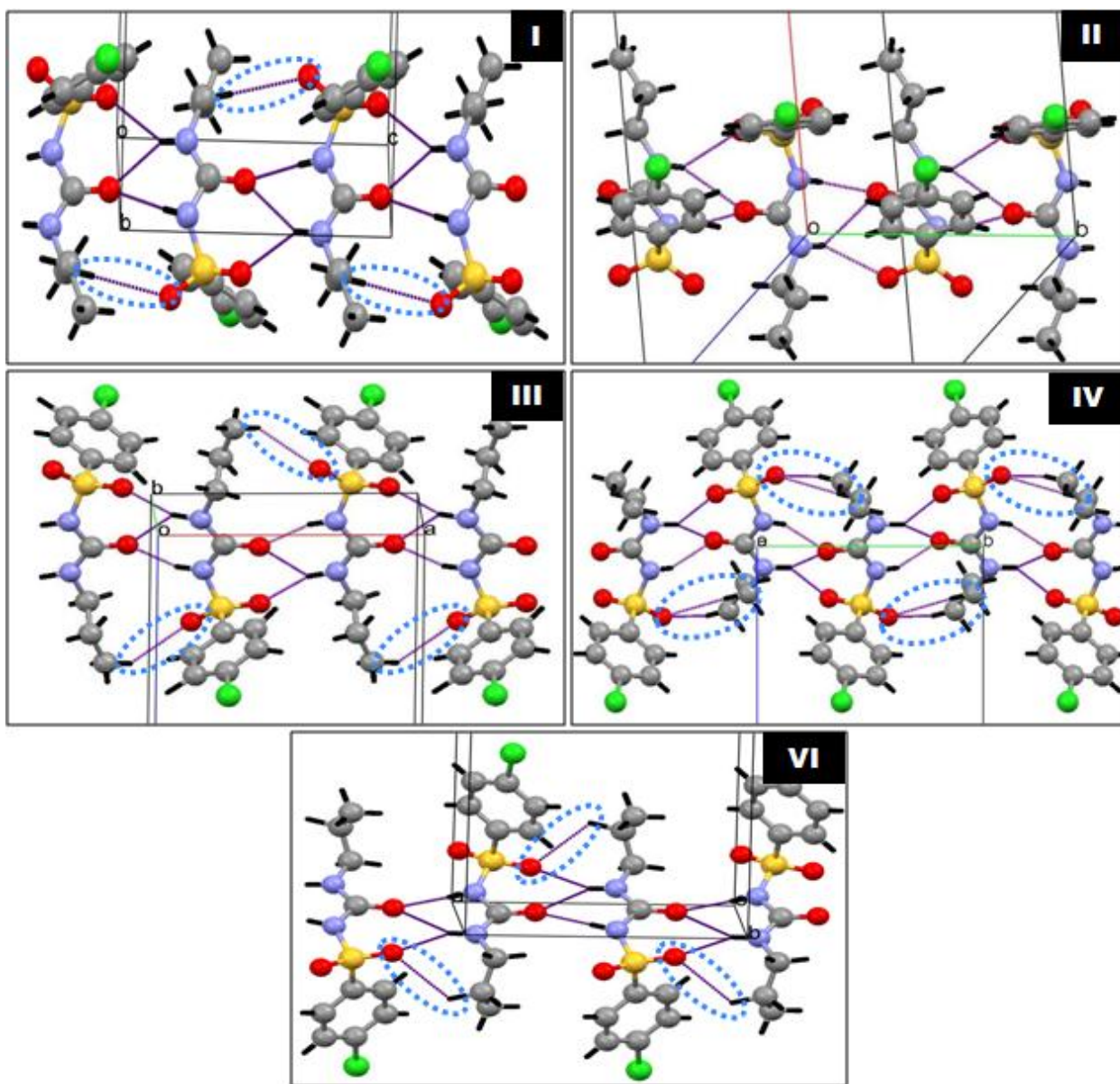


Figura 3.14 – Principais interações intermoleculares ocorrendo entre os polímeros da clorpropamida. As interações intermoleculares não clássicas estão evidenciadas por elipsóides azuis.

Comparando-se também as projeções ao longo da direção de propagação das cadeias é possível visualizar na Figura 3.15 que os anéis aromáticos das moléculas de CPA adjacentes estão alternados acima e abaixo do plano que passa pelos átomos S1, N1, C7, O3 e N2 do grupo sulfoniluréia e pelo átomo C8 da cadeia *n*-propílica nos polímeros I⁸⁴, III⁸⁸, IV e VI, enquanto que as unidades alternadas do polímero II⁸⁶ têm tais anéis orientados do mesmo lado do referido plano (sulfoniluréia–metileno).

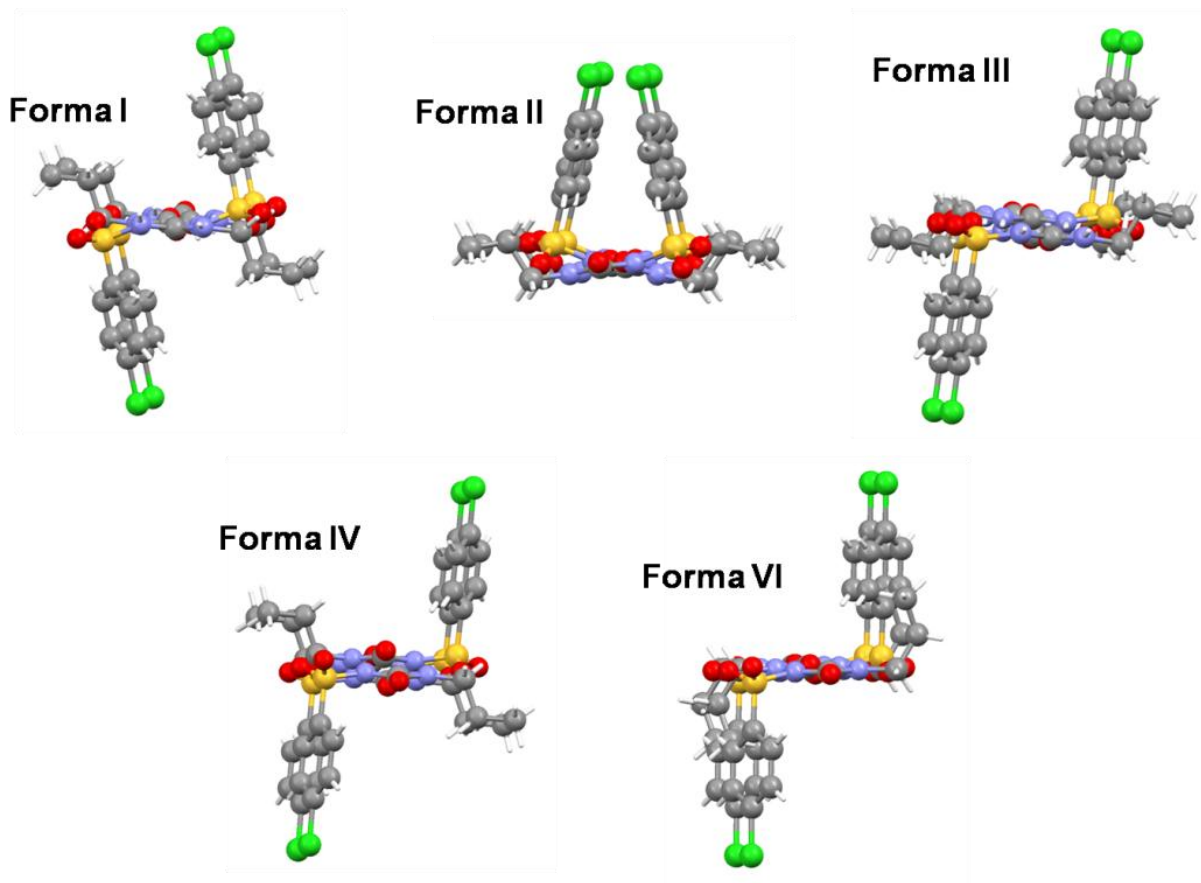


Figura 3.15 – Cadeias semelhantes dos polimorfos da CPA vistos paralelamente à direção de formação das cadeias: sendo [001] no caso da Forma I⁸⁴, [010] no caso das Formas II⁸⁶ e IV e [100] para as conformações III⁸⁸ e VI.

Entre estes polimorfos, as moléculas da conformação VI são as que melhor se ajustam no plano médio que cruza a cadeia linear pela porção alifática plana, podendo isso ser graficamente afirmado com base na Figura 3.16 e pelo fato de os mínimos quadrados dos planos sulfoniluréia–metileno das moléculas adjacentes calculados com os átomos S1, N1, C7, O3, N2 e C8 estarem torcidos em 5,9(9)° para este polimorfo. Em contraste com tal torção, as inclinações entre os planos moleculares são de 7,6(1)°, 29,4(7)°, 10,9° e 16,2(9)° para os polimorfos I⁸⁴, II⁸⁶, III⁸⁸ e IV, respectivamente. Como se pode observar, as cadeias da Forma II⁸⁶ estão mais distorcidas do que as dos demais polimorfos confirmando sua geometria peculiar. Essa distorção pode ser

compreendida como um modo de favorecer geometricamente as suas interações intermoleculares responsáveis pelo empacotamento cristalino.

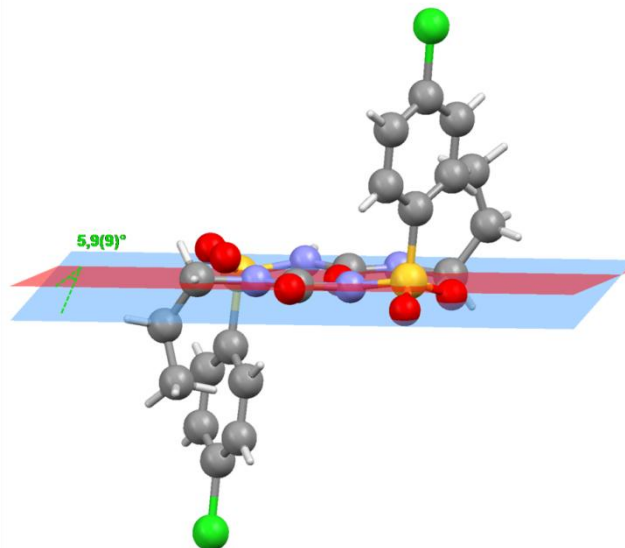


Figura 3.16 – Planos sulfoniluréia–metileno das moléculas adjacentes de CPA do polimorfo VI calculados com os átomos S1, N1, C7, O3, N2 e C8.

Para o polimorfo VI, duas configurações quirais do grupo sulfoniluréia são observadas. Nesse contexto, as estruturas cristalinas revelaram que as Formas I⁸⁴, II⁸⁶ e VI são misturas racêmicas, enquanto que as Formas III⁸⁸ e IV são enantiomorfos puros, mas diferentes entre si (ver Figura 3.6e). No caso da Forma I⁸⁴, cada uma de suas cadeias é composta por apenas um tipo de enantiomorfo, do mesmo modo como ocorre nas fileiras do polimorfo VI. Considerando a Forma II⁸⁶, ambos os enantiomorfos encontram-se alternados em cada fileira, resultando em um arranjo de moléculas onde os grupos fenil e alquil estão sempre orientados na mesma direção (Figura 3.15 – Forma II⁸⁶). A estrutura supramolecular dos polimorfos III⁸⁸ e IV são semelhantes ao empacotamento cristalino da Forma I⁸⁴, mas os grupos alquil e fenil estão em direções opostas ao plano do grupo sulfoniluréia (Figura 3.15). Como conseqüência, um lado da molécula está sempre voltado para cima e o outro para abaixo. O empacotamento da Forma IV é similar ao da Forma I⁸⁴. Além disso, o polimorfo IV cristalizou em um grupo espacial não centrossimétrico e, portanto, um enantiomorfo simples compõe sua rede

cristalina, do mesmo modo que a Forma III⁸⁸ apresenta também apenas uma orientação em sua estrutura.

3.3.3 Superfície de Hirshfeld e gráficos bidimensionais

Importantes observações com relação aos polimorfos da CPA foram possíveis através da análise dos gráficos de impressão digital derivados das superfícies de Hirshfeld, geradas pela reunião dos pares (d_i, d_e) definidos em cada ponto individual da superfície calculada nas redes bidimensionais. Os gráficos gerados são extremamente úteis na visualização do ambiente químico num ponto específico de qualquer molécula dentro do cristal e são plotados numa razão de valores d entre 0,4 e 2,6Å com um gradiente de cor que vai do azul ao vermelho, conforme já descrito no Capítulo 1. Assim, nas Figuras 3.17 e 3.18, é possível visualizar a construção da superfície de Hirshfeld para as moléculas dos polimorfos IV e VI da CPA, com seus respectivos gráficos bidimensionais, todos feitos utilizando-se o programa CrystalExplorer.⁵¹

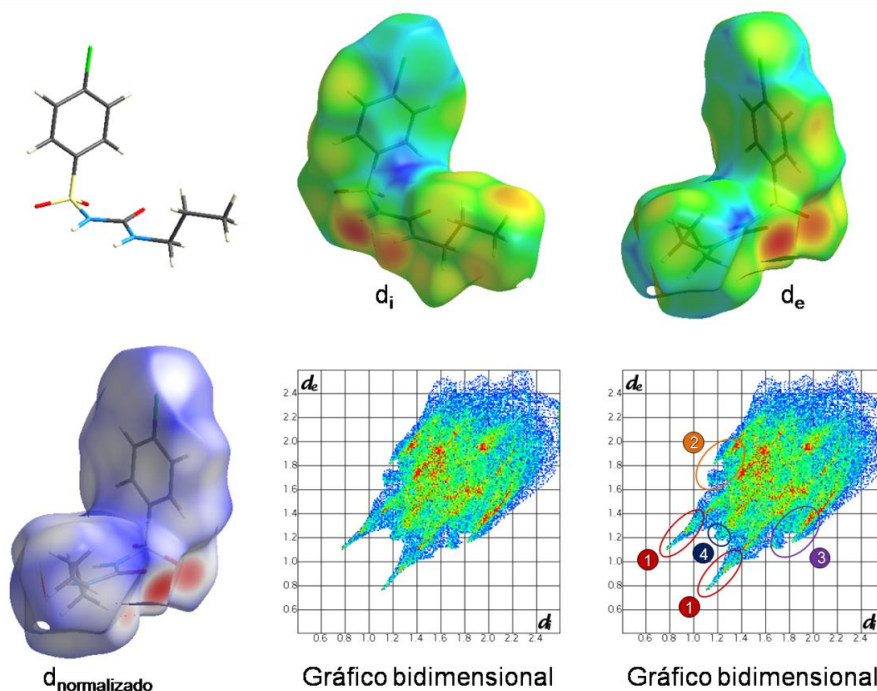


Figura 3.17 – Superfície de Hirshfeld e gráfico bidimensional para a molécula de CPA do polimorfo IV, evidenciando as regiões dos principais contatos (1) H...O, (2) H...N, (3) H...Cl e (4) H...H.

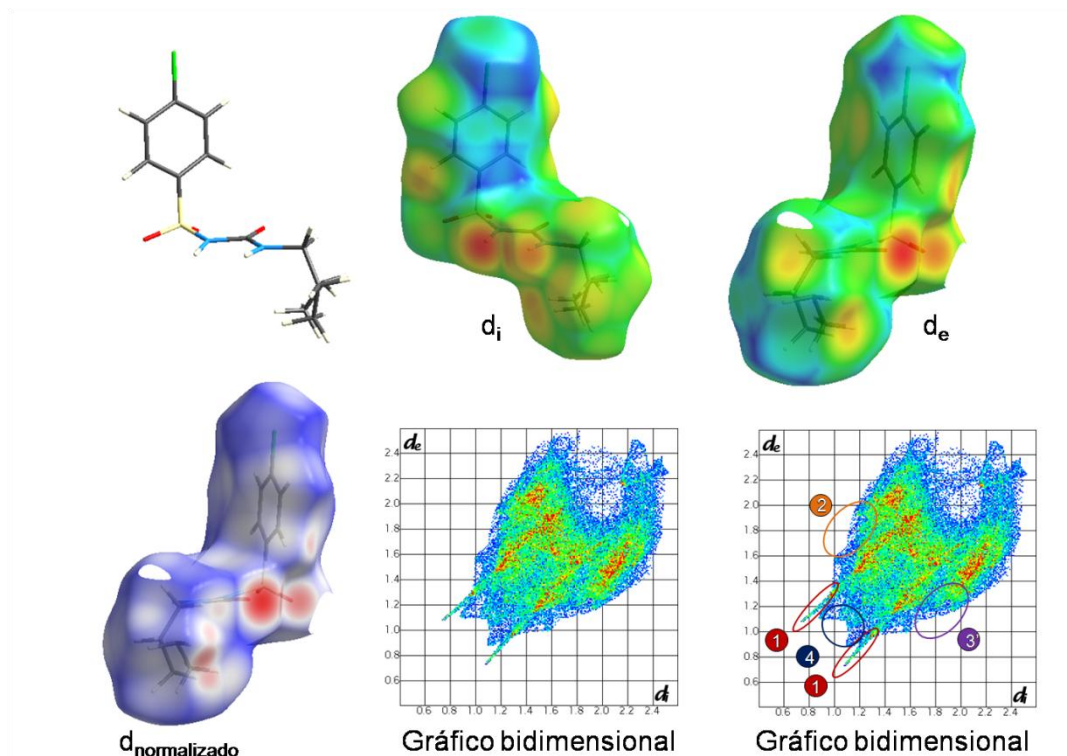


Figura 3.18 – Superfície de Hirshfeld e gráfico bidimensional para a molécula de CPA do polimorfo VI, evidenciando as regiões dos principais contatos (1) $\text{H}\cdots\text{O}$, (2) $\text{H}\cdots\text{N}$, (3) $\text{H}\cdots\text{Cl}$ e (4) $\text{H}\cdots\text{H}$.

Em ambas as figuras é possível identificar regiões dos principais contatos descritos para estes polimorfos na seção anterior. As discussões referentes aos mesmos serão feitas juntamente com os gráficos dos demais polimorfos, mantendo-se as regiões numeradas (1, 2, 3 e 4) fixas para todos os polimorfos. Dessa forma, na Figura 3.19, os gráficos bidimensionais das Formas I⁸⁴, II⁸⁶, III⁸⁸, IV e VI da CPA são comparativamente ilustrados. É válido ressaltar que se incluíram nessa figura os gráficos gerados para as Formas IV⁸⁹ e VI⁸⁴ publicados por Drebushchak e colaboradores.

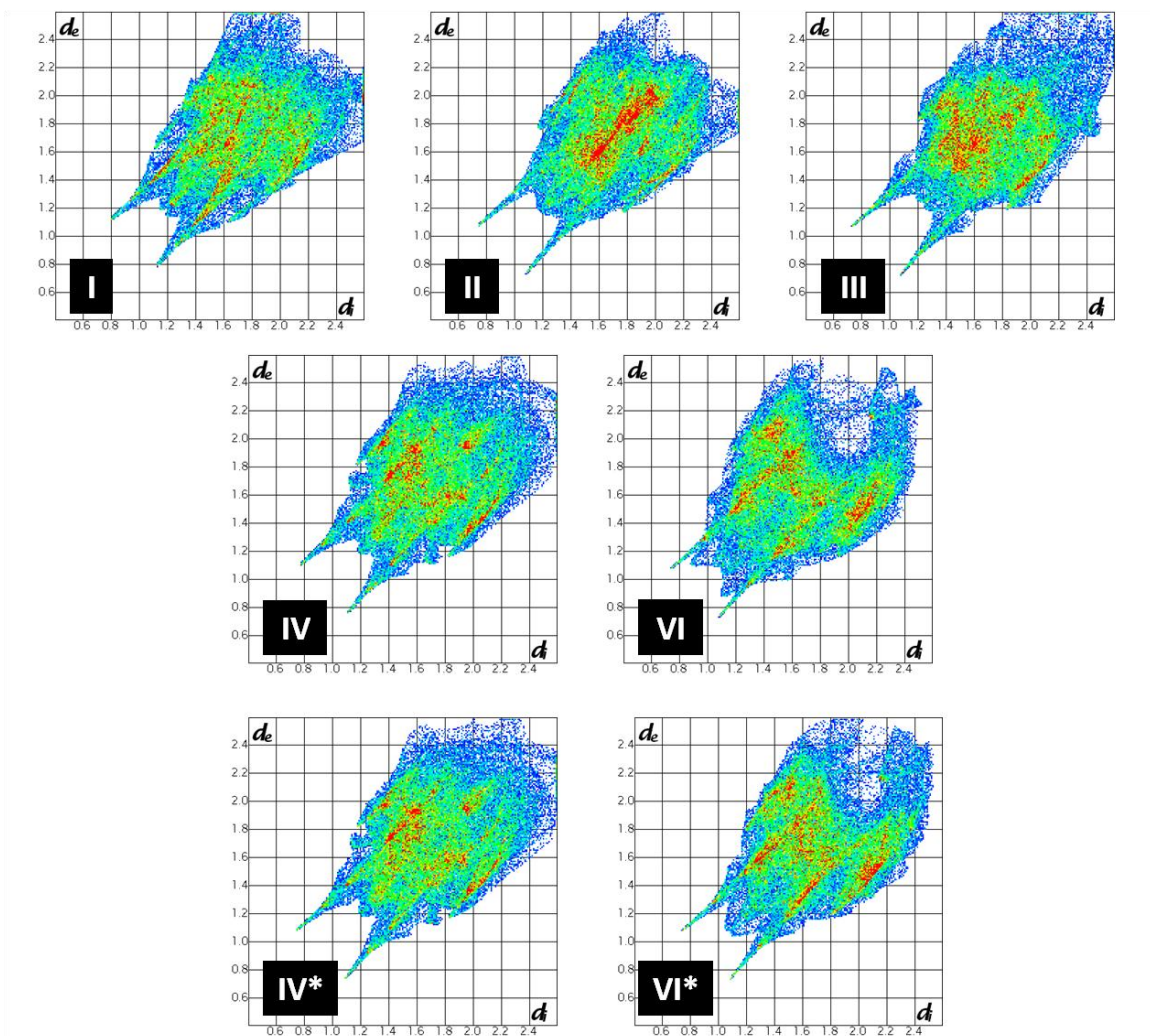


Figura 3.19 – Gráficos bidimensionais oriundos das respectivas superfícies de Hirshfeld para os polimorfos da CPA: I⁸⁴, II⁸⁶, III⁸⁸, IV, VI, IV^{*89} e VI^{*84}.

Todos os gráficos são caracterizados pela presença de picos intensos e afilados (região 1 – consultar Figuras 3.17 e 3.18 para localização das regiões) que podem estar relacionados com as fortes ligações de hidrogênio dos tipos N–H \cdots O=C e N–H \cdots O=S, responsáveis pelo alinhamento dos grupos sulfoniluréia no plano onde as moléculas de CPA estão alternadas. Foi discutido anteriormente que esses contatos levam à formação de cadeias unidimensionais que são apresentadas por todos os polimorfos utilizados para a construção das superfícies de Hirshfeld. Considerando as formas sólidas investigadas, os picos superiores referentes aos grupos N1–H1n e N2–H2n doadores de hidrogênio tem seu fim no par (d_i, d_e) que corresponde a aproximadamente

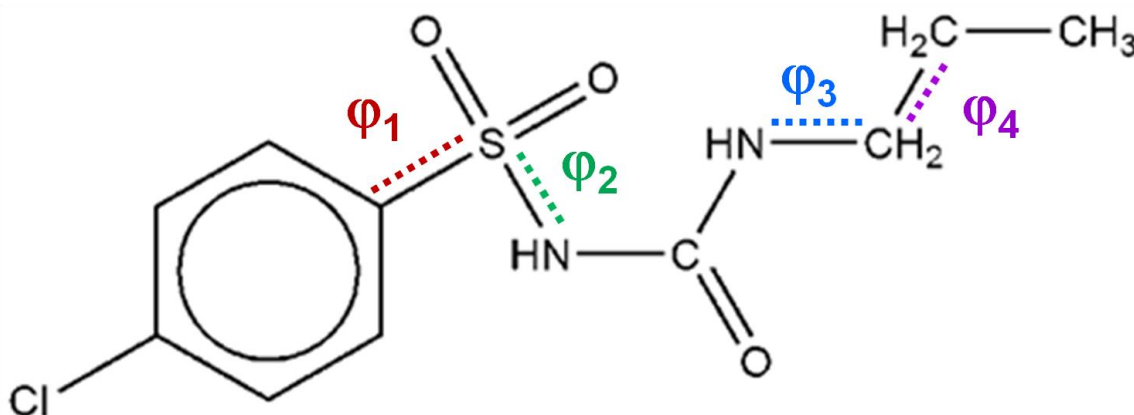
(0,75 Å, 1,15 Å), enquanto que os picos inferiores relacionados aos grupos C7=O3 e S1=O2 aceptores de hidrogênio têm sua extremidade no par (d_i, d_e) em torno de (1,15 Å, 0,75 Å). Porém, uma diferença marcante entre os gráficos de impressão digital dos polimorfos da CPA pode ser identificada ao analisar-se as regiões concernentes aos contatos dos tipos H...N (região 2), H...Cl (região 3) e H...H (região 4). Os dois primeiros tipos estão principalmente relacionados com o empacotamento das cadeias previamente descritas, nas direções perpendicular e paralela ao plano definido pelos grupos sulfoniluréia da cadeia. Já as distâncias H...H referem-se à vizinhança da cauda alquílica, diretamente relacionada com a conformação molecular. No caso da Forma VI, a região dos contatos H...H é consideravelmente dividida em dois picos, o que não é visto nos demais gráficos e nem no gráfico VI*⁸⁴, para o qual não se refinou a desordem dessa região da molécula. Tal divisão ocorre em torno de $d_i \approx d_e \approx 1,21\text{Å}$ e deve-se à presença de contatos H...H próximos envolvendo três átomos em oposição ao pico simples, no qual apenas dois átomos estão envolvidos em contatos desse mesmo tipo. Especificamente, este contato abrange um átomo do anel benzênico, H3, outro pertencente ao grupo metileno da parte alifática, H91b, e um dos átomos de hidrogênio do grupo metila da cadeia propílica lateral, o átomo H10c.

3.3.4 Cálculos DFT

A conformação da CPA foi explorada utilizando-se o programa Gaussian 03⁶⁴ através da otimização de energia e cálculos frequência considerando o sistema molecular no vácuo. A estrutura eletrônica e a geometria otimizada foram computadas utilizando-se a teoria do funcional de densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*), juntamente com o operador de troca híbrido de três parâmetros de Becke e do operador de correlação de Lee–Yang–Parr, B3LYP.⁶⁵⁻⁶⁷ Perfis de energia rotacional ao redor dos ângulos de torção foram determinados por meio da base 3–21G*. A energia foi calculada em intervalos de 10° do ângulo diedro entre -180° e 180°. Os perfis de energia rotacional foram calculados congelando-se uma torção e relaxando-se os

parâmetros restantes (ângulos de ligação, comprimentos de ligação e ângulos diedros), que foram otimizados nos passos anteriores da análise relaxada.

A hipersuperfície de energia potencial do modelo livre da CPA foi explorada através de uma sistemática variação de quatro ângulos diedros descritos no Esquema 3.2 (ver Figura 3.2 para a nomeação dos átomos). Os parâmetros-chave que descrevem as diferentes conformações moleculares são os ângulos de torção apresentados na Tabela 3.9. Porém, considerando-se as evidências experimentais, os ângulos de torção S1–N1–C7–N2 e N1–C7–N2–C8 não são interessantes para tal discussão, uma vez que transformam o grupo uréia de uma configuração *cis* para uma configuração *trans*, o que não foi observado experimentalmente. No entanto, essas torções têm mantido valores semelhantes para todos os polimorfos. A notação a ser utilizada é indicada no Esquema 3.2, assim, φ_1 , φ_2 , φ_3 e φ_4 representam os ângulos C3–C4–S1–N1, C4–S1–N1–C7, C7–N2–C8–C9 e N2–C8–C9–C10, respectivamente. Em um lado da molécula de CPA, a orientação do anel fenílico é descrita por φ_1 , enquanto que φ_2 diz respeito à conformação do grupo sulfoniluréia. Por outro lado, a orientação para cima ou para baixo e a conformação da cauda alquílica são descritas por φ_3 e φ_4 , respectivamente. O valor de φ_1 da Forma I⁸⁴ ($-130,44^\circ$) é maior, em módulo, do que aqueles encontrados para os polimorfos II⁸⁶ ($-105,17^\circ$), III⁸⁸ ($-81,40^\circ$), IV ($-92,69^\circ$) e VI ($-102,77^\circ$). Esse parâmetro conformacional é observado como sendo o resultado da rotação sobre o eixo da ligação S1–C4 que curva mais o grupo 4-clorobenzênio na Forma I do que nos demais polimorfos. Os valores da deformação no grupo *n*-propil do polimorfo VI diferem significativamente dos valores medidos para as Formas de I–IV^{84,86,88} (ver Tabela 3.9) e eles evidenciam a posição do etil relativa ao plano da sulfoniluréia: em posição *trans* com a extremidade do 4-clorofenil medindo $-121,05^\circ$ (φ_3) e a orientação perpendicular sendo de $57,78^\circ$ (φ_4).



Esquema 3.2 – Esquema da molécula de CPA com φ_1 , φ_2 , φ_3 e φ_4 indicando os ângulos de torção C3–C4–S1–N1, C4–S1–N1–C7, C7–N2–C8–C9 e N2–C8–C9–C10, respectivamente.

Tabela 3.9 – Ângulos de torção do arranjo molecular da CPA (°).

Forma	CCSN (φ_1)	CSNC (φ_2)	SNCN	NCNC	CNCC (φ_3)	NCCC (φ_4)
I ⁸⁴	-130,44	47,60	-145,51	174,74	-93,55	179,34
II ⁸⁶	-105,17	62,95	-168,76	-178,58	-94,55	-179,72
III ⁸⁸	-81,40	75,82	-169,74	175,92	102,96	175,62
IV	-92,69	-71,69	173,52	-179,70	87,07	-177,81
VI	-102,77	-76,55	168,07	179,42	-121,05	57,78

As curvas da energia potencial para os ângulos de torção φ_1 , φ_2 , φ_3 e φ_4 estão ilustradas na Figura 3.20, na qual os valores experimentais para os diferentes polimorfos estão indicados por setas. Nas formas mais estáveis, III⁸⁸ e IV, φ_1 situa-se em torno do mínimo de energia, enquanto que os valores das Formas I⁸⁴ e II⁸⁶ são instáveis e o polimorfo VI tem um valor de torção experimental do C3–C4–S1–N1 intermediário energeticamente. Os dois mínimos observados na Figura 3.20a correspondem à rotação de 180° do anel fenílico, que produz uma conformação equivalente. É importante notar que a Forma I⁸⁴ encontra-se num ponto de inflexão, que talvez seja transformável em um mínimo metaestável devido às interações intermoleculares. Além disso, várias evidências experimentais demonstram que as Formas I⁸⁴ e II⁸⁶ facilmente transformam-se na Forma III⁸⁸. Este processo poderia estar associado com a conformação fora do equilíbrio dessas formas.

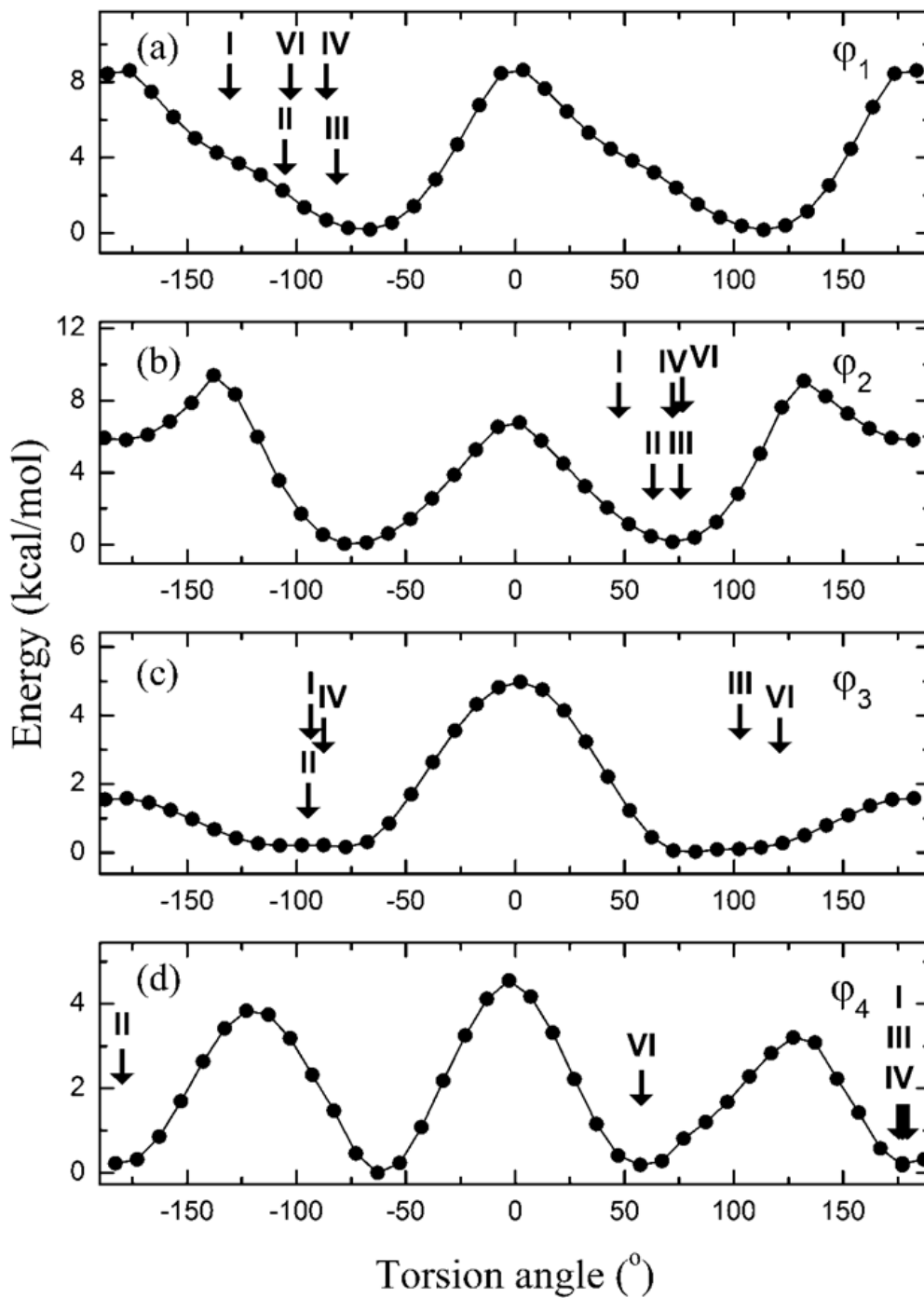


Figura 3.20 – Curva da energia potencial dos ângulos de torção mais relevantes da molécula de CPA. As setas indicam os valores determinados experimentalmente a partir da estrutura cristalina dos polímeros da CPA.

Há pouca dependência das conformações experimentais com a torção φ_2 . A dependência angular da energia de φ_2 (Figura 3.20b) apresenta dois pontos estáveis em $\pm 90^\circ$, que estão associados com os enantiomorfos e com uma configuração metaestável com o grupo sulfoniluréia perpendicular ao anel aromático. No entanto, esta última conformação ortogonal ainda não foi observada experimentalmente. A orientação do anel alquílico é representada por φ_3 (Figura 3.20c). Duas regiões de mínimo relativamente planas ($\pm 100^\circ$) separadas por uma pequena barreira de potencial caracterizam a dependência da energia *versus* o ângulo de torção em φ_3 . Os dois planos de mínimo separados pela menor barreira de potencial (localizados em 180°) caracterizam a dependência energética em φ_3 . Este resultado está em excelente concordância com as observações experimentais, uma vez que descreve claramente as orientações para cima e para baixo da cauda alquílica. Além disso, a tendência das Formas I⁸⁴, II⁸⁶ e IV em se converter na Forma III⁸⁸ é apoiada pela baixa barreira de potencial a elas relacionada, o que também poderia ser afirmado para o polimorfo VI. Por último, três mínimos com energias semelhantes estão disponíveis para φ_4 (Figura 3.20d). Uma vez que todas as formas cristalinas formalmente reportadas apresentam a cauda etílica equatorialmente orientada, as Formas I⁸⁴, II⁸⁶, III⁸⁸ e IV têm praticamente a mesma conformação com a deformação N2–C8–C9–C10 medindo cerca de $\pm 180^\circ$. Portanto, as torções φ_4 observadas para estes quatro polimorfos encontram-se em um dos mínimos de energia. Assim, todas as estruturas previamente reportadas sugerem que o ângulo de torção que caracteriza o polimorfismo conformacional na CPA é o φ_3 , que determina a orientação relativa do anel fenílico e da cauda alquílica. Os demais ângulos diedros permaneceram em torno de mínimos específicos bem definidos fornecendo correções mínimas da conformação molecular. Interessantemente, foi o polimorfo VI que evidenciou a importância de um parâmetro aparentemente irrelevante: a torção φ_4 , que está em outro mínimo energético perto de 57° , correspondente à posição axial do grupo etílico em posição *trans*. A partir dos dados encontrados até o momento, é possível concluir que mais uma conformação da CPA, pelo menos, permanece sem caracterização estrutural, uma vez que a forma cristalina com o valor experimental de φ_4 no terceiro mínimo energético (perto de -57°) pôde ser previsto como um polimorfo em posição *cis* e de cauda etílica em configuração axial.

3.4 CONCLUSÃO

O trabalho realizado nesse capítulo teve como objetivo contribuir na obtenção de maior discernimento sobre as relações estrutura/propriedades de estado sólido dos polimorfos da CPA. Nesse contexto, foram re-determinadas as estruturas cristalinas dos polimorfos IV e VI da CPA. Comparando-se tais estruturas com as demais reportadas, verificou-se que o padrão das três principais interações intermoleculares responsáveis pela manutenção da rede cristalina apresentou-se semelhante em todos os cinco polimorfos, ou seja, com o átomo de oxigênio do grupo C=O formando uma interação intermolecular de hidrogênio bifurcada com os dois átomos de hidrogênio da amina e o átomo de oxigênio (do mesmo lado da carbonila) do grupo SO₂ estando igualmente envolvido numa ligação de hidrogênio com o grupo amina, conectando a cauda *n*-propílica. Contudo, além desses contatos intermoleculares clássicos, foram observadas outras interações moleculares fracas do tipo C–H...O=S que parecem desempenhar um papel decisivo nas características conformacionais dos polimorfos da CPA. Assim, enquanto que a Forma II⁸⁶ não apresenta nenhuma interação desse tipo, as Formas I⁸⁴, III⁸⁸ e VI apresentam apenas uma e a Forma IV é a única que apresenta duas delas. Como resultado destas interações formam-se, em todos os polimorfos, cadeias unidimensionais infinitas nas quais os átomos pertencentes ao grupo sulfoniluréia–metileno encontram-se praticamente alinhados ao longo do eixo *c* para a Forma I⁸⁴, ao longo do eixo *b* para as Formas II⁸⁶ e IV e ao longo do eixo *a* para as Formas III⁸⁸ e VI. Todas estas características foram claramente evidenciadas nas impressões digitais de Hirshfeld associadas às estruturas.

Por fim, cálculos quânticos teóricos indicaram que as variações da energia com os ângulos de torção que descrevem a conformação molecular reproduzem de forma adequada os valores experimentais dos ângulos de torção encontrados e sugerem que novos polimorfos exibindo alguns mínimos específicos poderiam chegar a aparecer, evidenciando a existência de possíveis novas formas cristalinas da CPA ainda não reportadas.

Os resultados obtidos neste estudo originaram um trabalho em redação, que será enviado à revista *Journal of Pharmaceutical Sciences*, além de apresentações em congressos no exterior (XIV Congreso y IV Escuela Iberoamericano de Cristalografía, Venezuela, 2007) e no Brasil (6º International Congress of Pharmaceutical Sciences, Ribeirão Preto, 2007; XII Workshop da Pós-Graduação do Instituto de Física de São Carlos, São Carlos – SP, 2008).

