

UFG
IQ

B
O
R
G
E
S

G
O
N
Ç
A
L
V
E
S

O
L
I
V
E
I
R
A

D
E

K
A
R
O
L
I
N
A

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA

**Cloridrato de Naltrexona: Estabilidade
de polimorfos hidratados e avaliação
da degradação em condições ácidas e
básicas**

Karolina de Oliveira Gonçalves Borges

Orientadora: Profa. Dra. Cecília Maria Alves de Oliveira.

Coorientador: Prof. Dr. Jesiel Freitas Carvalho

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

GOIÂNIA- 2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFMG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFMG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese

2. Nome completo do autor

Karolina de Oliveira Gonçalves Borges

3. Título do trabalho

Cloridrato de Naltrexona: Estabilidade de polimorfos hidratados e avaliação da degradação em condições ácidas e básicas

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);
- b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **KAROLINA DE OLIVEIRA GONÇALVES BORGES**, Usuário Externo, em 30/03/2021, às 10:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

30/03/2021

SEI/UFG - 1973701 - Termo de Ciência e de Autorização (TECA)



Documento assinado eletronicamente por **Cecilia Maria Alves De Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 30/03/2021, às 10:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1973701** e o código CRC **74E4FC9B**.

Referência: Processo nº 23070.006210/2021-16

SEI nº 1973701

**CLORIDRATO DE NALTREXONA: ESTABILIDADE DE POLIMORFOS
HIDRATADOS E AVALIAÇÃO DA DEGRADAÇÃO EM CONDIÇÕES
ÁCIDAS E BÁSICAS**

Karolina de Oliveira Gonçalves Borges

Dissertação apresentada ao
Instituto de Química da
Universidade Federal de
Goiás como exigência
parcial, para obtenção do
título de Mestre em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Cecília Maria Alves de Oliveira.

Coorientador: Prof. Dr. Jesiel Freitas Carvalho

Goiânia

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

de Oliveira Gonçalves Borges, Karolina
Cloridrato de naltrexona: estabilidade de polimorfos hidratados e avaliação da degradação em condições ácidas e básicas [manuscrito] / Karolina de Oliveira Gonçalves Borges. - 2019.
CIV, 104 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Cecília Maria Alves de Oliveira; co orientador Dr. Jesiel Freitas Carvalho.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Química (IQ), Programa de Pós-Graduação em Química, Goiânia, 2019.
Bibliografia. Anexos.
Inclui siglas, símbolos, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Cloridrato de Naltrexona. 2. Solvato. 3. Difração de raios X. 4. Fármaco. 5. cristalino. I. Maria Alves de Oliveira, Cecília, orient. II. Título.

CDU 54



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE QUÍMICA

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata nº **311** da sessão da Defesa de Mestrado de **Karolina de Oliveira Gonçalves Borges**, que confere o título de **Mestra em Química**, na área de concentração em **Química**.

Aos **30 (trinta) dias do mês de abril de 2019 (dois mil e dezenove)**, a partir das **14h00m**, no **anfiteatro do IQ-2**, realizou-se a sessão pública da Defesa de Mestrado intitulada "**Cloridrato de Naltrexona: Estabilidade de polimorfos hidratados e avaliação da degradação em condições ácidas e básicas**". Os trabalhos foram instalados pela Orientadora, **Profª. Drª. Cecília Maria Alves de Oliveira (UFG)**, com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: **Prof. Dr. Jesiel Feirtas Carvalho (UFG)**, coorientador, **Prof. Dr. Feipe Terra Martins (UFG)** e **Profª. Drª. Lucília Kato (UFG)**. Durante a arguição os membros da banca não fizeram sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Defesa de Mestrado, tendo sido a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pela **Profª. Drª. Cecília Maria Alves de Oliveira**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Felipe Terra Martins, Professor do Magistério Superior**, em 09/03/2021, às 19:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucilia Kato, Professora do Magistério Superior**, em 10/03/2021, às 09:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cecilia Maria Alves De Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 10/03/2021, às 09:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jesiel Freitas Carvalho, Professor do Magistério Superior**, em 18/03/2021, às 15:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1931395** e o código CRC **6FD8152E**.

16/04/2021

SEI/UFMG - 1931395 - Ata de Defesa de Dissertação



Referência: Processo nº 23070.006210/2021-16

SEI nº 1931395

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser tão generoso em me dar capacidade, oportunidades e inteligência através da sua infinita graça. Aos meus pais, Romeu da Silva Gonçalves e Ester Maria de Oliveira. Ao meu marido, Ricardo Henricki Dias Borges, por ter acreditado e encorajado meu crescimento pessoal e profissional dando todo o tipo de apoio necessário. Aos meus familiares que me incentivaram durante a execução do mestrado, como: Hozana, Regina, Elenice, Romeu, Dálete, Joyce, Armênia, Valdirene, Elisama, Pâmela, Monique, entre outros.

Aos meus professores, orientadora e co-orientador, Dra. Cecília Maria Alves de Oliveira e Dr. Jesiel Freitas Carvalho, por todo o incentivo, conhecimento compartilhado, paciência, bem como por todas as ideias, sugestões, críticas, acessibilidade e por ter acreditado sempre em sua aluna.

Aos pesquisadores: Ma. em geologia Flávia Gomes de Souza, Dr. em física de materiais Vinícius Ferraz Guimarães, Dra. Ana Paula Terezan por toda a contribuição científica, orientação, apoio à execução deste trabalho. Ao Centro regional para o desenvolvimento tecnológico e inovação - CRTI, pela colaboração com as análises de difração de raios X, análises térmicas, infravermelho.

