

## **Método de Rietveld. Um método reprodutível para a quantificação de polimorfos de fármacos.**

Carlos de Oliveira Paiva Santos<sup>1</sup>, Vinícius Danilo Nonato Bezzon<sup>1</sup>, Simone Bonemer Toledo de Salvi<sup>1</sup>, Diego Luis Tita<sup>1</sup>, Rafael Silva Nunes<sup>1</sup>, Fabio Furlan Ferreira<sup>2</sup>, Amanda Laura Ibiapino<sup>2</sup>, Juliana Alves Pereira Sato<sup>2</sup>, Kelly Cristina da Lira Silva<sup>2</sup>, Laysa Pires de Figueiredo<sup>2</sup>, Mariana Cristina Pires do Amaral<sup>2</sup>, Vânia Mendes do Prado<sup>2</sup>, Wagner José Odilon dos Santos<sup>2</sup>, Selma Gutierrez Antonio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Depto. Físico-Química, Instituto de Química de Araraquara, UNESP, Araraquara, SP, Brasil.*

<sup>2</sup>*Centro de Ciências Naturais e Humanas, UFABC, Santo André, SP, Brasil.*

O polimorfismo na composição de medicamentos é um fator preocupante e que deve receber grande atenção, pois podem comprometer um tratamento médico por poderem apresentar solubilidades e biodisponibilidades diferentes. O método de Rietveld, com dados de difração de raios X, permite determinar a proporção de polimorfos de fármacos, independente do equipamento/geometria utilizado para medidas ou das diversas condições experimentais para o mesmo equipamento. Entretanto, apesar da excelência do método, os resultados podem ser comprometidos se a amostragem não for realizada adequadamente. Entre os problemas de amostragem estão a granularidade da amostra, (b) separação inadequada da alíquota e (c) distribuição inadequada do espécime no porta-amostra.

Tomados os cuidados necessários, as análises são reprodutíveis, o que preenche um dos requisitos para sua validação, desde que os critérios de preparação de amostras sejam definidos.

Os trabalhos que realizamos em nosso grupo visam à definição de critérios de preparação de amostra, assim como a definição de limites de detecção e quantificação de polimorfos, para várias drogas, como por exemplo, ácido mefenâmico, albendazol, aspirina, bezafibrato, carbamazepina, gestodeno, ibuprofeno, mebendazol, norfloxacino, risperidona, sinvastatina, talidomida, tibolona, entre outras. Análises reprodutivas já foram possíveis com dados de DRX de alguns difratômetros para algumas das drogas citadas acima. É bem conhecido o fato de que a proporção detectável de qualquer fase cristalina depende da resolução do equipamento e das dimensões dos cristalitos dos materiais cristalinos da mistura. Quanto menor a resolução do equipamento, maior é a quantidade mínima detectável e quanto menor o cristalito mais difícil a sua identificação, principalmente se ocorre sobreposição significativa de picos. Simulações mostram que para o albendazol, dos dois polimorfos com estruturas cristalinas conhecidas na data de hoje, uma das formas só pode ser identificada em quantidades acima de 5% em massa, se seu cristalito for da ordem de 20 nm e para o outro polimorfo for da ordem de 100 nm, usando a resolução do difratômetro Rigaku RINT2000, com fendas Soller de 2,5° de divergência, fenda de recepção de 0,3 mm, fenda de divergência de ¼°.

**Apoio Financeiro:** FAPESP, CAPES e CNPQ.