4 SOLVATO NÃO ESTEQUIOMÉTRICO DE BUTANOL DA NEVIRAPINA

4.1 INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *human immunodeficiency virus*), descoberto em 1980, é um dos retrovírus linfotróficos de células T humanas, responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou AIDS, do inglês *acquired immunodeficiency syndrome*).⁹⁴ Assim como os demais retrovírus, apresenta envelope e duas moléculas idênticas de RNA de fita simples, lineares e de polaridade positiva. A expressão “retro” refere-se ao fato de que tais vírus, uma vez acoplados a uma célula, são capazes de transferir e transcrever seu RNA genômico em DNA, por meio de uma enzima denominada transcriptase reversa. Desse modo, a célula infectada passa a possuir em seu material genético as informações necessárias para a produção das proteínas relacionadas com a formação desse retrovírus, que pode então ser replicado e infectar outras células do hospedeiro.⁹⁵

Devido à presença de glicoproteínas (gp41 e gp120) inseridas entre as camadas lipídicas de seu envelope, o HIV infecta e destrói preferencialmente os linfócitos T do organismo humano – glóbulos brancos do sangue, associados aos mecanismos de defesa –, uma vez que tais células apresentam em sua membrana plasmática a proteína CD4, cuja afinidade pela gp120 é alta.⁹⁶ O HIV pode também infectar outros tipos de células que possuam a CD4, como, por exemplo, macrófagos e monócitos. Acredita-se que o ciclo replicativo do HIV seja como o dos demais retrovírus (Figura 4.1): (1) interação da proteína gp120 do vírus com a proteína CD4 da célula-alvo, (2) fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula-alvo, por meio da proteína gp41, (3) liberação do HIV no citoplasma celular por meio das proteínas fusina e CCR5 (HIV-1 tipo M-trópico) ou CXCR4 (HIV-1 tipo T-trópico), (4) transcrição do RNA viral em fita de DNA por meio da enzima transcriptase reversa, (5) migração do DNA viral para o núcleo da célula, (6) incorporação do DNA viral pelo DNA celular

(pode ocorrer em diversos locais do DNA celular e múltiplas cópias podem ser integradas ao mesmo tempo) por meio da enzima integrase, (7) produção de novos vírions (partícula viral completa e infecciosa) a partir da informação genética armazenada no DNA celular e (8) liberação dos vírions para infectar novas células-alvo. É válido ressaltar que o DNA viral (provírus), uma vez integrado ao cromossomo celular, passa a ser reconhecido e transcrito pelas enzimas da célula hospedeira, que produz então partículas virais durante toda a sua vida, transmitindo o provírus integrado à suas células-filhas durante a replicação celular.^{97,98}

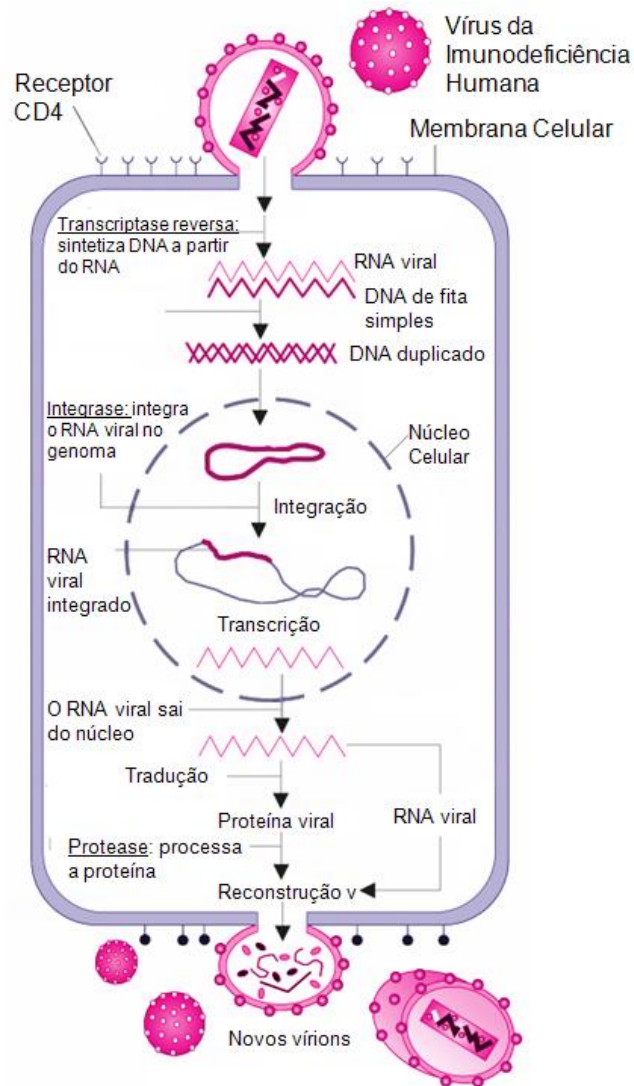


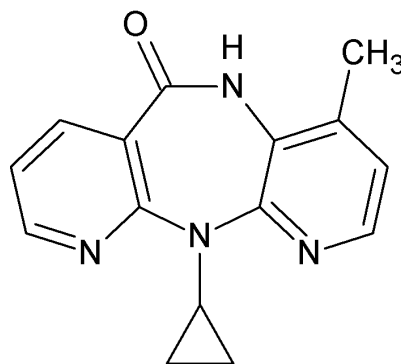
Figura 4.1 – Ilustração do ciclo replicativo do HIV. Adaptado de <<http://commons.wikimedia.org>>. Acesso em: dezembro de 2009.

Atualmente, mais de 25 fármacos anti-HIV encontram-se disponíveis no mercado, divididos em seis classes terapêuticas (Tabela 4.1), atuando basicamente como bloqueadores das diferentes etapas do ciclo reprodutivo viral. Assim, têm-se os (1) inibidores nucleosídeos (e nucleotídeos) da transcriptase reversa, (2) inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNTR), (3) inibidores da HIV protease, (4) inibidores da integrase, (5) inibidores da maturação e (6) inibidores da fusão vírus-célula.^{99,100}

Tabela 4.1 – Classificação dos fármacos antiretrovirais.

Inibidores nucleosídeos (e nucleotídeos) da transcriptase reversa	Abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, zidovudina, zalcitabina, tenofovir, adefovir
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNTR)	Delavirdina, efavirens, nevirapina, etravirina
Inibidores da HIV protease	Atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, amprenavir
Inibidores da integrase	Raltegravir, eltegravir
Inibidores da maturação	berivimat
Inibidores da fusão vírus-célula	Maraviroc, vicriviroc, aplaviroc, enfuvirtide

Destes, merece destaque a 1-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-ona ou nevirapina (NVP) (Esquema 4.1), $C_{15}H_{14}N_4O$, fármaco selecionado da série das dipiridodiazepinonas e pertencente à classe dos NNTRs, foco de estudo desse trabalho.



Esquema 4.1 – Estrutura molecular da Nevirapina.

A NVP (Viramune®) foi identificada como potente inibidor da transcriptase reversa do HIV-1 (TR HIV-1) em 1990¹⁰¹ e teve sua estrutura cristalina determinada em 1992 por Mui¹⁰² e colaboradores, com o principal objetivo de possibilitar a compreensão de seu modo de interação com esta enzima. Tal estrutura, posteriormente denominada Forma I, cristaliza no grupo espacial centrossimétrico monoclinico $P2_1/c$, com $Z = 4$ e parâmetros de cela $a = 7,009(2)\text{Å}$, $b = 18,932(6)\text{Å}$, $c = 9,647(3)\text{Å}$ e $\beta = 97,21(2)^\circ$.¹⁰² Observou-se que a estrutura adotou uma conformação do tipo borboleta e descobriu-se que esta conformação é essencial para a sua ligação a um sítio alostérico da enzima TR, ou seja, para a sua ligação em uma região da molécula que não está em seu sítio ativo, mas que é capaz de gerar alterações conformacionais na enzima de modo a estimular ou inibir sua atividade enzimática. No caso, a NVP, bem como os demais inibidores pertencentes a esta classe, atua como um modulador alostérico negativo, reduzindo a mobilidade e flexibilidade do sítio ativo da enzima TR e conseqüentemente diminuindo a eficácia na formação da dupla hélice de DNA viral. É válido ressaltar que esta conformação em borboleta é mantida mesmo quando a NVP encontra-se ligada à TR.^{103, 104}

A existência de polimorfismo da NVP surgiu em 2004, por meio de uma discussão científica na qual a EMEA (*European Medicines Agency*) reportou a existência de uma forma hemi-hidratada, obtida a partir da forma anidra que foi testada e aprovada para uso em suspensões, apesar de a forma anidra ser utilizada em comprimidos (adultos) e em suspensões (crianças).¹⁰⁵ Em 2005, através de um pedido de patente, foi descrita a existência de outros dois polimorfos, Formas II e III, utilizados como antipsicóticos.¹⁰⁶

Diante do exposto acima, a possibilidade de obtenção de novos polimorfos e pseudopolimorfos da NVP incentivou a busca por eles. Como resultado, obteve-se um solvato não-estequiométrico de butanol, $C_{15}H_{14}N_4O \cdot 0.3(C_4H_{10}O)$, ao qual sugeriu-se o nome de Forma V.

4.2 EXPERIMENTAL

Obtenção de Cristais

Recristalizações realizadas a partir de matéria-prima da NVP proveniente de diferentes fontes comerciais adquiridas pelo laboratório da prof^a Silvia Cuffini (Agencia Cordoba Ciencia – Unidad CEPROCOR, Argentina), utilizando-se butanol como agente solvatante forneceram um material cristalino (Figura 4.2), do qual selecionaram-se monocristais transparentes para o experimento de difração de raios X. É válido ressaltar que foram utilizados diversos solventes para os testes de recristalização, verificando-se resultados satisfatórios somente em butanol, escolhido por tratar-se de um composto com baixo potencial de toxicidade, onde permite-se o uso de 50mg por dia desse solvente em formulações, e portanto, não descartando esta nova substância obtida para possível aplicação farmacêutica.

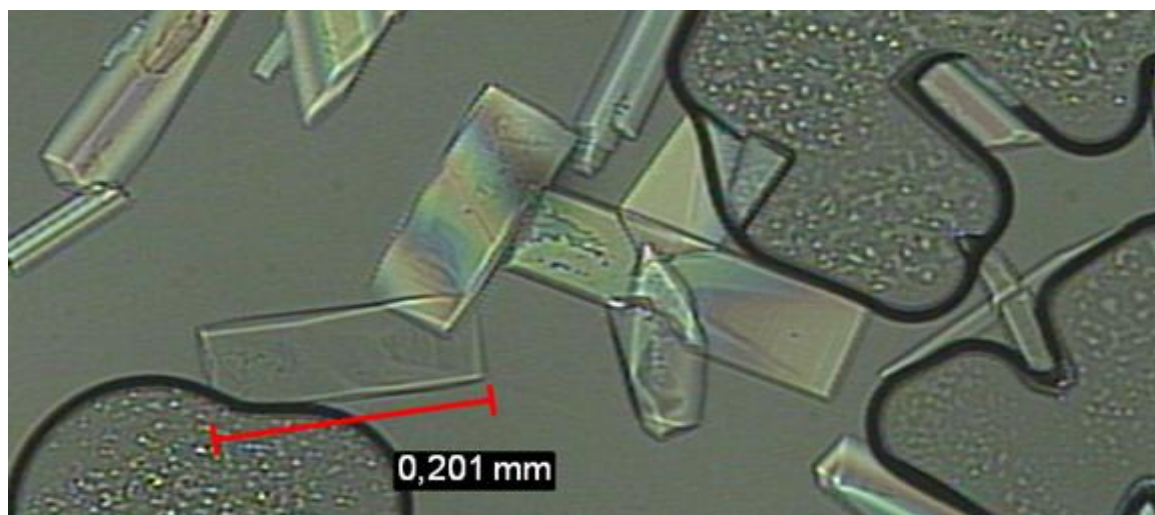


Figura 4.2 – Foto de cristais de NVP feitos em microscópio óptico com aumento de 40x.

Difração de Raios X por monocristais

A primeira coleta de dados de difração de raios X com um monocristal do solvato não-estequiométrico de butanol da NVP foi realizada à temperatura ambiente. Contudo,

não foi possível refinar sua estrutura, pois o fator de ocupação do solvente mostrou-se muito baixo e desordenado, de modo que na Tabela 4.2 são apresentados somente os parâmetros de cela obtidos nesta primeira coleta.

Sabendo-se então que os cristais do solvato de butanol da NVP eram instáveis quando retirados do líquido-mãe, utilizou-se óleo para a segunda montagem do monocristal selecionado na fibra de vidro, visando evitar a evaporação do solvente. A coleta foi realizada a 150K, de modo que quando o sistema fibra-monocristal-óleo entrou em contato com o vapor de nitrogênio, houve resfriamento da película de óleo que atuou como um envelope protetor do cristal. É válido ressaltar que o óleo utilizado é isento de possíveis interações e modificações na estrutura do cristal. Após posicionar o cristal no difratômetro, as medidas das intensidades e a resolução da estrutura foram feitas seguindo a metodologia experimental descrita no Capítulo 2. Nenhuma correção por absorção foi aplicada (coeficiente de absorção igual a $0,083\text{mm}^{-1}$).

A Tabela 4.2 relaciona os principais dados cristalográficos e de refinamento da estrutura, obtidos para o solvato não-estequiométrico de butanol da NVP.

Tabela 4.2 – Dados estruturais do solvato não-estequiométrico de butanol da nevirapina.

Temperatura [K]	293(2)	150(2)
Fórmula Empírica	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}^*0,4(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O})$	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}^*0,3(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O})$
Peso Molecular (g/mol)	295,95	288,54
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
Dimensões da cela		
Unitária	<i>a</i> = 7,8970(9)Å	7,8116(6) Å
	<i>b</i> = 8,4990(8)Å	8,4302(7)Å
	<i>c</i> = 12,677(1)Å	12,5451(11)Å
	α = 84,616(6) $^\circ$	84,817(5) $^\circ$
	β = 88,797(6) $^\circ$	88,415(5) $^\circ$
	γ = 67,928(7) $^\circ$	68,252(5) $^\circ$
Volume [Å³]		764,18(11)
Z		2
Densidade (calculada) [Mg/m³]		1,254
Coeficiente de Absorção [mm⁻¹]		0,083
F(000)		305
Tamanho do Cristal [mm]		0,47 x 0,29 x 0,07
Variação do θ, para a coleta de dados($^\circ$)		3,36 – 26,79

Variação dos Índices	-9, 9; -10,10; -15,15 Continua
Continuação	
Reflexões coletadas	12.941
Reflexões independentes	3.141 [R(int)=0,0995]
Completeza	96,3%
Dados / restrições / parâmetros	3.141 / 28 / 222
S	1,078
R final para $I > 2\sigma(I)$	$R_1 = 0,0751$, $wR_2 = 0,2208$
R para todos os dados	$R_1 = 0,0988$, $wR_2 = 0,2374$
Maior e menor pico de densidade eletrônica [$e \cdot \text{Å}^{-3}$]	0,530 e -0,248
	Conclusão

As tabelas que sumarizam os dados de distâncias intramoleculares e ângulos de valência para o solvato obtido podem ser visualizadas no Apêndice B.

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A literatura acerca da NVP é bastante vasta em relação ao planejamento e descoberta de novos polimorfos e pseudopolimorfos que são, em sua maioria, caracterizados por meio de difração de raios X por pó e outras técnicas analíticas tais como RAMAN, IR, DSC/TG, dentre outras.^{106,107,108} No entanto, até 2006 apenas uma estrutura cristalina constava determinada e publicada por meio da técnica de difração de raios X por monocristais, cristalizada no grupo espacial monoclinico centrossimétrico $P2_1/c$, com quatro moléculas de NVP por cela unitária, denominada de Forma I e utilizada nas formulações atualmente, tanto em comprimidos quanto em suspensões.^{102,109} Em 2004, a EMEA¹⁰⁵ incluiu o primeiro pseudopolimorfo à lista de estruturas da NVP, um hemi-hidrato aprovado para uso em suspensões e, em 2005, um pedido de patente reportou dois polimorfos anidros da NVP¹⁰⁶, referidos como Formas II e III todos, porém, sem determinação de estrutura cristalina. A fim de não causar confusão quanto às denominações dos polimorfos da NVP, escolheu-se

denominar a forma hemi-hidratada na NVP como Forma IV, embora a mesma tenha sido reportada anteriormente às Formas II e III.

O novo pseudopolimorfo da NVP – um solvato não-estequiométrico de butanol – apresentado nesse estudo, foi denominado Forma V, dando continuidade à quantidade das estruturas descritas acima e foi resolvido e refinado no grupo espacial centrossimétrico P-1, apresentando rede triclinica com uma molécula de NVP e 0,3 moléculas de butanol por unidade assimétrica (Figura 4.3).¹¹⁰

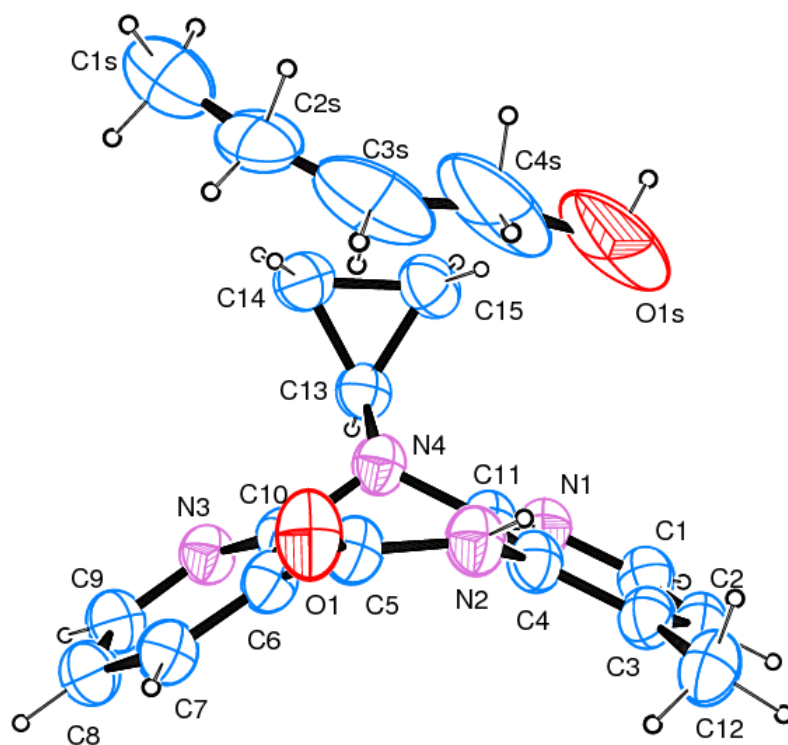


Figura 4.3 – Diagrama tipo ORTEP-3⁵⁹ da unidade assimétrica do solvato não-estequiométrico de butanol da NVP (Forma V), mostrando a classificação dos átomos e elipsóides com 50% de probabilidade. É válido ressaltar que o solvente [C₄H₁₀O] tem ocupação de apenas 30% na unidade assimétrica.

4.3.1 Conformação molecular

Assim como foi feito para as estruturas de CPA, as distâncias interatômicas, ângulos de valência e ângulos de torção da molécula de NVP, resultantes do refinamento descrito na seção anterior, foram analisados quanto a possíveis erros por meio do programa MOGUL.⁶² Os valores obtidos revelaram que tanto os comprimentos de ligação quanto os ângulos valência e de torção (Apêndice B) determinados experimentalmente estão de acordo com valores esperados para estruturas com boa qualidade de dados e bom refinamento, apesar da baixa ocupação do solvente. Exemplo disso pode ser visualizado na Figura 4.4, na qual está representado o histograma para valores do comprimento de ligação O=C que faz parte da região do grupo amida onde há uma deslocalização eletrônica que proporciona uma densidade de carga positiva sobre o nitrogênio e negativa sobre o oxigênio, gerando uma ressonância nessa região.

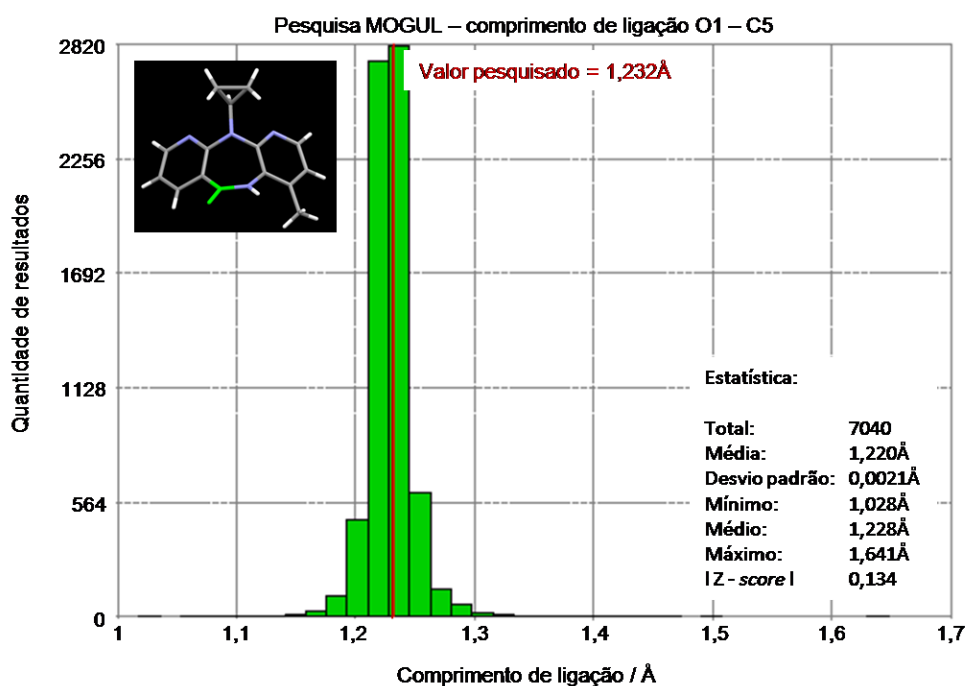


Figura 4.4 – Histograma gerado após análise pelo programa MOGUL⁶² para o comprimento de ligação C5=O1.

Este efeito de deslocalização eletrônica presente no grupo amida do anel de sete elementos permite a este grupo adotar uma conformação plana com o ângulo de torção

C6–C5–N2–C4 igual a $-2,7(4)^\circ$ na Forma V, que é um pouco menor, em módulo, do que o encontrado para a Forma I¹⁰², de -4° . Dessa maneira, o plano constituído pelos átomos de carbono do grupo ciclopropil encontra-se praticamente perpendicular ao plano desse anel de sete elementos, construído a partir de seu centro envolvendo os átomos C5–N2–N4, formando um ângulo de $78,4(1)^\circ$ com esse plano na Forma V, enquanto que na Forma I este ângulo é um pouco menor, $75,7(2)^\circ$.

Comparando ainda as conformações das Formas I¹⁰² e V, pôde-se observar que na estrutura V o ângulo formado pela intersecção dos planos passando por ambos os anéis piridínicos foi de $123,89(9)^\circ$, ou seja, maior do que o determinado por Mui e colaboradores, de 121° .¹⁰² Porém, este ângulo ainda é menor do que o determinado a partir da estrutura do complexo inibidor da enzima e a partir de cálculos *ab initio*, $129,22^\circ$, indicando que a curvatura da conformação borboleta adotada por esta molécula apresenta uma pequena flexibilidade, não capaz, porém, de atribuir caráter de ocorrência de polimorfismo conformacional à estrutura.^{103,108}

4.3.2 Interações intermoleculares e empacotamento cristalino

A análise do padrão das interações intermoleculares que estabilizam a rede cristalina da Forma V mostrou que as moléculas de NVP estão essencialmente conectadas por duas ligações de hidrogênio do tipo N–H \cdots O (a mesma para cada molécula), ocorrendo entre os átomos O1 e N2 de moléculas vizinhas, resultantes da deslocalização eletrônica existente nestes átomos. Estas interações são responsáveis pela constituição de dímeros centrossimétricos, que podem ser observados na Figura 4.5. Além dessas, outra interação mais fraca envolvendo os átomos C12–H12C \cdots O1, denominada ligação de hidrogênio não-clássica, também existe entre as moléculas de NVP. Ainda, duas interações intramoleculares dos tipos C–H \cdots O e C–H \cdots N estão presentes, participando da manutenção da geometria adotada pela molécula de NVP.

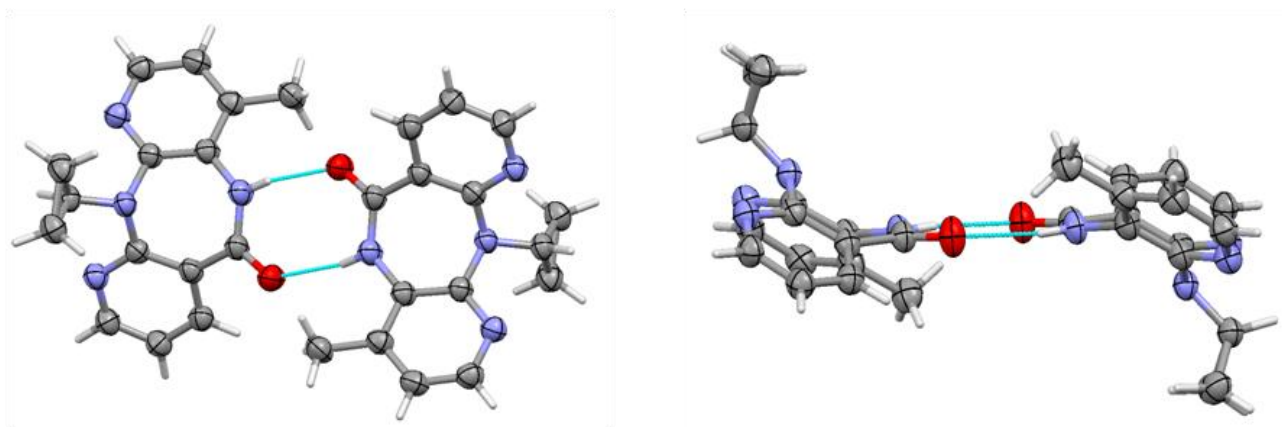


Figura 4.5 – Dímero centrossimétrico formado pelas ligações de hidrogênio entre moléculas de NVP no empacotamento da Forma V.

Na Figura 4.6 está representado o empacotamento cristalino da Forma V da NVP e as duas principais ligações de hidrogênio em destaque, evidenciando que a constituição dos dímeros representa a geometria fundamental para que o arranjo tridimensional desse pseudopolimorfo origine canais infinitos ao longo do eixo *b*, cada qual com diâmetro superior a 10,0 Å, preenchidos por moléculas de butanol desordenadas e situadas próximas a um centro de simetria, ao longo deste eixo *b*. Uma vez que são interações fracas do tipo C–H···O e contatos de van der Waals do tipo C–H···H–C que mantêm as moléculas de butanol ligadas às moléculas de NVP, estas podem facilmente migrar para fora do cristal, fato este que confere instabilidade à manutenção desse arranjo cristalino. Porém, é válido mencionar que o novo pseudopolimorfo obtido permanece estável mesmo quando o fator de ocupação do solvente é de apenas 30% dentro dos canais.

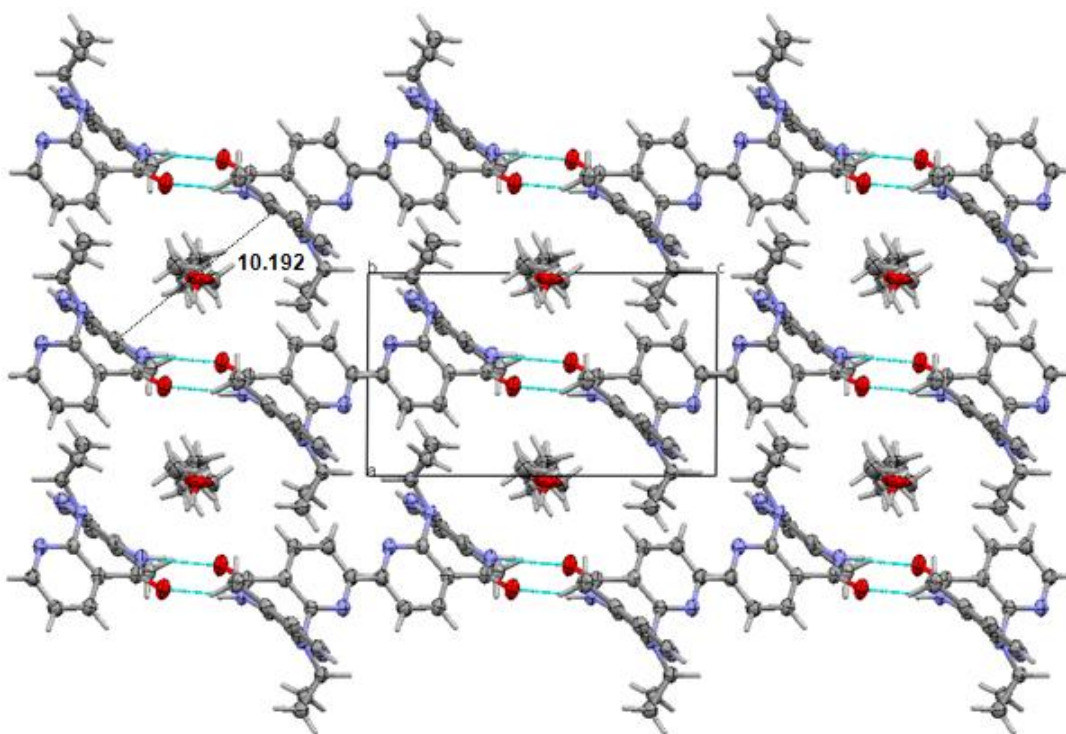


Figura 4.6 – Empacotamento cristalino do solvato não-estequiométrico de butanol da NVP visto ao longo do eixo *b*. As moléculas de butanol encontram-se em canais formados pelas moléculas de NVP.

Na Figura 4.7, a título de comparação, pode-se observar o empacotamento cristalino da Forma I da NVP, igualmente evidenciando as duas ligações de hidrogênio do tipo N–H...O e mostrando que neste arranjo os canais formados são muito estreitos, (cerca de 4Å de diâmetro) e por isso impedidos de serem preenchidos por solvente.

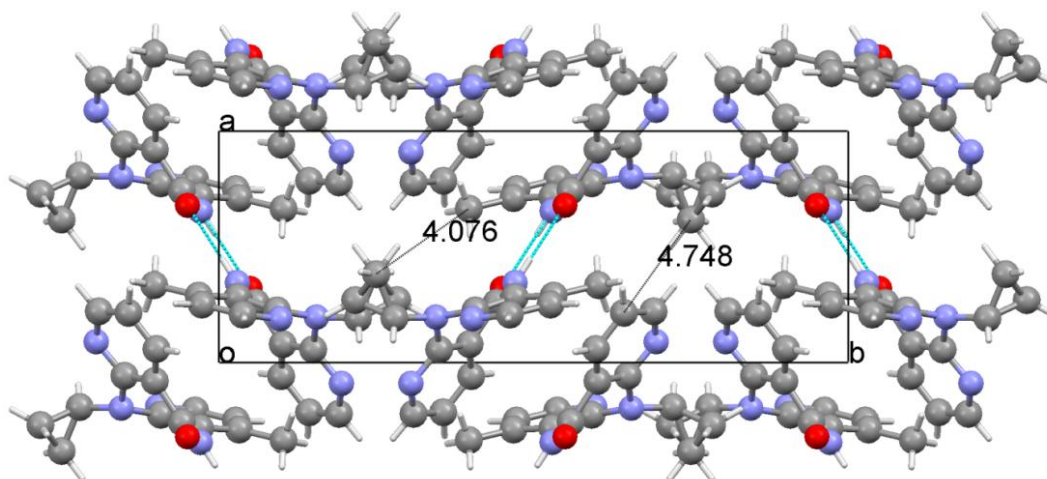


Figura 4.7 – Empacotamento cristalino da Forma I da NVP visto ao longo do eixo *c* e evidenciando o diâmetro dos canais entre as moléculas.

Na Tabela 4.3 estão sumarizadas as principais interações intramoleculares e intermoleculares que ocorrem entre as moléculas da Forma V da NVP.

Tabela 4.3 – Geometria das ligações de hidrogênio (Å, °) para a Forma V da NVP. Os símbolos 'D' e 'A' significam doador e aceptor de hidrogênio, respectivamente.

D–H...A	D...H (Å)	D...A (Å)	H...A (Å)	D–H...A (°)
N(2)–H(2A) ...O(1) ⁱ	0,880	2,957(3)	2,089(2)	168,8(1)
C(7)–H(7) ...O(1)	0,950	2,821(3)	2,590(2)	94,0(2)
C(12)–H(12C) ...O(1) ⁱ	0,980	3,319(4)	2,575(2)	132,7(2)
C(13)–H(13) ...N(3)	1,000	2,719(3)	2,684(2)	81,3(2)
C(1S)–H(11S) ...O(1) ⁱⁱ	0,960	2,99(1)	2,044(2)	166,2(9)

i) Simetria: -x+1,-y+1,-z+1 *ii)* Simetria x-1,+y,+z

A estabilidade observada na manutenção da rede cristalina do solvato não-estequiométrico de butanol da NVP, mesmo com o fator de ocupação do solvente baixo, permitiu-nos sugerir que uma quantidade considerável de pseudopolimorfos da NVP poderia ser obtida apenas variando-se o solvente utilizado no processo de cristalização, desde que o volume de tal solvente fosse compatível com o volume do canal. ¹¹⁰ Nossa hipótese foi confirmada alguns meses depois de nosso artigo ter sido aceito para publicação em agosto de 2007 (sendo o mesmo publicado em janeiro de 2008), com a publicação de dois artigos contendo estruturas cristalinas de outros solvatos, incluindo a da Forma IV (hemi-hidrato de NVP) cristalizada no grupo espacial monoclinico centrossimétrico P2₁/n, com Z=8, denominados neste trabalho por Formas VI – IX: ^{111,112}

- **Forma VI**¹¹¹: solvato de acetato de etila pertencente ao grupo espacial centrossimétrico triclinico P-1, com Z=2;
- **Forma VII**¹¹²: solvato de diclorometano também cristalizado no grupo triclinico P-1, com Z=2;
- **Forma VIII**¹¹²: um solvato de tolueno também pertencente ao grupo triclinico P-1, com Z=2.
- **Forma IX**¹¹²: um solvato de 1,4-dioxano, que cristaliza no grupo monoclinico P2₁/n, com Z=8;

Outra estrutura foi publicada, ainda em 2007, descrevendo a estrutura de um sal de picrato cristalizado no grupo triclinico P-1, com Z=2.¹¹³

Todas as estruturas descritas acima foram comparadas com a estrutura da Forma V quanto a possíveis diferenças conformacionais, por superposição entre as moléculas, quanto ao empacotamento cristalino e quanto às interações intermoleculares que mantêm o arranjo cristalino, sendo esta última também analisada por meio das superfícies de Hirshfeld.

As superposições moleculares da Forma V com as Formas I¹⁰², IV¹¹¹, VI¹¹¹, VII¹¹², VIII¹¹², IX¹¹² e X¹¹³ foram feitas utilizando-se o programa MERCURY⁵⁸, calculando-se e minimizando-se a raiz quadrática média (RMS) da distância entre os átomos do anel de sete elementos. As imagens resultantes dessas superposições podem ser visualizadas na Figura 4.8, onde se adotou o modo de visualização “*wireframe*”, já que as variações conformacionais mostraram-se pequenas.

Analisando a Figura 4.8 é possível perceber que as principais diferenças conformacionais entre as Formas V e I¹⁰², bem como V e VII¹¹², concentram-se na posição do grupo ciclopropil, que apresenta ângulos de torção envolvendo os átomos C14-C13-N4-C10 e C15-C13-N4-C11 de 81,9(3)° e -69,9(3)°, respectivamente na Forma V, 74,6(4)° e -78,1(4)° respectivamente para a Forma I¹⁰² e 81,0(3)° e -70,0(3)° respectivamente para a Forma VII¹¹². Além disso, as superposições mostram uma pequena diferença na orientação do grupo metila pertencente ao anel piridina, que podem ser atribuídas à presença do solvente nas Formas V (butanol) e VII¹¹² (diclorometano).

Já a superposição da Forma V com as Formas IV¹¹¹ (hemi-hidrato), VI¹¹¹ (acetato de etila) e VIII¹¹² (tolueno) praticamente não apresentam variações conformacionais. O mesmo não ocorre nas superposições entre as Formas V e IX¹¹² (1,4-dioxano) e as Formas V e X¹¹³ (sal de picrato), nas quais se observa considerável variação na curvatura dos anéis piridínicos, bem como nas posições relativas dos grupos carbonila e metila. No entanto, semelhantemente ao que ocorre entre as Formas V-I¹⁰² e V-VII¹¹², a orientação do grupo ciclopropil na superposição das Formas V-X¹¹³ também varia, sendo que os ângulos de torção envolvendo os mesmo átomos supracitados são

de $81,3(2)^\circ$ e $-64,3(2)^\circ$ respectivamente para a Forma X^{113} , ou seja, pouco maiores dos que os obtidos para a Forma V.

Estas poucas variações, somadas à quase não existência de ângulos de torção com graus de liberdade de rotação, inferem e exemplificam a ocorrência de polimorfismo orientacional para a molécula de NVP.

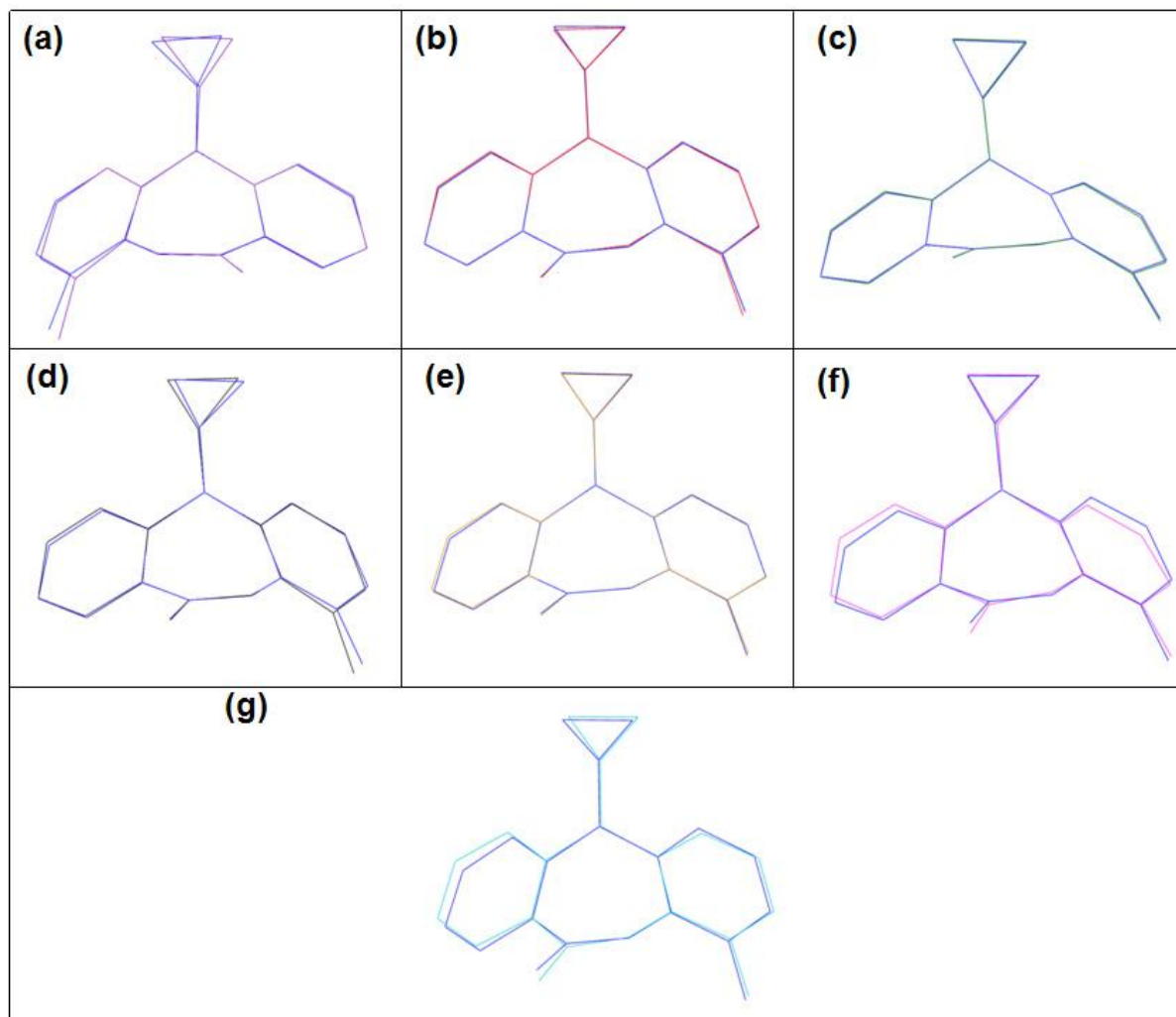


Figura 4.8 – Superposição da unidade assimétrica dos polimorfos da nevirapina: a) I^{102} (roxo) e V (azul); b) IV^{111} (vermelho) e V (azul); c) VI^{111} (verde) e V (azul); d) VII^{112} (preto) e V (azul); e) $VIII^{112}$ (laranja) e V (azul); f) IX^{112} (rosa) e V (azul); e g) X^{113} (ciano) e V (azul).

Quanto ao empacotamento cristalino, é possível verificar na Figura 4.9 que os solvatos referidos como Forma VI^{111} (acetato de etila) e Forma VII^{112} (diclorometano) apresentam arranjos semelhantes ao do solvato não-estequiométrico de butanol (Forma

V) determinado neste trabalho e que a Forma IX¹¹² (tolueno) também constitui canais, porém ao longo do eixo *a*, confirmando efetivamente a hipótese de obtenção de novos solvatos de canal. É válido ressaltar que tais compostos preenchem o requisito de possuírem tamanhos compatíveis com a cavidade dos canais, apresentando valores de massas molares próximos sendo de 74,12g/mol, 88,105g/mol, 84,93g/mol e 92,139g/mol para o *n*-butanol (Forma V), acetato de etila (Forma VI¹¹¹), diclorometano (Forma VII¹¹²) e tolueno (Forma VIII¹¹²), respectivamente.

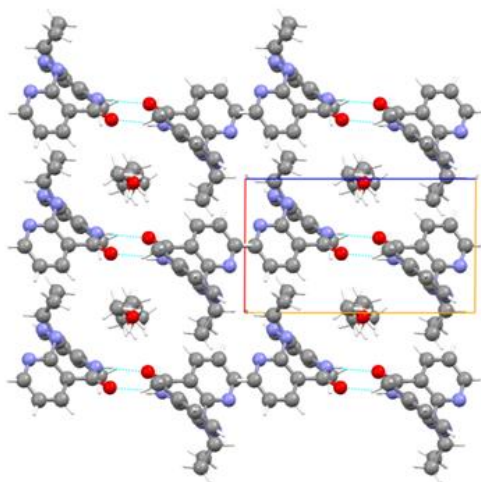
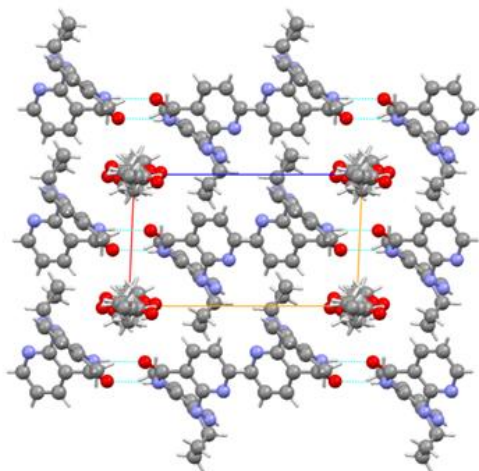
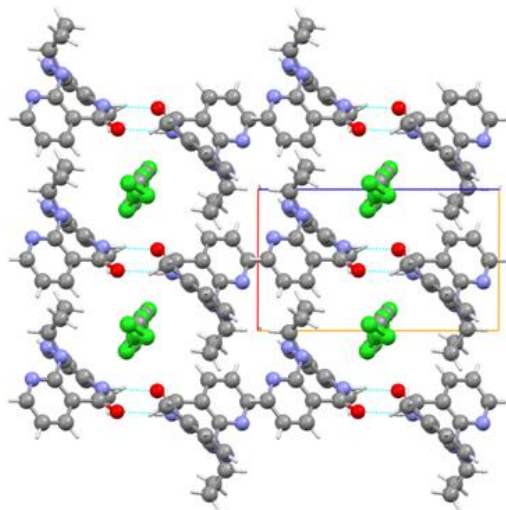
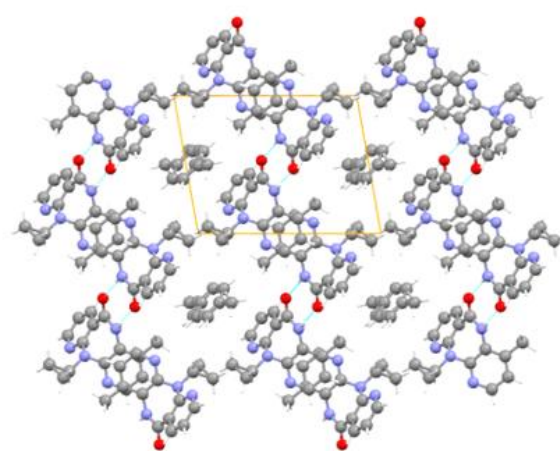
Forma V**Forma VI****Forma VII****Forma VIII**

Figura 4.9 – Empacotamento cristalino das Formas V (*n*-butanol; direção [010]), VI¹¹¹ (acetato de etila; direção [010]), Forma VII¹¹² (diclorometano; direção [010]) e Forma VIII¹¹² (tolueno; direção [100]).