Ao laboratório de produtos naturais por ter cedido espaço para a execução de alguns procedimentos experimentais. Aos laboratórios de cristalografia, central analítica e de ressonância magnética nuclear da universidade federal de goiás, administrados respectivamente, pelo Dr. Felipe Terra Martins, Dra. Andréa Rodrigues Chaves e Dr. Luciano Morais Lião, que contribuíram para a análises durante a realização da parte experimental. A minha amiga Taynara Covas, a quem considero uma pessoa extraordinária, pelos momentos de descontração e conversas produtivas. A todos que, direta ou indiretamente contribuíram para a execução desta dissertação de mestrado. Ao IQ - Instituto de Química.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	i
LISTA DE TABELAS	v
RESUMO	viii
RESUMO	viii
ABSTRACT	vii
CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 2 OBJETIVOS	7
2.1. OBJETIVOS GERAIS	8
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
CAPÍTULO 3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
3.1. MATERIAIS.....	10
3.2. MÉTODOS ANALÍTICOS UTILIZADOS	10
3.2.1. DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)	10
3.2.2. ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (DTA-TG)	11
3.2.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)	11
3.2.4. ESPECTROFOTOMETRIA NO INFRAVERMELHO (FTIR)	11

3.2.5. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE) ACOPLADO COM ESPECTROMETRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (MS)	12
3.2.6. CROMATOGRAFIA GASOSA (GC) COM DETECTOR DE IONIZAÇÃO DE CHAMAS (FID)	12
3.3. MÉTODOS EXPERIMENTAIS UTILIZADOS.....	13
3.3.1. RECRISTALIZAÇÃO DO CLORIDRATO DE NALTREXONA.....	13
3.3.2. EXPERIMENTO DE DESIDRATAÇÃO DO CLORIDRATO DE NALTREXONA TETRAHIDRATADO	13
3.3.3. DEGRADAÇÃO EM MEIOS ÁCIDO E BÁSICO.....	13
3.3.4. EXTRAÇÃO DO CLORIDRATO DE NALTREXONA DA FORMULAÇÃO	14
CAPÍTULO 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
4.1. RESULTADOS E DISCUSSÕES - PARTE I.....	16
4.1.1. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO FAGRON	16
4.2. RECRISTALIZAÇÃO DO CLORIDRATO DE NALTREXONA	26
4.3. ESTUDO DA ESTABILIDADE DO CLORIDRATO DE NALTREXONA TETRAHIDRATADO	28

Figura 16 - Difratoogramas de raios X obtidos da amostra do CNTX tetrahidratado, com a medida realizada em intervalo 2 theta de 5 ° a 35 °, com passo de 0,01 graus,

em um substrato de PtRh, com a inserção de nitrogênio gasoso a partir da obtenção da primeira medida (I).....	29
4.4. DEGRADAÇÃO EM MEIOS ÁCIDO E BÁSICO DO CLORIDRATO DE NALTREXONA.....	30
4.2. RESULTADOS E DISCUSSÕES -PARTE II	36
4.2.1. DIFRAÇÃO DE RAIOS X DO UNINALTREX	36
4.2.2. EXTRAÇÃO DA NALTREXONA A PARTIR DA FORMULAÇÃO	37
4.2.3. ESTUDO DA ESTABILIDADE CRISTALINA DO CLORIDRATO DE NALTREXONA NA FORMULAÇÃO.....	39
CAPÍTULO 5 CONCLUSÃO.....	41
CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFIA	43
CAPÍTULO 7 ANEXOS	47
ANEXO A - DIFRATOGRAMA DE RAIOS X OBTIDO DA AMOSTRA DO CLNTX FAGRON, RECRISTALIZADO EM ÁGUA, REFINADO PELO MÉTODO DE RIETVELD COM OS DADOS DO CLORIDRATO DE NALTREXONA TETRAHIDRATADO JÁ DISPOSTOS NA LITERATURA (SKELTON; WHITE, 1992).....	48
ANEXO B - DIFRATOGRAMA DE RAIOS X OBTIDO DA AMOSTRA DO CLNTX SECO COM NITROGÊNIO, REFINADO PELO MÉTODO DE RIETVELD COM OS DADOS DO CLORIDRATO DE NALTREXONA ANIDRO JÁ DISPOSTOS NA LITERATURA (KUNIHISA SUGIMOTO, ROBERT E. DINNEBIER, 2007).....	49

ANEXO C. ESPECTRO DE RMN 1H (500 MHZ, D2O) DO COMPOSTO FAGRON ®.....	50
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas químicas da (a) oximorna e da (b) naltrexona.	2
Figura 2 – Estrutura química do sal cloridrato de naltrexona.	3
Figura 3 - Estrutura química da (a) naltrexona e seu metabolito (b) 6-β-naltrexol.	4
Figura 4 - Difratoograma de raios X do CNTX - Fagron [®] , adquirido em farmácia de manipulação, com a medida realizada no intervalo de 2θ de 5 ° a 50 °, com passo de 0,01 graus, utilizando um porta–amostras de silício zero background.	16
Figura 5 – Termograma obtido da análise termogravimétrica e diferencial da amostra CNTX - Fagron [®] , com gás de purga (argônio) e gás de reação (ar sintético) a 100 mL/min cada, taxa de aquecimento de 5 °C/min em cadinho de platina com cerca de 4 mg de amostra	17
Figura 6 - Ilustração da estrutura química do cloridrato de naltrexona.	18
Figura 7 - Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, D ₂ O) do CNTX - Fagron [®] solubilizado.	19
Figura 8 - Espectro de RMN ¹³ C (125 MHz, D ₂ O) do CNTX - Fagron [®] , solubilizado.	20
Figura 9 - Espectro de infravermelho obtido em transmitância, variando de 4000 a 400 cm ⁻¹ , com incremento de 4 cm ⁻¹ através da média de 64 medidas, da amostra cloridrato de naltrexona Fagron.....	22
Figura 10 – Cromatogramas obtidos da análise a) do CNTX - Fagron [®] em solução e b) da solução do branco utilizado na análise.	24

