

Desenvolvimento de um *software* para gerar difratogramas de raios X a partir de informações de referências bibliográficas

Julia Sawaki Tanaka **Carlos de O. Paiva Santos** **Selma Gutierrez Antonio**

Depto de Físico-Química, IQ, UNESP
14800-900, Araraquara, SP
E-mail: julia@iq.unesp.br

RESUMO

A eficiência dos medicamentos depende, em grande parte, da estrutura cristalina do princípio ativo presente na matéria-prima usada no seu processamento. Uma substância, por sua vez, pode se cristalizar em mais de uma estrutura cristalina, sendo esta propriedade denominada polimorfismo. Os polimorfos apresentam diferenças nas forças intermoleculares que interferem no arranjo tridimensional das moléculas e podem implicar em diferentes reatividades.

O grupo de Cristalografia de Policristais do Departamento de Físico-Química do Instituto de Química (IQ) da UNESP de Araraquara, desenvolve trabalhos de análise qualitativa e quantitativa de materiais policristalinos usando a difração de raios X (DRXP) e os métodos de Rietveld [8], PONKCS [10], Pawley [7] e Le Bail [6].

Atualmente, o grupo está trabalhando no desenvolvimento de metodologias rápidas para identificação e quantificação de polimorfos de matérias primas de princípios ativos e medicamentos sólidos [1], [2], [3], [4], [5], [9], usando difração de raios X, os métodos acima e outros que usam comparações de difratogramas gerados a partir de dados de difração obtidos em artigos e patentes.

No que se refere à identificação de polimorfos, quando se conhece a estrutura cristalina tem-se usado o método de Rietveld, entretanto, nem sempre a estrutura cristalina é conhecida. Uma solução barata e completa é buscar dados de difração em referências bibliográficas, como publicações em periódicos científicos ou patentes, e com ele gerar difratogramas para permitir a comparação com o difratograma observado.

Assim, está sendo desenvolvido um *software*, denominado JST-DRX, para gerar imagens de difratogramas de raios X com base nos dados $2\theta \times I$ (ângulo de Bragg \times Intensidade) de insumos farmacêuticos, obtidos em patentes e artigos do Web of Knowledge, Scielo e Scopus.

Na implementação do *software* JST-DRX está sendo usada a IDE Lazarus, de código aberto e gratuito, que usa o compilador FreePascal e permite programação visual e orientada a objetos.

O *software* JST-DRX lê inicialmente os dados de um arquivo com as informações $2\theta \times I$, obtidos em referências bibliográficas. Após a leitura, permite ao usuário definir a largura total a meia altura (largura da gaussiana), que está relacionada com o tamanho de cristalito, a cor e a espessura da linha do difratograma, a região em que o difratograma será gerado ($2\theta_{\text{inicial}}$ e $2\theta_{\text{final}}$) e a intensidade máxima desejada - Figura 1. A função atualmente utilizada para gerar os picos do difratograma é a função Gauss.

O *software* gera e plota a imagem do difratograma em uma janela e permite ao usuário ajustar a largura total a meia altura dos picos, alterar a cor e a espessura da linha do difratograma, o intervalo 2θ e a intensidade máxima do difratograma. Para a escolha da substância, há uma lista de fármacos disponíveis, mas existe a opção para importar novos fármacos para a geração de difratogramas (botão Importar Dados). Por fim, há a opção para salvar um arquivo com a imagem do difratograma.

Serão implementadas ainda as opções para gerar difratogramas a partir dos dados $d \times I$ (distância interplanar \times intensidade) e Q ($2\pi/d$), a opção para o usuário escolher outra função (pseudo-Voigt) ao invés de Gauss e salvar um arquivo ASCII (x,y) com a intensidade ponto a ponto do difratograma. Outros recursos poderão ser implementados de acordo com as necessidades dos pesquisadores do grupo.