Já os empacotamentos cristalinos dos demais polimorfos da NVP não apresentam arranjos semelhantes, podendo ser visualizados na Figura 4.10.

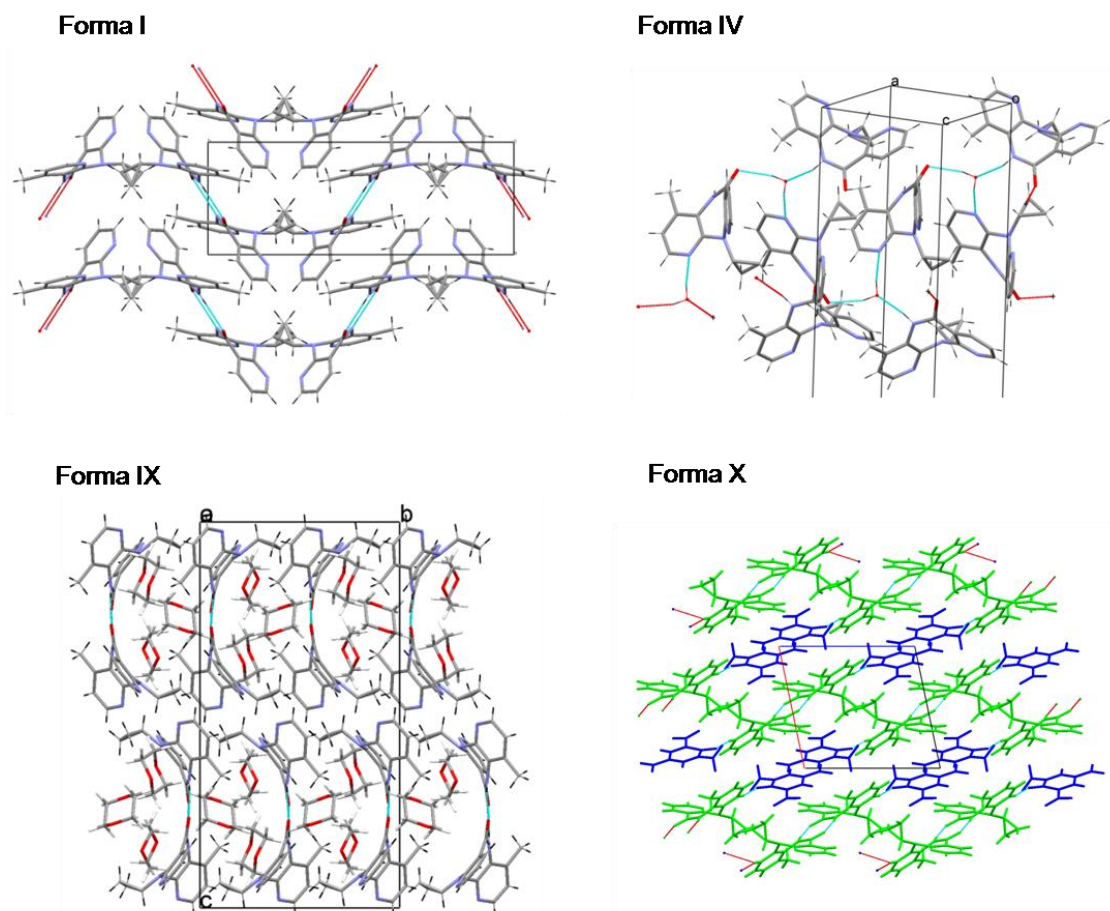


Figura 4.10 – Empacotamento cristalino das Formas I¹⁰² (anidra), IV¹¹¹ (hemi-hidrato), Forma IX¹¹² (1,4-dioxano) e Forma X¹¹³ (sal de picrato).

Na Forma I¹⁰², anidra, a disposição dos dímeros gera um empacotamento fechado constituído por camadas planas de moléculas de NVP separadas por menos de 4,4Å (Figura 4.7). A Forma IV¹¹¹ é o único solvato em que não há formação de dímeros entre as moléculas de NVP e sim apenas uma ligação de hidrogênio do tipo N–H...O conectando-as diretamente. Nela, existem duas moléculas inversas de NVP (A e B) e uma molécula de água na unidade assimétrica, de modo que a água atua como intermediária na ligação entre as moléculas A e B e ainda participa de uma terceira

ligação como acceptora de elétrons, estabilizando o empacotamento cristalino aproximadamente ao longo das direções $[-101]$ e $[100]$. A Forma IX¹¹², composta por moléculas de NVP e 1,4-dioxano na proporção 2:3, respectivamente, constitui dímeros não centrossimétricos côncavos, únicos nesta série, compostos por duas moléculas cristalograficamente independentes (A e B). Por fim, o sal de picrato¹¹³ (Forma X) é formado através da transferência de próton do sal para o átomo de nitrogênio do anel piridina que possui o grupo metila ligado, de modo que as principais interações que mantêm o arranjo cristalino são as constituintes dos dímeros entre as moléculas de NVP e interações lineares do tipo $N-H\cdots O$ entre a molécula de ácido pícrico e o átomo de nitrogênio protonado. Neste empacotamento, são geradas camadas de moléculas de NVP em ziguezague encapsulando duas moléculas de ácido pícrico.

4.3.3 Superfície de Hirshfeld e gráficos bidimensionais

A Figura 4.11 apresenta a construção da superfície de Hirshfeld para a molécula de NVP da Forma V sem o solvente, juntamente com seu respectivo gráfico bidimensional. É possível observar um padrão bem delimitado na região superior e uma região azul difusa do lado esquerdo inferior, resultante de uma parte da superfície com grandes distâncias aos átomos mais próximos, sugerindo um empacotamento cristalino pouco divergente do ideal e explicado pelos contatos fracos com as moléculas desordenadas de solvente.

Contudo, é possível identificar as regiões dos principais contatos descritos para esse pseudopolimorfo. Assim, os círculos numerados de 1 referem-se aos elipsóides rodeando os contatos do tipo $H\cdots O$, sendo os dois picos superiores referentes às interações $N-H\cdots O$ dos dímeros e o pico inferior referente à interação da molécula de NVP com o solvente, do tipo $C-H\cdots O$. Em 2 pode-se observar a região dos contatos $H\cdots N$, que constituem interações mais fracas, porém igualmente presentes na interação entre as moléculas de NVP. A região 3 mostra os contatos do tipo $H\cdots H$ e apresenta dois picos, um central e um deslocado mais para baixo, este último possivelmente

constituído por contatos resultantes da proximidade com o solvente. Diz-se ‘possivelmente’ pois os contatos $H\cdots H$ são convencionalmente caracterizados por interações hidrofóbicas difíceis de observar por meio de programas de visualização da estrutura. Porém, os mesmo são facilmente detectados no gráfico bidimensional de forma quantitativa, ou seja, é possível identificar sua presença, mas não especificar entre quais átomos ocorrem. Por fim, em 4 tem-se a região dos contatos do tipo $H\cdots C$, onde a formação de asas indica a presença de interações do tipo $C-H\cdots\pi$, ocorrendo entre átomos de hidrogênio e os anéis piridínicos da molécula de NVP.

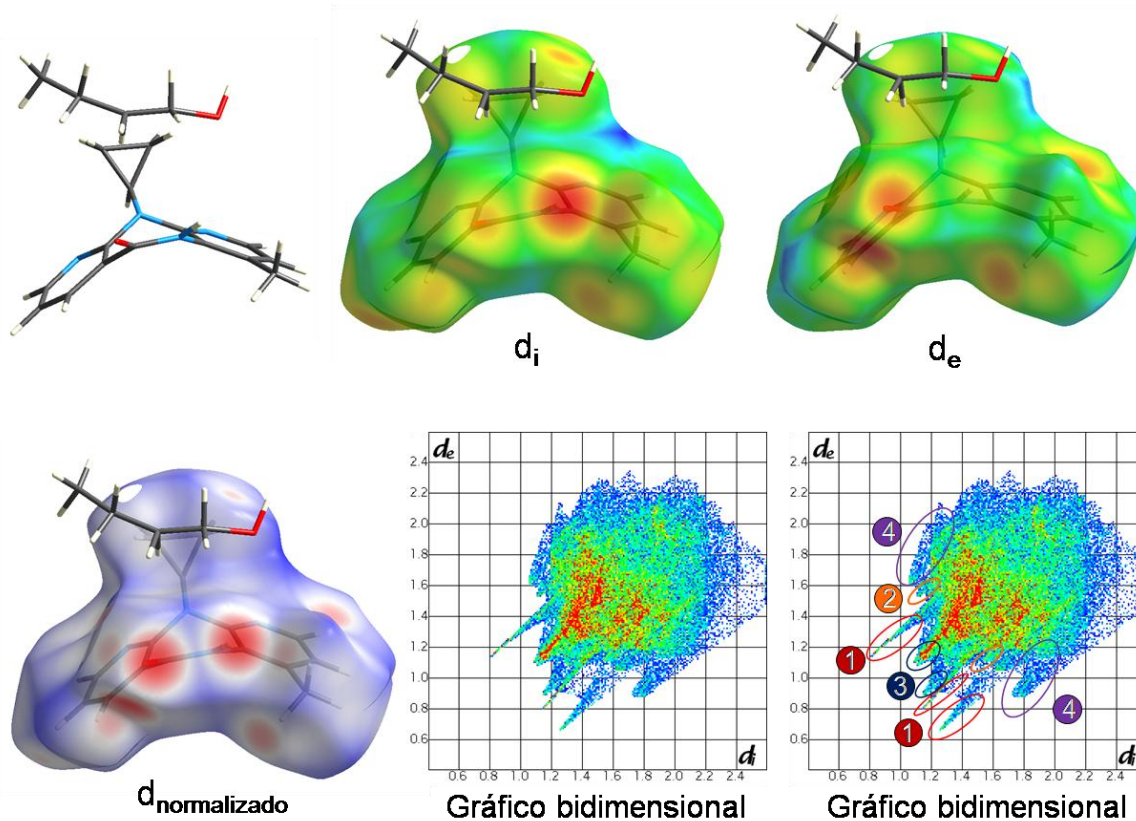


Figura 4.11 – Superfícies de Hirshfeld e gráfico bidimensional para a molécula de NVP da Forma V, evidenciando as regiões dos contatos (1) $H\cdots O$, (2) $H\cdots N$, (3) $H\cdots H$ e (4) $H\cdots C$.

Uma vez identificadas as regiões dos principais contatos presentes na Forma V, pode-se comparar seu padrão com os padrões gerados para as demais formas reportadas, por meio dos gráficos ilustrados na Figura 4.12. É válido ressaltar que não

se incluíram as moléculas de solvente na construção da superfície e dos gráficos, pois na maioria dos solventes encontra-se desordenada.

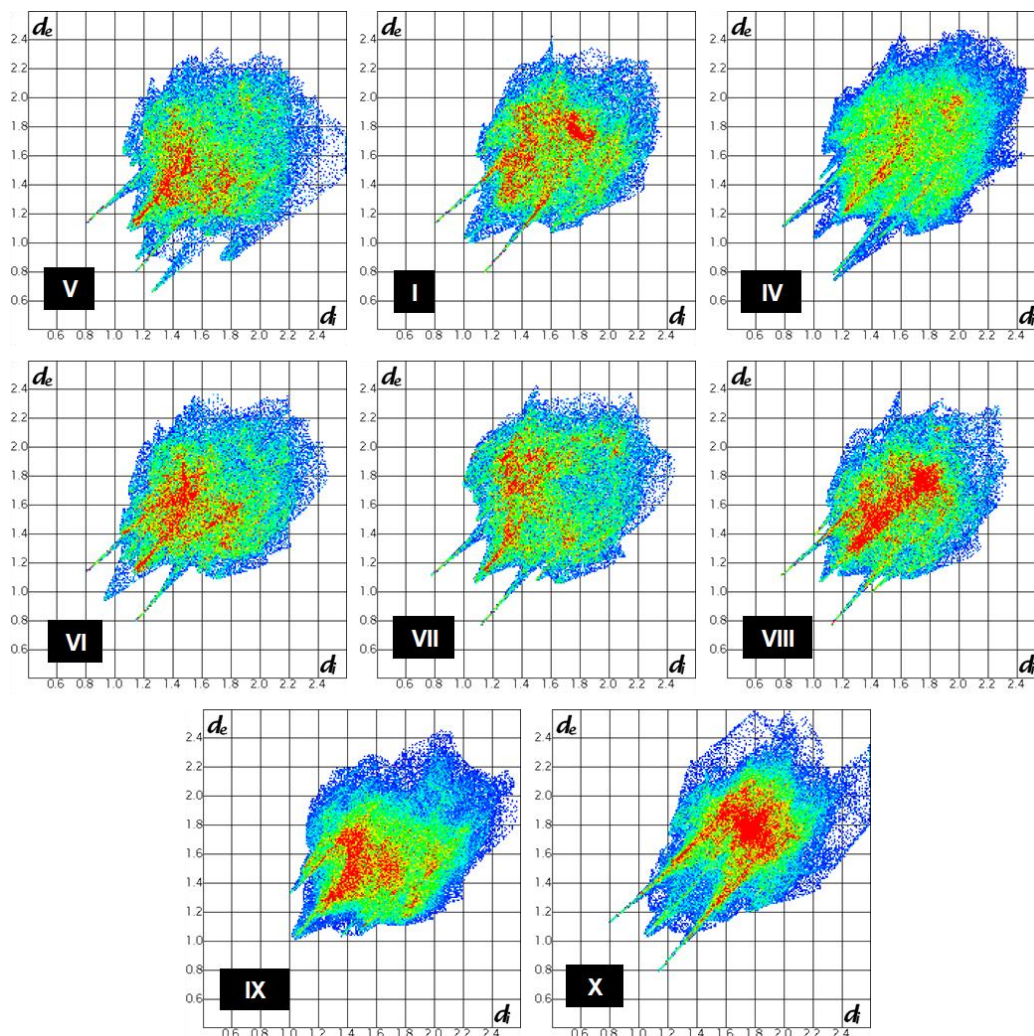


Figura 4.12 – Gráficos bidimensionais oriundos das respectivas superfícies de Hirshfeld, para os polimorfos da NVP, sem inclusão do solvente.

Analisando os gráficos bidimensionais, é possível perceber que todos, exceto o gráfico da Forma IX¹¹², apresentam picos bem definidos na região dos contatos do tipo O...H, todos com valores de pares (d_i, d_e) em torno de (0,8Å, 1,2Å), confirmando a presença das interações intermoleculares do tipo N–H...O constituintes dos dímeros. Na Forma IX¹¹² a ausência de picos grandes na região dos contatos H...O deve-se ao fato

dessas interações apresentarem-se levemente côncavas (Figura 4.10) por causa da presença do solvente (1,4-dioxano), formando dímeros não centrossimétricos. Também é válido ressaltar que a Forma IV¹¹¹, do hemi-hidrato, semelhantemente ao observado na Forma V, apresenta um pico extra na região do contato O...H, referente à interação O-H...O entre a molécula de NVP e a molécula de água. Contatos do tipo H...N estão evidentes nas Formas IV¹¹¹, V, VII¹¹² e VIII¹¹², indicando a presença de interações do tipo C-H...N.

Todas as formas apresentam a região dos contatos H...H bem definidas, indicando a presença de interações de van der Waals entre átomos de hidrogênio próximos, com distâncias variando entre 2,0Å e 2,2Å, bem como as na região dos contatos C...H, sugerindo interações do tipo C-H...π entre os anéis piridina e átomos de hidrogênio resultantes do empacotamento cristalino.

4.4 CONCLUSÃO

Nesse capítulo, descreveu-se a estrutura molecular de um novo pseudopolimorfo não-estequiométrico da nevirapina, um solvato não-estequiométrico de butanol, denominado Forma V. Comparando-se tal estrutura com as demais publicadas (Forma I¹⁰², IV¹¹¹, VI¹¹¹, VII¹¹², VIII¹¹², IX¹¹² e X¹¹³), verificou-se que o padrão das interações intermoleculares permanece semelhante no que diz respeito às ligações de hidrogênio do tipo N-H...O, porém a presença do solvente faz com que o empacotamento cristalino ocorra de maneira a formar canais infinitos ao longo do eixo *b*. Verificou-se que esta estrutura permanecia estável mesmo quando o fator de ocupação do solvente era de apenas 30%.

Tal descoberta permitiu sugerir, em nosso artigo publicado na revista *Acta Crystallographica E – Structure Reports Online* (v. 64, 2008), que uma quantidade considerável de pseudopolimorfos da NVP poderiam ser obtidos, apenas variando-se o solvente utilizado no processo de cristalização, desde que o volume de tal solvente fosse compatível com o volume do canal. Isto foi confirmado quando das publicações

das Formas VI¹¹¹, VII¹¹², VIII¹¹² e IX¹¹² da NVP, na qual utilizaram-se como solventes hemiacetato de etila, diclorometano, tolueno e 1,4-dioxano, respectivamente, todas as estruturas de empacotamento cristalino semelhante ao obtido para a Forma V. As Formas I¹⁰², IV¹¹¹ e X¹¹³ referem-se à forma anidra, a um hemi-hidrato e a um sal de picrato, respectivamente, e apresentam empacotamento cristalino singular.

Além do artigo, este trabalho foi apresentado no Simpósio Latino Americano de Polimorfismo e Cristalização em Fármacos e Medicamentos (Fortaleza – CE) e no XI Workshop da Pós-Graduação do Instituto de Física de São Carlos (São Carlos – SP), ambos em 2007.

5 DIETILCARBAMAZINA E CITRATO DE DIETILCARBAMAZINA

5.1 INTRODUÇÃO

A filariose é uma doença endêmica em 83 países (Figura 5.1), causada pelo organismo *Spirunid nematodes*. É prevalente em regiões tropicais da Ásia, África, América Central e do Sul e algumas ilhas do Oceano Pacífico, infectando 120 milhões de pessoas, com mais de 1,2 bilhões de pessoas passíveis de adquiri-la. O tipo mais comum de filariose é o da Filariose Linfática (FL), causada principalmente pelos vermes *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *Brugia timori*, todos pertencentes à classe Nematoda. ^{114,119}

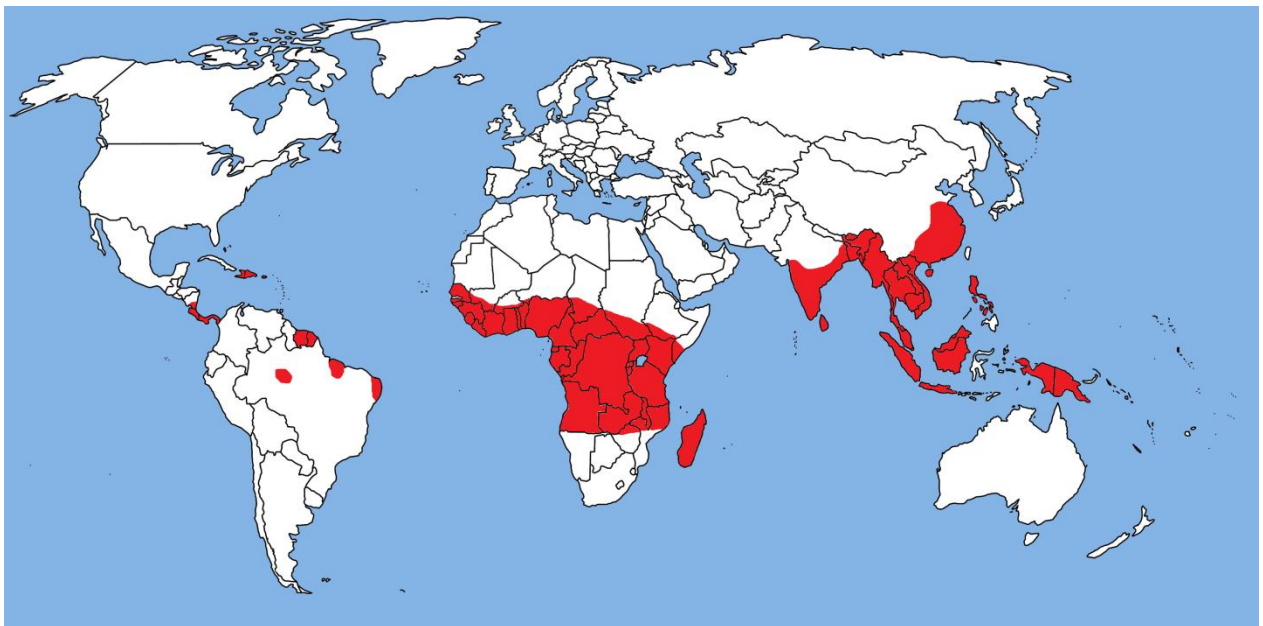


Figura 5.1 –Mapa da distribuição geográfica da filariose linfática. Adaptação do mapa obtido do site http://www.portafolios.com.br/iej/tarefas_n011/MapaMundi.jpg. Fonte dos países endêmicos para FL: <http://www.filariasis.org/>

As larvas destes parasitas são transmitidas aos seres humanos principalmente através da picada de mosquitos da espécie *Culex quinquefasciatus* infectados por microfilárias (larvas imaturas do verme) provenientes do sangue de uma pessoa parasitada. Além desta, podem ser vetores espécies dos gêneros *Anopheles*, *Aedes* e *Mansonia*. No homem, as larvas penetram nos vasos linfáticos e iniciam sua migração pelo organismo, desenvolvendo-se em vermes adultos, até atingirem seus locais de permanência definitiva, donde se acasalam e produzem novas microfilárias. Durante esse percurso causam danos severos e inchaços pelo corpo (linfedema), já que o sistema linfático é o responsável pelo equilíbrio de fluidos entre os tecidos e o sangue, além de conter elementos essenciais do sistema imunológico corpóreo. Uma ilustração do ciclo de vida destes vermes pode ser visualizada na Figura 5.2. A elefantíase, caracterizada por dor e inchaços que geralmente desfiguram as pernas e/ou órgãos genitais, é um sinal clássico do estágio avançado da doença. Porém, assim como outras infecções causadas por vermes, a FL pode ser tratada com medicamentos, embora condições crônicas tendam a não serem curáveis via administração de fármacos antifilariose, requerendo outras medidas tais como cirurgia para hidrocele (acúmulo anormal de líquido em cavidades corpóreas), cuidado da pele e atividades físicas destinadas a aumentar a drenagem linfática no linfedema.¹²⁰⁻¹²²

Como a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a FL uma das seis doenças potencialmente erradicáveis, planeja eliminá-la por meio de programas de administração massiva de medicamentos (AMM).^{123,124} Nesse contexto, três compostos são utilizados no programa como a principal estratégia para extinguir a FL, a saber, dietilcarbamazina (DEC), ivermectina e albendazol. Destes, a DEC (Hetrazan ®) é a mais antiga e é o fármaco melhor conhecido e utilizado, uma vez que é eficaz em reduzir o número de microfilárias circulantes, apesar de possuir ação limitada em relação à extinção dos vermes adultos. Uma única dose do medicamento pode ter seus efeitos estendidos por até 18 meses, o que traz grandes vantagens em relação à transmissão da doença e conseqüentemente ao seu tratamento (anual durante 4–6 anos). Este composto, de estrutura molecular $C_{10}H_{21}N_3O$, trata-se de um derivado da piperazina, que foi inicialmente sintetizado em 1947 como 1–dietilcarbamil–4–metilpiperazina.^{125,126}

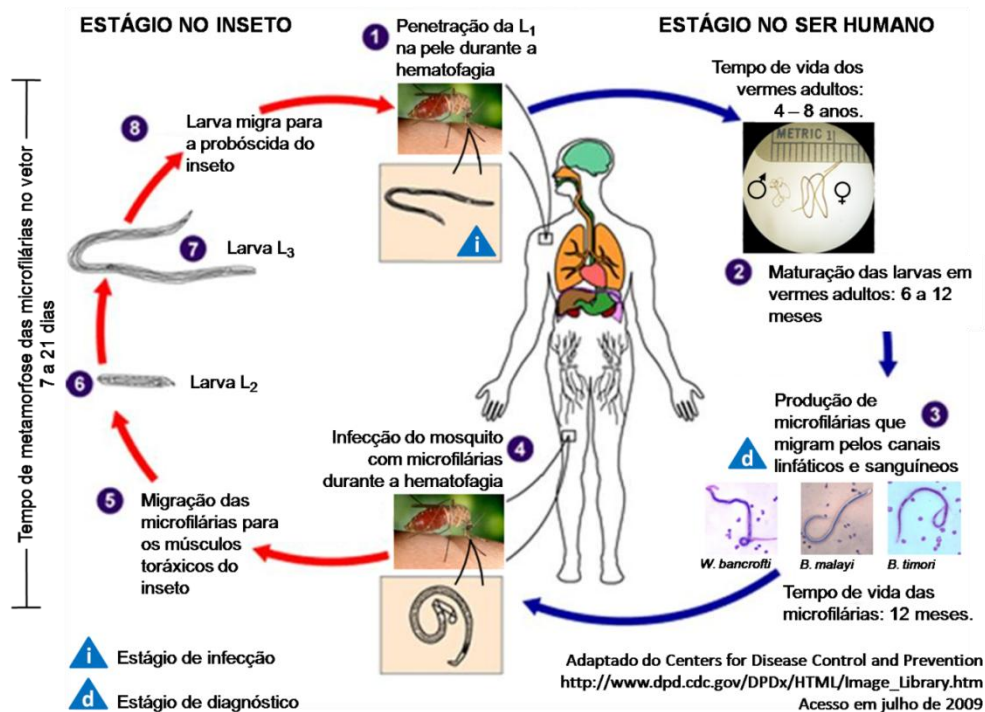
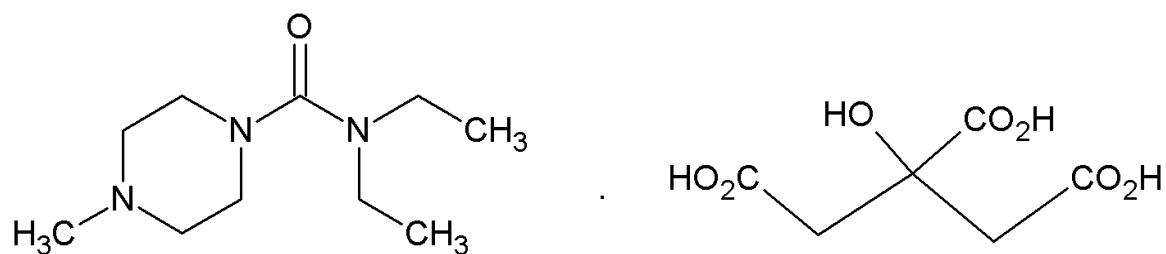


Figura 5.2 – Ciclo de vida dos Nematóides causadores da FL: *W. bancrofti*, *B. malayi* e *B. timor1*.

O citrato de dietilcarbamazina (DEC citrato), C₁₆H₂₉N₃O₈ (Esquema 5.1), é a forma utilizada da DEC nas formulações farmacêuticas há mais de 50 anos e é geralmente referido como dietilcarbamazina, apesar desse composto existir também nas formas de cloridrato e fosfato. É visto a olho nu como um pó branco, facilmente solúvel em água. Além disso, é estável sob umidade e temperaturas altas e resistente ao processo de autoclavagem. Deve-se ressaltar, porém, que necessita ser armazenado longe de fontes luminosas, bem como do contato com o ar.¹²⁷⁻¹³¹ A preferência de aplicação do sal em medicamentos deve-se principalmente por ser estável em condições ambientes e por diminuir consideravelmente ou até mesmo eliminar os efeitos colaterais associados à sua utilização, geralmente provocados pela morte das microfilárias e/ou vermes adultos.¹³²



Esquema 5.1 – Estrutura molecular do citrato de dietilcarbamazina.

Vários estudos têm sido realizados com relação ao mecanismo de ação farmacológica, tolerância e eficácia da DEC, sendo alguns deles focados na atividade *in vitro* sobre o parasita.¹³³⁻¹³⁵ Embora estudos anteriores tenham relatado que a DEC não apresenta efeitos sobre o parasita *in vitro*, recentemente outros autores descreveram que a DEC promove sérios danos celulares sobre o *Wuchereria bancrofti*, *in vitro* e *in vivo*.¹³⁶

Entretanto, apesar do longo período de aplicação do DEC citrato como fármaco e dos muitos estudos que vêm sendo realizados com este composto, seu mecanismo de ação continua pouco compreendido. Nesse contexto, objetivando fornecer informações sobre suas propriedades de estado sólido e, conseqüentemente contribuir na obtenção de tal conhecimento, efetuou-se a caracterização físico-química deste material, tanto da sua forma livre como de sua forma citratada.

5.2 EXPERIMENTAL

Obtenção de DEC livre

A DEC livre foi obtida por prática de extração realizada pela Dra. Lucia Mayer (Farmanguinhos/FIOCRUZ) a partir do DEC citrato adquirida da empresa Nortec Quimica, apesar de este composto ser uma matéria-prima fabricada pela

Farmanguinhos/FIOCRUZ e distribuída no Brasil pela Fundação Nacional de Saúde, sendo apresentada em comprimidos de 50mg do sal citratado.¹³⁷

Para a extração executaram-se as seguintes etapas: (1) pesou-se 4,13 g de DEC citrato e adicionou-se 100 ml de água destilada em um béquer de 500 mL, sendo o pH medido para esta solução igual a 4,0, (2) adicionou-se lentamente à solução NaOH 0,1M sob agitação magnética até a neutralização da solução, (3) extraiu-se a DEC livre da solução aquosa com diclorometano (3 x 25 mL), (4) secou-se o material obtido com sulfato de magnésio anidro, concentrando-o em rotaevaporador à vácuo. Desse procedimento resultou um óleo amarelo claro, o qual foi mantido em freezer por 24 horas e germinado com cristais de DEC livre, formando um sólido branco com ponto de fusão na faixa de 47– 48 °C em 83 % de rendimento (1,76 g).

Obtenção de cristais de DEC livre e DEC citrato

A extração da DEC livre a partir da forma citratada resultou na formação direta de cristais, donde se selecionaram os melhores para análise. Já a matéria-prima do DEC citrato foi submetida ao teste de solubilidade por pesquisadores o laboratório coordenado pelo Prof.º Dr. Alejandro P. Ayala nas seguintes soluções: água, acetona, acetato de etila, piridina, etanol, metanol, isopropanol, hexano, tolueno, diclorometano, ácido acético glacial, éter etílico, tetracloreto de carbono, N, N'-dimetilformamida, além de combinações dos mesmos em diferentes proporções. A partir dos resultados obtidos foram conduzidas recristalizações que forneceram monocristais incolores de DEC citrato em etanol absoluto a 5°C e em uma solução 1:1 de etanol/isopropanol a 17°C.

O procedimento adotado para o experimento foi o de misturar e aquecer o sistema a 60°C, filtrá-lo para a remoção de impurezas com um filtro 25 µm e deixá-lo parcialmente coberto em sala de cristalização nas condições de temperatura descritas acima até a completa evaporação do solvente.

4.3 DEC LIVRE

O material cristalino de DEC livre obtido mostrou-se adequado à prática da análise por difração de raios X por monocristal (Figura 5.3). Dessa forma, selecionou-se o melhor cristal do composto, montando-o numa fibra de vidro.

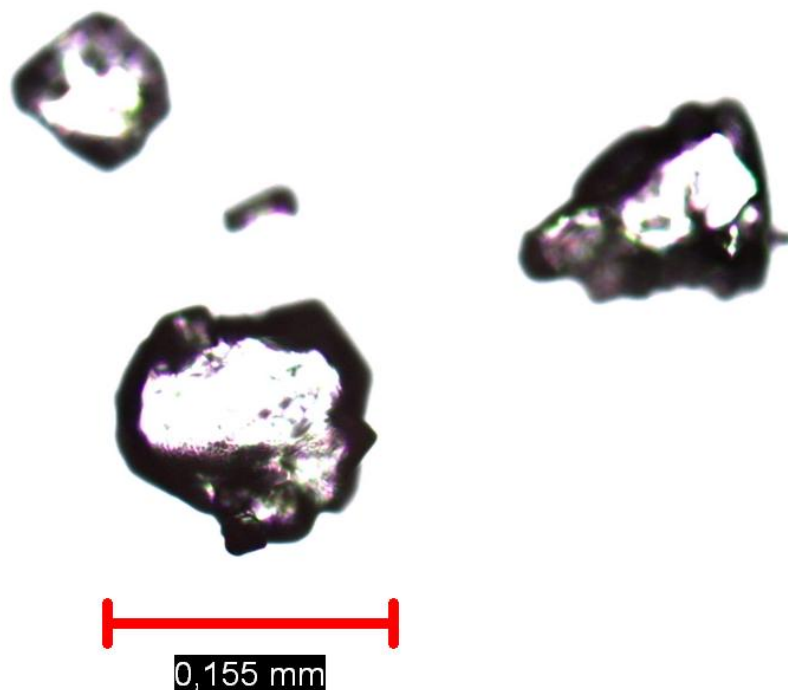


Figura 5.3 – Fotos dos cristais de DEC livre feitos por microscopia óptica com aumento de 40x.

Uma vez que os cristais de DEC livre mostraram-se instáveis à temperatura ambiente, a primeira coleta de dados foi realizada a 150(2) K, na qual a estrutura foi resolvida e refinada. A coleta de dados foi repetida a 200(2) K e 250(2) K visando estudar a estabilidade do sistema. Acima de 250(2) K, verificou-se o começo do processo de fusão na superfície do cristal, caracterizada pelo comprometimento do padrão de difração. Para as três coletas realizadas não se aplicou correção por absorção. Um resumo completo contendo os dados da determinação da estrutura cristalina nas três temperaturas é dado na Tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Dados cristalográficos da DEC livre a 150K, 200K e 250K.

Temperatura (K)	150(2)	200(2)	250(2)
Fórmula Empírica	C ₁₀ H ₂₁ N ₃ O	C ₁₀ H ₂₁ N ₃ O	C ₁₀ H ₂₁ N ₃ O
Peso molecular (g/mol)	199,30	199,30	199,30
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Dimensões da cela unitária	<i>a</i> = 11,458(5) Å <i>b</i> = 7,951(5) Å <i>c</i> = 13,480(5) Å <i>β</i> = 112,930(5)°	11,5012(4) Å 7,9624(2) Å 13,5289(3) Å 112,944(2)°	11,539(5) Å 7,978(5) Å 13,585(5) Å 112,964(5)°
Volume (Å³)	1131,0(10)	1140,92(6)	1151,5(10)
Z	4	4	4
ρ calculada (Mg/m³)	1,170	1,160	1,150
F (000)	440	440	440
Tamanho do cristal (mm)	0,24x0,13x0,07	0,24x0,13x0,07	0,24x0,13x0,07
Varição do θ, para a coleta de dados(°)	2,98–27,50	2,97–31,04	2,96–30,99
Varição dos Índices	–14,14; –10,10; –17,17	–16,16; –10,11; –18,19	–16,16; –10,11; –18,19
Reflexões coletadas	19.430	5.915	5.937
Reflexões independentes	2.592[R _{int} =0,0595]	3.398[R _{int} =0,0321]	3.410[R _{int} =0,0352]
Completeza	99,9%	99,9%	99,9%
Dados / restrições / parâmetros	2.592 / 0 / 131	3.398 / 0 / 131	3.410 / 0 / 131
S	1,048	1,045	1,058
R final para <i>h</i> > 2σ(<i>h</i>)	<i>R</i> ₁ =0,0420, <i>wR</i> ₂ =0,1033	<i>R</i> ₁ =0,0507, <i>wR</i> ₂ =0,1150	<i>R</i> ₁ =0,0508, <i>wR</i> ₂ =0,1213
R para todos os dados	<i>R</i> ₁ =0,0584, <i>wR</i> ₂ =0,1146	<i>R</i> ₁ =0,0889, <i>wR</i> ₂ =0,1292	<i>R</i> ₁ =0,1038, <i>wR</i> ₂ =0,1396
Maior e menor pico de difração (e, Å⁻³)	0,155 e –0,236	0, 238 e –0, 193	0,194 e –0,168

Como este composto não apresentou mudanças consideráveis nas posições atômicas ou variações que indicassem possíveis transições de fase, medidas abaixo de 150K não foram feitas. Contudo, é válido ressaltar que se coletou a cela unitária deste composto a 100K a fim de confirmar a ausência de transições, onde se verificou apenas a contração dos parâmetros de cela devidos à diminuição das vibrações atômicas, que

é um resultado esperado a baixa temperatura. Assim, para as discussões que se seguem considerar-se-á somente a estrutura determinada a 150(2)K para análise, cuja unidade assimétrica está descrita pelo diagrama ORTEP-3⁵⁹ na Figura 5.4.

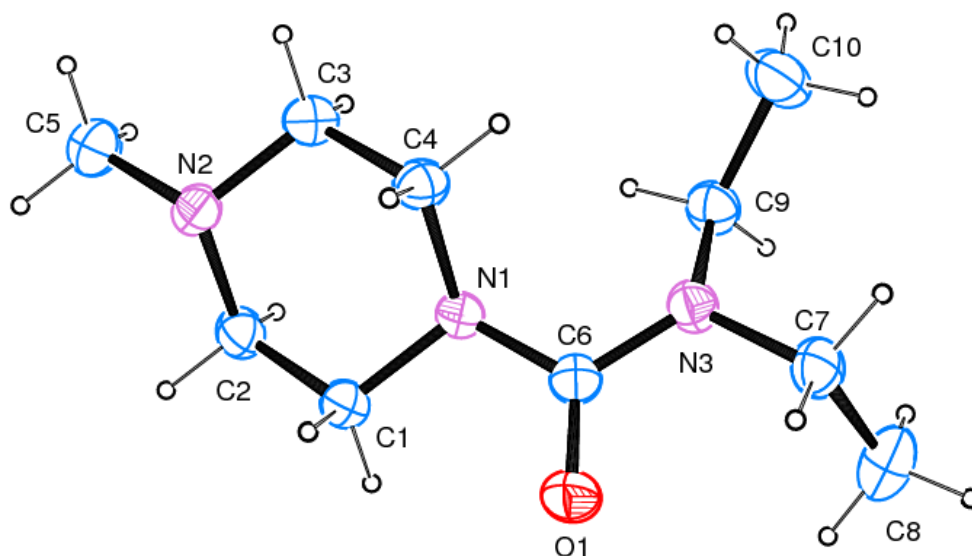


Figura 5.4 – Diagrama tipo ORTEP-3⁵⁹ da unidade assimétrica da DEC livre. Os átomos de carbono, oxigênio e nitrogênio apresentam-se como elipsóides com 50% de probabilidade e os átomos de hidrogênio são esferas de raio arbitrário.

Discussão

Nessa estrutura, o anel piperazina adota uma conformação do tipo cadeira, na qual seus quatro átomos de carbono encontram-se num mesmo plano e os átomos de nitrogênio localizam-se acima (N2) e abaixo (N1) desse plano, formando ângulos de $54,6(1)^\circ$ e $51,3(9)^\circ$, respectivamente. Esse plano de carbonos também forma um ângulo de $36,96(4)^\circ$ com o plano do grupo carbamoil, devido a uma rotação em torno do eixo da ligação N1–C6. Também se observa uma rotação no eixo da ligação C6–N3 que resulta num desvio de $24,14(9)^\circ$ entre o plano do carbamoil e dos metilenos de ambas as caudas etílicas. As torções N1–C6–N3–C9 e O1–C6–N3–C7 envolvendo a ligação C6–N3 medem $-27,9(2)^\circ$ e $-4,8(2)^\circ$, respectivamente e serão chamadas de φ_1 e φ_2

(Figura 5.5). Estas rotações observadas nos eixos N–C do grupo carbamoiil tratam-se de uma otimização geométrica para que a carbonila possa interagir com átomos das moléculas de DEC vizinhas. Quanto às caudas etílicas, efeitos estéricos fazem com que ambas estejam *trans* orientadas entre si.

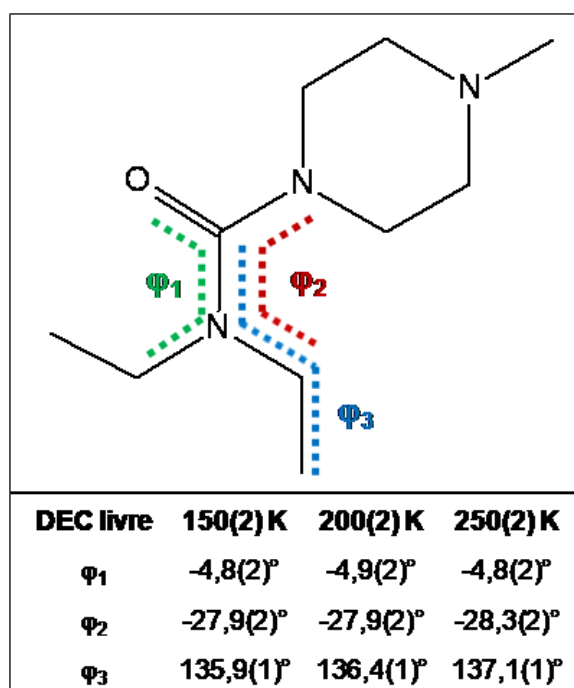


Figura 5.5 – Ângulos de torção da DEC que variam com o aumento da temperatura.