Figura 11 - Espectros de massas do CNTX - Fagron [®] em solução aquosa para o pico em 6,23 - 6,34 minutos fullscan de m/z 150 - 700 onde é observado um íon de razão m/z 342,17034 correspondente a naltrexona (C ₂₀ H ₂₄ NO ₄).....	24
Figura 12 – Espectro de massas do experimento de fragmentação CNTX - Fagron [®] protonada m/z 342,17034, com energia de colisão de 30 eV	25
Figura 13 - Proposta de fragmentação a partir do íon m/z 342,17034, obtido na análise do CNTX - Fagron [®] em solução aquosa (JOLY et al., 2005).....	26
Figura 14 – Difratoograma de raios X obtido da amostra do CNTX - Fagron [®] recristalizado em água, com a medida realizada em intervalo 2 theta de 5 ° a 50 °, com passo de 0,01 graus, em um porta – amostras de substrato de silício zero background refinado pelo método de Rietveld com os dados do cloridrato de naltrexona tetrahidratado já dispostos na literatura (SKELTON; WHITE, 1992).	27
Figura 15 - Termograma obtido da análise termogravimétrica e diferencial da amostra CNTX - Fagron [®] recristalizada em água, usando argônio como gás de purga e ar sintético como gás de reação, com fluxo de 100 mL/min para ambos, taxa de aquecimento de 5 °C/min, utilizando cadinho de platina e aproximadamente 4 mg de amostra.	28
Figura 16 - Difratoogramas de raios X obtidos da amostra do CNTX tetrahidratado, com a medida realizada em intervalo 2 theta de 5 ° a 35 °, com passo de 0,01 graus, em um substrato de PtRh, com a inserção de nitrogênio gasoso a partir da obtenção da primeira medida (I).....	29
Figura 17 - Cromatograma do produto da degradação ácida na fase orgânica solubilizado em água, com um tempo de retenção do cloridrato de naltrexona de 6,33 minutos.....	30

Figura 18 - Espectro de massas fullscan de m/z 150 – 700 Dalton do produto da fase orgânica da degradação ácida, solubilizado em água.	31
Figura 19 - Cromatograma do produto da degradação básica na fase orgânica solubilizado em água, com um tempo de retenção 6,34 minutos para a naltrexona protonada e outra estrutura em 7,04 minutos.	32
Figura 20 - Espectro de massas fullscan de m/z 150 – 700 do produto da fase orgânica da degradação básica, solubilizado em água, notempo de retenção de 7,04 minutos.....	33
Figura 21 – Ilustração das estruturas químicas possíveis propostas para o produto formado de razão m/z 358,16510 com uma estrutura a) n-oxide da naltrexona e com as b) impurezas F e G descritas na farmacopéia européia.	33
Figura 22 - Espectro de massas do experimento PRM da fase orgânica do produto de degradação ácida solubilizado em água do íon m/z 358,16510.	34
Figura 23 – Proposta de fragmentação para no íon m/z 358,16510.	35
Figura 24 - Difratograma de raios X obtido da amostra da formulação UNINALTREX [®] (fabricante: União Química) em comparação aos ângulos de Bragg da forma IIdihidratada (FERNANDEZ-BOLAÑOS GUZMAN et al., 2013). Dados coletados no intervalo 2θde 5 ° a 50 °, com passo de 0,01 graus, usando porta–amostras de silício zero background.	36
Figura 25 – Resultado da análise de cromatografia gasosa do solvente orgânico acetato de etila, usado na extração do princípio ativo naltrexona da formulação UNINALTREX (União Química) e na cristalização dos novos solvatos da naltrexona mostrados neste trabalho. Tempo de retenção (minutos) / área relativa (%): 2,316 /	

0,0108 (álcool etílico), 2,415 / 0,0095 (éter dietílico), 2,896 / 99,9797 (acetato de etila).38

Figura 26 - Amostra UNINALTREX em meio seco por sílica dissecante (esquerda) – envelhecido I, e em condições ambientais (direita) – envelhecido II.40

Figura 27 - Difractogramas de raios X das amostras da formulação UNINALTREX® (fabricante, União Química), obtidos em tempos de intervalo de um ano e acondicionamentos diferentes, com a medida feita em intervalo 2 theta de 5 ° a 50 °, com passo de 0,01 graus, em um porta – amostras de substrato de silício zero background. Sendo as amostra, UNINALTREX® original (preto), UNINALTREX® envelhecido I (azul) e UNINALTREX® envelhecido II (vermelho).40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados complementares do cloridrato de naltrexona (“Naltrexone Hydrochloride”, 2005).	3
Tabela 2 - Solventes usados na obtenção dos solvatos e hidratos da naltrexona e do cloridrato de naltrexona, encontrados na literatura.....	5
Tabela 3 - Condições usadas para o estudo da degradação forçada de fármacos e medicamentos, de acordo com seu estado físico. Tabela adaptada de (ALCANTARA et al., 2013).	6
Tabela 4 - Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C do CNTX - Fagron [®] solubilizado (D_2O , 500MHz e 125MHz, ppm), comparados com dados obtidos na literatura de RMN ^1H e ^{13}C do cloridrato de naltrexona dissolvido (CD_3OD , 500MHz, ppm).	21
Tabela 5 - Dados das principais bandas de absorção obtidos a partir do espectro de infravermelho da amostra CNTX - Fagron [®]	23
Tabela 6 - Principais dados obtidos dos solvatos da naltrexona éter dietílico e acetato de etila.	39

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

® = Marca Registrada

µm = micrômetro

A = Alfa

CLAE = Cromatografia líquida de alta eficiência

CNTX = Cloridrato de naltrexona

CRTI = Centro Regional para o Desenvolvimento Tecnológico e Inovação

CSDS = Cambridge Structural Database System

DB-1 = Coluna cromatográfica de dimetilpolisiloxano

DRX = Difração de raios X

DTA = Análise térmica diferencial

EMAR = Espectrometria de de massas de alta resolução

eV = Eletron Volts

FID = Detector por Ionização de Chama

FTIR = Infravermelho com transformada de fourier

GC = Cromatografia Gasosa

HPLC = Cromatografia Líquida de Alta Resolução

IFA = Insumo farmacêutico ativo

IUPAC = União Internacional de Química Pura e Aplicada

K = Kelvin

KBr = Brometo de Potássio

kV = Kilo Volts

L = Litro

LabRMN = Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear

m = massa

mA = miliampère

mg = miligramas

MgSO₄ = Sulfato de magnésio
MHz = Mega Hertz
min = Minuto
mL = Mililitro
mm = milímetros
MRI = Materials Research Instrument
MS = Espectrometria de massas
Na₂CO₃ = Carbonato de sódio
NaCl = Cloreto de sódio
NCE = Energia de Colisão
NTX = Naltrexona
°C = Graus
PA = Para análise
pH = Potencial hidrogênico
PRM = Monitoramento de Reações Paralelas
PtRh = Platina - Ródio
RMN = Ressonância Magnética Nuclear
rpm = rotações por minuto
TG = Termogravimetria
uL = Microlitros