Os difratogramas de insumos farmacêuticos, gerados pelo *software* JST-DRX, serão incluídos em um banco de dados de difração de raios X de fármacos a ser desenvolvido e disponibilizado na

internet. Esses difratogramas serão utilizados pelos alunos de iniciação científica, mestrado e doutorado do Grupo de Cristalografia de Policristais do IQ, na análise de medicamentos da RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) e do Programa de Farmácia Popular do Brasil. De início serão utilizadas na caracterização de medicamentos distribuídos pelos postos de Saúde Municipais de Araraquara, através do acordo que o grupo possui com a Secretaria de Saúde da cidade.

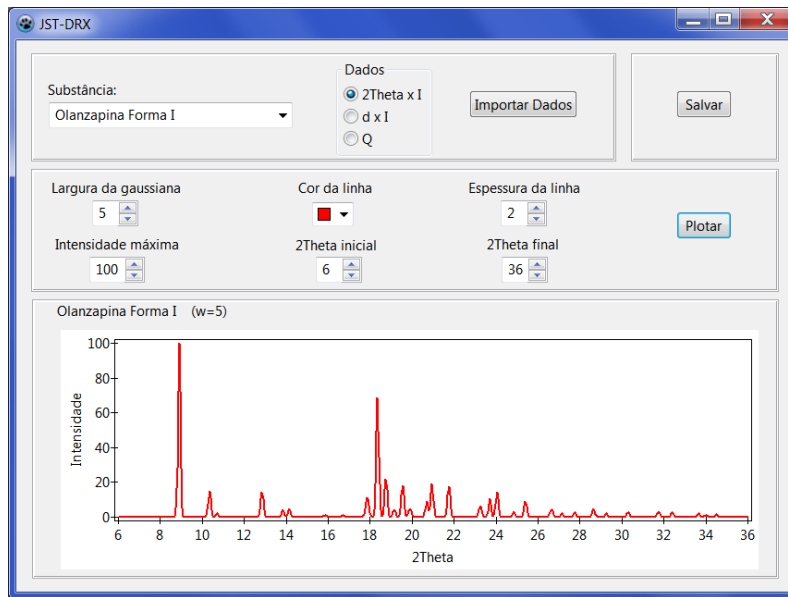


Figura 1. Interface do *software* JST-DRX

Palavras-chave: *software, difratogramas de raios X, fármacos*

Referências

- [1] S. G. Antonio, “Aplicação da difração de raios X por policristais e do método de Rietveld de refinamento de estruturas cristalinas no estudo de polimorfos cristalinos de fármacos”, Tese de Doutorado, IQ-UNESP, 2010.
- [2] S. G. Antonio, A. Gomes, et al. Quantifying Isotibolone in Raw Materials of Tibolone, *Pharmacology and Pharmacy*, v. 4, pp. 283-287, 2013.
- [3] G. L. B. Araujo, A. Pitaluga Jr, et al. Polimorfismo na produção de medicamentos, *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, vol. 33(1), pp. 10, 2012.
- [4] V. D. N. Bezzon, “Definição de limites para a identificação e quantificação de polimorfos do fármaco finasterida por difração de raios X por policristais”, Dissertação de Mestrado, IQ-UNESP, 2013.
- [5] A. Gomez, S. G. Antonio, et al., Crystal structure of isotibolone: a major degradation product of tibolone, *CrystEngComm* vol. 14(8), pp. 2826-2830, 2012.
- [6] A. Le Bail, H. Duroy, et al, Ab-initio structure determination of LiSbWO₆ by X-ray powder diffraction, *Materials Research Bulletin*, vol. 23(3), pp. 447-452, 1988.
- [7] G. S. Pawley, EDINP, the Edinburgh powder profile refinement program, *Journal of Applied Crystallography*, vol. 13(6), pp. 630-633, 1980.
- [8] H. M. Rietveld, A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures, *Journal of Applied Crystallography*, vol. 2, pp. 65-71, 1969.
- [9] S. T. B. Salvi, “Polimorfismo em medicamentos genéricos e similares”, Dissertação de Mestrado, IQ-UNESP, 2011.
- [10] N. V. Y. Scarlett, I. C. Madsen, Quantification of phases with partial or no known crystal structures, *Powder Diffraction*, vol. 21(4), pp. 278-284, 2006.