A análise estatística da conformação molecular da DEC no CSD¹⁶, quanto aos seus comprimentos de ligação, ângulos de valência e de torção, foi feita utilizando-se o programa MOGUL.⁶² Os valores encontrados para esses parâmetros na molécula do composto apresentaram-se condizentes com os valores esperados, indicando um bom refinamento da estrutura. Entretanto, características geométricas peculiares para essa molécula causaram desvios de determinados comprimentos e ângulos, que se encontram descritos na Tabela 5.2. As tabelas referentes a todos os valores de distâncias interatômicas e ângulos de valência para cada uma das estruturas determinadas encontram-se no Apêndice C.

Tabela 5.2 – Comprimentos de ligação (Å), ângulos de valência (°) e ângulos de torção (°) para a DEC que mais variaram em relação aos compostos estruturalmente relacionados depositados no CSD¹⁶.

Fragmento	DEC 150K	Valor médio no CSD^a	Número de entradas no CSD
Ligação			
C4–N1	1,478(2)	1,463(4)	3185
Ângulos			
C2–C1–N1	109,5(1)	110,3(2)	497
C4–C3–N2	110,2(1)	110,9(2)	433
C8–C7–N3	113,9(1)	111,6(7)°	4293
C10–C9–N3	113,1(1)	111,6(7)°	4293
Torção			
C8 – C7 – N3 – C9	-71,3(1)	Caudas etílicas	90°
C10 – C9 – N3 – C7	-67,3(1)		90°
C10 – C9 – N3 – C6	135,9(1)	Etil – carbamoil	90°

^a resultado da análise intramolecular no MOGUL⁶²

Analisando as interações intramoleculares presentes na molécula de DEC descritas na Figura 5.6, é possível estabelecer relações entre elas e as variações conformacionais observadas na molécula em relação aos valores encontrados no MOGUL.⁶² As interações C4–H42•••N3 e C9–H92•••N1 causam um pequeno aumento do comprimento C4–N1 (Tabela 5.2) e contribuem para o aumento de cerca de 40° da torção C10–C9–N3–C6, descrita como φ_3 na Figura 5.5. Concomitantemente ao aumento de C4–N1 e à presença das interações C1–H11•••O1 e C1–H12•••O1, os ângulos C2–C1–N1 e C4–C3–N2 (Tabela 5.2) diminuem para manter a estabilidade do anel e ao mesmo tempo explicam as diferenças observadas nos valores dos ângulos entre o plano dos carbonos do anel piperazina e os planos de seus átomos de nitrogênio. Por fim, a presença da interação C7–H72•••O1 somada à interação C9–H92•••N1 são as responsáveis pela diminuição observada na torção C8–C7–N3–C9 (Tabela 5.2).

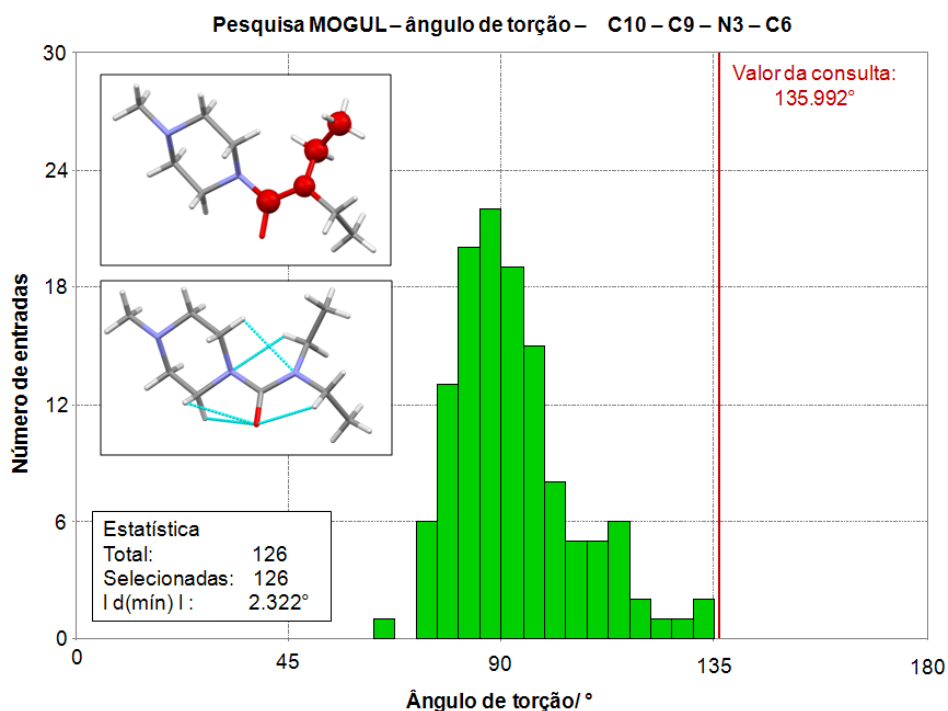


Figura 5.6 – Histograma da análise estatística pelo MOGUL⁶² da torção C10–C9–N3–C6, evidenciando à esquerda as interações intramoleculares (em ciano) presentes na molécula de DEC.

O padrão de interações intermoleculares responsável pela estabilização da rede cristalina da DEC livre também contribui para as variações conformacionais observadas. Para a composição desse padrão, o átomo de oxigênio da carbonila (C=O) forma uma ligação de hidrogênio não clássica bifurcada com dois grupos metila, um deles ligado ao átomo de nitrogênio N2 pertencente ao grupo piperazina e outro pertencente ao grupo etila *trans* orientado em relação à carbonila. Uma terceira ligação de hidrogênio não clássica ocorre entre o átomo de nitrogênio N2, do grupo piperazina com o grupo metileno da mesma cadeia etílica participante da ligação bifurcada. Essas três interações encerram a constituição de um trímero molecular compacto que se desfaz lentamente com o aumento da temperatura. Esse fato vem evidenciado pelo aumento das distâncias D...A, entre o átomo doador (D) e aceptor (A) de hidrogênio, nestas três interações intermoleculares, o que sugere um enfraquecimento e diminuição da energia interna do sistema. A interação C9–H91...N2 é favorecida pela conformação do tipo cadeira do grupo piperazina, que aproxima o átomo de nitrogênio da cadeia etílica da molécula vizinha. Estas três interações intermoleculares podem ser

visualizadas na Figura 5.7. Os principais detalhes (distâncias e ângulos) destas interações para as três estruturas estão sumarizados na Tabela 5.3, onde é possível verificar o aumento gradativo da distância entre os átomos participantes das mesmas.

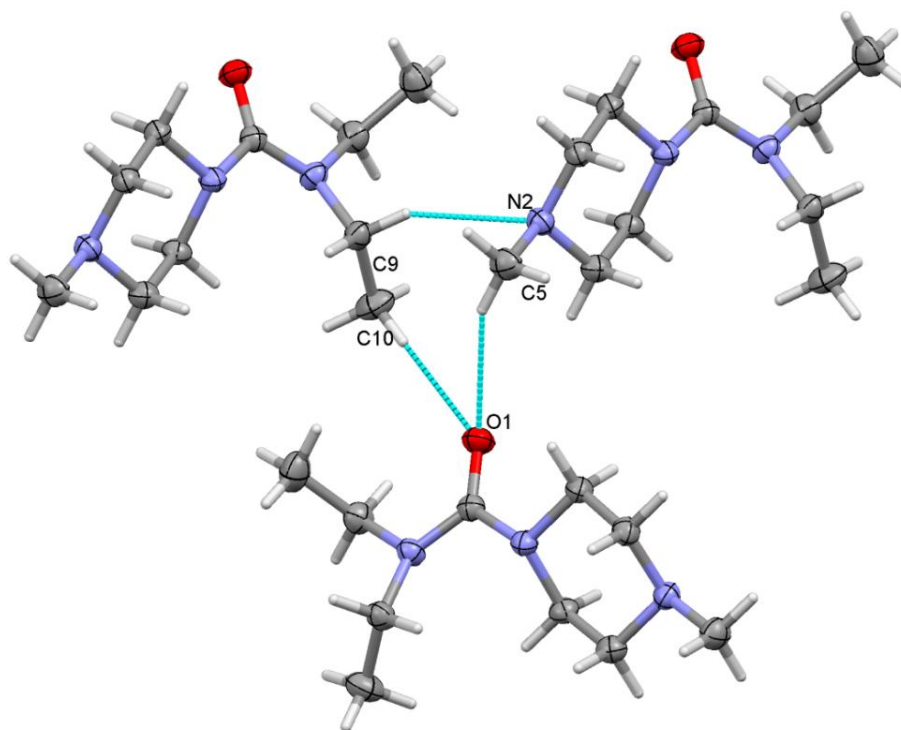


Figura 5.7 – Interações intermoleculares entre as moléculas de DEC livre.

Tabela 5.3 – Geometria das ligações de hidrogênio não clássicas (Å, °) para a DEC livre. Os símbolos 'D' e 'A' significam doador e aceptor de hidrogênio, respectivamente.

Temperatura	C(5)–H(52)···O(1) ⁱ		C(10)–H(102)···O(1) ⁱⁱ		C(9)–H(91)···N(3) ⁱⁱⁱ	
	D···A	D–H···A	D···A	D–H···A	D···A	D–H···A
150K	3,496(2)	155,6(1)	3,632(2)	176,75(9)	3,605(2)	152,34(9)
200K	3,508(2)	155,43(9)	3,661(2)	177,57(9)	3,620(2)	151,69(8)
250K	3,518(2)	155,4(1)	3,697(2)	178,3(1)	3,638(3)	150,92(9)

Simetria: ⁱ) $-1/2 + x, 1.5 - y, -1/2 + z$ ⁱⁱ) $-1/2 + x, 2.5 - y, -1/2 + z$ ⁱⁱⁱ) $x, -1 + y, +z$.

A Figura 5.8 ilustra o empacotamento cristalino da DEC livre ao longo do plano *ac*, onde é possível perceber que as moléculas de DEC constituem-se em colunas relacionadas por um eixo de ordem 2. Nesse sistema, cada molécula de DEC está ligada a outras duas por interações não clássicas (fracas), resultando em um arranjo de baixa densidade. Comparando os valores das distâncias de ligação para cada uma das ligações de hidrogênio não clássicas que mantém o arranjo nas três temperaturas percebe-se que à medida que a temperatura aumenta estes parâmetros também aumentam consideravelmente. Dessa análise, pode-se concluir que à temperatura ambiente estas ligações estão a distâncias tais que a manutenção do cristal torna-se inviável e o sistema inicia o processo de fusão. Esta evidência explica a instabilidade da DEC livre em temperaturas superiores a 250K bem como seu baixo ponto de fusão (47–48 °C), resultando em um composto não qualificado para uso como API.

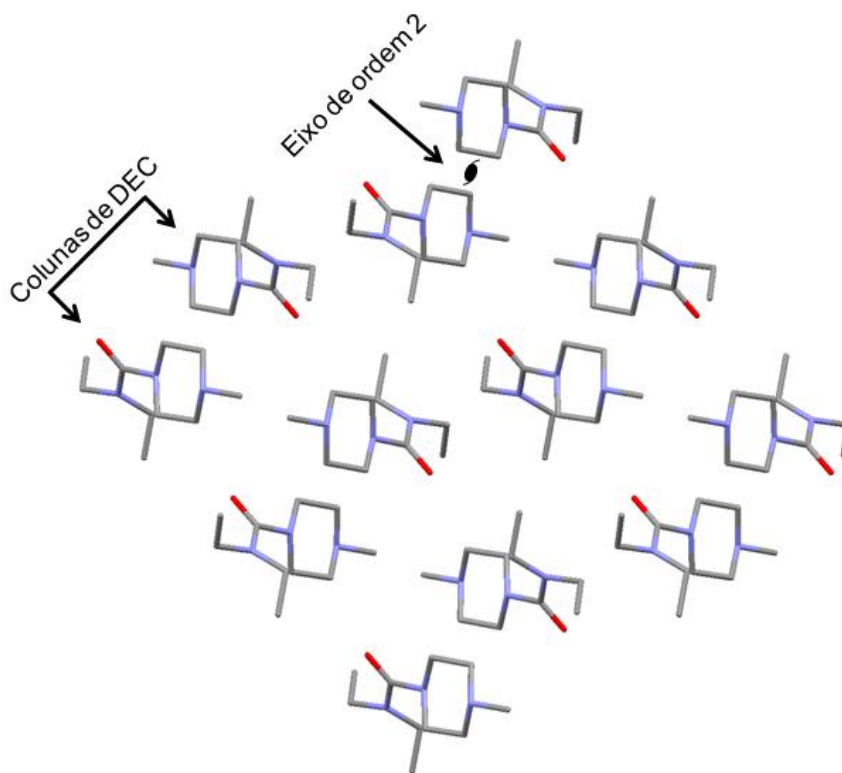


Figura 5.8 – Empacotamento cristalino da DEC livre ao longo do plano *ac*.

As características conformacionais, o empacotamento cristalino e as interações intra e intermoleculares da conformação da DEC livre a 150(2)K, somada às outras duas estruturas determinadas em 200(2)K e 250(2)K podem ser observadas quantitativamente a partir da construção de suas respectivas superfícies de Hirshfeld e dos gráficos bidimensionais gerados a partir das mesmas, apresentados nas Figuras 5.9 e 5.10. Para cada uma das estruturas construíram-se três superfícies, referentes às funções normalizada, de distância interna (d_i) e de distância externa (d_e), a fim de acompanhar a variação dos contatos ocorrendo entre as moléculas no cristal. Também, para cada uma das estruturas, separou-se o gráfico bidimensional em regiões de contatos para que se possam estimar as mudanças nos mesmos com o aumento da temperatura. Essas medidas foram adotadas unicamente pela grande semelhança entre as estruturas.

No caso das superfícies de Hirshfeld envolvendo as moléculas de DEC livre (Figura 5.9) as regiões de contatos mais próximos (em vermelho) incluem não só as regiões de interações intermoleculares, responsáveis pela constituição dos trímeros observados no empacotamento cristalino, como também contatos do tipo van der Waals basicamente entre átomos de hidrogênio (contatos $H\cdots H$). Comparando o padrão das superfícies para as três estruturas, fica evidente o distanciamento gradual entre as moléculas à medida que a temperatura aumenta, caracterizado nas imagens pela diminuição da quantidade de regiões vermelhas ou diminuição na intensidade das mesmas, justificando de modo visual a instabilidade deste composto a temperaturas ambientes, conforme discutido.

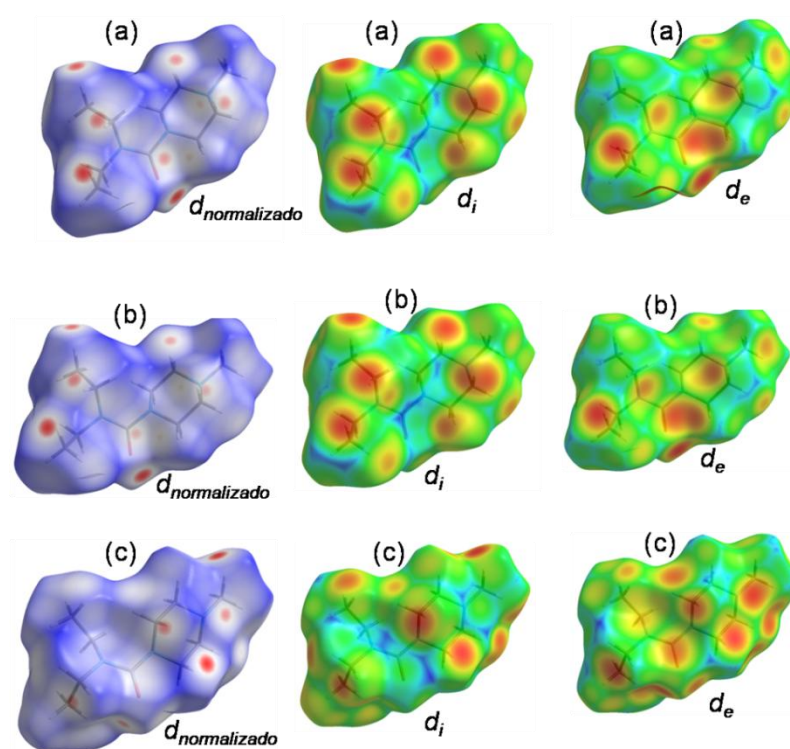


Figura 5.9 – Representações das superfícies de Hirshfeld para as estruturas de DEC livre a (a) 150K, (b) 200K e (c) 250K, apresentando as funções de mapeamento $d_{normalizado}$, d_i e d_e .

A análise dos gráficos bidimensionais das estruturas de DEC livre mostra claramente (Figura 5.10) que não há diferenças significativas entre eles. Todos apresentam contatos $H \cdots H$ bem definidos na região onde $d_i \approx d_e \approx 1,1 \text{ \AA}$, caracterizando contatos entre hidrogênios com cerca de $2,2 \text{ \AA}$ de distância. Estes contatos ocorrem principalmente entre átomos das cadeias etílicas e do grupo piperazina. Além disso, estão evidentes os picos referentes às ligações de hidrogênio fracas que mantêm o trímico, localizados na região dos contatos $O \cdots H$ e $N \cdots H$, com distâncias em torno de $2,6 \text{ \AA}$ e $2,7 \text{ \AA}$, respectivamente. Contudo, pelos gráficos não é possível identificar deslocamento desses picos à medida que a temperatura aumenta uma vez que a variação de distância é pequena.

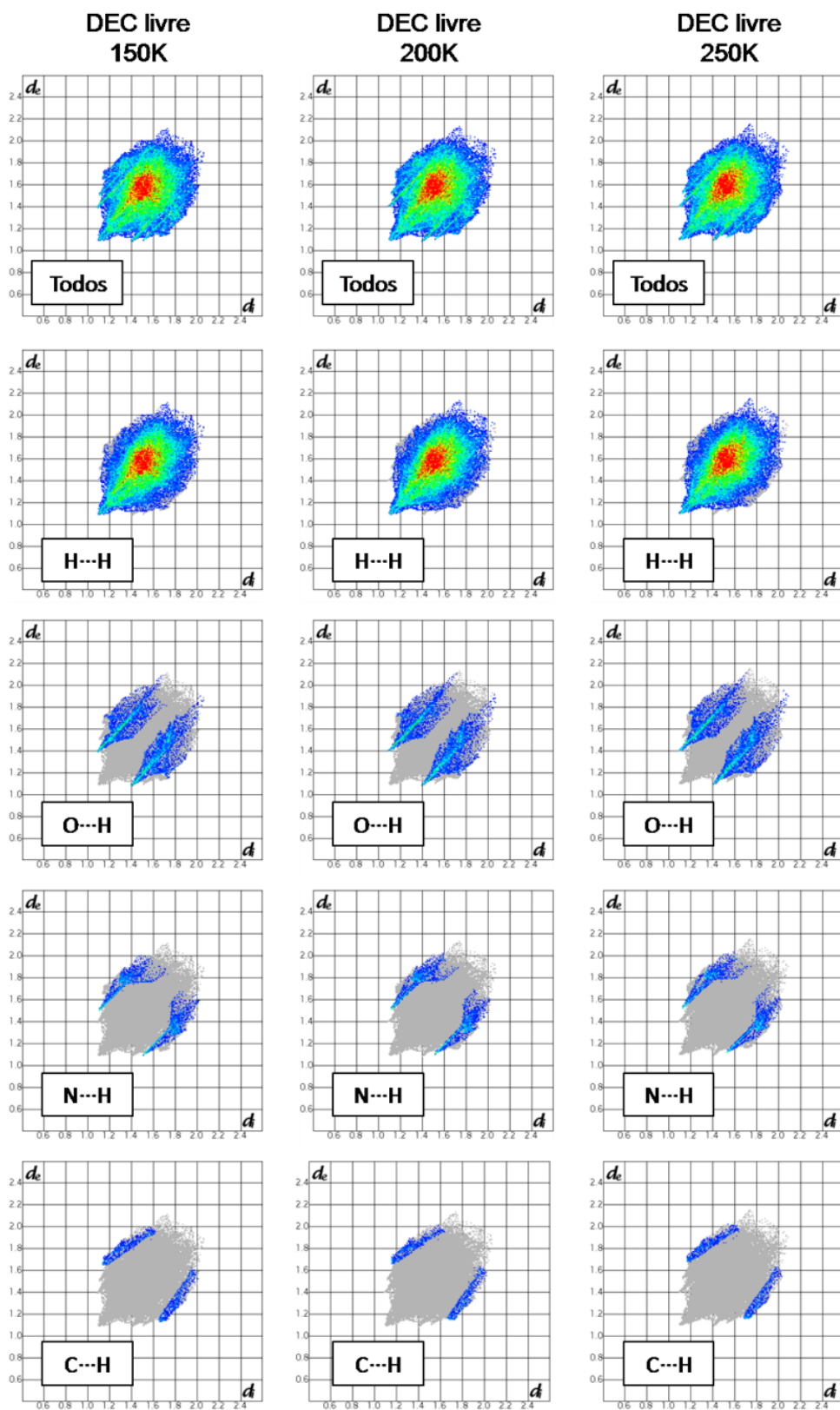


Figura 5.10 – Gráficos bidimensionais para as estruturas de DEC livre, feitos a partir das suas respectivas superfícies de Hirshfeld.

4.4 DEC CITRATO

Os cristais de DEC citrato obtidos mostraram-se adequados à prática da análise por difração de raios X por monocristal (Figura 5.11). Dessa forma, selecionou-se o melhor cristal do composto, montando-o numa fibra de vidro.

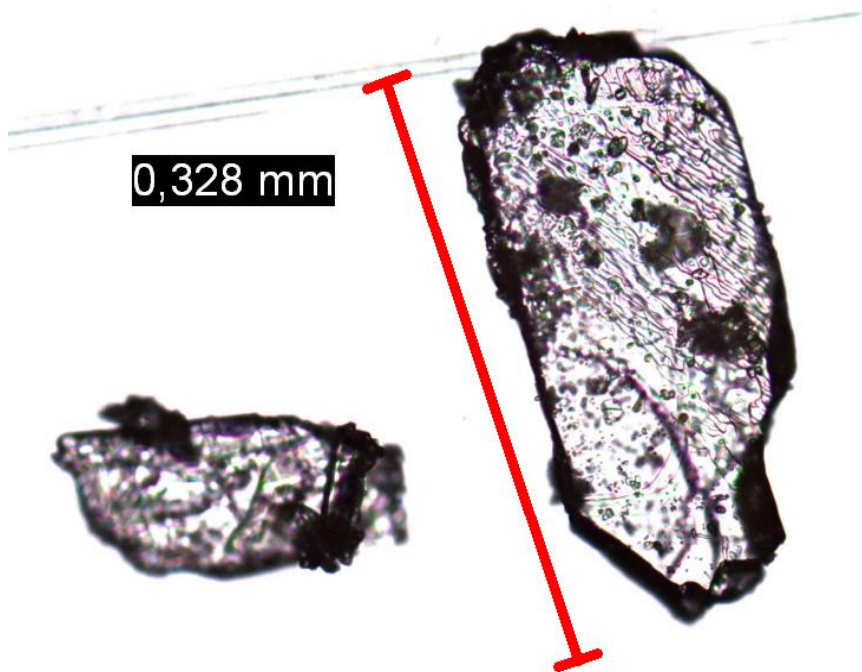


Figura 5.11 – Foto de cristais de DEC citrato por microscopia óptica (aumento de 40x).

A coleta de dados de difração de raios X por monocristal foi feita inicialmente com o cristal de DEC citrato à temperatura ambiente de 293(2) K, onde verificou-se a presença de desordem numa das caudas etílicas. Então, a temperatura foi baixada para 150(2) K com o intuito de se obter apenas um fator de ocupação para esses átomos desordenados. No entanto, a coleta revelou variações significativas dos parâmetros de cela indicando uma possível transição de fase sólido-sólido, confirmada após o refinamento dessa estrutura à baixa temperatura.

Assim, rampas da variação dos parâmetros de cela em função da temperatura, bem como curvas de DSC e Raman a baixas temperaturas foram realizadas diversas

vezes e constataram a existência de três transições de fase, resultando em quatro possíveis estruturas cristalinas. Ajustando a temperatura de coleta por difração de raios X, conseguiram-se obter todas elas. Essas estruturas foram denominadas de Fase I (293(2) K), Fase II (235(2) K), Fase III (150(2) K) e Fase IV (100,0(2) K). É válido ressaltar que transições de fase triplas são raras¹³⁸⁻¹⁴¹ e mais raras ainda são transições triplas em compostos puramente orgânicos.^{142,143}

Para o refinamento das estruturas não foi necessário aplicar correção por absorção. As coordenadas fracionárias para átomo de hidrogênio ligado ao átomo N2 foram localizadas no mapa de densidade eletrônica (Fourier diferença) e refinadas, por se tratar de um átomo transferido pelo oxigênio (O2 ou O3) da molécula de citrato para a de DEC, o que caracteriza este composto como um sal. Na Tabela 5.4 estão sumarizados os dados da determinação da estrutura cristalina obtidas para as quatro temperaturas. As tabelas que sumarizam os dados de distâncias intramoleculares e ângulos de valência para cada uma das três conformações obtidas do DEC citrato podem ser visualizadas no Apêndice D. A descrição do experimento de difração de raios X em função da temperatura e suas respectivas tabelas encontram-se igualmente no Apêndice D.

Como a ocorrência de transições de fase no DEC citrato foi identificada ao acaso, optou-se por apresentar as discussões sobre suas fases cristalinas de acordo com a ordem cronológica de obtenção das mesmas nos parágrafos que se seguem.

Tabela 5.4 – Dados cristalográficos do DEC citrato à 100K, 150K, 235K e 293K.

Temperatura (K)	100(2)K	150(2)K	235(2) K	293(2)K
Fórmula Empírica	C ₁₆ H ₂₉ N ₃ O ₈	C ₁₆ H ₂₉ N ₃ O ₈	C ₁₆ H ₂₉ N ₃ O ₈	C ₁₆ H ₂₉ N ₃ O ₈
Peso molecular	391,42	391,42	391,42	391,42
Sistema Cristalino	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Dimensões da cela unitária	<i>a</i> = 10,259(5) Å <i>b</i> = 13,656(5) Å <i>c</i> = 13,902(6) Å <i>α</i> = 95,389(3)° <i>β</i> = 90,140(3)° <i>γ</i> = 92,677(3)°	13,915(2) Å 10,096(2) Å 14,089(3) Å 90° 103,56(1)° 90°	27,4386(7) Å 10,1644(2) Å 14,0536(3) Å 90° 95,033(1)° 90°	13.8050(3) Å 10.2581(2) Å 13.9890(3) Å 90° 93.689(2)° 90°
Volume (Å³)	1937(1)	1924,1(6)	3904,4(2)	1976,9(1)
Z	4	4	8	4

Continua

Continuação				
ρ (calculada) (Mg/m³)	1,342	1,351	1,332	1,315
Coefficiente de Absorção (mm⁻¹)	0,108	0,108	0,107	0,105
F (000)	840	840	1680	840
Tamanho do cristal (mm)	0,35x0,20x0,09	0,35x0,20x0,09	0,40x0,15x0,07	0,35x0,20x0,09
Varição do θ, para a coleta de dados(°)	3,21–26,75	3,01–25,42	2,94–26,84	3,36–27,46
Varição dos Índices	-12,12; -17,17; -17,17,	-16,16; -9,12; -16, 16	-34,34; -12,12; -17, 17,	-17,17; -13,13; -18, 18,
Reflexões coletadas	14.507	5.865	14.878	33.362
Reflexões independentes	8.042(R _{int} =0,0601)	3.501(R _{int} =0,0521)	8.234(R _{int} =0,0608)	4.501(R _{int} =0,0893)
Completeza em θ_{max}	98,2%	98,8%	98,5%	99,5%
Dados / restrições / parâmetros	8.042 / 0 / 512	3.501 / 0 / 256	8.234 / 0 / 517	4.501 / 0 / 264
S	1,027	1,030	1,080	1,097
R final para $I > 2\sigma$ (I)	$R1 = 0,0617,$ $wR2 = 0,1514$	$R1 = 0,0469,$ $wR2 = 0,1126$	$R1 = 0,0720,$ $wR2 = 0,1691$	$R1 = 0,0605,$ $wR2 = 0,1615$
R para todos os dados	$R1 = 0,0908,$ $wR2 = 0,1693$	$R1 = 0,0884,$ $wR2 = 0,1264$	$R1 = 0,1442,$ $wR2 = 0,1993$	$R1 = 0,946,$ $wR2 = 0,1834$
Maior e menor pico de difração ($e, \text{Å}^{-3}$)	0,402 e -0,425	0,176 e -0,220	0,465 e -0,468	0,562 e -0,243
				Conclusão

À temperatura ambiente, o DEC citrato cristalizou no grupo espacial monoclinico centrossimétrico $P2_1/c$ com um par iônico de $(DEC)^+(\text{citrato})^-$ na unidade assimétrica (Figura 5.12). A rotação de $75,46(9)^\circ$ no eixo da ligação N–C entre os grupos piperazina e carbamoil trata-se de uma otimização geométrica para que o grupo carbonila da $(DEC)^+$ possa interagir com a hidroxila da molécula de $(\text{citrato})^-$ através de uma ligação de hidrogênio clássica O–H•••O (Figura 5.13). O nitrogênio metilado da piperazina, diferentemente da DEC livre, está protonado. A protonação sobre este nitrogênio pode ser racionalizada com base nos efeitos de hiperconjugação do grupo metila. Além disso, os outros dois nitrogênios da $(DEC)^+$ estão impedidos de serem protonados devido à retirada eletrônica pelo seu grupo vizinho, a carbonila. O átomo $N^+–H$ protonado da piperazina é um doador de ligações de hidrogênio para os grupos carboxilato C–O⁻ e hidroxila C–OH de uma mesma molécula de $(\text{citrato})^-$. Portanto,

estas duas ligações de hidrogênio $N^+ - H \cdots O^-$ e $N^+ - H \cdots O$ mostram um padrão bifurcado (Figura 5.13).

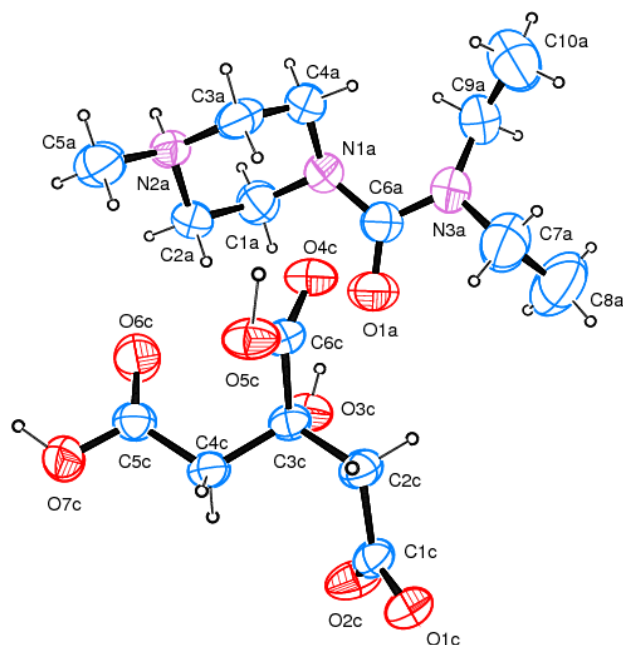


Figura 5.12 – Diagrama tipo ORTEP-3⁵⁹ das moléculas da unidade assimétrica da Fase I do DEC citrato, mostrando elipsóides com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio como esferas de tamanho arbitrário. Os átomos desordenados foram omitidos para melhor clareza da imagem.

No entanto, os dois carbonos de uma das duas caudas etílicas da $(DEC)^+$ apresentaram sítios de ocupação desordenados em duas posições. Este grupo etílico é *cis* orientado em relação à carbonila do grupo carbamoil. Tomando-se o plano do grupo carbamoil como referência, as frações atômicas nos maiores sítios de ocupação (limitado a 70%) constituem uma cauda etílica que adota uma conformação *trans* em relação à piperazina. Por outro lado, a conformação *cis* em relação a este anel de seis membros é observada para o grupo etílico composto pelas frações de carbono nos sítios de ocupação extra (limitado a 30%). O grupo etílico que está *trans* orientado em relação à carbonila do grupo carbamoil não está desordenado, de modo que seu grupo CH_3 terminal liga-se à carbonila de um dos dois grupos carboxílicos do $(citrato)^-$ através de uma ligação de hidrogênio não clássica do tipo $C-H \cdots O$ (Figura 5.13). Essa cauda etílica, por sua vez, adota uma conformação *cis* em relação à piperazina e, portanto,

está *trans* orientada em relação à outra cauda etílica formada pelas frações atômicas nos locais de ocupação maior. Efeitos estéricos entre estes dois grupos etílicos são os responsáveis por esta conformação *trans*.

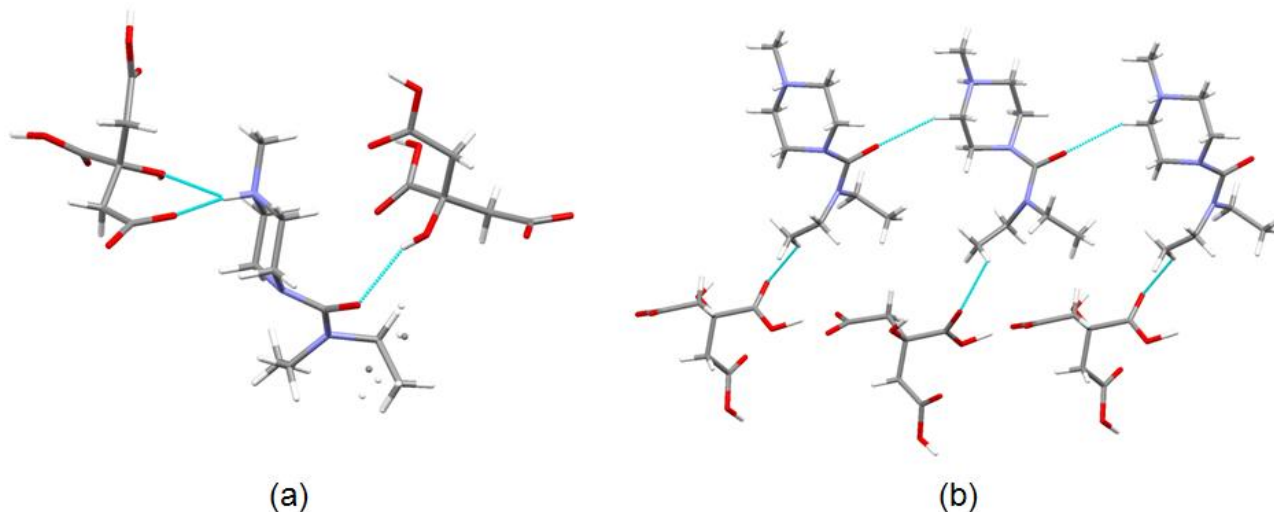
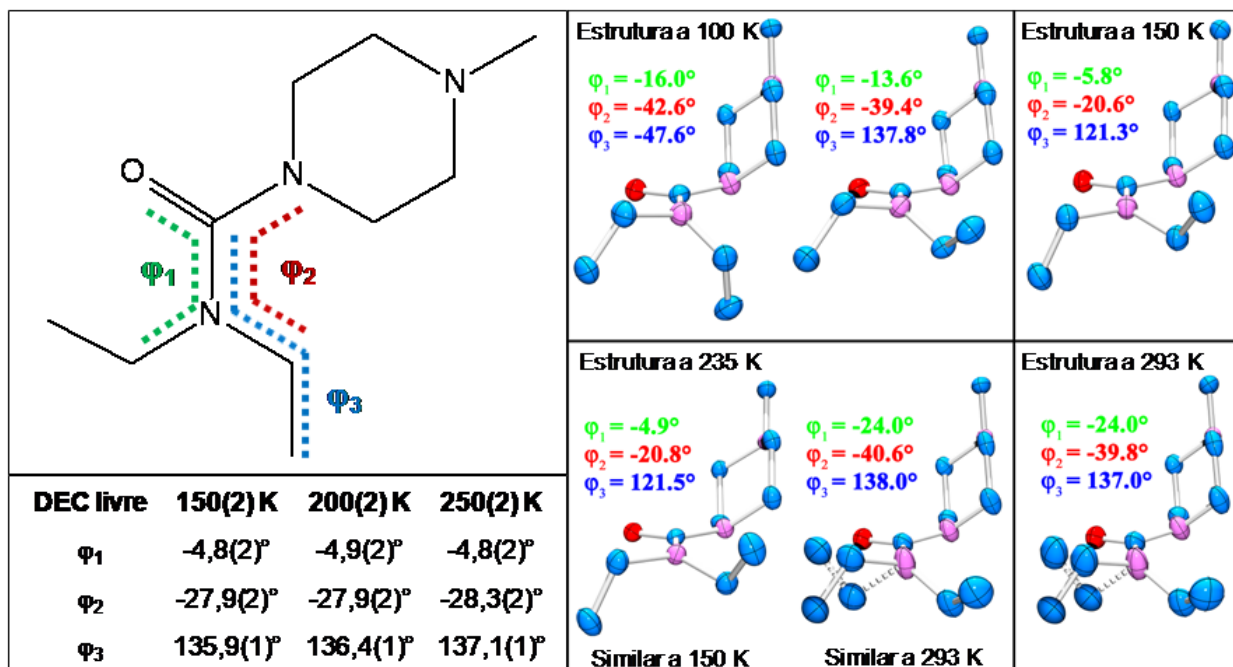


Figura 5.13 – Diagrama das ligações de hidrogênio (a) clássicas e (b) não clássicas da Fase I do DEC citrato.

É válido ressaltar que, semelhantemente ao que é observado na estrutura da DEC livre, na molécula de $(DEC)^+$ no DEC citrato também ocorre uma rotação no eixo da ligação N–C do grupo carbamoil resultando em um desvio dos carbonos CH_2 de ambos os grupos etil em relação ao plano do grupo carbamoil. As torções φ_1 e φ_2 (ver a representação da estrutura molecular da DEC no Esquema 4.2) sobre a ligação N–C medem $-24,0(5)^\circ$ e $-39,8(4)^\circ$ a $293(2)$ K, respectivamente. Como será visto ao longo do texto, o estudo do DEC citrato focou-se em discutir suas várias transições estruturais em função da temperatura. Por essa razão, a torção φ_3 (ver Esquema 5.2), igualmente sobre o eixo da ligação N–C, porém entre os grupos carbamoil e etil *trans* orientado em relação à carbonila, ajuda a descrever as conformações da $(DEC)^+$ nas estruturas em diferentes temperaturas, principalmente quando a estrutura a $100,0(2)$ K é comparada com as demais (mais adiante). Na estrutura a $293(2)$ K, o ângulo de torção φ_3 mede $137,0(3)^\circ$.



Esquema 5.2 – Ângulos de torção do DEC citrato que variam consideravelmente à medida que a temperatura é baixada.

Apesar da desordem posicional na molécula de $(DEC)^+$ ter sido resolvida e refinada satisfatoriamente, o interesse estava em saber se diminuindo a temperatura da coleta de dados por difração de raios X cada átomo do grupo etílico desordenado passaria a ocupar apenas um sítio de posicionamento. Analisando-se o mesmo monocristal por difração de raios X após congelá-lo a 150(2) K, pôde-se observar pela primeira vez neste composto uma transição estrutural na qual a estrutura monoclinica de baixa temperatura denominada de Fase III (note que a estrutura cristalina denominada de Fase II foi determinada a 235(2) K após aquecimento do cristal a 150(2) K com base nas evidências da análise térmica a serem apresentadas na seqüência), cuja unidade assimétrica está descrita na Figura 5.14, caracteriza-se por três diferenças claras em relação à estrutura da temperatura ambiente. Primeiro, observa-se um fenômeno de ordenação da cauda etílica que estava desordenada a 293(2) K, seguida de uma mudança conformacional na molécula de $(DEC)^+$ e de uma reorganização da arquitetura supramolecular, ou seja, do arranjo molecular e das interações intermoleculares. A 150(2) K, apesar de as interações entre as moléculas de $(DEC)^+$ e de $(citrato)^-$ conservarem-se, existe uma ligação de hidrogênio intermolecular não

clássica do tipo C–H...N entre o grupo metileno CH₂ da cauda etílica *cis* orientada em relação à carbonila e o nitrogênio neutro da piperazina, ligando as moléculas de (DEC)⁺ ao longo da direção [010] (Figura 5.15). Esta ligação é responsável pela ordenação dessa cauda etílica uma vez que fixa a posição deste grupo a 150(2) K. Além disso, a rotação no eixo da ligação N–C do grupo carbamoil difere entre as estruturas determinadas a 293(2) K e 150(2) K (φ_1 , φ_2 , φ_3 medem $-5,8(3)^\circ$, $-20,6(3)^\circ$ e $121,3(3)^\circ$ a 150 K, respectivamente). Esta variação está diretamente relacionada com a formação da ligação de hidrogênio C–H...N (interação marcada em verde na Figura 5.15) que mantém o respectivo grupo etila em apenas uma conformação.