RESUMO

No presente trabalho foram realizados estudos da estabilidade cristalina e do perfil de degradação química do fármaco cloridrato de naltrexona (CNTX) adquirido em farmácia de manipulação. CNTX foi caracterizado por técnicas de DRX, RMN (^1H e ^{13}C), FTIR, CLAE – MS e DTA-TG. A análise por DRX e o refinamento pelo método de Rietveld utilizando-se a comparação com dados reportados no banco *Cambridge Structural Database System (CSDS)* não permitiu identificar a estrutura cristalina do IFA. A recristalização em meio aquoso levou à formação da estrutura tetrahidratada que foi confirmada pelos dados de DRX, além da análise térmica (DTA-TG). A estabilidade cristalina de CNTX tetrahidratada foi avaliada por análise de DRX, através de medidas realizadas em ambiente seco gradativamente em atmosfera de nitrogênio. O experimento mostrou a conversão da estrutura tetrahidratada da CLTX para a estrutura anidra, após 15 minutos. A análise por DRX das formulações farmacêuticas presentes no mercado levou a identificação da CNTX dihidratada nas mesmas. Experimentos da estabilidade cristalina do cloridrato de naltrexona presente na formulação durante o período de um ano mostrou que, em formulação, a estrutura dihidratada mantém-se inalterada.

Com o intuito de realizar estudos com a naltrexona base livre, a formulação foi submetida a tratamento ácido – base para posterior extração com acetato de etila. Após a eliminação do solvente, os cristais obtidos foram analisados por DRX de monocristal e identificados como duas novas formas cristalinas de solvatos de naltrexona, o solvato de acetato de etila e solvato de éter dietílico.

Para o estudo da degradação química, o cloridrato de naltrexona foi submetido a condições de degradação em meio hidrolítico (HCl 0,1 M e NaOH 0,1M) e a solução do meio reacional foi analisada por CLAE – EMAR. Em meio básico observou-se a degradação do fármaco e formação da impureza de oxidação reportada na Farmacopeia Europeia como impureza G ou F.

Palavras Chaves: Cloridrato de Naltrexona, Solvato, Difração de raios X, Fármaco e Cristalino.

ABSTRACT

In this work, it was studied the crystalline stability, and the chemical degradation profile, of the drug CNTX, purchased by compounding pharmacy. Initially, CNTX was characterized by XRD, NMR of ^1H and ^{13}C , FTIR, HPLC-MS and TG-DTA techniques. By XRD analysis and refinement by the Rietveld method - using comparison with data reported in the Cambridge Structural Database System (CSDS) – it was not possible the identification of IFA crystalline structure; which was recrystallized in aqueous solution. The CNTX tetrahydrate structure formation, in an aqueous medium, was confirmed by the XRD and TG-DTA data. The crystalline stability of CNTX tetrahydrate was evaluated by XRD analysis through measurements carried out in a nitrogen atmosphere. The experiment showed the conversion of the tetrahydrate structure to the anhydrous CNTX structure after 15 minutes. The characterization of the crystalline phase by XRD leads to the identification of the CNTX dihydrate in the pharmaceutical formulation analyses. Besides, experiments on the crystalline stability of naltrexone hydrochloride present in the formulation over one year, showed that the dihydrate structure remained unchanged. Aiming to perform studies with naltrexone in the form of a free base, the formulation was subjected to acid-base treatment followed by ethyl acetate extraction. After solvent removal, the crystals obtained were analyzed by single-crystal XDR method and identified as two novel crystalline forms of the naltrexone solvates: the ethyl acetate, and the diethyl ether solvate.

Regarding the chemical degradation study, naltrexone hydrochloride was subjected to degradation conditions in hydrolytic medium (0.1 M HCl and 0.1M NaOH), followed with LC-MS analysis for the final aqueous solution. In basic medium solution, it was possible to observe the drug degradation and impurity formation in an oxidized form, reported per European Pharmacopoeia as impurity G or F. Keywords: Naltrexone Hydrochloride, Solvate, X-ray Diffraction, Drug and Crystalline.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

A naltrexona (NTX) é um receptor antagonista opioide derivado da morfina que foi sintetizada pela primeira vez na década de 1960 pela *Endo Laboratories* (TAVAKOL et al., 2011). A naltrexona foi desenvolvida com o intuito de auxiliar no tratamento do abuso de drogas opioides e atualmente é usada para o tratamento do alcoolismo (MOORE ELAINE A.; SAMANTHA, 2009).

Anteriormente à NTX, outras substâncias derivadas da morfina eram utilizadas para o tratamento do abuso de drogas opioides, tais como a naloxona e a ciclazocina. Entretanto, devido a efeitos colaterais e má absorção, esses foram substituídos pela NTX (KLEBER, 1985). Estruturalmente, a NTX está relacionada com a oximorfona (figura 1), pertencente ao grupo de antagonistas opioides (KHANMOHAMMADI et al., 2009), diferindo entre si apenas pela existência de um grupo ciclopropila ligado ao nitrogênio do esqueleto da oximorfona.

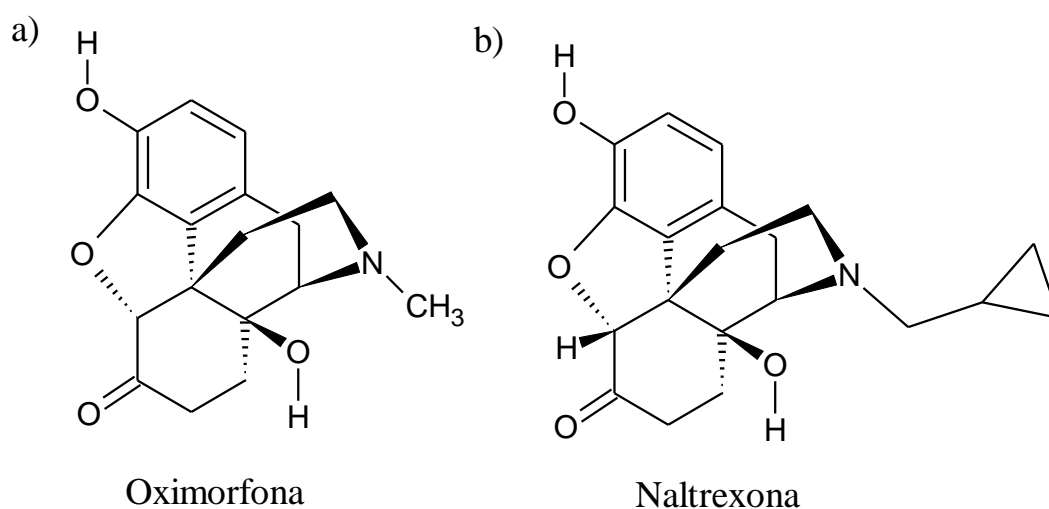


Figura 1 - Estruturas químicas da (a) oximorfona e da (b) naltrexona.