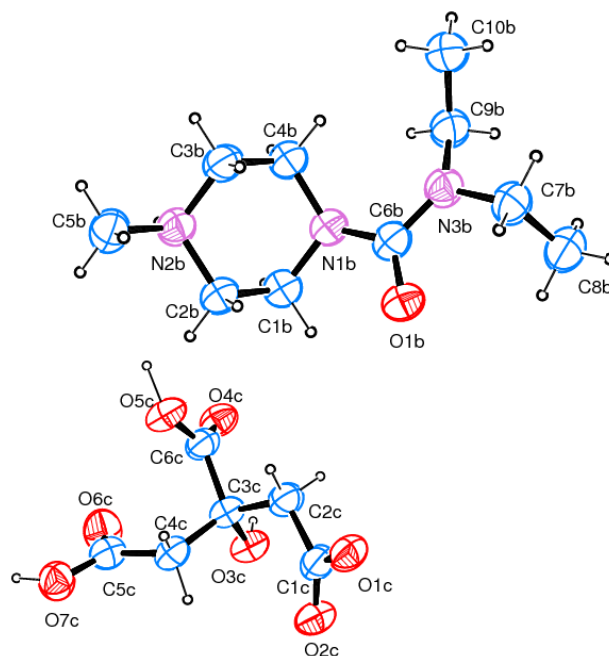


Figura 5.14 – Diagrama tipo ORTEP-3 ⁵⁹ das moléculas da unidade assimétrica da Fase III do DEC citrato, mostrando elipsóides com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio como esferas de tamanho arbitrário.

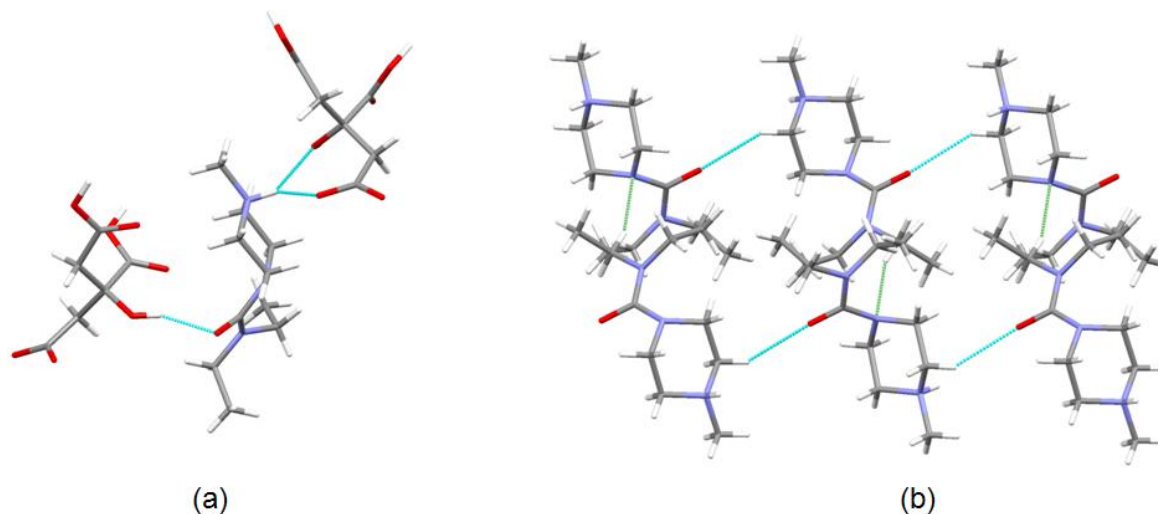


Figura 5.15 – Diagrama das ligações de hidrogênio (a) clássicas e (b) não clássicas da Fase III do DEC citrato, evidenciando em verde as interações do tipo C–H•••N que ocorrem nessa conformação das moléculas de (DEC)⁺.

A formação da ligação de hidrogênio entre as moléculas de (DEC)⁺ força um deslocamento dessas moléculas no plano *ac* (Figura 5.16). Como consequência dessa reorganização estrutural, os ânions (citrato)⁻ também sofrem deslocamento ao longo do plano (010) (Figura 5.16). A partir destas mudanças estruturais sobre o plano *ac*, o ângulo β da cela unitária na estrutura a 150(2) K está mais expandido do que o da estrutura a 293(2) K. Portanto, pode-se dizer que o empacotamento cristalino a 150(2) K é mais compacto do que o empacotamento observado a 293(2) K (ver os valores de densidade calculada na Tabela 5.4). Em ambas as temperaturas, no entanto, cadeias bidimensionais em ziguezague de (citrato)⁻ crescem ao longo dos eixos *b* e *c* através das ligações de hidrogênio do tipo O–H•••O entre os ânions. O empacotamento dos ânions de (citrato)⁻ dá origem a cavidades alternadas que acomodam as moléculas de (DEC)⁺ como uma espécie de encapsulamento (Figura 5.17).

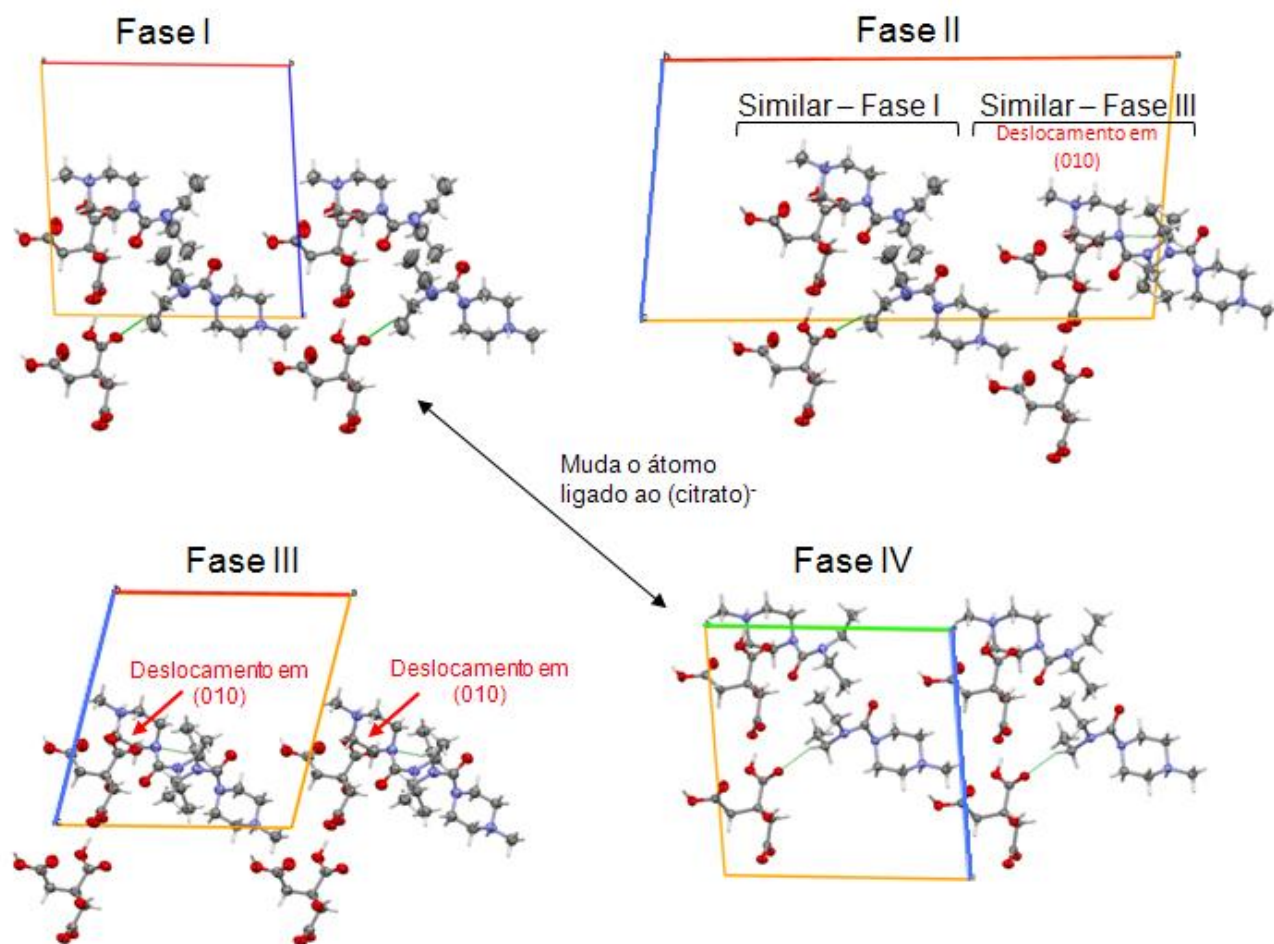


Figura 5.16 – Ligações de hidrogênio não clássicas (linhas verdes) associadas com as três transições de fase apresentadas pelos cristais de DEC citrato. Todas as imagens foram feitas ao longo do plano ac , lembrando que na cela triclinica os eixos a e b estão invertidos em relação a uma cela monoclinica. Os elipsóides térmicos encontram-se com 50% de probabilidade. Os átomos de carbono e hidrogênio nos sítios de ocupação extra nas moléculas de $(DEC)^+$ das Fases I e II foram omitidos para clareza da imagem. As setas vermelhas indicam o deslocamento das moléculas de $(DEC)^+$ e de $(citrato)^-$ nas Fases II e III ao longo do plano (010) em relação às Fases I e IV.

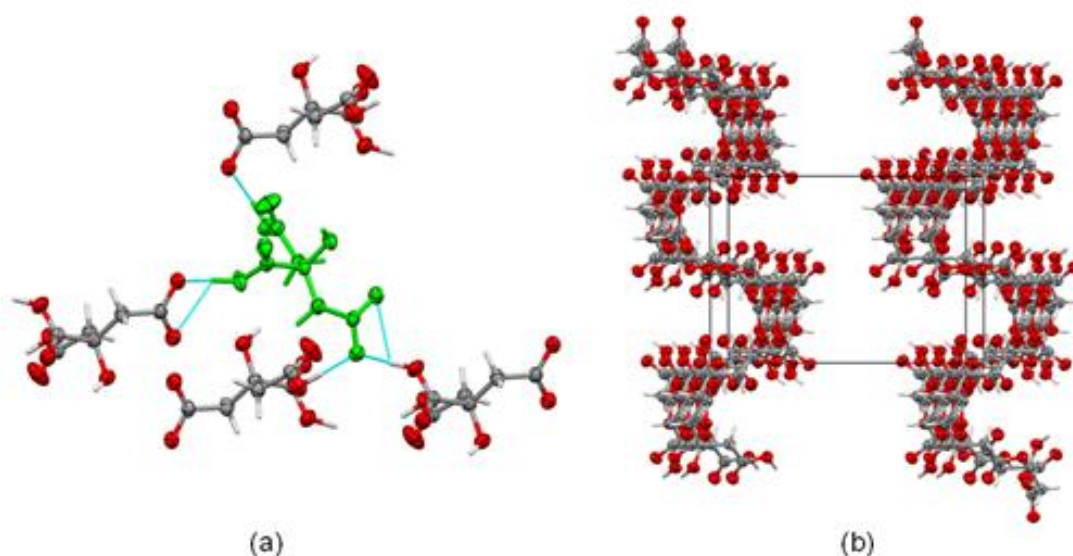


Figura 5.17 – (a) Representação das ligações de hidrogênio clássicas entre as moléculas de $(\text{citrato})^-$ e (b) seu empacotamento em ziguezague no cristal.

As moléculas de $(\text{DEC})^+$, como *guests*, ligam-se às cadeias de $(\text{citrato})^-$ através da ligação de hidrogênio na qual o grupo $\text{N}^+\text{-H}$ protonado da piperazina e o grupo $\text{C}=\text{O}$ do carbamoil atuam como doador e aceptor de ligações de hidrogênio, respectivamente. Isso constitui colunas de $(\text{DEC})^+$ paralelas ao eixo *b* (Figuras 5.18 e 5.19).

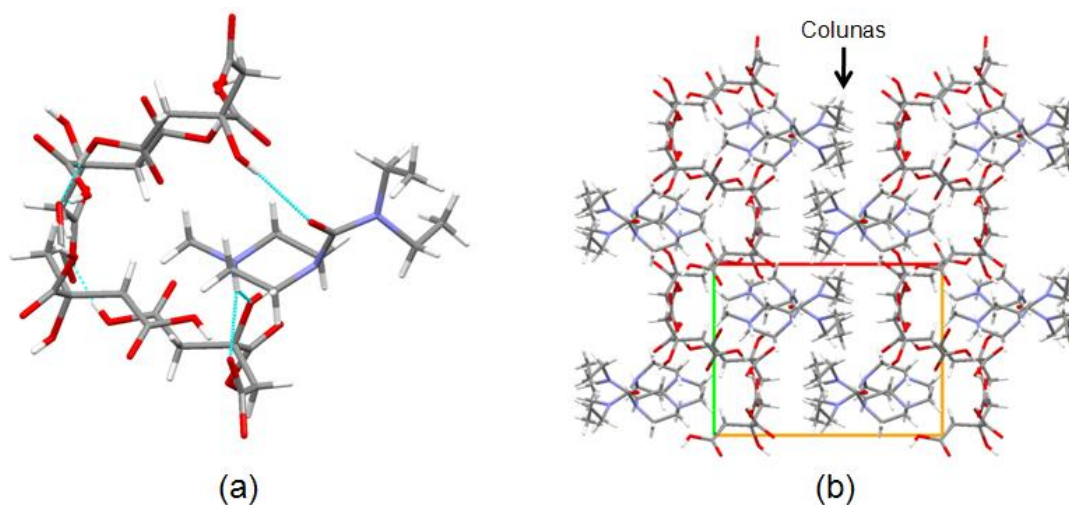


Figura 5.18 – (a) Modo de encapsulamento da molécula de $(\text{DEC})^+$ pelos íons $(\text{citrato})^-$ constituindo (b) colunas de $(\text{DEC})^+$ paralelas ao eixo *b* no empacotamento cristalino do DEC citrato.

Estas columnas estão intercaladas pelas cadeias de $(\text{citrato})^-$ ao longo da direção $[100]$. No entanto, a já referida ligação de hidrogênio $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}$ entre as moléculas de $(\text{DEC})^+$ dentro de cavidades de $(\text{citrato})^-$ vizinhas contribui para a estabilização da estrutura a 150(2) K. Com efeito, a formação desta ligação de hidrogênio está relacionada com a transição de fase sólido-sólido, que altera a posição relativa das caudas etílicas em cada empacotamento (Figura 5.19).

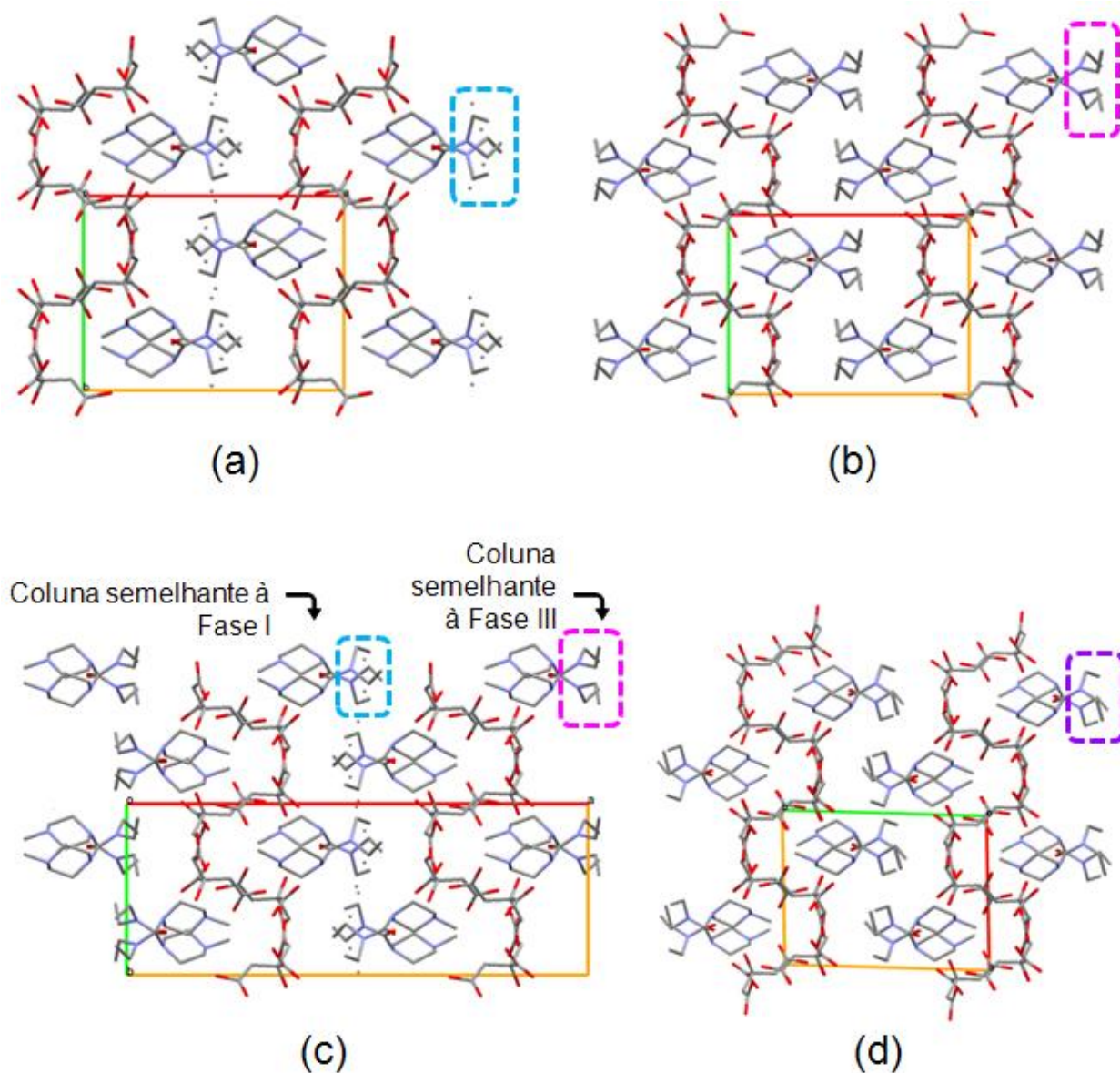


Figura 5.19 – Empacotamento do DEC citrato nas Fases (a) I, (b) III e (c) II E (d) IV. Imagens vistas ao longo do eixo c (tendo o eixo a na horizontal e o eixo b na vertical). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para clareza da imagem. As posições relativas das caudas etílicas estão destacadas por retângulos coloridos, evidenciando as orientações relativas das caudas etílicas sob diferentes temperaturas.

O fascínio por esta transição estrutural no cristal de DEC citrato em resposta à diminuição da temperatura instigou à realização da determinação da cela unitária a 100,0(2) K. Nessa temperatura, os parâmetros de cela unitária permaneceram semelhantes aos da cela a 150(2) K durante o resfriamento do cristal de 150(2) K para 100,0(2) K com velocidade de 2K/min. Como um procedimento alternativo congelou-se rapidamente o cristal desde a temperatura ambiente até 100,0(2) K (colocando-o diretamente sob fluxo a baixa temperatura) e determinou-se a cela unitária novamente. Imprevisivelmente encontrou-se uma cela unitária triclinica, indicando a existência de outra transição estrutural entre 150(2) K e 100,0(2) K. Assim, os dados de difração de raios X foram coletados para determinar a fase cristalina IV a 100,0(2) K. Após a coleta de dados, começou-se a aquecer o cristal até 150(2) K na velocidade de 2K/min a fim de investigar a reversibilidade das transições de fase. Este procedimento resultou na mudança da aparência do cristal de transparente para opaco. Acompanhando essa alteração visual, o padrão de difração de raios X por monocristal a 100,0(2) K passa a apresentar um padrão de difração de raios X por pó a 150(2) K.

Para compreender melhor os complexos intercâmbios de energia envolvidos nessa transformação estrutural, estudou-se também o comportamento térmico do DEC citrato por DSC, utilizando-se um calorímetro com sistema sob atmosfera de nitrogênio. Vários ciclos de aquecimento/resfriamento da temperatura foram realizados com diferentes velocidades. Surpreendentemente duas transições estruturais foram observadas ao resfriar-se uma amostra de DEC citrato a partir da temperatura ambiente, caracterizadas por picos endotérmicos em (*onset*) 224 K e 213 K (Figura 5.20). Estes eventos são reversíveis independentemente da velocidade de aquecimento/resfriamento e apresentam um comportamento histerético consideravelmente grande (23 e 13 K, respectivamente). A presença dessa histerese de cerca de 20 K nas temperaturas de transição de fase somada à anomalia no fluxo de calor sugerem que estas duas temperaturas de transição têm um caráter de transição de primeira ordem. Contrariamente aos comportamentos bem definidos destas duas transições, um terceiro evento endotérmico foi observado apenas no processo de aquecimento. Após resfriar a amostra numa velocidade de 10K/min, um pico endotérmico fraco e largo em 108 K foi observado durante o aquecimento. Esta

transição não é observada em velocidades mais lentas de resfriamento, mas é muito bem definida se a amostra é resfriada a ~ 80 K/min (Figura 5.20). Tais resultados sugerem que a Fase IV é parcialmente estabilizada pela aplicação de altas velocidades de resfriamento. Como consequência, a transição de fase sólido-sólido a 108 K depende do histórico térmico da amostra. Do mesmo modo, essa transição foi observada por difração de raios X por monocristal somente ao colocar-se o cristal diretamente a 100,0(2) K. Os dados de cristalografia e calorimetria inferem que uma das três transições é sensível à velocidade da rampa de temperatura, sugerindo que a Fase IV é metaestável e transforma-se numa fase estável (Fase III) a 108 K.

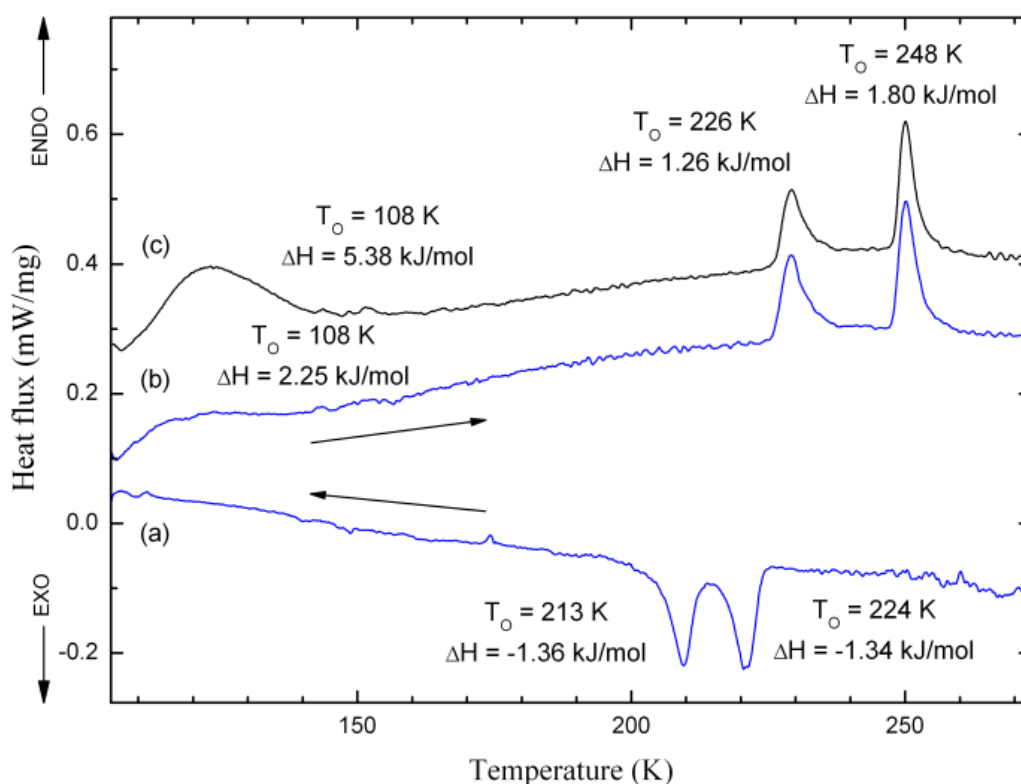


Figura 5.20 – Curvas de DSC a baixa temperatura para o DEC citrato feitas durante ciclos de (a) resfriamento / (b) aquecimento a 10 K/min, com resfriamento rápido (~ 50 K/min) e (c) aquecimento a 10 K/min.

Até aqui, a única estrutura cristalina do DEC citrato que permaneceu indeterminada é a da Fase II, identificada nos experimentos de DSC. Para sua determinação por difração de raios X, outro cristal foi congelado a 150(2) K (dado que o

crystal previamente analisado passou para o estado de pó) e a temperatura foi aumentada para 235(2) K numa velocidade de 2 K/min. Como nas outras três determinações estruturais, a quarta estrutura do DEC citrato (Fase II) foi determinada com sucesso utilizando-se as intensidades de difração de raios-X coletadas a 235(2) K. Este procedimento também incluiu as medidas da cela unitária a 150(2) K e 215(2) K. Em ambas as temperaturas os parâmetros da cela unitária apresentaram-se muito semelhantes, o que está de acordo com a ocorrência de uma mesma fase cristalina (Fase III) sob tais condições térmicas (Tabela 5.5). No entanto, a cela unitária a 235(2) K mostrou-se diferente das de 150(2) K e 215(2) K, o que também está de acordo com a transição estrutural que ocorre em 226 K durante o processo de aquecimento. Depois da coleta de dados por difração de raios X a 235(2) K aumentou-se a temperatura para 293(2) K utilizando-se a mesma velocidade de aquecimento determinou-se a cela unitária novamente. A partir deste procedimento foi possível observar a transição estrutural em 248 K por cristalografia, já que os parâmetros da cela unitária medidos a 293(2) K (Fase I) após o aquecimento do cristal foram diferentes dos medidos a 235 K (Fase II) (Tabela 5.5). Além disso, a cela unitária monoclinica da estrutura determinada diretamente à temperatura ambiente sem processo de aumento da temperatura foi a mesma medida a 293(2) K após o aquecimento a partir de 235(2) K (Tabelas 5.5 e 5.6). Portanto, as três transições de fase sólido-sólido e as quatro estruturas relacionadas a elas foram completamente caracterizadas permitindo a compreensão das mudanças estruturais e térmicas que ocorrem nos cristais de DEC citrato em função da temperatura (Figura 5.21). De forma semelhante ao processo de aquecimento, no qual a cela unitária foi medida algumas vezes, análises de difração de raios X com o mesmo cristal foram feitas para se determinar as celas unitárias a 293(2) K, 235(2) K, 215(2) K e 150(2) K por resfriamento da amostra numa velocidade de 2 K/min, como tentativa de se observar os comportamentos reversível e histerético de duas das três transições de fase através da técnica de cristalografia (Tabela 5.6). Neste processo, as celas unitárias nas temperaturas de 293(2) K e 235(2) K apresentaram-se praticamente iguais, confirmando a ocorrência da Fase I em ambas as temperaturas durante o processo de refrigeração. Já os parâmetros da cela unitária medidos a 215(2) K mostraram-se semelhantes aos da estrutura determinada a 235(2) K durante o processo de

aquecimento da amostra partindo-se de 150(2) K, demonstrando que a Fase II existe em temperaturas diferentes dependendo do procedimento adotado (aquecimento ou resfriamento). Além disso, os parâmetros da cela unitária medida a 150(2) K permaneceram inalterados, independentemente do processo aplicado (Tabelas 5.5 e 5.6). Portanto, quando o cristal de DEC citrato é resfriado da temperatura ambiente para 150(2) K, os parâmetros da cela unitária a 293(2) K, 215(2) K e 150(2) K correspondem, respectivamente, aos determinados a 293(2) K, 235(2) K e 150(2) K, quando o cristal é aquecido de 150(2) K para 293(2) K. É importante salientar que a cela unitária a 293(2) K é a mesma em 235(2) K ao se resfriar o cristal e que a cela unitária a 150(2) K é a mesma em 215(2) K ao se aquecer o mesmo, demonstrando que as duas transições estruturais dependem tanto do aquecimento quanto do resfriamento dos cristais de DEC citrato. Desta forma, o caráter histerético de duas transições de fase dependentes da temperatura foi, sem dúvidas, confirmado pela análise de difração de raios X, bem como a reversibilidade das mesmas.

Tabela 5.5 – Medidas das celas unitárias e fases cristalinas do DEC citrato acima e abaixo das transições estruturais observadas a 226 K e a 248 K por aquecimento do sistema desde 150 K até 293 K numa velocidade de 2 K/min.

T(K)	a (Å)	b (Å)	c (Å)	β (°)	Fase
150	13,905(13)	10,042(16)	14,025(16)	103,41(2)	III
215	13,928(13)	10,075(16)	14,054(16)	103,41(3)	III
235	27,4386(7)	10,1644(2)	14,0536(3)	95,033(1)	II
293	13,84 (4)	10,27(2)	14,01 (2)	93,72 (6)	I

Tabela 5.6 – Medidas das celas unitárias e fases cristalinas do DEC citrato acima e abaixo das transições estruturais observadas a 213 K e a 224K por resfriamento do sistema desde 293 K até 150 K numa velocidade de 2 K/min.

T(K)	a (Å)	b (Å)	c (Å)	β (°)	Fase
293	13,87(2)	10,295(14)	14,040(19)	93,81(5)	I
235	13,81(3)	10,262(11)	13,993(16)	93,68(5)	I
215	27,10(8)	10,094(16)	13,95(2)	94,85(8)	II
150	13,95(2)	10,102(9)	14,098(13)	103,51(4)	III

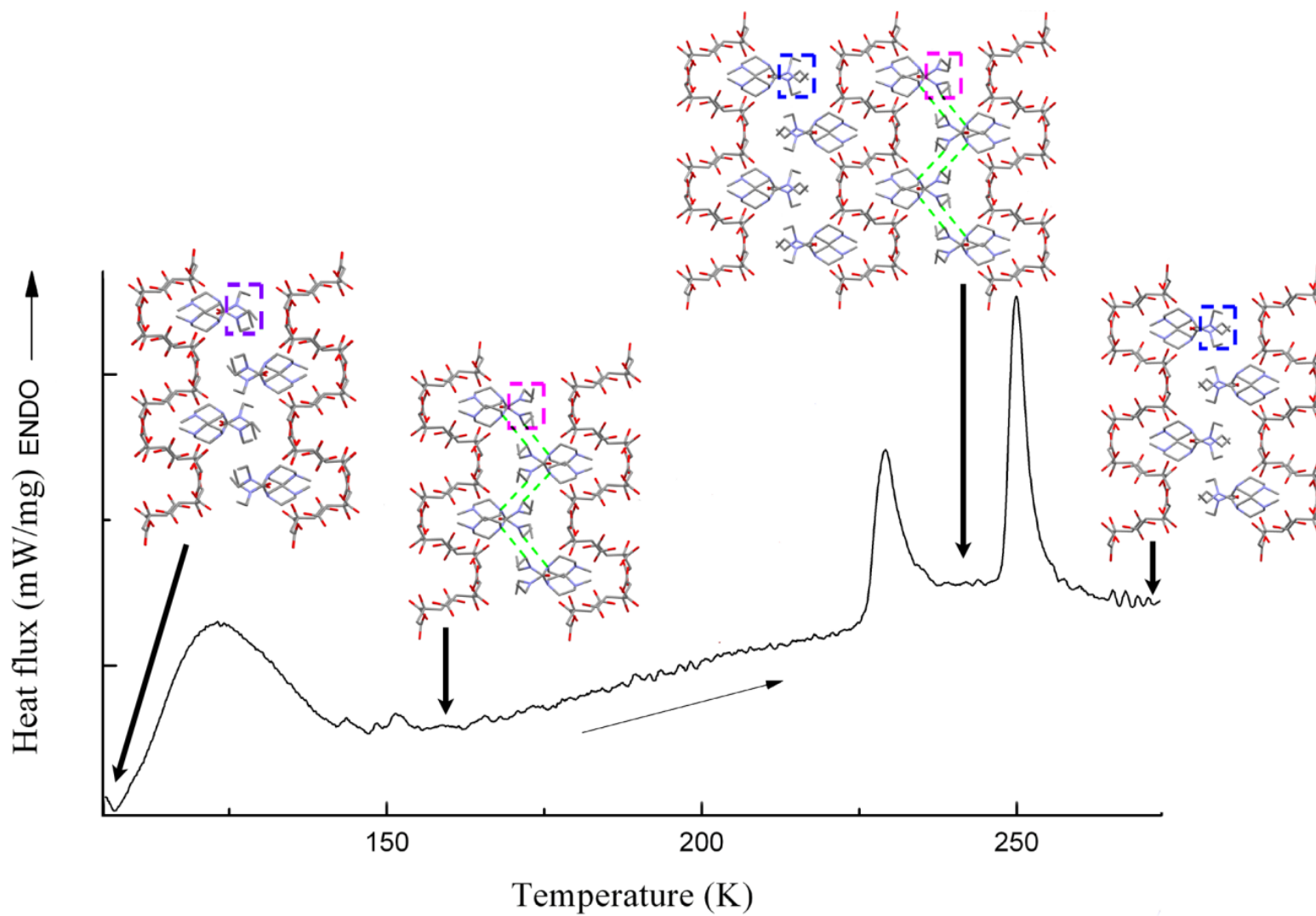


Figura 5.21 – Curva de DSC evidenciando as três transições de fase sólido-sólido e as respectivas estruturas cristalinas: Fases IV, III, II e I, da esquerda para a direita.

Quanto aos resultados do refinamento da estrutura a 235(2) K, duas moléculas de (DEC)⁺ e dois íons (citrato)⁻ foram encontrados na unidade assimétrica da estrutura determinada através dos dados coletados a 235(2) K (Fase II) (Figura 5.22). Essas duas moléculas de (DEC)⁺ correspondem àquelas encontradas nas unidades assimétricas das estruturas determinadas a 293(2) K (Fase I) e 150(2) K (Fase III).

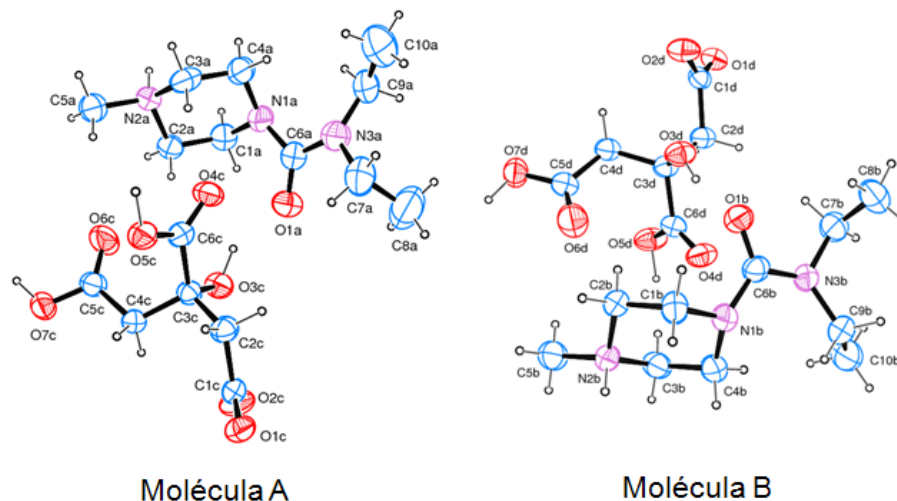


Figura 5.22 – Diagrama tipo ORTEP-3⁵⁹ das moléculas da unidade assimétrica da Fase II do DEC citrato, mostrando elipsóides com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio como esferas de tamanho arbitrário.

A 235(2) K, os ângulos de torção φ_1 , φ_2 e φ_3 medem $-4,9(3)^\circ$, $-20,8(4)^\circ$ e $121,5(3)^\circ$ no cátion cristalograficamente independente do fármaco correspondente ao da estrutura a 150(2) K e medem $-24,0(5)^\circ$, $-40,6(4)^\circ$ e $138,0(3)^\circ$ no outro cátion, relacionado com a molécula de (DEC)⁺ da estrutura a 293(2) K. Este fato reflete uma transição parcial da estrutura de 293(2) K para a de 150(2) K constituindo um intermediário estável existente entre 226(2) K e 248(2) K quando a amostra de DEC citrato é aquecida ou entre 213(2) K e 224(2) K quando a amostra é resfriada. Além disso, a compactação do empacotamento e o valor do ângulo β na Fase II assumem características intermediárias entre as das Fases I e III. Quanto à compactação do empacotamento, esta pode ser confirmada ao se verificar que o valor calculado para a densidade da Fase II situa-se entre os valores calculados das densidades das Fases I e III. Os deslocamentos parciais sobre o plano *ac* são os responsáveis pela expansão do

ângulo β na cela unitária da Fase II quando comparado ao valor de β na Fase I e por sua contração em relação ao da Fase III. Na verdade, a arquitetura supramolecular da Fase II apresenta cavidades alternadas em cada cadeia de (citrato)⁻, que acomodam conformações diferentes de moléculas de (DEC)⁺ (Figura 5.19). Semelhantemente à Fase III, na Fase II há uma ligação de hidrogênio do tipo C–H...N conectando as moléculas de (DEC)⁺ vizinhas dentro de uma coluna formada ao longo do eixo *b* que parcialmente ordenam as moléculas do fármaco. Porém, a coluna de moléculas de (DEC)⁺ adjacente, separada pela camada de (citrato)⁻ ao longo da direção [100] assemelha-se às colunas encontradas na Fase I, na qual nenhuma interação intermolecular entre as moléculas de (DEC)⁺ ocorre, deixando uma das cadeias etílicas desordenada (Figura 5.23). Portanto, na Fase II o que ocorre nada mais é do que uma duplicação do período de rede ao longo do eixo *a* em relação às Fases I e III (Tabela 5.4 e Figura 5.19). Este é um resultado da alternância de colunas de moléculas de (DEC)⁺ ordenadas pela ligação de hidrogênio e desordenadas pela não existência dessa ligação de hidrogênio ao longo do eixo supracitado (Figura 5.19).

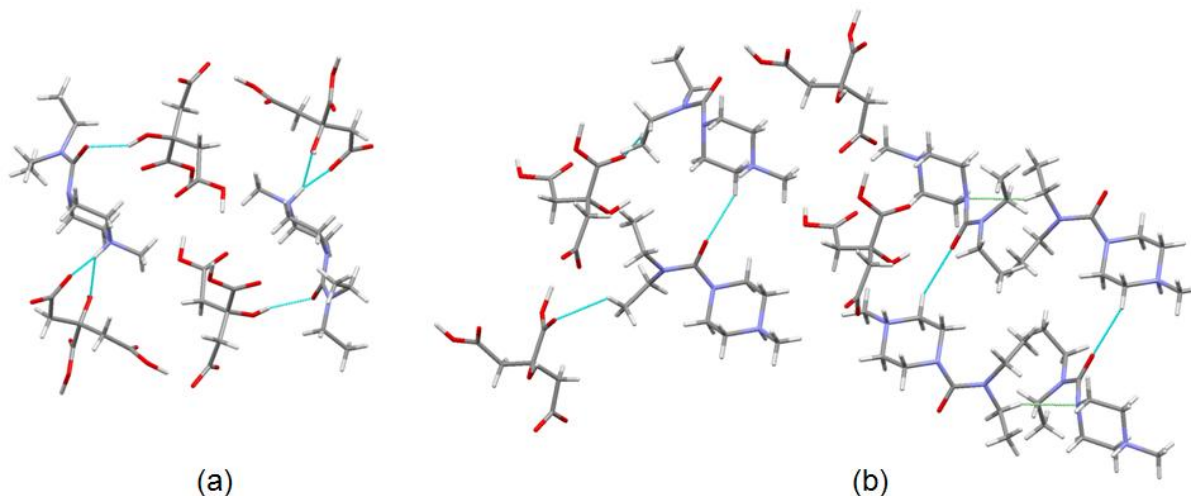


Figura 5.23 – Diagrama das ligações de hidrogênio (a) clássicas e (b) não clássicas presentes na Fase II do DEC citrato, evidenciando em verde a ligação C–H...N que ocorre entre as moléculas de (DEC)⁺ semelhantes em conformação com as moléculas da Fase III.

Enquanto a transformação da Fase III para a Fase II caracteriza-se pelo desordenamento molecular parcial e mudanças na conformação e no padrão de ligações de hidrogênio, a transição da Fase II para a Fase I mostra uma alteração total

da conformação da (DEC)⁺ na qual todas as colunas do fármaco passam a não serem mais conectadas pelos átomos C–H•••N e dessa maneira as moléculas de (DEC)⁺ têm uma de suas duas caudas etílicas desordenada. A presença de valores de ΔH e de temperaturas de transição similares para estas duas transições estruturais estão de acordo com a mudança gradual de uma estrutura ordenada por ligação de hidrogênio (Fase III) para uma parcialmente desordenada pela quebra dessas ligações (Fase II) e depois para uma totalmente desordenada (Fase I) quando os cristais de DEC citrato são aquecidos e/ou resfriados (Figura 5.20). No entanto, é interessante observar que o valor medido de ΔH , associado à transição da Fase III para a Fase II, ao se aquecer o sistema desde 150 K até 235 K é menor do que o observado para a transformação da Fase II para a Fase III. Da mesma forma, o valor de $|\Delta H|$ para a transição da Fase I para a Fase II, ao se resfriar o cristal, é menor do que a transformação completa para um sistema com ligações de hidrogênio entre as moléculas de (DEC)⁺ (da Fase II para a Fase III), ao se diminuir a temperatura de 215(2) K para 150(2) K (Figura 5.20). Este evento está diretamente relacionado com as entropias de transição correspondentes ($\Delta S = \Delta H/T$) que, sob aquecimento equivalem a $\Delta S_1 = 7,23 \text{ J/molK}$ e $\Delta S_2 = 5,56 \text{ J/molK}$, enquanto que sob resfriamento assumem os valores de $\Delta S_1' = -5,98 \text{ J/molK}$ e $\Delta S_2' = -6,42 \text{ J/molK}$.

O mecanismo molecular das transformações de fase reversíveis envolve dois processos: (i) o aparecimento de uma ligação de hidrogênio intermolecular não clássica associada a uma mudança conformacional e a um deslocamento molecular no plano (010) e (ii) a ordenação de uma das caudas alquílicas, que também está relacionado com a formação da ligação de hidrogênio. As medidas calorimétricas podem determinar se os mecanismos envolvidos na transição são displacivos ou são de ordem–desordem. Se for um caso displacivo, isto é, um caso de reorganização atômica a curtas distâncias, a transição ocorre entre duas estruturas ordenadas e, portanto, as entropia e entalpia de transição são pequenas. Tais transformações deveriam apresentar uma mudança de entropia relativamente pequena ($\Delta S \approx 0,1R$, com $R =$ constante do gás). Por outro lado, no caso de ordem–desordem, uma vez que a transição ocorre de uma fase de baixa temperatura ordenada para uma fase de alta temperatura desordenada, a contribuição conformacional para a entropia é o termo dominante. Se nas fases

ordenada e desordenada o número de configurações são N_1 e N_2 , respectivamente, então $\Delta S = R \cdot \ln(N_2/N_1)$ ¹⁴⁴ No caso do DEC citrato, na primeira transformação de fase uma coluna de moléculas de $(DEC)^+$ ordena-se dando origem a uma organização de 1:1 colunas ordenadas e desordenadas ao longo do eixo *a* (Fase II). Os cátions desordenados restantes ordenam-se após a segunda transição (Fase III). Lembrando que as caudas alquílicas estão desordenadas em duas posições ($N_2 = 2$ e $N_1 = 1$), a entropia molar estatística para a desordem completa de um sistema com dois estados energeticamente equivalentes deveria ser $R \cdot \ln 2$. De acordo com resultados de DSC, as médias da entropia de transição que acompanham a primeira e a segunda transformações podem ser reescritas como $\Delta S_1' = R \cdot \ln 2,05$ e $\Delta S_2' = R \cdot \ln 2,16$ durante o resfriamento e como $\Delta S_1 = R \cdot \ln 2,39$ e $\Delta S_2 = R \cdot \ln 1,96$ durante o aquecimento. Estes valores estão em excelente concordância com as previsões baseadas na estrutura cristalina, que mostram que cada transição de fase é governada pelo congelamento de dois estados desordenados em um ordenado. Porém, uma análise detalhada das entropias de transição mostram que as transformações que conduzem à Fase II (T1' e T2) exibem temperaturas de transição similares em aproximadamente 225 K e entropias de transição $|\Delta S| \sim R \cdot \ln 2$. De maneira oposta, as transições que partem da Fase II (T1 e T2') têm, em ambos os casos, $|\Delta S|$ maior do que $R \cdot \ln 2$. A entropia excedente sobre o valor teórico é de $|\Delta S| \sim 0,15 \cdot R \cdot \ln 2$ e sugerem que um efeito displacivo também contribui para o mecanismo de transição. Esse fenômeno poderia estar associado ao deslocamento das moléculas de $(DEC)^+$ e dos íons $(citrato)^-$ no plano (010) (Figura 5.16).

Por fim, a estrutura a 100,0(2) K (Fase IV) também apresenta duas moléculas de $(DEC)^+$ e dois íons $(citrato)^-$ na unidade assimétrica (Figura 5.24). A esta temperatura, a simetria do eixo parafuso 2_1 que relacionava as moléculas de $(DEC)^+$ em todas as outras estruturas é desfeita. Consequentemente, a estrutura passa de uma cela unitária monoclinica (grupo espacial $P2_1/c$) para uma cela unitária triclinica (grupo espacial $P-1$). Esta perda de simetria ocorre devido a alterações conformacionais. Uma molécula de $(DEC)^+$ cristalograficamente independente apresenta uma rotação de cerca de 180° sobre o eixo da ligação N–C entre o grupo carbamóil e a cauda etílica *trans* orientada em relação à carbonila quando comparada com a outra molécula de $(DEC)^+$ presente

na unidade assimétrica (Esquema 5.2). Isso configura ambas as caudas etílicas com conformação *trans* em relação à piperazina e em conformação *cis* uma em relação à outra. As torções φ_1 , φ_2 e φ_3 medem respectivamente $-16,0(3)^\circ$, $-42,6(3)^\circ$ e $-47,6(3)^\circ$ nessa nova conformação. Esta rotação resulta da formação de uma ligação de hidrogênio não clássica do tipo C–H...O, na qual o grupo CH₂ da etila passa a ser um doador de ligações de hidrogênio para a carbonila de um dos dois grupos carboxila do (citrato)⁻ (Figura 5.25 – interação em laranja). Quando comparada ao padrão de ligação de hidrogênio da outra conformação de (DEC)⁺ ocorrendo em 100,0(2) K e na estrutura a 293(2) K, este contato C_{metileno}–H...O substitui a ligação entre o CH₃ final da etila e a mesma carboxila do (citrato)⁻. A outra molécula de (DEC)⁺ na unidade assimétrica da estrutura a 100,0(2) K, bem como a arquitetura supramolecular são semelhantes às da Fase I, incluindo a interação C–H...O com CH₃ final (Figura 5.25 – interação em ciano), embora haja diferenças na conformação e empacotamento (Esquema 5.2 e Figuras 5.16 e 5.19). As torções φ_1 , φ_2 e φ_3 medem $-13,6(3)^\circ$, $-39,4(3)^\circ$ e $137,8(3)^\circ$ na molécula de (DEC)⁺ da Fase IV, com conformação semelhante à encontrada em 293(2) K. Curiosamente, a ligação do tipo C–H...N presente nas Fases II e III não se forma a 100,0(2) K (Figura 5.16). Além disso, nenhum deslocamento da (DEC)⁺ no plano (010) é observado quando comparada com a estrutura da Fase I (Figura 5.16). A densidade da Fase IV é menor do que a da Fase III, revelando que o empacotamento da Fase IV é menos compacto do que o da Fase III, o que está de acordo com as diferenças no arranjo das estruturas determinadas nessas temperaturas. A semelhança entre as Fases I e IV segue do fato de que essa última é somente obtida por *quenching* (resfriamento direto). Por outro lado, a transição estrutural da Fase III implica não só no deslocamento da molécula de (DEC)⁺, mas também na ordenação da cauda alquílica em torno do ângulo diedro φ_3 . Da Fase IV para a Fase III, as curvas de DSC mostram picos endotérmicos largos associados a esta transição de fase, caracterizada pela grande variação da entropia ($\approx 44,0$ J / K mol na curva (c) da Figura 5.20). Estes valores altos de entropia apóiam um processo de ordem–desordem, mas a transformação estendida sob uma curva larga de temperatura e dependente do pré-histórico térmico da amostra podem ser interpretados como mudanças não-simultâneas na dinâmica e na orientação da cauda etílica na estrutura.¹⁴⁴ A natureza metaestável da Fase IV

combinada com uma complexa relação estrutural não permite definir claramente o mecanismo principal desta transição de fase.

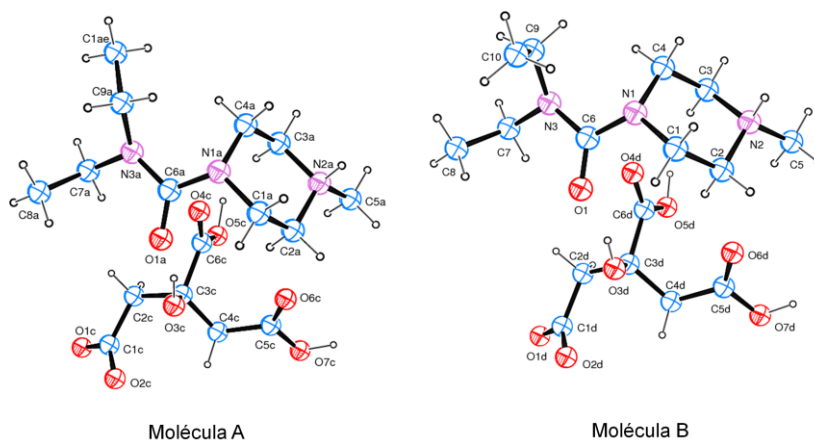


Figura 5.24 – Diagrama ORTEP-3⁵⁹ das moléculas da unidade assimétrica da Fase IV do DEC citrato, mostrando elipsóides com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio como esferas de tamanho arbitrário.

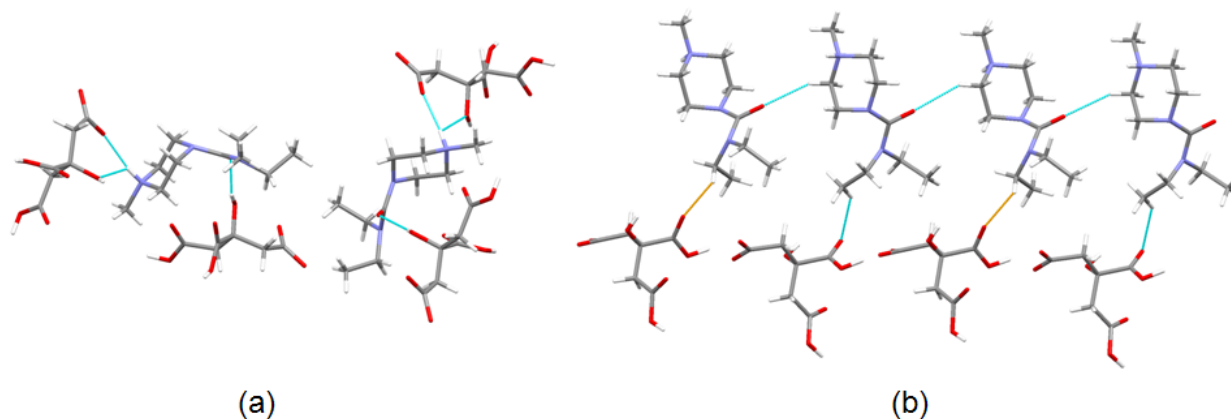


Figura 5.25 – Diagrama das ligações de hidrogênio (a) clássicas e (b) não clássicas presentes na Fase IV do DEC citrato, evidenciando em laranja a ligação C–H...O que ocorre entre a nova conformação da molécula de (DEC)⁺, que apresenta as caudas etílicas *cis* orientadas, com o íon (citrato)⁻.

Contudo, o modo de empacotamento com os (citratos)⁻ encapsulando as moléculas de (DEC)⁺ é mantido na Fase IV com a diferença que são observadas pequenas variações na posição relativa dessas caudas no empacotamento cristalino da Fase IV, ao serem comparadas com as posições relativas encontradas nas Fases I, II e

III (Figura 5.19). Todas as interações intermoleculares envolvendo as moléculas de (DEC)⁺ e de (citrato)⁻ para todas as quatro fases podem ser visualizadas nas Tabelas 5.7 e 5.8.

Tabela 5.7 – Geometria das ligações de hidrogênio não clássicas conectando as moléculas de DEC nas Fases I, II, III e IV do DEC citrato. As distâncias e os ângulos são dados em angstroms (Å) e graus (°), respectivamente. As siglas D e A significam doador e acceptor de hidrogênio, respectivamente.

T(k)	C(9)–H(9)···O(4)		C(10)–H(10)···O(4)		C(3)–H(3)···N(2)		C(3)–H(3)···O(1)	
	D···A	D–H···A	D···A	D–H···A	D···A	D–H···A	D···A	D–H···A
100(A)	—	—	3,374(3) ⁱⁱ	139,2(1)	—	—	3,364(3) ^{vii}	145,78(1)
100(B)	3,364(3) ⁱ	145,6(1)	—	—	—	—	3,324(3) ^{viii}	148,1(1)
150	—	—	—	—	3,555(3) ^v	161,4(2)	3,399(3) ^{ix}	141,9(1)
235(A)	—	—	3,324(4) ⁱⁱⁱ	130,2(2)	—	—	3,352(4) ^x	151,5(2)
235(B)	—	—	—	—	3,608(4) ^{vi}	160,5(2)	3,419(3) ^{xi}	141,2(2)
293	—	—	3,352(4) ^{iv}	131,7(2)	—	—	3,361(3) ^{xii}	150,6(1)

Operadores de Simetria: ⁱ⁾ 2-x, 1-y, 1-z; ⁱⁱ⁾ 1-x, 1-y, -z; ⁱⁱⁱ⁾ 1-x, 3-y, -z; ^{iv)} 1-x, -y, -z; ^{v)} 1-x, 0,5+y, 1,5-z; ^{vi)} -x, 0,5+y, 0,5-z; ^{vii)} 1-x, 1-y, 1-z; ^{viii)} 1-x, 1-y, -z; ^{ix)} x, 1,5-y, -0,5+z; ^{x)} x, 2,5-y, 0,5+z; ^{xi)} x, 1,5-y, -0,5+z; ^{xii)} x, 0,5-y, 0,5+z;

Tabela 5.8 – Geometria das ligações de hidrogênio clássicas (Å, °) para as conformações de DEC citrato. As siglas D e A significam doador e acceptor de hidrogênio, respectivamente.

T(k)	O(3)–H(3)···O(1) ⁱ⁾		N(2)–H(2)···O2		N(2)–H(2)···O(3) ^{b)}	
	D···A	D–H···A	D···A	D–H···A	D···A	D–H···A
100(A)	2,793(2)	151(3)	2,783(3) ⁱⁱ	143(3)	2,874(3) ⁱⁱⁱ	124(2)
100(B)	2,791(2)	152(3)	2,789(3) ⁱⁱⁱ	147(3)	2,878(3) ⁱⁱⁱ	120(2)
150	2,794(2)	153(3)	2,799(3) ^{iv}	141(3)	2,850(3) ^{iv}	130(2)
235(A)	2,838(3)	148(4)	2,765(3) ^v	150(4)	2,938(3) ^v	119(3)
235(B)	2,820(3)	154(4)	2,813(3) ^{vi}	138(3)	2,861(3) ^{vi}	132(3)
293	2,859(2)	150(4)	2,794(2) ^{vii}	148(4)	2,932(2) ^{vii}	126(3)

Operadores de Simetria: ⁱ⁾ x, y, z; ⁱⁱ⁾ 1-x, 1-y, -z; ⁱⁱⁱ⁾ 1-x, 1-y, 1-z; ^{iv)} x, 1,5-y, 0,5+z; ^{v)} x, 2,5-y, -0,5+z; ^{vi)} x, 1,5-y, 0,5+z; ^{vii)} x, 0,5-y, -0,5+z;

Uma vez que as estruturas cristalinas do DEC citrato a baixas temperaturas foram investigadas pelas técnicas de DSC e de difração de raios X por monocristal resultando na observação de várias transições de fase, esse composto também foi analisado por espectroscopia de Raman em função da temperatura, por resfriamento do sistema. Na Figura 5.26 mostra-se a dependência da temperatura pelos espectros de

Raman registrados num espectrômetro equipado com um microscópio e detector da luz dispersada por um laser de íon argônio ($\lambda = 514,5$ nm).

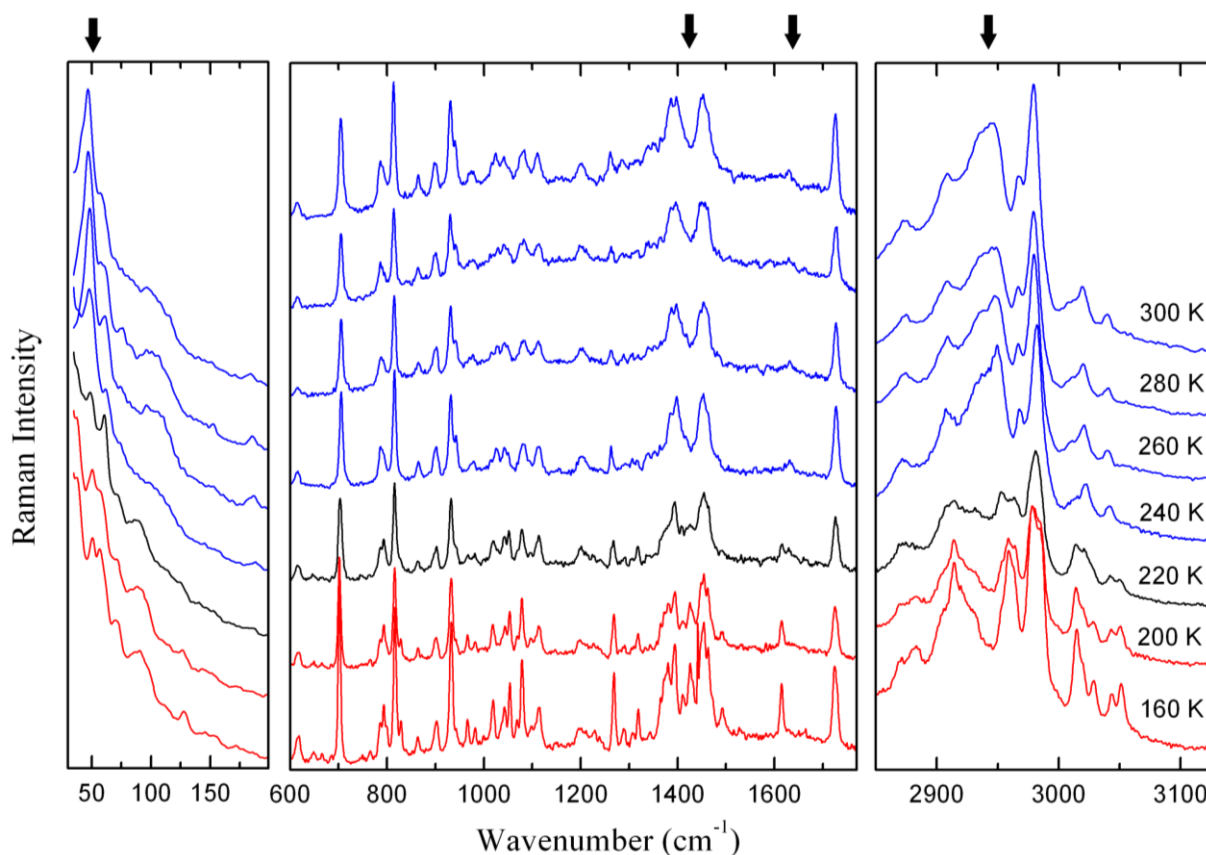


Figura 5.26 — Espectro de Raman a baixa temperatura feito para amostra de DEC citrato durante um ciclo de resfriamento, com as setas evidenciando as regiões de maior variação.

A partir da análise destes espectros, as duas primeiras transições de fase foram identificadas. Assim, duas alterações relativamente abruptas em torno de 220 K e 200 K podem ser facilmente identificadas, caracterizando as transformações em 224 K e 213 K. Infelizmente a programação experimental não foi capaz de atingir velocidades de resfriamento rápidas o suficiente para estabilizar a Fase IV, mas os espectros Raman para as Fases I, II e III foram gravadas. Comparando esses espectros, as principais alterações correspondem a bandas em aproximadamente 1400 cm^{-1} e 2900 cm^{-1} . Estas bandas estão associadas com as vibrações das caudas alquílicas, $\delta(\text{CH})$ em torno de 1.400 cm^{-1} e $\nu(\text{CH})$ em torno de 2.900 cm^{-1} . Essas observações estão

plenamente de acordo com as observações por difração de raios X. Como discutido anteriormente, as estruturas cristalinas da Fase I e IV diferem em relação à orientação desses grupos alquílicos. Assim, esses resultados sugerem que as mudanças observadas por difração de raios X não estão associadas com um simples efeito de se congelar um fenômeno termicamente ativado, mas correspondem transições de fase estruturais bem definidas. O estiramento da carbonila da molécula de (DEC)⁺ é observado como uma banda muito discreta em 1630 cm⁻¹ na temperatura ambiente que se divide na Fase II (220 k) e é observada sozinha na Fase III, porém, deslocada (1615 cm⁻¹). Esta dependência com a temperatura está diretamente correlacionada com a duplicação do número de moléculas de (DEC)⁺ na unidade assimétrica da Fase 2. As bandas abaixo de 1200 cm⁻¹ exercem quase que nenhuma influência sobre as transições estruturais. Este efeito pode ser compreendido em termos das estruturas cristalinas uma vez que esta região espectral é dominada por estiramentos e deformações do anel piperazina e arranjo das caudas que são menos sensíveis às transformações de fase. As transições de fase estruturais também estão evidenciadas pela análise da região de baixa energia do espectro de Raman que também sofre mudanças repentinas em torno de 220 k e 200 K. Abaixo de 200 cm⁻¹, um claro discernimento sobre as interações intermoleculares e conformações moleculares é dada pelos modos de vibração associados à rede cristalina e às torções moleculares, como àquela em torno de ν_3 , que desempenham um papel determinante no mecanismo de transição de fase do DEC citrato.

Além das técnicas aplicadas no estudo e caracterização das diferentes conformações das moléculas de (DEC)⁺ apresentadas pelo DEC citrato, a análise conformacional utilizando o programa MOGUL⁶² para estudar os comprimentos de ligação, ângulos de valência e de torção destacaram importantes características de cada fase. Antes de apresentá-las, no entanto, é válido ressaltar uma diferença marcante entre estas moléculas e as moléculas de DEC neutras encontradas na estrutura de DEC livre: a variação dos comprimentos de ligação envolvendo o nitrogênio protonado, N2–C2, N2–C3 e N2–C5 sofrem um ligeiro aumento passando de 1,45(2)Å na molécula neutra para 1,49(2)Å na molécula carregada, evidenciando a redistribuição de cargas em torno dessa região. Observa-se também uma inversão na

posição dos nitrogênios presentes no anel: enquanto que na molécula neutra é o N2 que está acima do plano dos carbonos, na molécula carregada é o N3 que ocupa esta posição, de modo que o nitrogênio protonado passa a estar abaixo do plano dos carbonos, resultando em uma imagem especular entre os anéis da molécula de DEC e de (DEC)⁺. Concomitantemente à variação desses comprimentos de ligação, surgem alterações nos valores dos ângulos entre o plano dos átomos de carbono do grupo piperazina e o plano dos nitrogênios abaixo (N2) e acima (N3) desse plano que diminuem para 51,4(2)° e 48,7(2)° em média, respectivamente, quando comparados com os valores obtidos entre os mesmos planos da molécula neutra (DEC livre). Esta variação diminui os ângulos C2–N2–C3 e C4–N1–C1 do anel piperazina de todas as fases do DEC citrato (Tabela 5.9). Os ângulos C8–C7–N3 e C10–C9–N3 são maiores nas Fases IV e III e estão dentro do valor médio para a Fase I. Como a Fase II contém moléculas semelhantes às das Fases I e III, seus respectivos valores para os referidos ângulos são similares aos encontrados para as Fases I e III (Tabela 5.9).

Tabela 5.9 – Comprimentos de ligação (Å), ângulos de valência (°) e ângulos de torção (°) para as Fases I, II, III e IV do DEC citrato que mais variaram em relação aos compostos estruturalmente relacionados depositados no CSD¹⁶.

Fragmento	DEC 100K		DEC 150K	DEC 235K		DEC 293K	Valor médio no CSD ^a	N° de entradas no CSD
	A	B		A	B			
Ligação								
C4–N1	1,472(3)	1,462(3)	1,464(3)	1,469(3)	1,470(3)	1,464(3)	1,463(4)	3185
C2–N2	1,504(3)	1,500(3)	1,499(3)	1,493(3)	1,499(3)	1,493(3)	1,494(3)	485
O1–C6	1,240(3)	1,239(3)	1,240(3)	1,234(3)	1,234(3)	1,221(3)	1,224(6)	5545
C3–N2	1,498(3)	1,494(3)	1,488(3)	1,495(3)	1,486(3)	1,488(3)	1,494(3)	485
Ângulos								
C2–N2–C3	109,9(2)	109,7(2)	109,9(2)	109,9(2)	109,8(2)	109,9(2)	110,351(209)	223
C4–N1–C1	110,9(2)	112,1(2)	111,7(2)	111,79(2)	111,6(2)	111,7(2)	112,187(186)	1247
C8–C7–N3	115,2(2)	115,1(2)	112,9(2)	111,2(6)	113,3(2)	111,0(6)	111,582(653)	4293
C10–C9–N3	113,7(2)	113,6(2)	113,6(2)	111,0(3)	113,9(2)	112,3(3)	111,582(653)	4293
Torção							Valor estimado	
C8–C7–N3–C9	-67,0(3)	-65,1(3)	-81,5(3)	-68,9(5)	-80,5(3)	-69,4(6)	90°	4231
C10–C9–N3–C7	-98,7(2)	103,9(2)	-76,9(3)	-61,6(4)	-76,8(3)	-60,8(5)	90°	4231
C10–C9–N3–C6	137,8(2)	-47,6(3)	121,3(3)	137,9(3)	121,5(3)	136,9(3)	90°	126

^a resultado da análise intramolecular no MOGUL⁶²

No entanto, as maiores diferenças conformacionais entre as moléculas de (DEC)⁺, conforme já discutido, estão associadas aos ângulos de torção envolvendo as caudas etílicas. Dos ângulos discutidos φ_1 , φ_2 e φ_3 , apenas o último apresenta mais de 100 estruturas com fragmentos similares depositados no CSD¹⁶. Por isso não se considerou na análise os dois primeiros ângulos de torção. Contudo, observou-se que a torção C8–C7–N3–C9 é menor do que o valor estimado para todas as fases e que a torção C10–C9–N3–C7 é menor nas Fases I, II e III e maior na Fase IV (Tabela 5.9). Por fim, escolheu-se para ilustração a pesquisa sob a torção φ_3 que mostra claramente a rotação de cerca de 180° na cauda etílica de uma das moléculas de (DEC)⁺ presentes na unidade assimétrica da Fase IV. Esta variação de φ_3 pode ser vista na Figura 5.27.

Juntamente com a variação desta torção, incluiu-se na Figura 5.27 o padrão das interações intramoleculares, que varia de acordo com a conformação da molécula de (DEC)⁺. Como as moléculas da Fase II são semelhantes às das Fases I e III, e como as moléculas A presentes na unidade assimétrica da Fase IV são também semelhantes às da Fase I, optou-se por omiti-las na imagem. Assim, é possível observar que todas as conformações apresentam as interações intramoleculares C4–H4•••N3 e C1–H1•••O1. A interação C9–H9•••N1 está presente nas conformações da Fase I e III e, na Fase IV, apesar de esta interação também estar presente, a rotação da cauda etílica faz com que seja o átomo de carbono C10 (e não o C9) que interaja com o átomo de nitrogênio N1 resultando na interação C10–H10•••N1. Por fim, a diminuição na torção φ_2 observada para a conformação da (DEC)⁺ na Fase III resulta na formação de uma interação intramolecular única entre os átomos C8–H8•••O1.

Os demais valores de comprimentos de ligação e ângulos de valência encontrados para as Fases I, II, III e IV do DEC citrato estão de acordo com os valores esperados para um bom refinamento por difração de raios X por monocristal e podem ser consultados no Apêndice D.

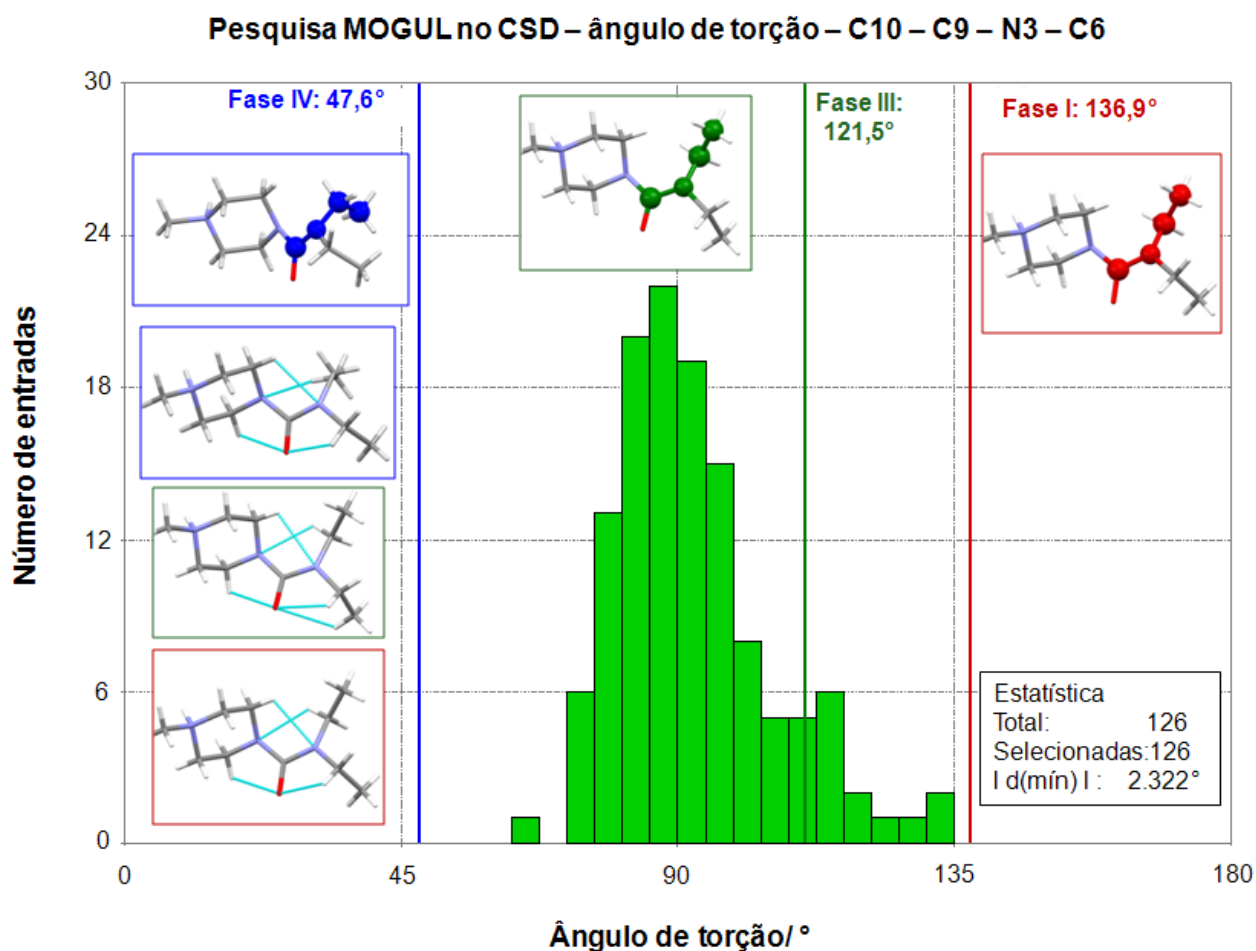


Figura 5.27 – Histograma da análise estatística pelo MOGUL⁶² da torção C10–C9–N3–C6 para as diferentes conformações da molécula de (DEC)⁺ encontradas nas fases I, III e IV. As conformações da Fase II são similares às das Fases I e III e a outra molécula presente na unidade assimétrica da Fase IV é similar em conformação à da Fase I e por isso também foi omitida para clareza da imagem.

As características conformacionais, o empacotamento cristalino e as interações intra e intermoleculares das conformações da (DEC)⁺ descritas e discutidas acima também podem ser observadas quantitativamente a partir da construção de suas respectivas superfícies de Hirshfeld e dos gráficos bidimensionais gerados a partir das mesmas.

A Figura 5.28 apresenta as superfícies de Hirshfeld para as quatro fases cristalinas do DEC citrato. Para cada uma das estruturas construíram-se três superfícies referentes à função normalizada, de distância interna (d_i) e de distância externa (d_e) a

fim de permitir uma melhor visualização dos contatos ocorrendo entre as moléculas no cristal.

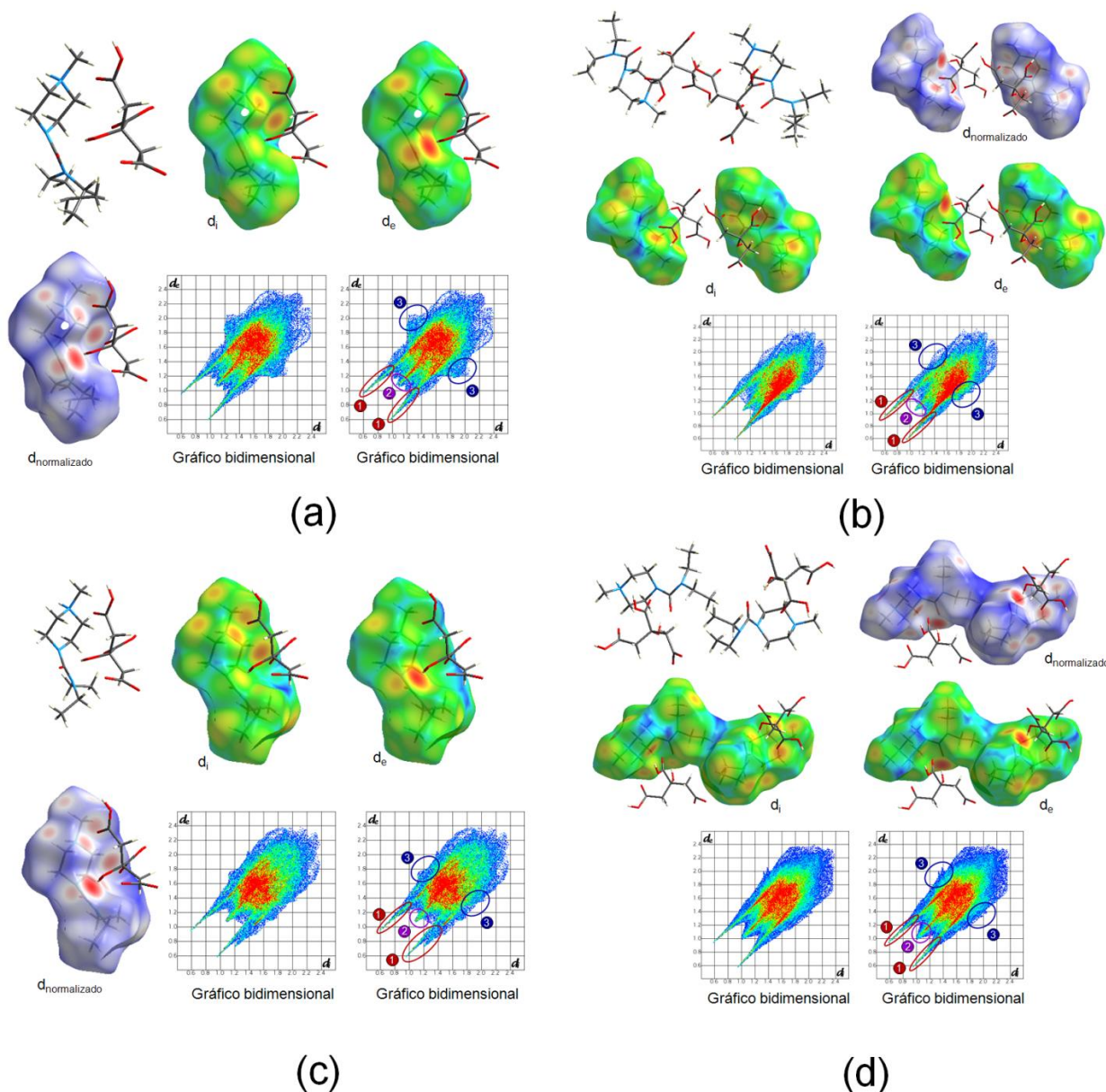


Figura 5.28 – Representações das superfícies de Hirshfeld para as estruturas de DEC citrato a (a) 293K, (b) 235K, (c) 150K e (d) 100K, apresentando as funções de mapeamento $d_{normalizada}$, d_i e d_e , além dos respectivos gráficos bidimensionais, feitos a partir das suas respectivas superfícies de Hirshfeld incluindo o (citrato). Os círculos coloridos demarcam as regiões mais divergentes entre elas. Cada um dos gráficos pode ser vista com mais detalhes no Apêndice D.

A construção das superfícies de Hirshfeld para as estruturas de DEC citrato foram feitas de dois modos: considerando-se somente a molécula de $(DEC)^+$ e considerando-se a sua unidade assimétrica, ou seja, incluindo-se o $(citrato)^-$. Para a representação das superfícies foram selecionadas as imagens construídas a partir da molécula de $(DEC)^+$ sem o $(citrato)^-$. A presença do citrato, além de promover interações intermoleculares fortes, que mantém este composto estável à temperatura ambiente, também aumenta consideravelmente a quantidade de interações intermoleculares fracas realizadas pela molécula de $(DEC)^+$. Porém, quando se comparam as superfícies do composto livre com as do composto citratado, é possível observar que tais contatos concentram-se majoritariamente nas mesmas regiões, envolvendo átomos dos grupos piperazina e carbonila. Para a construção dos gráficos bidimensionais, foram utilizadas as superfícies incluindo os $(citrato)^-$ de modo a mostrar todas as interações entre essas moléculas dentro do cristal (Figura 5.28). No Apêndice D, as imagens dos gráficos poderão ser consultadas em tamanho maior.

As diferenças mais relevantes ocorrendo entre as fases cristalinas do DEC citrato foram marcadas com elipses coloridas, de modo que os contatos semelhantes apresentam cores semelhantes. Porém, ainda assim é possível afirmar que de um modo geral os gráficos conservam certas similaridades, tais como picos pontiagudos simétricos na região dos contatos $O\cdots H$ e presença de contatos do tipo $H\cdots H$. Segundo a análise feita nas páginas anteriores, nas quais as Fases I, II, III e IV do DEC citrato foram apresentadas, pode-se correlacionar a presença dos picos às ligações de hidrogênio ($O-H\cdots O$ e $C-H\cdots O$) que mantém as moléculas conectadas no cristal. Os pontos finais desses picos simétricos têm valores de d_i e d_e em torno de $\approx 0,60\text{Å}$ e $\approx 1,0\text{Å}$, sendo os picos superiores correspondentes aos grupos doadores de hidrogênio e os picos inferiores referentes aos grupos aceptores de hidrogênio. Já as peculiaridades observadas nas regiões relativas aos contatos $H\cdots H$, $C\cdots H$ e $N\cdots H$ estão fortemente correlacionadas às características conformacionais adquiridas pelo DEC citrato após cada uma das transições de fase. As regiões de contatos do tipo $H\cdots H$ na Fase I apresentam dois picos bastante próximos separados por uma pequena fenda, o que não se observa para as demais fases. Essa fenda localiza-se em $d_i \approx d_e \approx 1,1\text{Å}$ para a Forma I e resultam de contatos de van der Waals envolvendo três átomos de H. Nas

Fases II, III e IV, esse pico é único e também está bem definido em $d_i \approx d_e \approx 1,1\text{Å}$, apontando para a presença de contatos $\text{H}\cdots\text{H}$ simples. Porém, independente da forma, estes contatos são promovidos pela geometria (*cis* e *trans*) das moléculas no empacotamento das fases. Ainda, na Forma I é possível observar picos de contatos $\text{H}\cdots\text{H}$ em $(d_i, d_e) \approx (1,0\text{Å}, 1,2\text{Å})$ associados à região de desordem da cadeia etílica constituída pelos átomos C7–C8 e uma espécie de asa nas laterais, relacionadas a contatos do tipo $\text{C–H}\cdots\pi$, entre o grupo piperazina e átomos das cadeias etílicas. Os contatos do tipo $\text{N}\cdots\text{H}$ estão mascarados pelos contatos $\text{O}\cdots\text{H}$, $\text{H}\cdots\text{H}$ e $\text{C}\cdots\text{H}$. Porém, merece destaque o efeito que este tipo de contato causa na Fase III e em parte da Fase 2. Na Fase III, é possível visualizar que o deslocamento gerado pelo contato extra, envolvendo os átomos $\text{C–H}\cdots\text{N}$, resulta na aproximação entre os $(\text{citratos})^-$ e promove novos contatos entre eles, caracterizado na imagem por um pico pontiagudo logo abaixo do pico dos contatos $\text{O}\cdots\text{H}$ comuns a todas as fases em $(d_i, d_e) \approx (1,2\text{Å}, 0,7\text{Å})$. Na Fase II, não se observa esse fenômeno de “duplicação” no pico inferior, porém, é possível observar uma concentração acentuada das regiões em vermelho na metade inferior dos gráficos, diretamente relacionada com o deslocamento e conseqüentemente a aproximação das moléculas nas colunas semelhantes às da Fase III. Além disso, na Fase II ainda é possível observar a presença, na região superior (elipsóide 3), de uma asa pouco protuberante que se remete aos contatos $\text{C–H}\cdots\pi$ presentes na Fase I e que não se observa na parte inferior deste gráfico.

A estabilidade do DEC citrato quando comparada com a DEC pôde ser constatada com experimentos de DSC em altas temperaturas. Para a DEC (Figura 5.29), dois eventos endotérmicos foram observados, sendo um em $48,5^\circ\text{C}$ (entalpia = $0,886\text{ J/g}$) referente à fusão do material e outro em $248,3^\circ\text{C}$ relacionado à DEC no estado de vapor.

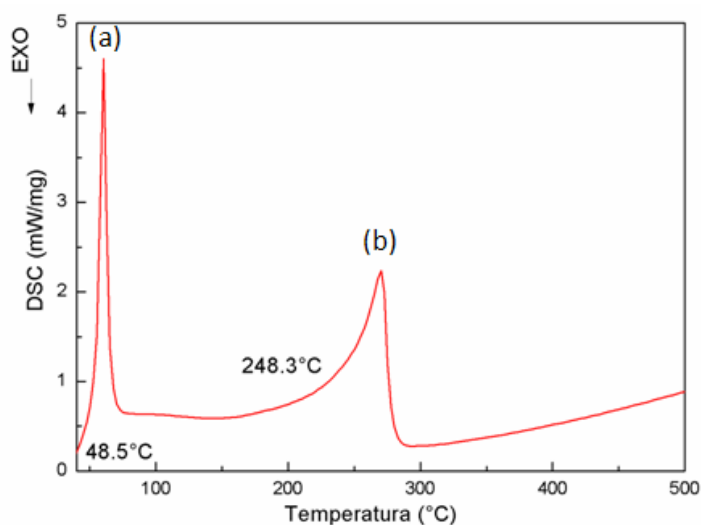


Figura 5.29 – Curva de DSC da DEC, evidenciando em (a) a baixa temperatura de fusão do composto e em (b) a evaporação do mesmo.

Para o DEC citrato, (Figura 5.30) a curva de DSC apresenta três eventos endotérmicos acoplados, sendo o primeiro por volta de 139,6°C, caracterizado pela fusão do composto (energia de ativação de 21,7 J/g), o segundo em 156,4°C (energia de ativação de 4,7 J/g), devido à decomposição do citrato e o terceiro em 204,8°C (energia de ativação de 13,0 J/g), referente vaporização da DEC. É válido ressaltar que a evaporação da DEC ocorre em temperatura próxima a da obtida na análise da DEC.