Assim como grande parte dos fármacos encontrados no estado sólido, o insumo farmacêutico ativo (IFA) da NTX começou a ser comercializado na forma de um sal de cloridrato (CNTX), cuja estrutura química é apresentada na figura 2. Esse sal é formado a partir de uma reação ácido - base entre a naltrexona e o ácido clorídrico em solução. A reação ocorre devido a protonação no átomo de nitrogênio terciário, o que propicia a formação deste sal (KUNIHISA SUGIMOTO, ROBERT E. DINNEBIER, 2007).

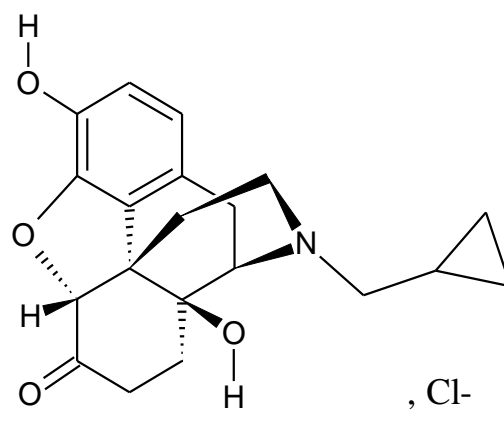


Figura 2 – Estrutura química do sal cloridrato de naltrexona.

O uso dos fármacos na forma de sal tem como objetivo melhorar características tais como, solubilidade, higroscopicidade e taxa de dissolução, entre outras (GLANZNER, 2010). Algumas das características físico-químicas do cloridrato de naltrexona estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1 – Dados complementares do cloridrato de naltrexona (“Naltrexone Hydrochloride”, 2005).

Nome comercial	Cloridrato de Naltrexona
Nome químico (IUPAC)	17-(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one hydrochloride
Massa molar (g/mol)	377,86
Fórmula molecular	C ₂₀ H ₂₄ ClNO ₄
Ponto de fusão (°C)	274 – 276°C
Solubilidade em água	50 mg/mL
Estado Físico	Sólido Branco

Atualmente, a NTX pode ser encontrada comercialmente na forma de comprimidos orais, como CNTX, com os nomes de Trexan[®], Revia[®], Uninaltrex[®], Depade[®] e também como NTX na forma de base livre como suspensão injetável de liberação prolongada, com o nome de Vivitrol[®] (GOONOO et al., 2014). Todas as formulações são usadas para o tratamento abusivo de bebidas alcoólicas.

Estudos mostram que a NTX pode atuar no organismo de maneira competitiva reduzindo a vontade de experimentar os efeitos de uma substância

específica (ARAUJO et al., 2008), porém este mecanismo ainda não está totalmente definido. Sabe-se apenas que a NTX é metabolizada no fígado, produzindo alguns metabólitos como o 6-β-naltrexol (figura 3 b), que atua como antagonista competitivo (GOONOO et al., 2014) com receptores opióides μ (mú), κ (kappa) e δ (delta) para o bloqueio dos mesmos, diminuindo os níveis de dopamina que aumentam a sensação de euforia (CASTRO; BALTIERI, 2004).

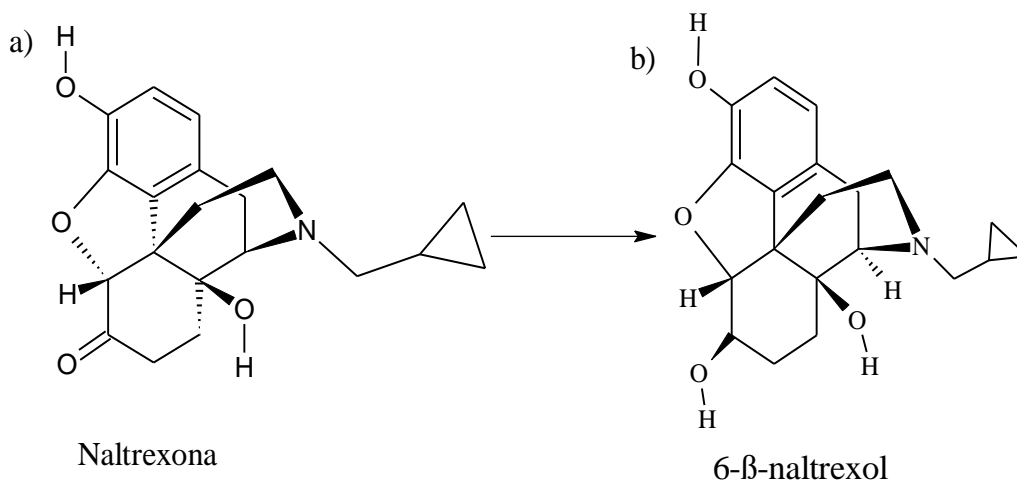


Figura 3 - Estrutura química do metabólito (b) 6-β-naltrexol.

A NTX, assim como muitos fármacos administrados por via oral em formas farmacêuticas sólidas, apresenta – se como um modo de administração eficiente e seguro para disponibilizar o fármaco em seu sítio de absorção. Porém, existe a possibilidade da presença de outras formas biofarmacêuticas que podem comprometer esta absorção (PEZZINI et al., 2007). Um fator importante a ser avaliado e que implica fortemente na absorção do mesmo é a ocorrência de polimorfismo (HALEBLIAN; MCCRONE, 1969). Polimorfismo é a capacidade do sólido de existir em mais de uma forma cristalina, nas quais as moléculas podem encontrar-se em distintos arranjos e conformações no reticulo cristalino. O polimorfismo de uma mesma droga pode apresentar variação nos padrões de solubilidade, estabilidade química e biodisponibilidade no organismo (HALEBLIAN; MCCRONE, 1969).