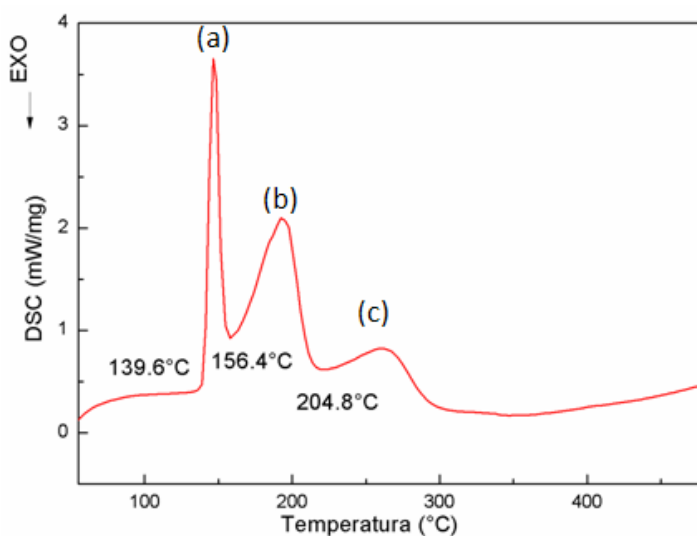


Figura 5.30 – Curva de DSC do DEC citrato, evidenciando em (a) a fusão do composto, em (b) a evaporação do citrato e em (c) a evaporação da DEC.

4.4 CONCLUSÃO

Nesse capítulo foram investigadas duas formas cristalinas do fármaco antifilariose dietilcarbamazina: o composto base (DEC) e o citrato de dietilcarbamazina que é o sal utilizado nas formulações (DEC citrato). Em ambos os casos foram obtidos cristais que permitiram determinar as estruturas cristalinas por meio da técnica de difração de raios X. Constatou-se que a DEC cristaliza num sistema monoclinico e grupo espacial $P2_1/n$, mesmo quando submetida a diferentes temperaturas. Já para o DEC citrato, a cristalização ocorreu no grupo espacial $P2_1/c$ nas temperaturas ambiente, de 293K, 235K e de 150K e no grupo espacial triclinico $P-1$ à 100K, devido à presença de três transições de fase sólido-sólido, identificadas por meio de análises do composto por difração de raios X por monocristal, DSC e espectroscopia Raman em função da temperatura.

Descobriu-se que as ligações de hidrogênio entre as moléculas de citrato e de DEC têm um papel determinante na estabilização de sua estrutura cristalina que, diferentemente do composto livre, é estável à temperatura ambiente, o que caracteriza esse sal como candidato à utilização como API.

Cabe ressaltar que os resultados obtidos neste capítulo geraram um trabalho aceito para publicação na revista *Crystal Growth & Design*, além de mais um em redação a ser submetido para o *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Somam-se a isto várias apresentações em eventos nacionais: I Simpósio Latino-Americano de Polimorfismo e Cristalização de fármacos e Medicamentos (Fortaleza – CE, 2007), 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (Águas de Lindóia – SP, 2008), II Simpósio Latino-Americano de Polimorfismo e Cristalização de Fármacos e Medicamentos (São Pedro – SP, 2009) e XVIII Workshop da Pós-Graduação do Instituto de Física de São Carlos (São Carlos, 2009).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A vasta existência de fármacos polimórficos aponta para a importância do desenvolvimento de estratégias de caracterização eficientes e conscientes dos mesmos. Isso, pois o conhecimento de suas possíveis estruturas e respectivas propriedades físico-químicas pode minimizar consideravelmente o impacto de possíveis mudanças entre formas cristalinas durante os últimos estágios de desenvolvimento de um medicamento, como também pode auxiliar na escolha de formas sólidas que apresentem as propriedades desejadas capazes de tornar o medicamento mais eficaz e com possíveis efeitos colaterais reduzidos.

Diante deste contexto, este projeto de pesquisa teve como principal objetivo buscar e caracterizar novas formas sólidas de três fármacos amplamente utilizados no mercado: Clorpropamida, Nevirapina e Dietilcarbamazina. Como resultado, obtiveram-se dois polimorfos conformacionais da Clorpropamida, um pseudopolimorfo (solvato não-estequiométrico de butanol) da Nevirapina e as formas pura e citratada (sal) da Dietilcarbamazina.

O sucesso na realização desta pesquisa, além de fornecer dados importantes para os programas de saúde pública, também sugerem otimismo na habilidade de compreender, controlar e utilizar o fenômeno do polimorfismo.

Como perspectiva, pretende-se dar continuidade ao estudo iniciado neste trabalho buscando por novos polimorfos e/ou pseudopolimorfos destes e de novos APIs, de preferência dos mais utilizados pela população brasileira, além de dedicar tempo aos testes de solubilidade das novas formas obtidas e, se possível, testes de biodisponibilidade e bioequivalência, possivelmente assinando-as como novos candidatos a fármacos.

Em especial, os resultados obtidos até o momento para o DEC citrato permitiram realizar uma caracterização apurada desse princípio ativo, relevante para os programas de saúde pública. Porém, apesar de o mecanismo das transições de fase ter sido bem

caracterizado e ter sido submetido à publicação, novos experimentos fazem-se necessários.

REFERÊNCIAS

- 1 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
- 2 HILFIKER, R. *Polymorphism in the pharmaceutical industry*. Weinheim, Germany: WILEY-VHC, 2006. 433p
- 3 STAHLY, G. P. Diversity in single- and multiple-component crystals: the search for and prevalence of polymorphs and cocrystals. *Crystal Growth & Design* [S.I.], v. 7, n. 6, p. 1007-1026, June 2007.
- 4 MONISSETTE, S. L. et al. High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. *Advanced Drug Delivery Reviews*, [S.L.], v. 56, n. 3, p. 275-300, Feb. 2004
- 5 VISHWESHWAR, P. et al. Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals from polymorphic active pharmaceutical ingredients. *Chemical Communications* [S.L.], n. 36, p. 4601-4603, 2005.
- 6 GUPTA, P. K. Non-crystalline solids: glasses and amorphous solids. *Journal of Non-Crystalline Solids* [S.L.], v. 195, n. 1-2, p. 158-164, Feb.1996.
- 7 YU, L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. *Advanced Drug Delivery Reviews* [S.L.], v. 48, n. 1, p. 27-42, May 2001.
- 8 CUI, Y. A material science perspective of pharmaceutical solids. *International Journal of Pharmaceutics* [S.I.], v. 339, n. 1-2, p. 3-18, July 2007.
- 9 DESIRAJU, G. R. Polymorphism: the same and not quite the same. *Crystal Growth & Design* [S.I.], v. 8, n. 1, p. 3-5, Jan. 2008.
- 10 THRELFALL, T. L. Analysis of organic polymorphs - a review. *Analyst* [S.L.], v. 120, n. 10, p. 2435-2460, Oct. 1995.
- 11 NANGIA, A. Conformational polymorphism in organic crystals. *Accounts of Chemical Research* [S.I.], v. 41, n. 5, p. 595-604, May 2008.

12 YU, L. et al. Thermochemistry and conformational polymorphism of a hexamorphic crystal system. *Journal of the American Chemical Society* [S.L.], v.122, n. 4, p. 585-591, Jan. 2000.

13 ALDRIDGE, S. The shape shifters. *Chemistry World* [S.I.], v. 4, n. 4, p. 64-70, Apr. 2007.

14 YU, L. Color changes caused by conformational polymorphism: optical-crystallography, single-crystal spectroscopy, and computational chemistry. *Journal of Physical Chemistry A* [S.I.], v. 106, n. 3, p. 544-550, Jan. 2002.

15 YU, L. Survival of the fittest polymorph: how fast nucleator can lose to fast grower. *Crystengcomm* [S.I.], v. 9, n. 10, p. 847-851, 2007. DOI: 10.1039/b709260c.

16 ALLEN, F. H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallographica Section B-Structural Science* [S.L.], v. 58, p. 380-388, June 2002.

17 GUIRY, K. P. et al. Crystal polymorphism of pharmaceuticals: probing crystal nucleation at the molecular level. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 22, n. 5, p. 550-555, Oct. 2007.

18 HENG, J. Y. Y.; WILLIAMS, D. R. Wettability of paracetamol polymorphic forms I and II. *Langmuir* [S.L.], v. 22, n. 16, p. 6905-6909, Aug. 2006.

19 GRIESSER, U. J. The Importance of solvates. In: HILFIKER, R.,(Ed.). *Polymorphism in the pharmaceutical industry*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH: 2006. p. 211-233.

20 HOSOKAWA, T. et al. Isostructurality among five solvates of phenylbutazone. *Crystal Growth & Design* [S.I.], v. 4, n. 6, p. 1195-1201, Nov-Dec. 2004.

21 STEPHENSON, G. A. et al. Formation of isomorphous desolvates: creating a molecular vacuum. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [S.L.], v. 87, n. 5, p. 536-542, May 1998.

22 STAHL, P. H.; SUTTER, B. Salt selection. In: HILFIKER, R.,(Ed.). *Polymorphism in the pharmaceutical industry*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH: 2006. p.309-310.

23 PAULEKUHN, G. S. et al. Trends in active pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the Orange Book Database. *Journal of Medicinal Chemistry* [S.I.], v. 50, n. 26, p. 6665-6672, Dec. 2007.

- 24 AAKERROY, C. B. et al. Cocrystal or salt: does it really matter? *Molecular Pharmaceutics* [S.l.], v. 4, n. 3, p. 317-322, May-June 2007.
- 25 SHAN, N.; ZAWOROTKO, M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Discovery Today* [S.l.], v. 13, n. 9-10, p. 440-446, May 2008.
- 26 TRASK, A. V. An overview of pharmaceutical cocrystals as intellectual property. *Molecular Pharmaceutics* [S.l.], v. 4, n. 3, p. 301-309, May-June 2007.
- 27 WILLIAMS, R.O. *Advanced drug formulation design to optimize therapeutic outcomes*. New York: Informa Healthcare, 2007. 510p. (Drugs and the pharmaceutical sciences, v.172).
- 28 MCCRONE, W. C. Polymorphism. In: FOX, D.; LABES, M. M.; WEISSBERGER, A. (Eds.). *Physics and chemistry of the organic solid state*. New York: Wiley-Interscience, 1965. v.2, p. 725-768.
- 29 BERNSTEIN J. *Polymorphism in molecular crystals*. New York : Oxford University Press, 2002. 410p.
- 30 BRITAIN, H.G. (Ed). *Polymorphism in pharmaceutical solids*. New York: Marcel Dekker Inc., 1999. v. 95, 448p.
- 31 BRASIL. Resolução RDC n.135, de 29 de maio de 2003. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2003b. Disponível em: <<http://www.anvisa.go5.br>>. Acesso em: 25 jun. 2009.
- 32 FDA – FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. *Guidance for industry bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products — general considerations*, 2003. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070124.pdf>> Acesso em: 03 jul.2009.
- 33 SHARGEL, L.; YU, A.B.C. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 4th ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999. 768p.
- 34 BRASIL. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 1999. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.go5.br/leisref/public/showAct.php>>. Acesso em: 03 jul.2009.

- 35 BRASIL. Resolução RDC nº 16, de 02 de março de 2007. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos, anexo I. acompanha esse regulamento o anexo II, intitulado "folha de rosto do processo de registro e pós-registro de medicamentos genéricos". *Diário Oficial da União*, Brasília, 2007. Disponível em: < <http://e-legis.anvisa.gov5.br/leisref/public/showAct.php?id=25960&word=>>. Acesso em: 03 jul.2009.
- 36 REUTZEL-EDENS, S.M.; NEWMAN, A.W. The physical characterization of hygroscopicity in pharmaceutical solids. In: HILFIKER, R . (Ed.) *Polymorphism in the pharmaceutical industry*. Weinheim: Wiley-VCH, 2006. cap.9, p. 235-258.
- 37 NEWMAN, A. W. et al. Characterization of the "hygroscopic" properties of active pharmaceutical ingredients. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [S.I.], v. 97, n. 3, p. 1047-1059, Mar. 2008.
- 38 GUIDANCE for Industry: ANDAs: pharmaceutical solid polymorphism: chemistry, manufacturing, and controls information. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Washington, DC, julho 2007. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072866.pdf>>. Acesso em: 25 jun. 2009.
- 39 YU, L. et al. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. *Pharmaceutical Science & Technology Today* [S.I.], v. 1, n. 3, p. 118-127, June 1998.
- 40 NEWMAN, A. W.; BYRN, S. R. Solid-state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. *Drug Discovery Today* [S.I.], v. 8, n. 19, p. 898-905, Oct. 2003.
- 41 STEPHENSON, G. A. et al. Characterization of the solid state: quantitative issues. *Advanced Drug Delivery Reviews* [S.I.], v. 48, n. 1, p. 67-90, May 2001.
- 42 STOUT, G.H.; JENSEN, L.H. *X-ray structure determination. a practical guide*. 2nd ed. New York: John Wiley, 1982. 453p.
- 43 GIACOVAZZO, C. et al. *Fundamentals of crystallography*. 2nd ed. New York: IUCr; Oxford Science Publication, 2002. 848p.
- 44 THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. Disponível em: <<http://www.usp.org>>. Acesso em: dezembro de 2009.

- 45 HIRSHFELD, F. L. Bonded-atom fragments for describing molecular charge-densities. *Theoretica Chimica Acta* [S.I.], v. 44, n. 2, p. 129-138, 1977.
- 46 SPACKMAN, M. A.; BYROM, P. G. A novel definition of a molecule in a crystal. *Chemical Physics Letters* [S.I.], v. 267, n. 3-4, p. 215-220, Mar. 1997.
- 47 SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. *Crystengcomm* [S.I.], v. 11, n. 1, p. 19-32, 2009.
- 48 MCKINNON, J. J. et al. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallographica Section B-Structural Science* [S.I.], v. 60, p. 627-668, Dec. 2004.
- 49 SPACKMAN, M. A.; MCKINNON, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *Crystengcomm* [S.I.], v. 4, n. 66, p. 378-392, July 2002.
- 50 JONSSON, P. G. Hydrogen bond studies. XLIV: neutron diffraction study of acetic acid. *Acta Crystallographica Section B-Structural Crystallography and Crystal Chemistry* [S.I.], v. B27, p. 893-&, 1971. DOI:10.1107/S0567740871003224.
- 51 WOLFF, S. K., GRIMWOOD, D. J., MCKINNON, J. J., JAYATILAKA, D.; SPACKMAN, M.A. *CrystalExplorer*, Version 1.5. Australia: Technical Report: University of Western Australia, 2005. Disponível em: <http://www.Theochem.uwa.edu.au/crystal_explorer/> Acesso em: março de 2009.
- 52 ENRAF-NONIUS - *Diffractometer Kappa*, CCD. The Netherlands: NoniusBV; Delft, 1999.
- 53 COLLECT, Data Collection Software. The Netherlands: NoniusBV; Delft, 1998.
- 54 OTWINOWSKI, Z.; MINOR, W. Processing of x-ray diffraction data collected in oscillation mode. In: CARTER, C. W.; JR.; SWEET, R. M. (Eds.). *Methods in enzymology: macromolecular crystallography*. New York: Academic Press, 1997. v. 276, part a, p. 307-326.
- 55 SHELDRIK, G. M. *SHELXS-97*: program for crystal structure resolution. Germany: University of Göttingen; Göttingen, 1997.
- 56 _____. *SHELXL-97*: program for crystal structure analysis Germany: University of Göttingen; Göttingen, 1997.

- 57 SPEK, A.L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. *Journal of Applied Crystallography*, v. 36, n.1, p. 7-13, 2003.
- 58 BRUNO, I. J. *et al.* New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures. *Acta Crystallographica Section B-Structural Science* [S.I.], v. 58, p. 389-397, June 2002.
- 59 FARRUGIA, L. J. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. *Journal of Applied Crystallography*, v. 32, p. 837-838, 1999.
- 60 FARRUGIA, L. J. ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a graphical user interface (GUI). *Journal of Applied Crystallography*, v. 30, p. 565, 1997.
- 61 BERGERHOFF, G. *et al.* Evaluation of crystallographic data with the program DIAMOND. *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*, v.101, n.3, p. 221-225, 1996.
- 62 BRUNO, I. J. *et al.* Retrieval of crystallographically-derived molecular geometry information. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* [S.I.], v. 44, n. 6, p. 2133-2144, Nov-Dec 2004.
- 63 ARAÚJO, A.S. *Determinação de estruturas moleculares cristalinas por difração de raios X e desenvolvimento de um sistema computacional para a comparação de fragmentos moleculares de configuração similar*. 2002. 140 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2002.
- 64 MIZUNO, C. S. *et al.* Type 2 diabetes and oral antihyperglycemic drugs. *Current Medicinal Chemistry* [S.I.], v. 15, n. 1, p. 61-74, Jan. 2008.
- 65 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Diabetes mellitus: normas e manuais técnicos. Caderno de Atenção Básica*, Brasília, n. 16, 2006. 56p.
- 66 ARAÚJO, C. M.; BRITTO, M. M.; CRUZ, T. P. Tratamento do *Diabetes mellitus* do tipo 2: novas opções. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*, Salvador, v. 44, n. 6, p. 509-518, Dez. 2000.

- 67 ASSUNÇÃO, M. C.; SANTOS, I. S.; GIGANTE, D. P. Atenção primária em diabetes no sul do país: Estrutura, processo e resultado. *Revista de Saúde Pública*, v. 35, p. 88-95, 2001.
- 68 SIMMONS, D. L.; RANZ, R. J.; GUANCHANDANI, N. D. Polymorphism in pharmaceuticals III. Chlorpropamide, *Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 8, n. 4, p. 125-127, 1973.
- 69 BURGER, A. Zur Polymorphie oraler Antidiabetika. *Scientia Pharmaceutica*, v. 43, n. 3, p. 161-168, 1975.
- 70 BURGER, A. Influence of the polymorphism of a substance on the properties of tablets Chlorpropamide. *Pharmazeutische Industrie*, v. 38, n.3, p. 306–312, 1976.
- 71 AL-SAIEQ, S.S.; RILEY G.S. Polymorphism in sulphonylurea hypoglycaemic agents: II. Chlorpropamide, *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, v. 57, p. 8–11, 1982.
- 72 UEDA, H.; NAMBU, N.; NAGAI, T. Physico-chemical approach to bipharmaeaceutical phenomena XL. Dissolution behavior of chlorpropamide polymorphs. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v. 32, p. 244-250, 1984.
- 73 OTSUKA, M.; MATSUMOTO, T.; KANENIWA, N. Effects of the mechanical energy of multi-tableting compression on the polymorphic transformations of chlorpropamide, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 41, p. 665–669, Oct. 1989.
- 74 MATSUMOTO, T.; KANENIWA, N.; HIGUCHI, S.; OTSUKA M. Effects of temperature and pressure during compression on polymorphic transformation and crushing strength of chlorpropamide tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 43, p. 74–78, Feb. 1991.
- 75 TUDOR, A. M. et al. The qualitative and quantitative-analysis of chlorpropamide polymorphic mixtures by near-infrared fourier-transform raman-spectroscopy. *Pharmaceutical Research* [S.l.], v. 10, n. 12, p. 1772-1776, Dec. 1993.
- 76 DE VILLIERS, M.M.; WURSTER, D.E. Isothermal interconversion of chlorpropamide polymorphs kinetically quantified by XRPD, diffuse reflectance FTIR, and isoperibol solution calorimetry. *Acta Pharmaceutica*, v. 49, n. 2, p. 79–88, 1999.
- 77 VEMAVARAPU, C.; MOLLAN, M.J.; NEEDHAM, E. Crystal doping aided by rapid expansion of supercritical solutions. *AAPS PharmSciTech*, v. 3, n.29, 2002. Disponível em: <<http://www.aapspharmsci.org>>. Acesso em: abril de 2008

78 DREBUSHCHAK, V. A. et al. Transitions among five polymorphs of chlorpropamide near the melting point. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* [S.I.], v. 93, n. 2, p. 343-351, Aug. 2008.

79 PEREZ, S. C. et al. Utilization of pure nuclear quadrupole resonance spectroscopy for the study of pharmaceutical crystal forms. *International Journal of Pharmaceutics* [S.I.], v. 298, n. 1, p. 143-152, July 2005.

80 KOIVISTO, M. et al. Depth profiling of compression-induced disorders and polymorphic transition on tablet surfaces with grazing incidence X-ray diffraction. *Pharmaceutical Research* [S.I.], v. 23, n. 4, p. 813-820, Apr. 2006.

81 AYALA, A. P. Polymorphism in drugs investigated by low wavenumber Raman scattering. *Vibrational Spectroscopy*, v. 45, n. 2, p. 112-116, July 2007.

82 WILDFONG, P. L. D. et al. Demonstration of a shear-based solid-state phase transformation in a small molecular organic system: Chlorpropamide. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [S.I.], v. 96, n. 5, p. 1100-1113, May 2007.

83 CHESALOV, Y. A. et al. FT-IR and FT-Raman spectra of five polymorphs of chlorpropamide. Experimental study and ab initio calculations. *Journal of Molecular Structure* [S.I.], v. 891, n. 1-3, p. 75-86, Nov. 2008.

84 DREBUSHCHAK, T. N. et al. Two polymorphs of chlorpropamide: the delta-form and the high-temperature epsilon-form. *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications* [S.I.], v. 64, p. O623-O625, Dec. 2008.

85 OTSUKA, M. et al. Effect of compression temperature on the consolidation mechanism of chlorpropamide polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [S.I.], v. 84, n. 5, p. 614-618, May 1995.

86 DREBUSHCHAK, T. N. et al. A new polymorph of chlorpropamide: 4-chloro-N-(propylaminocarbonyl)benzenesulfonamide. *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online* [S.I.], v. 62, p. O4393-O4395, Oct. 2006.

87 CAO, W. J. et al. Quantitative determination of polymorphic composition in intact compacts by parallel-beam X-ray powder diffractometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [S.I.], v. 30, n. 4, p. 1111-1119, Nov. 2002.

- 88 KOO, C.H.; CHO, S.I.; YEON, Y.H. The crystal and molecular structure of chlorpropamide, *Archives of Pharmacal Research*, v 3, n. 1, p. 37–49, June 1980.
- 89 DREBUSHCHAK, T. N. et al. A new gamma-polymorph of chlorpropamide: 4-chloro-N-(propylamino-carbonyl)benzenesulfonamide. *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications* [S.I.], v. 63, p. O355-O357, June 2007.
- 90 FRISCH, M.J. et al. *Gaussian 03*. Pittsburgh: Gaussian, Inc., 2003.
- 91 LEE, C.; YANG, W.; PARR, R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, v. 37, n. 2, p. 785–789, 1988.
- 92 PARR, R.; YANG, W. *Density-functional theory of atoms and molecules*. New York: Oxford University Press, 1989. 352p.
- 93 BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry .3. the role of exact exchange. *Journal of Chemical Physics* [S.I.], v. 98, n. 7, p. 5648-5652, Apr. 1993.
- 94 SCHOUB, B.D. *AIDS & HIV in perspective: a guide to understanding the virus and its consequences*. 2nd ed. United Kingdom: Cambridge University Press, 1999. 294 p.
- 95 LEVINSON, W. *Microbiologia médica e imunologia*. 4ª ed. Porto Alegre: Artes Medicas, 2001, 415 p.
- 96 LOPES, S. *Bio – introdução ao estudo dos seres vivos*. 2ª ed .São Paulo: Saraiva, 1997. v. 2, 494 p.
- 97 FOX, CH. *AIDS and HIV diseases*. Burlington: Carolina Biological Supply Company, c1991, 15 p.
- 98 PEÇANHA, E. P.; TANURI, A.; ANTUNES, O. A. C. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-AIDS, *Química. Nova* [S.L.], v. 25, n. 6b, p. 1108–1116, Dez. 2002.
- 99 CUNICO, W. et al. HIV - highlights in drug research. *Química Nova* [S.L.], v. 31, n. 8, p. 2111-2117, 2008.
- 100 DEEKS, S. G.; PHILLIPS, A. N. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *British Medical Journal* [S.L.], v. 338, p. 288-292, Jan. 2009.

101 MERLUZZI, V. J. et al. Inhibition of HIV-1 replication by a nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor. *Science* [S.I.], v. 250, n. 4986, p. 1411-1413, Dec. 1990.

102 MUI, P. W. et al. Crystal-structure of nevirapine, a nonnucleoside inhibitor of hiv-1 reverse-transcriptase, and computational alignment with a structurally diverse inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry* [S.L.], v. 35, n. 1, p. 201-202, Jan. 1992.

103 REN, J. S. et al. High-resolution structures of HIV-1 RT from 4 RT-inhibitor complexes. *Nature Structural Biology* [S.L.], v. 2, n. 4, p. 293-302, Apr. 1995.

104 HANNONGBUA, S. et al. Conformational analysis of nevirapine, a non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitor, based on quantum mechanical calculations. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* [S.I.], v. 15, n. 11, p. 997-1004, Nov. 2001.

105 EMEA. Viramune scientific discussion. Disponível em: <<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Viramune/109697en6.pdf>> Acesso em: 20 jun. 2009.

106 REGURI, B. R.; CHAKKA, R. *New crystalline Form-II and III of nevirapine are HIV-1 reverse transcriptase inhibitors, useful for treating HIV-1 infection*. n. US2006183738-A1, US2006183738-A1 17 Aug 2006 A61K-031/551 200660 pages: 7.

107 VAILIKHIT, V. et al. Conformational analysis of nevirapine in solutions based on NMR spectroscopy and quantum chemical calculations. *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*, v. 5, n. 4, p. 913-924, 2006.

108 AYALA, A. P. et al. Vibrational spectra and quantum mechanical calculations of antiretroviral drugs: Nevirapine. *Journal of Molecular Structure* [S.L.], v. 828, n. 1-3, p. 201-210, Feb 2007.

109 EMEA.– european medicines agency. EPARs for authorised medicinal products for human use. Disponível em: <<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/viramune/viramune.htm>> Acesso em: dezembro de 2009.

110 DA SILVA, C. C. P. et al. Low-temperature study of a new nevirapine pseudopolymorph. *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online* [S.I.], v. 64, p. O292, Jan 2008.

111 PEREIRA, B. G. et al. Pseudopolymorphs and intrinsic dissolution of nevirapine. *Crystal Growth & Design* [S.L.], v. 7, n. 10, p. 2016-2023, Oct. 2007.

- 112 CAIRA, M. R. et al. Solvent inclusion by the anti-HIV drug nevirapine: X-ray structures and thermal decomposition of representative solvates. *Crystal Growth & Design* [S.l.], v. 8, n. 1, p. 17-23, Jan. 2008.
- 113 HARRISON, W. T. A. et al. Nevirapinium picrate. *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online* [S.l.], v. 63, p. O3871, Sept. 2007.
- 114 BOCKARIE, M. J.; PEDERSEN, E. M.; WHITE, G. B.; MICHAEL, E. Role of vector control in the global program to eliminate lymphatic filariasis. *Annual Review of Entomology*, v. 54, p. 469–487, Jan. 2009.
- 115 SHENOY, R. K.; SUMA, T. K.; KUMARASWAMI, V.; RAHMAH, N.; DHANANJAYAN, G.; PADMA, S. Antifilarial drugs, in the doses employed in mass drug administrations by the Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis, reverse lymphatic pathology in children with *Brugia malayi* infection. *Annual Tropical Medical Parasitology*, v. 103, n.3, p. 235–247, Apr. 2009.
- 116 BEYRER, C.; VILLAR, J. C.; SUWANVANICHKIJ, V.; SINGH, S.; BARAL, S. D.; MILLS, E. J. Neglected diseases, civil conflicts, and the right to health. *Lancet*, v. 370, n. 9587, p. 619–627, Aug. 2007.
- 117 WEIL, G. J.; RAMZY, R. M. R. Diagnostic tools for filariasis elimination programs. *Trends Parasitology*, v. 23, n. 3, p. 78-82, Mar. 2007.
- 118 MCPHERSON, T.; PERSAUD, S.; SINGH, S.; FAY, M. P.; ADDISS, D.; NUTMAN, T. B.; HAY, R. Interdigital lesions and frequency of acute dermatolymphangioadenitis in lymphoedema in a filariasis-endemic area. *British Journal of Dermatology*, v. 154, n. 5, p. 933-941, May 2006.
- 119 OTTESEN, E. A. et al. The Global programme to eliminate lymphatic filariasis: health impact after 8 years. *Plos Neglected Tropical Diseases* [S.L.], v. 2, n. 10, p. 12, Oct. 2008.
- 120 OTTESEN, E. A. Lymphatic filariasis: treatment, control and elimination. *Advances in Parasitology*, v. 61, p. 395-441, 2006.
- 121 TRIPATHI, R. P. et al. Recent developments in search of antifilarial agents. *Current Medicinal Chemistry* [S.L.], v. 13, n. 27, p. 3319-3334, 2006.
- 122 DUKE, B. O. L. Lymphatic and other filariases. *British Medical Journal*, v. 283, n. 6298, p. 1036-1037, Oct. 1981.

123 WHO – World Health Organization. *Building partnerships for lymphatic filariasis: strategic plan*. Geneva: WHO, Sept. 1999.

124 _____. – World Health Organization. Global programme to eliminate lymphatic filariasis: annual report on lymphatic filariasis 2006. *Weekly Epidemiological Record*, v. 82, n. 42, p. 361-380, 2007.

125 ISMAIL, M.M.; JAYAKODY, R.; WEIL, G.J.; FERNANDO, D.; DE SILVA, M.S.; DE SILVA, G.A.; BALASOORIYA, W.K. Long-term efficacy of single-dose combinations of albendazole, ivermectin and diethylcarbamazine for the treatment of bancroftian filariasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 95, n.3, p. 332-335, 2001.

126 HAWKING, F.; SEWELL, P.; THURSTON, J. P. Mode of action of hetrazan in filariasis. *Lancet*, v. 252, n. 6532, p. 730–731, Nov 1948.

127 DREYER, G.; NORÕES, J. Dietilcarbamazina no tratamento da filariose bancroftiana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 30, n. 3, June 1997. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786821997000300010&lng=en&nr m=iso>. Acesso em 12 de maio de 2009. doi: 10.1590/S0037-86821997000300010.

128 KASIM, N. A. et al. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. *Molecular Pharmacology*, v.1, p.85-96, 2004.

129 SKLAVER, L.; MURRAY, C. Availability of diethylcarbamazine citrate. *American Journal of Hospital Pharmacy*, v. 43, p. 2987, 1986.

130 PARTONO, F.; PURNOMO, O. S.; SOEWARTA, A. The long term effects of repeated diethylcarbamazine administration with special reference to microfilaremia and elephantiasis. *Acta Tropica*, v. 38, p. 217-225, 1981.

131 HEWITT, R. Mass therapy with hetrazan as a control measure for bancroftian filariasis on St. Croix, american virgin islands, *Nature*, v. 164, p. 1135, 1949.

132 GELBAND, H. Diethylcarbamazine salt in the control of lymphatic filariasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [S.l.], v. 50, n. 6, p. 655-662, June 1994.

- 133 MCGARRY, H. F.; PLANT, L. D.; TAYLOR, M. J. Diethylcarbamazine activity against *Brugia malayi* microfilariae is dependent on inducible nitric-oxide synthase and the cyclooxygenase pathway. *Filaria Journal*, v. 4, p. 1-9, June 2005.
- 134 WHITWORTH, JAG; HEWITT, K. Filariasis. *Medicine*, v. 33, n. 8, p. 61-64, Aug. 2005.
- 135 SARAIVA, K.L.A., et al., Morphological changes in the testis induced by diethylcarbamazine. *Reproductive Toxicology*, v. 22, n. 4, p. 754-759, 2006.
- 136 ALVES, L. C. et al. Ultrastructural analysis of microfilariae of *Wuchereria bancrofti* obtained from persistent carriers after repeated courses of diethylcarbamazine. *Micron* [S.I.], v. 40, n. 5-6, p. 659-664, Juyl-Aug. 2009.
- 137 DREYER, G. et al. Recomendações para o tratamento da filariose bancroftiana, na infecção e na doença. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [online], v.35, n.1, p. 43-50, 2002. ISSN 0037-8682. doi: 10.1590/S0037-86822002000100009.
- 138 SHAKHVOROSTOV, D.; MUSER, M. H.; MOSEY, N. J.; SONG, Y.; NORTON, P. R. Correlating cation coordination, stiffness, phase transition pressures, and smart materials behavior in metal phosphates. *Physical Reviews B*, v. 79, n. 9, p. 094107/1-094107/9, Mar. 2009.
- 139 LIU, Y.; HER, J.-H.; DAILLY, A.; RAMIREZ-CUESTA, A. J.; NEUMANN, D. A.; BROWN, C. M. Reversible Structural Transition in MIL-53 with Large Temperature Hysteresis, *Journal of American Chemical Society*, v. 130, n. 35, p. 11813-11818, Sept. 2008.
- 140 GAGOR, A.; WOJTAS, M.; PIETRASZKO, A.; JAKUBAS, R. From six- to five-coordinated Sb^{III} in $[(CH_3)_3PH]_3[Sb_2Cl_9]$: transition pathways from single-crystal X-ray diffraction, *Acta Crystallographica Section B*, v. 64, n. 5, p. 558-566, Oct. 2008.
- 141 MIR, M. ET AL. Structural transition and pair formation in $Fe_3O_2BO_3$. *Physical Review Letters*, v. 87, n. 14, p. 147201/1-147201/4, 2001.
- 142 MINKOV, V. S.; TUMANOV, N. A.; KOLESOV, B. A.; BOLDYREVA, E. V.; BIZYAEV, S. N. Phase transitions in the crystals of l- and dl-cysteine on cooling: the role of the hydrogen-bond distortions and the side-chain motions. 2. dl-cysteine. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 113, n. 15, p. 5262-5272, Mar. 2009.

143 BORDALLO, H. N.; KOLESOV, B. A.; BOLDYREVA, E. V.; JURANYI, F. Different dynamics of chiral and racemic (l- and dl-) serine crystals: evidenced by incoherent inelastic neutron and Raman scattering, *Journal of the American Chemical Society*, v. 129, n. 36, p. 10984-10985, Aug. 2007.

144 STRUKOV, B. A.; LEVANYUK, A. P., (Ed). *Ferroelectric phenomena in crystals: physical foundations*. Berlin: Springer, New York, c1998. 308 p.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Clorpropamida

Nesse Apêndice A, os valores dos parâmetros geométricos, comprimentos e ângulos de ligação, são apresentados para os polimorfos conformacionais IV e VI da CPA, resolvidos e refinados neste estudo. Como o polimorfo VI apresentou melhor resolução com o refinamento da desordem presente na cauda alquílica envolvendo os átomos C9 e C10, ocupando sítios de 70% e 30%, nas tabelas abaixo apresentam-se os comprimentos e ângulos referentes aos sítios com 70% de ocupação. Os valores experimentais foram analisados utilizando-se o programa MOGUL.

Comprimentos de Ligação

Fragmento	Polimorfo IV	Polimorfo VI	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z - score IV / VI
C9—C10	1,514(4)	1,39(2)	10.000	0,495	2,154	1,483	1,507	0,101	0,300 / 0,898
Cl1—C1	1,730(4)	1,734(3)	10.000	1,455	1,940	1,739	1,741	0,021	0,424 / 0,220
C1—C2	1,361(5)	1,366(4)	10.000	1,087	1,657	1,375	1,375	0,022	0,632 / 0,431
C2—C3	1,366(5)	1,379(4)	10.000	0,882	1,728	1,383	1,383	0,021	0,835 / 0,185
C3—C4	1,386(4)	1,380(4)	10.000	1,167	1,632	1,383	1,384	0,018	0,164 / 0,184
C4—C5	1,379(4)	1,372(4)	10.000	1,167	1,632	1,383	1,384	0,018	0,208 / 0,637
C1—C6	1,367(5)	1,368(5)	10.000	1,087	1,657	1,375	1,375	0,022	0,398 / 0,279
C5—C6	1,386(4)	1,369(4)	10.000	0,882	1,728	1,383	1,383	0,021	0,145 / 0,692
N2—C8	1,460(3)	1,452(3)	3.712	1,168	1,797	1,457	1,456	0,025	0,096 / 0,231
S1—O1	1,425(2)	1,426(2)	3.562	1,284	1,520	1,431	1,430	0,011	0,514 / 0,462
S1—O2	1,426(2)	1,419(2)	3.562	1,284	1,520	1,431	1,430	0,011	0,435 / 1,084
O3—C7	1,243(3)	1,224(3)	2.480	1,053	1,857	1,229	1,227	0,025	0,555 / 0,194
S1—C4	1,756(3)	1,763(3)	1.515	1,682	1,857	1,760	1,761	0,013	0,305 / 0,280
N2—C7	1,328(3)	1,327(3)	470	1,150	1,396	1,342	1,344	0,020	0,682 / 0,720
C8—C9	1,489(4)	1,48(1)	274	1,263	1,732	1,492	1,500	0,053	0,056 / 0,145
S1—N1	1,637(2)	1,626(2)	166	1,561	1,734	1,636	1,640	0,025	0,046 / 0,391
N1—C7	1,386(3)	1,400(3)	70	1,343	1,522	1,394	1,393	0,023	0,317 / 0,274

Ângulos de ligação

Fragmento	Polimorfo IV	Polimorfo VI	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z - score
C2—C1—Cl1	120,2(3)	119,7(3)	10.000	91,291	146,137	119,331	119,362	1,684	0,499 / 0,232
C2—C3—C4	120,0(3)	119,8(3)	10.000	99,282	142,690	119,491	119,475	1,243	0,442 / 0,255
C1—C2—C3	120,1(3)	119,1(3)	10.000	91,849	140,427	119,212	119,202	1,211	0,706 / 0,127
C1—C6—C5	119,6(3)	119,3(3)	10.000	91,849	140,427	119,212	119,202	1,211	0,361 / 0,067
C6—C1—Cl1	118,8(3)	118,8(3)	10.000	91,291	146,137	119,331	119,362	1,684	0,298 / 0,346
C4—C5—C6	119,6(3)	120,2(3)	10.000	99,282	142,690	119,491	119,475	1,243	0,031 / 0,559
C5—C4—C3	119,7(3)	120,1(3)	9.267	78,416	137,594	120,386	120,379	1,466	0,462 / 0,215
C2—C1—C6	121,0(3)	121,5(3)	5.212	99,954	143,840	121,285	121,256	1,609	0,178 / 0,144
O1—S1—C4	108,5(1)	107,5(1)	3.030	94,942	116,359	107,995	108,023	1,179	0,454 / 0,382

Continua

Continuação

Fragmento	Polimorfo IV	Polimorfo VI	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	 z - score
O2—S1—C4	108,0(1)	107,7(1)	3.030	94,942	116,359	107,995	108,023	1,179	0,029 / 0,233
C3—C4—S1	119,9(2)	119,7(2)	2.980	106,355	130,559	119,768	119,762	1,097	0,101 / 0,037
C5—C4—S1	120,4(2)	120,2(2)	2.980	106,355	130,559	119,768	119,762	1,097	0,586 / 0,372
O1—S1—O2	120,4(1)	120,4(1)	1.719	113,717	134,525	119,554	119,651	1,190	0,734 / 0,664
O3—C7—N2	124,4(2)	125,3(2)	470	116,797	132,182	122,847	122,795	1,491	1,032 / 1,625
O1—S1—N1	104,3(1)	104,9(1)	330	96,237	119,056	107,006	107,029	3,210	0,848 / 0,663
O2—S1—N1	109,5(1)	109,6(1)	330	96,237	119,056	107,006	107,029	3,210	0,784 / 0,820
C7—N2—C8	122,3(2)	122,7(2)	278	110,435	128,509	121,814	121,765	1,938	0,235 / 0,460
C8—C9—C10	112,1(3)	124,6(8)	274	86,468	150,430	113,667	112,354	6,584	0,240 / 1,654
N2—C8—C9	114,0(2)	112,1(4)	133	91,452	123,756	112,104	112,033	3,424	0,548 / 0,002
N1—S1—C4	104,9(1)	105,8(1)	125	101,213	109,639	106,084	105,872	1,381	0,781 / 0,178
O3—C7—N1	121,0(2)	121,1(2)	70	116,243	127,188	121,923	121,911	1,959	0,493 / 0,413
C7—N1—S1	125,8(2)	125,6(2)	61	110,737	130,791	122,899	123,022	2,646	1,093 / 1,014
N2—C7—N1	114,6(2)	113,6(2)	15	101,990	118,313	113,540	113,997	3,486	0,320 / 0,021

Conclusão

APÊNDICE B

Solvato não-estequiométrico de butanol da Nevirapina

No Apêndice B são descritos os valores dos parâmetros geométricos, comprimentos e ângulos de ligação, para a estrutura do solvato não-estequiométrico de butanol da NVP resolvida e refinada neste estudo. Os valores experimentais foram analisados utilizando-se o programa MOGUL.