Estudos anteriores mostram que a NTX e o CNTX apresentam polimorfismo (HALEBLIAN; MCCRONE, 1969) como a maioria dos fármacos no estado sólido. . A NTX na forma neutra cristaliza como um monoidrato e o seu sal cloridrato

cristaliza como hidratos e solvatos. (BRITAIN et al., 2006; MENZE; SINNOTT; NAZARENKO, 2017).

Recentemente, foram obtidas e caracterizadas outras formas solvatadas da NTX e do CNTX. Essas formas polimórficas foram caracterizadas e reportadas na literatura demonstrando a grande capacidade de formação de solvatos da NTX e de seu sal de cloridrato (BRITAIN et al., 2006; (FERNANDEZ-BOLAÑOS GUZMAN et al., 2013). A tabela 2 mostra os diferentes polimorfos de hidratos e solvatos da naltrexona e do seu sal cloridrato.

Tabela 2 - Solvatos e hidratos da naltrexona e do cloridrato de naltrexona encontrados na literatura.

Fármaco	Solvatos
Naltrexona	De álcool benzílico, etanol e água , (BRITAIN et al., 2006).
Cloridrato de naltrexona	De isopropanol, metanol, acetona, n-butanol, clorofórmio, acetato de etila, dimetilsulfoxido e água, (DMSO) (FERNANDEZ-BOLAÑOS GUZMAN et al., 2013).

Os polimorfos do CNTX são obtidos quando o sal é cristalizado a partir de solventes com diferentes polaridades e em condições termodinâmicas distintas. Os polimorfos hidratados do cloridrato são os mais importantes do ponto de vista industrial, uma vez que muitas empresas fabricam a naltrexona na forma de sal de cloridrato hidratado (GUGUTA; ECK; GELDER, 2009; KUNIHISA SUGIMOTO, ROBERT E. DINNEBIER, 2007).

Para a indústria farmacêutica é de suma importância o conhecimento das formas cristalinas dos fármacos, uma vez que a forma mais biodisponível pode não ser a mais estável. Além disso, dependendo da estrutura cristalina produtos secundários podem ser formados durante a formulação ou ingestão do medicamento (PROHENS; PUIGJANER, 2019; THRELFALL, 1995). Assim, o conhecimento das diferentes estruturas cristalinas que o fármaco pode apresentar e a estabilidade das mesmas é essencial para a escolha do polimorfo a ser utilizado no preparo das formulações.

Além da importância dos polimorfos, a estabilidade química de um IFA deve ser considerada. Estudos de estabilidade e de degradação forçada devem ser realizados por um lote do medicamento, tanto do fármaco como o fármaco com os excipientes. Isto é feito colocando-os sob condições pré-estabelecidas de degradação, incluindo controle e variação de umidade, temperatura, iluminação, ambiente oxidativo e hidrolítico, em diferentes valores de pH (ALCANTARA et al., 2013). Na tabela 3 está apresentado um exemplo das condições usadas para o estudo de degradação, conforme estipulado pela ANVISA.

Tabela 3 - Condições usadas para o estudo da degradação forçada de fármacos e medicamentos, de acordo com seu estado físico. Tabela adaptada de (ALCANTARA et al., 2013).

Condição	Exemplo	Fármaco		Medicamento	
		Sólido	Solução / Suspensão	Sólido	Solução / Suspensão
Ácido / Base	0,01 a 0,1 mol. L ⁻¹	-	X	-	X
Oxidação	0,3 % de H ₂ O ₂	-	X	-	X
Fotodegradação	1200 lux / hora	X	X	X	X
Temperatura	10 a 70 °C	X	X	X	X
Temperatura / Umidade	10 a 70 °C 60-90 U.R.	X	-	X	-

Considerando a importância do uso da NTX na forma de cloridrato, neste trabalho realizamos um estudo sobre os polimorfos hidratados e sobre a estabilidade química do CNTX em condições hidrolíticas.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS

O objetivo deste trabalho é o estudo da estabilidade cristalina do CNTX em diferentes condições de umidade e a avaliação da estabilidade química do CNTX em condições hidrolíticas.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar estruturalmente o CNTX (matéria – prima).
- Avaliar a estabilidade estrutural do CNTX tetra hidratado em condições ambientais de alta e baixa umidade.
- Avaliação da estabilidade química do CNTX em condições hidrolíticas.
- Extração da NTX da formulação.
- Avaliação da estabilidade estrutural do CNTX em formulação durante um longo período de armazenamento.

CAPÍTULO 3
MATERIAIS E
MÉTODOS

3.1. MATERIAIS

Para a realização dos experimentos, o IFA (CNTX - Fagron[®]) foi adquirido em farmácia de manipulação e a formulação UNINALTRES[®] (caixa de 30 comprimidos de 50 mg do ativo - União Química) em drogaria.

Os demais reagentes utilizados no decorrer dos experimentos foram ácido fórmico 95 % grau HPLC (Sigma Aldrich), acetonitrila 99,9 % grau HPLC (JT Baker), a água deuterada 99,5 % (Cambridge Laboratories Isotopes), brometo de potássio 99,5 % (Pike Technologies), etanol P.A. 99,5 % (Dinâmica), carbonato de Sódio P.A. 99 % (Synth), sulfato de magnésio P.A. (Cromoline Química Fina), hidróxido de sódio 97 % P.A. (Sigma Aldrich), ácido clorídrico 37 % P.A. (Química Moderna), sulfato de sódio Anidro P.A. (Cromoline Química Fina), acetato de etila 99,5 % grau espectroscópico (Vetec), bicarbonato de sódio P.A. (Cromoline Química Fina), cloreto de sódio P.A. (Cromoline Química Fina) e Fitas de pH (Macherey - Nagel).

3.2. MÉTODOS ANALÍTICOS UTILIZADOS

As medidas de difração de raios X, espectrofotometria no infravermelho, análise térmica, cromatografia líquida de alta resolução acoplada a espectrometria de massas foram realizadas no *Centro Regional para o Desenvolvimento Tecnológico e Inovação – CRTI*. As medidas de ressonância magnética nuclear foram realizadas no *Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – LabRMN* do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, a cromatografia gasosa com detecção de ionização de chama que foi realizada na *Central Analítica do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás*. As medidas de difração de raios X de monocristal foram realizadas no *laboratório de cristalografia da Universidade Federal de Goiás* pelo professor Dr. Felipe Terra Martins.

3.2.1. DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)

A técnica de difração de raios X foi usada para caracterizar os sólidos estudados. As medidas de DRX obtidas através do método do pó, do medicamento (UNINALTRES[®]) foram realizadas em um difratômetro Bruker D8 Discover,

utilizou-se a radiação monocromática de um tubo com anodo de cobre acoplado a um monocromador *Johansson* para $K\alpha_1$ operando em 40 kV e 40 mA. A medida foi efetuada na configuração Bragg - Brentano, θ - 2θ , detector unidimensional Lynxeye®, intervalo 2θ de 5 ° a 50 °, com passo 0,01 °. A amostra foi preparada em um porta amostras do tipo *backload* e mantida em rotação de 15 rpm durante a medida.

As medidas de DRX obtidas pelo método do pó do CNTX foram realizadas em um difratômetro Bruker D8 Discover. Utilizou-se a radiação $K\alpha$ de um tubo com anodo de cobre operando em 40 kV e 40 mA. A medida foi efetuada na configuração Bragg-Brentano, θ - θ , detector pontual de cintilação. A amostra foi montada em substrato de silício *zero background*. A medida foi adquirida no intervalo em 2θ de 5 ° a 50 °, passo de 0,01 ° com tempo de 5 segundos.

3.2.2. ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (DTA-TG)

As medidas de termogravimetria diferencial foram obtidas com um analisador termogravimétrico Shimadzu DTG-60H, com um intervalo de 25 °C a 350 °C, taxa de aquecimento de 5 °C/min, com os gases de purga (argônio 5.0) e de reação (ar sintético 5.0) a um fluxo de 100 mL/min cada. A massa média de amostra usada foi de 4 mg em um cadinho de alumínio aberto.

3.2.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear unidimensionais foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance III-500 (500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C), onde a amostra foi solubilizada em água deuterada - D_2O (*Cambridge Laboratories Isotopes*), tendo como padrão de referência interna o próprio solvente deuterado.

3.2.4. ESPECTROFOTOMETRIA NO INFRAVERMELHO (FTIR)

A análise espectrofotometria de infravermelho (FTIR) foi realizada por um equipamento Bruker Vertex 70, com amostra preparada em pastilha de KBr com

concentração aproximada de 0,5 %. O espectro foi adquirido no intervalo espectral de 400 – 4000 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} , sendo cada espectro o resultado da média de 64 medidas.

3.2.5. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE) ACOPLADO COM ESPECTROMETRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (MS)

Os cromatogramas e os espectros de massas de alta resolução foram adquiridos em um Cromatógrafo Líquido Ultimate 3000, Thermo Scientific, com coluna Luna Phenomenex - C18 (4,6 x 100 mm; 5 μm), acoplado ao espectrômetro de Massas de Alta Resolução Q-Exactive, Thermo Scientific, com fonte H-ESI, operando em modo positivo, utilizando voltagem do spray 4 kV, gás de bainha 20, gás auxiliar 10, temperatura do capilar 350 °C, temperatura de gás auxiliar 300 °C, tube lens 50 e faixa de massas m/z 150 - 700.

A análise por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foi realizada com solução aquosa de ácido fórmico 0,1 % (Fase móvel A) e acetonitrila/ácido fórmico 0,1 % (Fase móvel B) e fluxo de 0,5 mL/min, volume injeção 10 μL e temperatura da coluna de 25 °C. A eluição foi realizada utilizando-se o seguinte gradiente: 0 minutos 10 % de B; 20 minutos 100 % B. O tempo de corrida foi 20 minutos com fluxo de 0,5 mL/min, volume injeção 10 μL e temperatura da coluna 25 °C. Para o estudo de fragmentação foi utilizado o experimento PRM (Parallel Reaction Monitoring – Monitoramento de Reações Paralelas) com energias de colisão (NCE) igual a 30 eV.

3.2.6. CROMATOGRAFIA GASOSA (GC) COM DETECTOR DE IONIZAÇÃO DE CHAMAS (FID)

Os cromatogramas foram adquiridos em um cromatógrafo gasoso com detector de ionização de chama (CG-DIC), *Shimadzu 2010*, equipado com uma coluna de dimetilpolisiloxano, DB-1. As condições analíticas foram taxa de aquecimento de 25 °C/min, temperatura do forno de 50 °C a 280 °C somando-se um total de 4 minutos. Com o injetor e detector operando nas temperaturas de 150 e

280 °C, respectivamente. O fluxo de gás portador (hidrogênio) e do gás auxiliar (hélio) usado é de 40 mL/min.

3.3. MÉTODOS EXPERIMENTAIS UTILIZADOS

3.3.1. RECRISTALIZAÇÃO DO CLORIDRATO DE NALTREXONA

Para a recristalização do CNTX, foram pesadas 100 mg do CNTX Fagron® e, em seguida, esse foi dissolvido em 5 mL de água deionizada. A solução supersaturada foi aquecida a 40 °C por 10 minutos (pH 5), e então colocada para evaporar dentro de uma capela de exaustão ligada em temperatura ambiente durante três dias.

3.3.2. EXPERIMENTO DE DESIDRATAÇÃO DO CLORIDRATO DE NALTREXONA TETRAHIDRATADO

O experimento foi realizado colocando – se o CNTX tetraidratado, em uma câmara com temperatura e umidade controladas, *Materials Research Instrument - MRI*, no qual a deposição da amostra para análise foi realizada em um substrato de platina – ródio (PtRh), que permite a aquisição de dados com a variação de parâmetros como temperatura e umidade.

Inicialmente os dados da difração de raios X do CNTX tetraidratado foram adquiridos em condições ambientais, após começou a inserção de nitrogênio gasoso secando o ambiente dentro do estágio controlado, continuando a realizar sucessivas medidas de difração de raios X, com intervalos de 15 minutos entre cada medida, observando o comportamento da amostra. Sendo que, o tempo usado para cada aquisição entre as medidas de DRX foi de oito horas.