Comprimentos de Ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z - score
C3—C12	1,501(4)	10.000	1,126	1,801	1,505	1,506	0,024	0,193
C1—N1	1,346(3)	10.000	1,040	1,797	1,343	1,340	0,024	0,135
C1—C2	1,379(4)	10.000	1,146	1,819	1,381	1,380	0,023	0,051
C2—C3	1,387(4)	10.000	0,917	1,741	1,395	1,393	0,026	0,288
C6—C7	1,390(4)	10.000	1,160	1,755	1,394	1,394	0,018	0,232
C7—C8	1,379(4)	10.000	0,755	1,740	1,386	1,386	0,025	0,276
C8—C9	1,372(4)	10.000	0,996	1,913	1,372	1,374	0,033	0,003
C9—N3	1,343(4)	10.000	1,040	1,797	1,343	1,340	0,024	0,044
C5—O1	1,232(3)	7.040	1,028	1,641	1,229	1,228	0,021	0,134
C3—C4	1,396(4)	1.187	1,232	1,669	1,395	1,395	0,018	0,041
C10—N3	1,336(3)	901	1,139	1,634	1,343	1,342	0,023	0,275
C11—N1	1,333(3)	901	1,139	1,634	1,343	1,342	0,023	0,392
C14—C15	1,504(4)	785	1,047	1,821	1,484	1,488	0,038	0,527
C13—C14	1,496(4)	282	1,346	1,529	1,483	1,487	0,021	0,624
C13—C15	1,480(4)	282	1,346	1,529	1,483	1,487	0,021	0,120
C6—C10	1,408(4)	60	1,365	1,423	1,401	1,401	0,008	0,786
C5—C6	1,493(3)	56	1,481	1,524	1,495	1,494	0,009	0,360
C10—N4	1,416(3)	29	1,404	1,433	1,421	1,421	0,007	0,659
C11—N4	1,422(3)	29	1,404	1,433	1,421	1,421	0,007	0,184
C5—N2	1,347(3)	20	1,330	1,364	1,348	1,347	0,008	0,079
C4—C11	1,403(4)	19	1,393	1,452	1,405	1,401	0,014	0,181
C13—N4	1,450(3)	16	1,439	1,476	1,453	1,451	0,008	0,275
C4—N2	1,419(3)	15	1,400	1,429	1,417	1,417	0,008	0,329

Ângulos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z - score
C2—C3—C12	121,2(2)	10.000	92,726	154,316	120,307	120,398	2,279	0,388
C8—C7—C6	119,6(3)	10.000	78,949	137,516	119,802	120,092	2,077	0,097
N3—C9—C8	124,6(2)	9.117	100,583	140,972	123,416	123,685	1,790	0,632
C9—C8—C7	118,0(3)	2.187	96,990	138,010	118,983	118,932	1,570	0,619
C4—C3—C12	121,4(2)	1.187	113,256	127,482	121,481	121,469	1,189	0,005

Continua

Continuação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z - score
C2—C3—C4	117,3(2)	633	93,698	127,374	117,778	117,794	1,780	0,268
N1—C1—C2	122,9(3)	557	113,135	129,962	124,018	124,032	1,146	0,912
C13—C15—C14	60,2(2)	281	54,032	63,446	59,758	59,812	0,768	0,536
C13—C14—C15	59,1(2)	281	54,032	63,443	59,758	59,812	0,768	0,812
C11—N1—C1	117,2(2)	246	108,001	120,224	114,909	114,535	2,095	1,110
C10—N3—C9	117,1(2)	246	108,001	120,224	114,909	114,535	2,095	1,034
C15—C13—C14	60,7(2)	141	57,706	67,278	60,484	60,347	1,108	0,191
O1—C5—C6	119,2(2)	56	117,422	121,518	119,452	119,416	0,940	0,274
C7—C6—C5	117,8(2)	49	112,960	120,177	116,935	117,767	2,024	0,444
C7—C6—C10	117,9(2)	35	114,224	118,812	117,352	117,767	0,947	0,601
C1—C2—C3	120,3(3)	31	116,977	122,488	120,179	120,113	0,965	0,059
N4—C13—C14	116,6(2)	30	114,626	117,014	116,071	116,259	0,587	0,948
N4—C13—C15	115,3(2)	30	114,626	117,014	116,071	116,259	0,587	1,231
C10—N4—C13	116,9(2)	29	114,403	117,691	116,180	116,296	0,830	0,602
C11—N4—C13	115,8(2)	29	114,403	117,691	116,180	116,296	0,830	0,451
N3—C10—C6	122,8(2)	29	122,110	125,180	123,277	123,081	0,828	0,570
N1—C11—N4	116,4(2)	28	114,286	117,397	116,593	116,614	0,587	0,352
N3—C10—N4	117,1(2)	28	114,286	117,397	116,593	116,614	0,587	0,866
N2—C5—C6	119,5(2)	20	119,073	121,465	120,054	119,958	0,699	0,819
O1—C5—N2	121,4(2)	20	119,257	121,461	120,488	120,532	0,663	1,232
N1—C11—C4	123,5(2)	18	116,057	123,690	122,116	123,159	2,347	0,570
C11—C4—N2	122,0(2)	16	121,110	123,112	121,743	121,672	0,608	0,271
C10—N4—C11	114,7(2)	16	112,139	116,479	114,842	115,046	0,946	0,137
C5—N2—C4	129,0(2)	15	127,340	135,263	128,879	128,467	1,845	0,051
C4—C11—N4	120,1(2)	15	119,331	122,818	120,167	120,045	0,822	0,038
C3—C4—C11	118,7(2)	15	118,145	119,475	118,945	119,103	0,426	0,417
C10—C6—C5	123,9(2)	15	122,954	125,802	123,862	123,769	0,712	0,125
C3—C4—N2	119,2(2)	15	115,185	119,540	118,984	119,240	1,069	0,146
C6—C10—N4	120,1(2)	15	119,638	122,575	120,614	120,442	0,736	0,736

conclusão

APÊNDICE C

Dietilcarbamazina

Nesse Apêndice C, os valores dos parâmetros geométricos, comprimentos e ângulos de ligação, são apresentados para a estrutura de DEC, resolvida e refinada neste estudo. Os valores experimentais foram analisados utilizando-se o programa MOGUL.

Comprimentos de Ligação

Fragmento	DEC 150K	DEC 200K	DEC 250K	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z - score		
										150K/	200k/	250K
C9—C10	1,516(2)	1,512(2)	1,508(2)	10.000	0,765	2,476	1,491	1,504	0,066	0,378/	0,323/	0,258
C7—C8	1,515(2)	1,511(2)	1,507(2)	10.000	0,765	2,476	1,491	1,504	0,066	0,370/	0,305/	0,256
O1—C6	1,228(2)	1,228(1)	1,225(1)	5.545	0,980	1,746	1,219	1,218	0,021	0,399/	0,423/	0,282
N3—C7	1,464(2)	1,464(2)	1,464(2)	4.293	1,164	1,911	1,483	1,475	0,043	0,460/	0,440/	0,439
N3—C9	1,471(2)	1,469(2)	1,467(2)	4.293	1,164	1,911	1,483	1,475	0,043	0,299/	0,312/	0,380
N1—C1	1,467(2)	1,474(1)	1,468(2)	3.185	1,277	1,780	1,466	1,465	0,018	0,036/	0,442/	0,092
N1—C4	1,478(2)	1,467(1)	1,475(2)	3.185	1,277	1,780	1,466	1,465	0,018	0,627/	0,054/	0,494
C2—C1	1,515(2)	1,512(2)	1,509(2)	1.791	0,848	1,769	1,510	1,511	0,037	0,142/	0,048/	0,025
C4—C3	1,512(2)	1,513(2)	1,508(2)	1.791	0,848	1,769	1,510	1,511	0,037	0,060/	0,089/	0,059
N2—C5	1,457(2)	1,455(2)	1,453(2)	1.027	1,320	1,771	1,465	1,462	0,027	0,283/	0,360/	0,440
N2—C2	1,462(2)	1,459(2)	1,456(2)	665	1,307	1,538	1,459	1,459	0,018	0,145/	0,029/	0,139
N2—C3	1,457(2)	1,460(2)	1,457(2)	665	1,307	1,538	1,459	1,459	0,018	0,131/	0,045/	0,206
N1—C6	1,407(2)	1,405(2)	1,402(2)	20	1,320	1,397	1,358	1,363	0,027	1,817/	1,751/	1,623
N3—C6	1,366(2)	1,365(2)	1,364(2)	20	1,320	1,397	1,358	1,363	0,027	0,304/	0,289/	0,254

Ângulos de ligação

Fragmento	DEC 150K	DEC 200K	DEC 250K	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z - score		
										150K/	200k/	250K
N3—C9—C10	113,1(1)	113,2(1)	113,2(1)	4.293	72,823	167,531	111,579	112,275	4,663	0,317/	0,337/	0,345
N3—C7—C8	113,9(1)	113,9(1)	114,1(1)	4.293	72,823	167,531	111,579	112,275	4,663	0,490/	0,518/	0,547
C1—N1—C4	110,9(1)	110,98(9)	110,7(1)	2.113	83,669	150,926	116,328	116,314	2,764	0,028/	0,048/	0,025
C5—N2—C2	111,2(1)	110,62(9)	111,4(1)	1.247	102,523	120,876	112,420	112,485	1,988	0,777/	0,722/	0,862
C5—N2—C3	110,5(1)	111,2(1)	110,9(1)	665	100,419	126,965	110,690	110,682	1,262	0,404/	0,057/	0,580
N1—C1—C2	109,5(1)	110,55(9)	109,8(1)	665	100,419	126,965	110,690	110,682	1,262	0,124/	0,404/	0,136
N1—C4—C3	110,52(9)	109,51(9)	110,51(9)	497	100,308	123,775	110,326	110,088	2,039	0,417/	0,111/	0,259
N2—C2—C1	110,6(1)	110,12(9)	110,8(1)	497	100,308	123,775	110,326	110,088	2,039	0,093/	0,399/	0,090
N2—C3—C4	110,2(1)	110,66(9)	110,5(1)	433	106,494	127,752	110,863	110,812	1,141	0,235/	0,652/	0,029
C3—N2—C2	109,1(1)	109,13(9)	108,9(1)	433	106,494	127,752	110,863	110,812	1,141	0,5770,	179/	0,321
C6—N3—C7	116,5(1)	116,6(1)	116,4(1)	307	104,499	116,313	109,551	109,425	0,964	0,501/	0,437/	0,594
C6—N3—C9	123,3(1)	123,2(1)	123,2(1)	22	117,866	125,824	121,323	121,193	2,327	2,067/	2,034/	2,108
C7—N3—C9	116,3(1)	116,2(1)	116,3(1)	22	117,866	125,824	121,323	121,193	2,327	0,833/	0,808/	0,812
N3—C6—N1	115,9(1)	116,1(1)	116,2(1)	20	112,445	122,488	117,105	117,164	2,925	0,419/	0,337/	0,326
O1—C6—N1	121,7(1)	121,6(1)	121,7(1)	20	120,848	127,442	124,363	123,914	2,165	1,246/	1,271/	1,248
O1—C6—N3	122,5(1)	122,3(1)	122,2(1)	20	120,848	127,442	124,363	123,914	2,165	0,881/	0,967/	1,005
C6—N1—C1	113,79(9)	115,63(9)	114,24(9)	17	115,597	126,489	120,219	119,688	3,697	1,741/	1,243/	1,617
C6—N1—C4	115,50(9)	113,97(9)	116,07(9)	17	115,597	126,489	120,219	119,688	3,697	1,275/	1,691/	1,122

APÊNDICE D

Citrato de Dietilcarbamazina

Nesse Apêndice D os valores dos parâmetros geométricos, comprimentos e ângulos de ligação, são apresentados para as quatro estruturas de DEC citrato, resolvidas e refinadas neste estudo a 100,0(2)K, 150(2)K, 235(2)K e 293(2)K. É válido ressaltar que para as estruturas a 235(2)K e 293(2)K, (que apresentaram melhor resolução com o refinamento da desordem já descrita no Capítulo V), os valores de comprimentos e ângulos de ligação descritos nas tabelas abaixo referem-se aos valores obtidos nos sítios com 70% de ocupação dos átomos desordenados em tais estruturas. Os valores experimentais foram analisados utilizando-se o programa MOGUL.

Em seguida, apresenta-se o desenvolvimento do experimento da variação dos parâmetros de cela em função da temperatura aplicados aos monocristais de DEC citrato, realizados utilizando-se soprador de nitrogênio acoplado ao difratômetro.

Comprimentos de Ligação

Fragmento	DEC 100K		DEC 150K		DEC 235K		Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z - score 100K / 150K / 235K / 293K
	A	B	A	B	A	B							
C9—C10	1,518(3)	1,516(4)	1,521(3)	1,495(5)	1,513(4)	1,465(5)	10.000	0,765	2,476	1,491	1,504	0,066	0,416 e 0,394 / 0,449 / 0,069 e 0,328 / 0,394
C7—C8	1,519(3)	1,517(3)	1,522(3)	1,499(8)	1,516(4)	1,475(9)	10.000	0,765	2,476	1,491	1,504	0,066	0,419 e 0,396 / 0,478 / 0,153 e 0,388 / 0,242
O1—C6	1,240(3)	1,239(3)	1,240(3)	1,227(3)	1,234(3)	1,221(3)	5.545	0,980	1,746	1,219	1,218	0,021	0,988 e 0,907 / 0,958 / 0,356 e 0,674 / 0,056

Continua

Continuação

Fragmento	DEC 100K		DEC 150K		DEC 235K		DEC 293K	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z - score 100K / 150K / 235K / 293K
	A	B	A	B	A	B								
N3—C7	1,470(3)	1,465(3)	1,466(3)	1,521(6)	1,462(3)	1,522(6)	4.293	1,164	1,911	1,483	1,475	0,043	0,422 e 0,311 / 0,413 / 0,864 e 0,502 / 0,884	
N3—C9	1,469(3)	1,475(3)	1,466(3)	1,519(4)	1,463(3)	1,522(4)	4.293	1,164	1,911	1,483	1,475	0,043	0,193 e 0,329 / 0,413 / 0,798 e 0,478 / 0,905	
N1—C1	1,463(3)	1,467(3)	1,463(3)	1,450(3)	1,465(3)	1,440(3)	3.185	1,277	1,780	1,466	1,465	0,018	0,156 e 0,019 / 0,174 / 0,849 e 0,049 / 1,409	
N1—C4	1,472(3)	1,462(3)	1,464(3)	1,469(3)	1,470(3)	1,464(3)	3.185	1,277	1,780	1,466	1,465	0,018	0,345 e 0,240 / 0,087 / 0,157 e 0,245 / 0,127	
C2—C1	1,504(3)	1,514(3)	1,503(3)	1,501(4)	1,502(3)	1,506(3)	636	1,390	3,513	1,521	1,515	0,084	0,207 e 0,091 / 0,221 / 0,246 e 0,232 / 0,187	
C4—C3	1,514(3)	1,516(3)	1,513(3)	1,512(4)	1,505(4)	1,513(4)	636	1,390	3,513	1,521	1,515	0,084	0,090 e 0,061 / 0,095 / 0,120 e 0,198 / 0,108	
N2—C5	1,488(3)	1,491(3)	1,490(3)	1,489(3)	1,490(3)	1,490(3)	511	1,281	1,729	1,491	1,492	0,030	0,111 e 0,016 / 0,057 / 0,060 e 0,033 / 0,050	
N2—C2	1,504(3)	1,500(3)	1,499(3)	1,493(3)	1,499(3)	1,493(3)	485	1,397	1,676	1,492	1,493	0,025	0,477 e 0,285 / 0,263 / 0,038 e 0,262 / 0,008	
N2—C3	1,494(3)	1,498(3)	1,488(3)	1,495(3)	1,486(3)	1,488(3)	485	1,397	1,676	1,492	1,493	0,025	0,223 e 0,060 / 0,161 / 0,105 e 0,272 / 0,203	
N1—C6	1,387(3)	1,379(3)	1,386(3)	1,379(4)	1,382(3)	1,376(3)	20	1,320	1,397	1,358	1,363	0,027	1,064 e 0,793 / 1,036 / 0,794 e 0,451 / 0,654	
N3—C6	1,368(3)	1,371(3)	1,358(3)	1,370(4)	1,360(3)	1,363(3)	20	1,320	1,397	1,358	1,363	0,027	0,395 e 0,502 / 0,017 / 0,906 e 0,113 / 0,209	

conclusão

Ângulos de ligação

Fragmento	DEC 100K		DEC 150K		DEC 235K		DEC 293K		Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z - score 100K / 150K / 235K / 293K
	A	B	A	B	A	B	A	B							
N3—C9—C10	113,7(2)	113,6(2)	113,6(2)	111,0(3)	113,9(2)	112,3(3)	4.293	72,823	167,531	111,579	112,275	4,663	0,457 e 0,429 / 0,428 / 0,116 e 0,490 / 0,142		
N3—C7—C8	115,2(2)	115,1(2)	112,9(2)	111,2(6)	113,3(2)	111,0(6)	4.293	72,823	167,531	111,579	112,275	4,663	0,779 e 0,749 / 0,283 / 0,103 e 0,358 / 0,123		
C7—N3—C9	116,7(2)	115,9(2)	115,1(2)	122,4(3)	115,4(2)	122,0(3)	2.113	83,669	150,926	116,328	116,314	2,764	0,119 e 0,154 / 0,434 / 2,192 e 0,354 / 2,072		
C1—N1—C4	110,9(2)	112,1(2)	111,7(2)	111,7(2)	111,6(2)	111,8(2)	1.247	102,523	120,876	112,420	112,485	1,998	0,779 e 0,148 / 0,353 / 0,374 e 0,402 / 0,328		
C5—N2—C2	111,4(2)	111,3(2)	111,5(2)	111,2(2)	111,9(2)	110,9(2)	485	97,773	122,079	111,484	111,438	1,870	0,016 e 0,097 / 0,011 / 0,135 e 0,196 / 0,272		
C5—N2—C3	111,7(2)	111,3(2)	110,9(2)	111,3(2)	110,9(2)	112,1(2)	485	97,773	122,079	111,484	111,438	1,870	0,111 e 0,091 / 0,309 / 0,075 e 0,293 / 0,300		
C3—N2—C2	109,9(2)	109,7(2)	109,9(2)	109,9(2)	109,8(2)	109,9(2)	223	96,437	124,601	110,344	110,224	2,533	0,164 e 0,266 / 0,141 / 0,181 e 0,209 / 0,140		
N2—C2—C1	110,1(2)	110,5(2)	109,6(2)	110,8(2)	109,8(2)	110,4(2)	84	108,023	113,652	110,654	110,671	0,974	0,562 e 0,205 / 1,079 / 0,197 e 0,891 / 0,266		
N2—C3—C4	110,7(2)	110,3(2)	111,4(2)	109,9(2)	111,5(2)	110,1(2)	84	108,023	113,652	110,654	110,671	0,974	0,072 e 0,387 / 0,679 / 0,748 e 0,841 / 0,521		
N1—C1—C2	112,7(2)	112,0(2)	112,9(2)	112,4(2)	112,4(2)	112,9(2)	34	108,290	113,289	110,423	110,111	1,352	1,662 e 1,184 / 1,813 / 1,496 e 1,470 / 1,793		
N1—C4—C3	111,4(2)	111,6(2)	112,3(2)	111,7(2)	112,4(2)	111,6(2)	34	108,290	113,289	110,423	110,111	1,352	0,712 e 0,893 / 1,405 / 0,932 e 1,500 / 0,892		
C6—N3—C7	116,3(2)	116,7(2)	116,4(2)	114,8(3)	116,1(2)	115,0(3)	22	117,866	125,824	121,323	121,193	2,327	2,137 e 1,993 / 2,122 / 2,834 e 2,261 / 2,715		
C6—N3—C9	121,8(2)	121,2(2)	126,1(2)	120,2(3)	126,2(2)	120,8(3)	22	117,866	125,824	121,323	121,193	2,327	0,185 e 0,028 / 2,062 / 0,482 e 2,105 / 0,261		
N3—C6—N1	116,8(2)	115,9(2)	118,5(2)	115,9(3)	118,5(2)	116,3(2)	20	112,445	122,488	117,105	117,164	2,925	0,099 e 0,381 / 0,494 / 0,440 e 0,499 / 0,266		

Continua

continuação

Fragmento	DEC 100K		DEC 150K		DEC 235K		Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z - score 100K / 150K / 235K / 293K
	A	B	A	B	A	B							
O1—C6—N1	121,0(2)	121,7(2)	120,5(2)	122,0(3)	120,2(2)	121,7(2)	20	120,848	127,442	124,363	123,914	2,165	1,537 e 1,245 / 1,770 / 1,091 e 1,917 / 1,222
O1—C6—N3	122,2(2)	122,3(2)	120,8(2)	122,1(3)	121,2(2)	122,0(2)	20	120,848	127,442	124,363	123,914	2,165	1,024 e 0,949 / 1,636 / 1,015 e 1,471 / 1,114
C6—N1—C1	116,9(2)	117,6(2)	116,8(2)	117,8(2)	117,0(2)	118,2(2)	17	115,597	126,489	120,219	119,688	3,697	0,906 e 0,703 / 0,926 / 0,648 e 0,858 / 0,560
C6—N1—C4	120,9(2)	122,1(2)	124,4(2)	122,6(3)	124,1(2)	122,4(2)	17	115,597	126,489	120,219	119,688	3,697	0,184 e 0,509 / 1,119 / 0,642 e 1,045 / 0,587

conclusão

Experimento de difração de raios X em função da temperatura

Uma vez que se confirmou a presença de transição de fase estrutural no DEC citrato de 293(2)K para 150(2)K, optou-se por iniciar varreduras da variação dos parâmetros de cela desse composto em função da temperatura no intervalo de 293(2)K e 100,0(2)K, sendo esta última a menor temperatura segura de operação do equipamento e, portanto, não escolhida aleatoriamente. Os dados foram coletados em intervalos de 10K em 10K. As velocidades de variação da temperatura foram ajustadas entre 80K/h e 300K/h. Como mais de vinte rampas foram realizadas e muitas delas não acrescentaram novidades ao tema, escolheram-se apenas as três melhores para discussão. Os erros experimentais foram omitidos.

Para a primeira varredura do comportamento conformacional na estrutura do DEC citrato em função da temperatura foi estipulada uma rampa com início em 293(2)K e fim em 100,0(2), com velocidade de 80K/h. A Tabela 1.D apresenta os resultados obtidos dos parâmetros de cela coletados até 183(2)K. Após essa temperatura o padrão de difração foi perdido devido à decomposição do cristal em policristais. Nesta tabela, em negrito, é possível perceber claramente o intervalo no qual a transição de fase ocorre: em torno de 200K–210K. Nesta rampa é possível perceber não somente a transição da Fase I para a Fase III, como também a constituição da Fase II em 213(2)K.

Tabela 1.D – Primeira rampa de temperatura realizada para o DEC citrato, partindo de 293 K com velocidade de 80K/h.

Temperatura	a	b	c	β	Grupo espacial
293K	13,82	10,27	13,99	93,69	Monoclínico
283K	13,79	10,25	13,98	93,69	Monoclínico
273K	13,82	10,26	14,00	93,68	Monoclínico
263K	13,81	10,26	13,99	93,67	Monoclínico
253K	13,84	10,27	14,01	93,66	Monoclínico
243K	13,77	10,25	13,97	93,79	Monoclínico
233K	13,82	10,27	14,00	93,70	Monoclínico
223K	13,77	10,25	13,98	93,73	Monoclínico
213K	13,98	10,11	27,18	94,78	Monoclínico
203K	14,01	10,13	14,13	103,54	Monoclínico
193K	13,99	10,12	14,12	103,46	Monoclínico
183K	14,09	10,16	14,18	103,31	Monoclínico

Dando continuidade às medidas, baixou-se o sistema até 100,0(2)K a fim de se fazer a rampa inversa. Dada a grande quantidade de perda de monocristais em rampas a 80K/h, modificou-se a velocidade da rampa para 300K/h. Nesta nova rampa a primeira coleta de cela feita a 100,0(2)K e resultou numa cela triclinica (Fase IV). A Tabela 2.D apresenta os valores obtidos até 210K, onde perdeu-se o padrão de difração de raios X do monocristal, confirmando uma segunda transição ocorrendo entre 130K–140K. Esta rampa inversa também foi repetida diversas vezes, porém sempre resultando em perda do padrão de difração.

Tabela 2.D – Segunda rampa de temperatura realizada para o DEC citrato com início em 100,0(2) K com velocidade de 300K/h.

Temp.	a	b	c	α	β	γ	Grupo espacial
100K	13,88	10,31	14,12	90,5	85,5(4)	87,0(4)	Triclinico
110K	13,82	10,26	14,04	90,3	85,3(3)	87,1(4)	Triclinico
120K	13,79	10,20	13,95	90,1	85,2(4)	87,3(5)	Triclinico
130K	14,73	10,33	14,51	90,55	75,11	91,40	Triclinico
140K	13,96	10,13	14,14	--	103,59	--	Monoclinico
150K	13,82	10,05	14,03	--	103,57	--	Monoclinico
160K	13,95	10,07	13,99	--	103,57	--	Monoclinico
170K	13,85	10,01	13,93	--	103,52	--	Monoclinico
180K	13,64	10,12	14,11	--	103,46	--	Monoclinico
190K	13,44	10,13	14,10	--	103,38	--	Monoclinico
200K	13,92	10,14	14,15	--	103,57	--	Monoclinico
210K	13,96	10,13	14,12	--	103,47	--	Monoclinico
220K	Não foi possível determinar a cela.						

Por fim, mantendo-se a velocidade em 300K/h, executou-se uma terceira rampa, novamente partindo de 293(2)K até 100,0(2)K. A Tabela 3.D apresenta os resultados obtidos para esta rampa, cujo cristal suportou todas as medidas de cela, não passando, porém, de uma cela monoclinica para uma triclinica na faixa de temperatura da transição entre 130(2)K–140(2)K, nem mesmo após elevar a temperatura até 163(2)K e baixá-la novamente até 100,0(2)K com intervalo de 20K em 20K. Nesta tabela, no entanto, merece atenção o deslocamento (histerese) da faixa de transição com a variação da velocidade da rampa, que passa de 203K–213K na rampa a 80K/h para 213K–223K na rampa a 300K/h. É também válido ressaltar que devido ao intervalo adotado não foi possível observar nesta rampa a transição para a Fase II, que ocorre

em torno de 235(2)K, conforme observado no experimento de DSC já descrito no Capítulo 5.

Tabela 3.D – Terceira rampa de temperatura realizada para o DEC citrato com início em 293(2) K com velocidade de 300K/h.

Temp.	a	b	c	β	Grupo espacial
293K	13,84	10,27	14,01	93,72	Monoclínico
283K	13,85	10,28	14,01	93,37	Monoclínico
273K	13,75	10,24	13,96	93,75	Monoclínico
263K	13,80	10,25	13,99	93,71	Monoclínico
253K	13,81	10,26	13,99	93,74	Monoclínico
243K	13,80	10,26	13,99	93,76	Monoclínico
233K	13,74	10,23	13,96	93,76	Monoclínico
223K	13,71	10,22	13,94	93,81	Monoclínico
213K	13,69	10,05	14,02	103,65	Monoclínico
203K	14,28	10,26	14,38	103,76	Monoclínico
193K	14,02	10,14	14,12	103,63	Monoclínico
183K	14,16	10,15	14,12	103,34	Monoclínico
173K	15,98	11,47	18,55	103,64	Monoclínico
163K	14,17	10,02	16,19	106,54	Monoclínico
153K	13,6	9,98	13,93	103,3	Monoclínico
143K	14,21	10,03	16,11	106,71	Monoclínico
133K	14,01	10,10	14,13	103,47	Monoclínico
123K	14,13	10,13	14,18	103,39	Monoclínico
113K	14,6	10,25	14,4	104,0	Monoclínico
123K	14,3	10,1	14,3	104,1	Monoclínico
133K	14,08	9,96	15,74	106,35	Monoclínico
143K	14,22	10,07	15,72	106,10	Monoclínico
153K	13,71	10,04	13,97	103,85	Monoclínico
163K	13,92	10,08	14,09	103,37	Monoclínico
143K	13,97	10,10	14,10	103,54	Monoclínico
123K	14,03	10,12	14,14	103,60	Monoclínico
103K	13,91	10,07	14,09	104,02	Monoclínico

*em negrito a zona de transição.

em **vermelho a mudança nítida da Fase I para a Fase III.

IMAGENS DA SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD E GRÁFICOS BIDIMENSIONAIS PARA CADA FASE DO DEC CITRATO

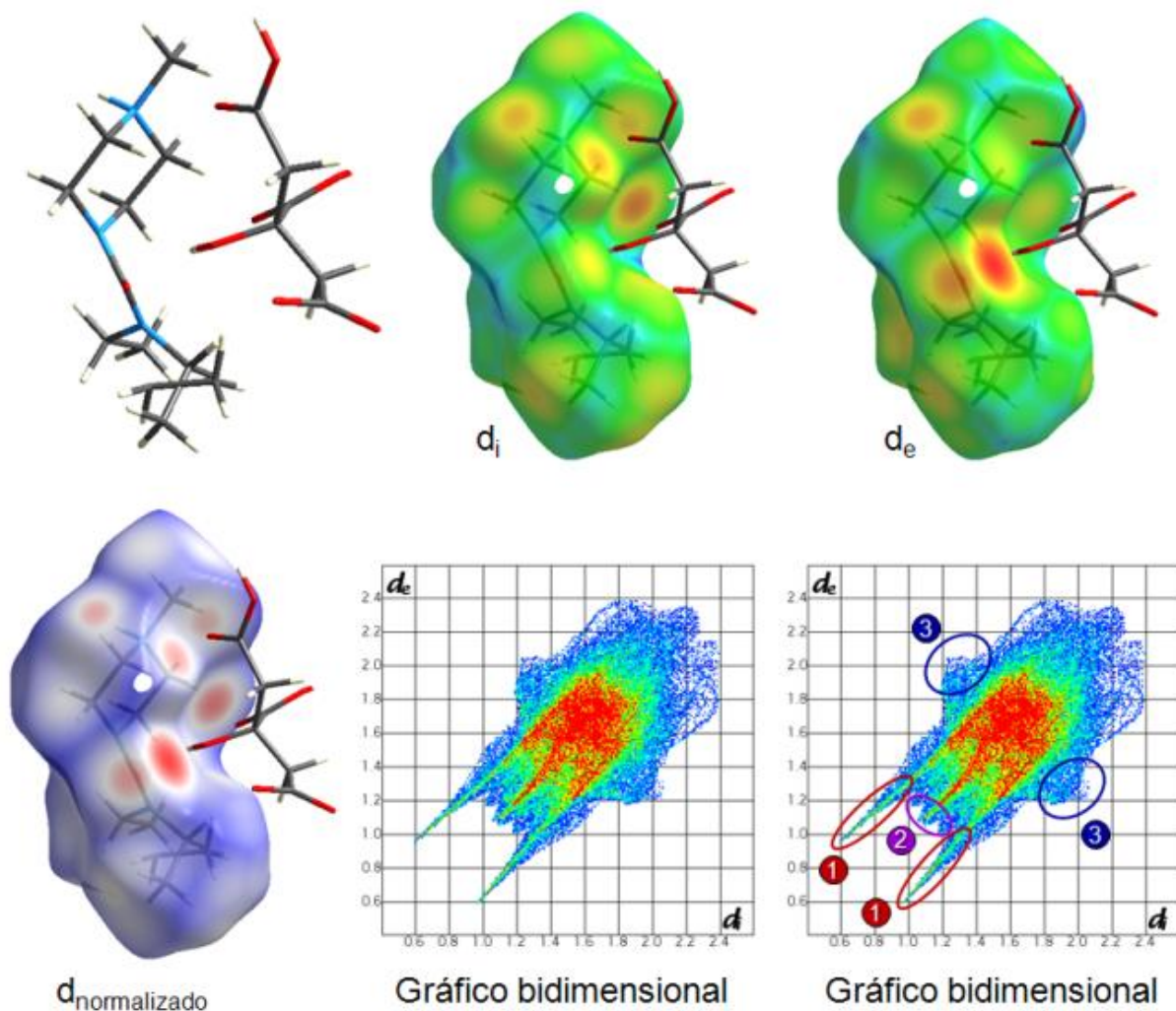


Figura 1.D – Representação da superfície de Hirshfeld para a estrutura da Fase I (293K) do DEC citrato.

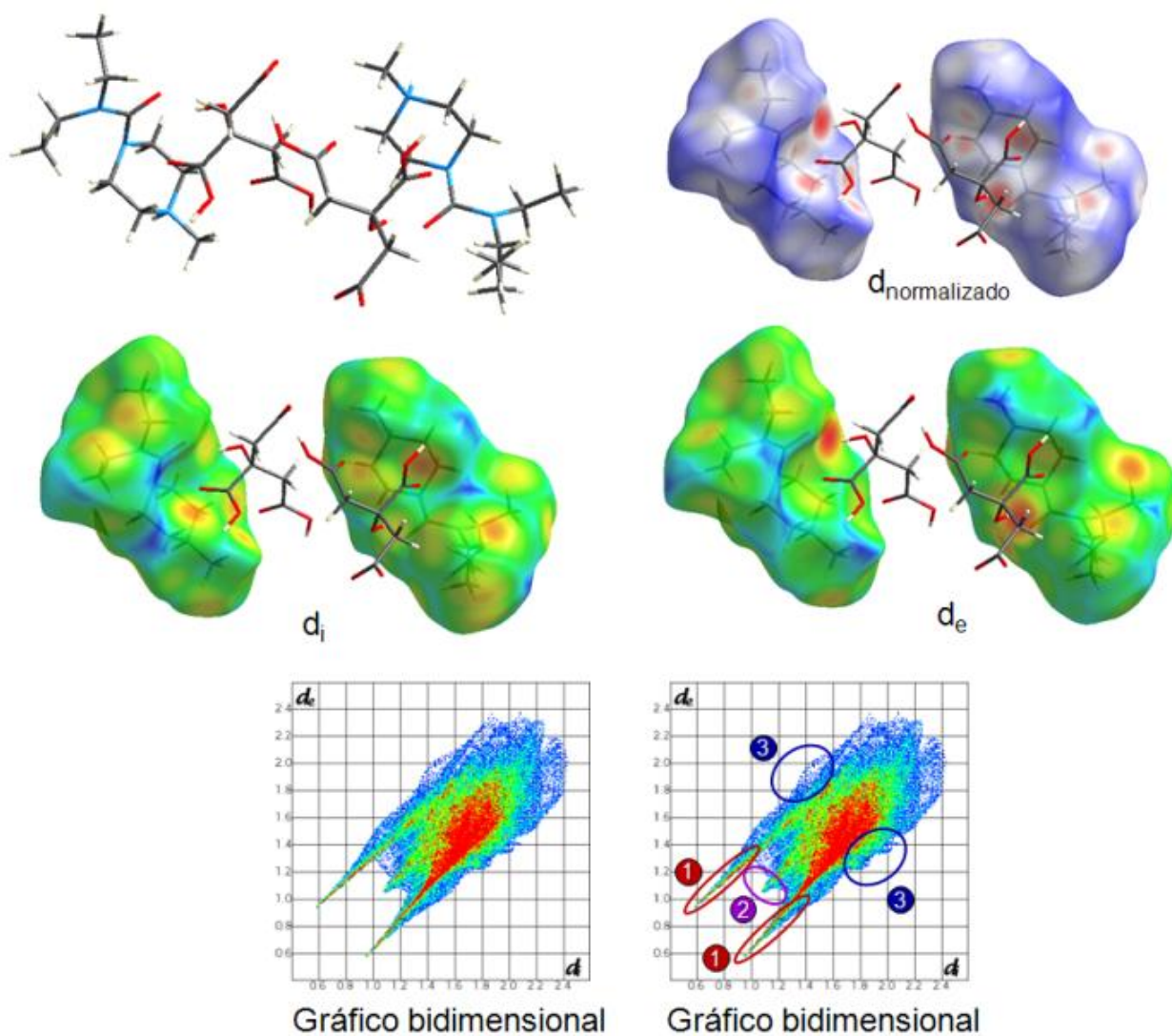


Figura 2.D – Representação da superfície de Hirshfeld para a estrutura da Fase II (235K) do DEC citrato.

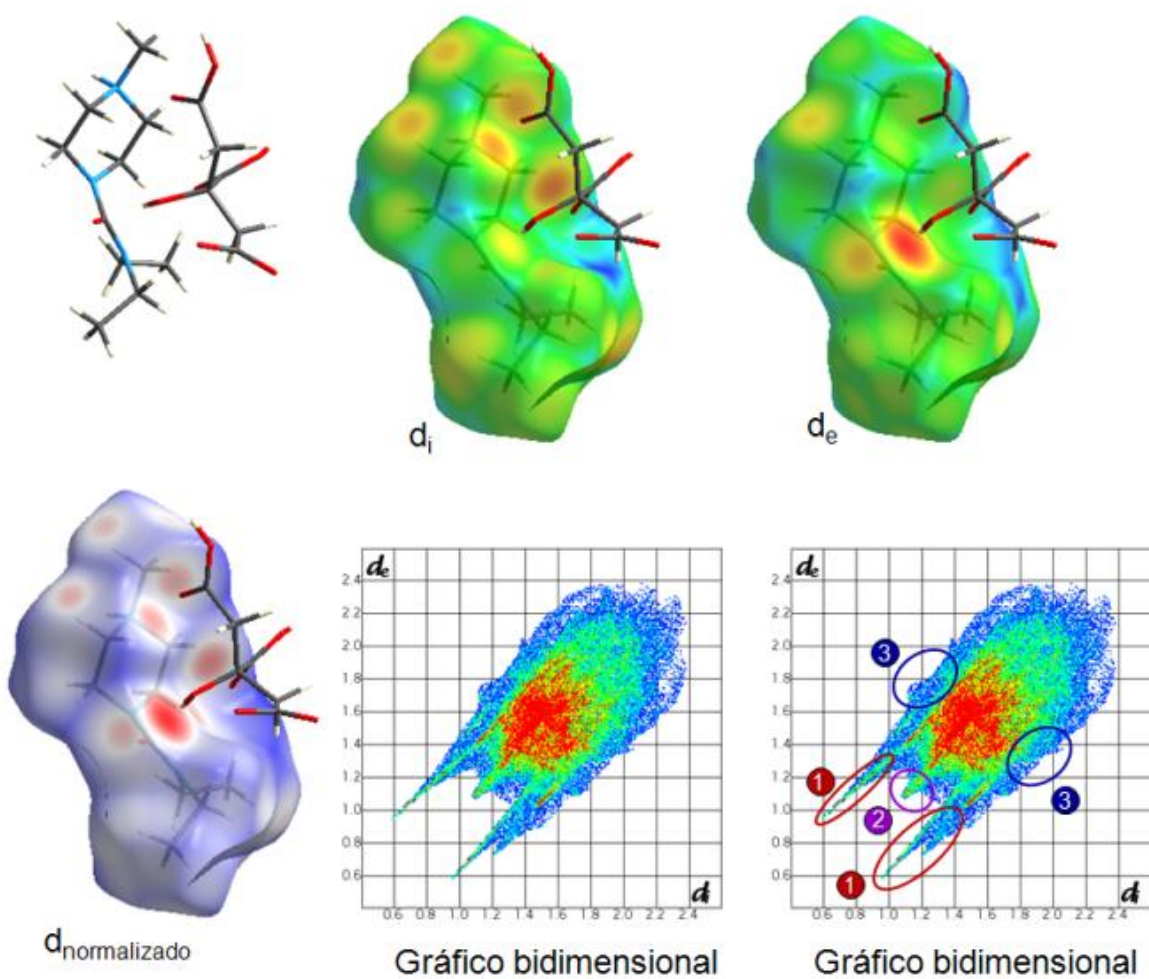


Figura 3.D – Representação da superfície de Hirshfeld para a estrutura da Fase III (150K) do DEC citrato.

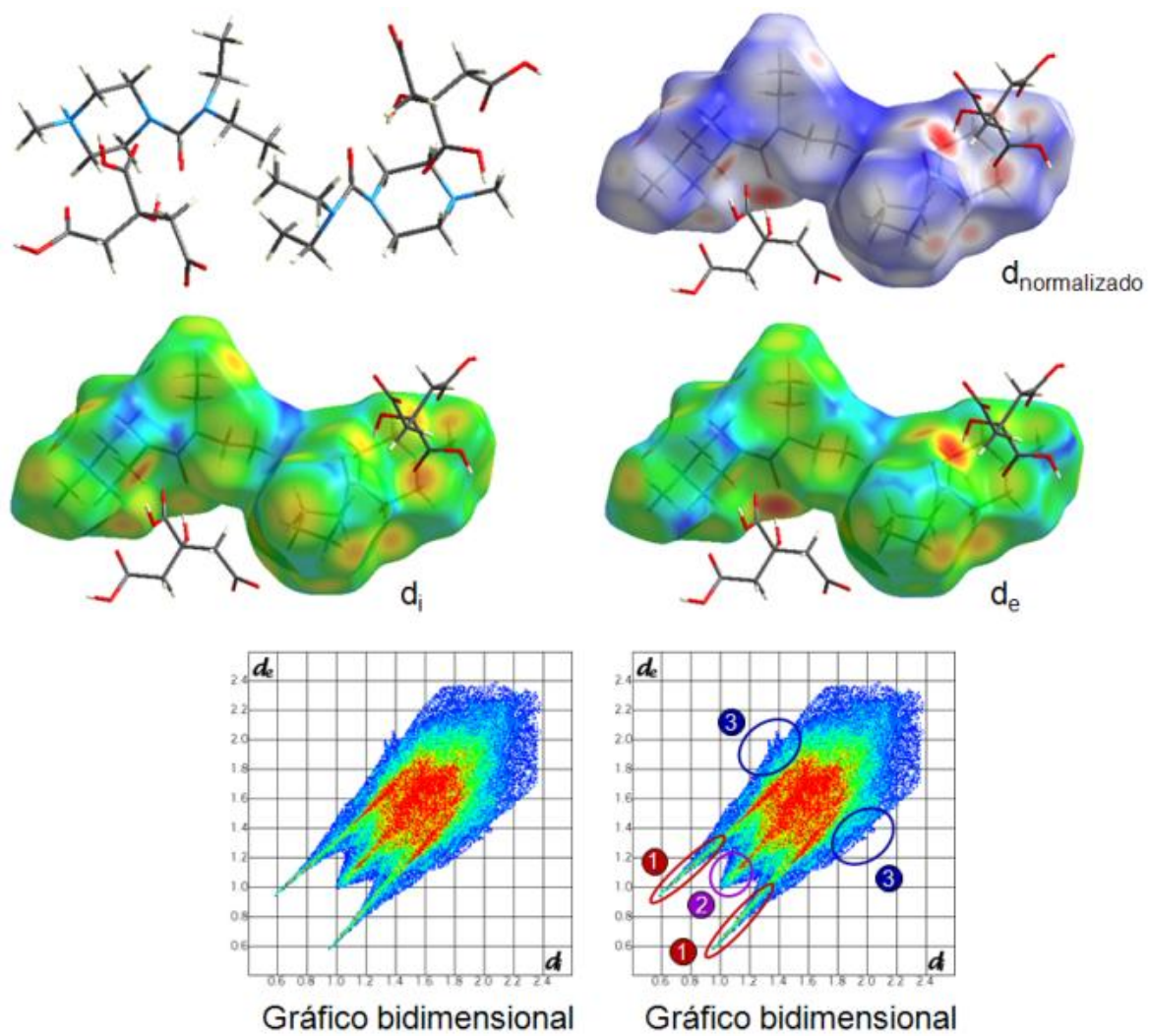


Figura 4.D – Representação da superfície de Hirshfeld para a estrutura da Fase IV (100K) do DEC citrato.