3.3.3. DEGRADAÇÃO EM MEIOS ÁCIDO E BÁSICO

Para a degradação em meio ácido 100 mg do CNTX Fagron® foi dissolvido em 4 mL de uma solução de ácido clorídrico 1 mol.L⁻¹. A mistura reacional (pH 1)

foi agitada com barra magnética por 50 horas. Para neutralizar a solução, 400 mg de bicarbonato de sódio foi adicionado a solução e, posteriormente, a mistura (pH 7) foi lavada três vezes com 15 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas (pH 5) e secas com sulfato de sódio anidro e, em seguida, filtrada e evaporada lentamente a temperatura ambiente por 4 dias.

Para a degradação em meio básico 100 mg do CNTX Fagron® foi dissolvido em 4 mL da solução de hidróxido de sódio a 1 mol.L^{-1} . A mistura reacional (pH 12) foi agitada com barra magnética por 50 horas. Em seguida para neutralizar a solução, 35 gotas de uma solução de ácido clorídrico a 1 mol.L^{-1} foi adicionado a solução e, posteriormente, a mistura (pH 7) foi lavada três vezes com 15 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas (pH 5) e secas com sulfato de sódio anidro e, em seguida, filtrada e lentamente evaporada a temperatura ambiente por 4 dias.

3.3.4. EXTRAÇÃO DO CLORIDRATO DE NALTREXONA DA FORMULAÇÃO

Três comprimidos de UNINALTREX, 150 mg (CNTX) foram macerados e suspensos em 50 mL de água deionizada e, posteriormente, adicionou-se a essa suspensão 500 mg de carbonato de sódio (Na_2CO_3) e 100 mg de cloreto de sódio (NaCl), nesta ordem, para neutralizar o meio e evitar a formação de uma emulsão na próxima etapa. A mistura foi lavada três vezes com 30 mL de acetato de etila e a fase orgânica (pH 6) extraída foi seca com sulfato de magnésio (MgSO_4) em seguida, a mistura foi filtrada, e a fase orgânica foi evaporando lentamente temperatura ambiente por 10 (dez) dias.

CAPÍTULO 4
RESULTADOS E
DISCUSSÃO

Os resultados e discussão estão organizados em duas partes; a primeira refere-se ao estudo da sua estabilidade cristalina e da degradação química em condições hidrolíticas do CNTX isolado. Na segunda parte são mostrados os estudos realizados da estabilidade cristalina e extração do CNTX na formulação farmacêutica.

4.1. RESULTADOS E DISCUSSÕES - PARTE I

4.1.1. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO FAGRON

O cloridrato de naltrexona (CNTX) da marca Fagron[®] foi caracterizado estruturalmente na primeira etapa do trabalho. O difratograma obtido do CNTX - Fagron[®] (figura 4) foi comparado com os dados disponíveis na literatura, sendo verificado que o mesmo não corresponde a nenhuma das estruturas caracterizadas e reportadas da literatura.

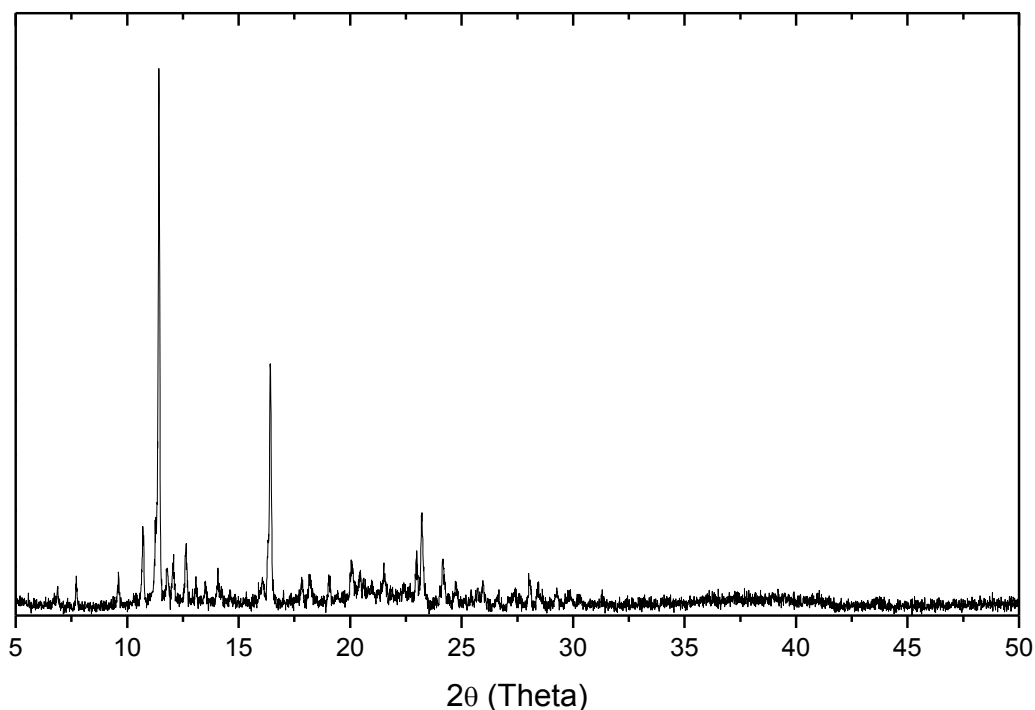


Figura 4 - Difratograma de raios X do CNTX - Fagron[®], adquirido em farmácia de manipulação, com a medida realizada no intervalo de 2θ de 5 ° a 50 °, com passo de 0,01 graus, utilizando um porta-amostras de silício zero background.

Visando-se a caracterização do sólido comercial, a amostra foi submetida a análise térmica (DTA-TG), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), espectrofotometria na região do infravermelho (FTIR) e cromatografia de alta resolução acoplada com espectrometria de massas de alta resolução (CLAE - MS).

O termograma do CNTX - Fagron[®] (figura 5) mostra que entre 25 - 100 °C ocorrem dois eventos endotérmicos correspondendo a uma perda de massa de 4,2 %. Essa perda pode estar associada a perda de água, podendo ou não ser água de cristalização, o que equivale a uma molécula de água por molécula de CNTX. Em seguida, observa-se uma reação endotérmica iniciando em 185,1 °C, provavelmente relacionada a uma transição de fase estrutural, não se podendo afirmar que tal transição é a fusão do CNTX - Fagron[®] uma vez que, na literatura é reportado que o CNTX possui a temperatura de fusão entre 274 e 276 °C. Posteriormente em 243,1 °C ocorre um evento exotérmico com perda de massa característico da queima do CNTX - Fagron[®].

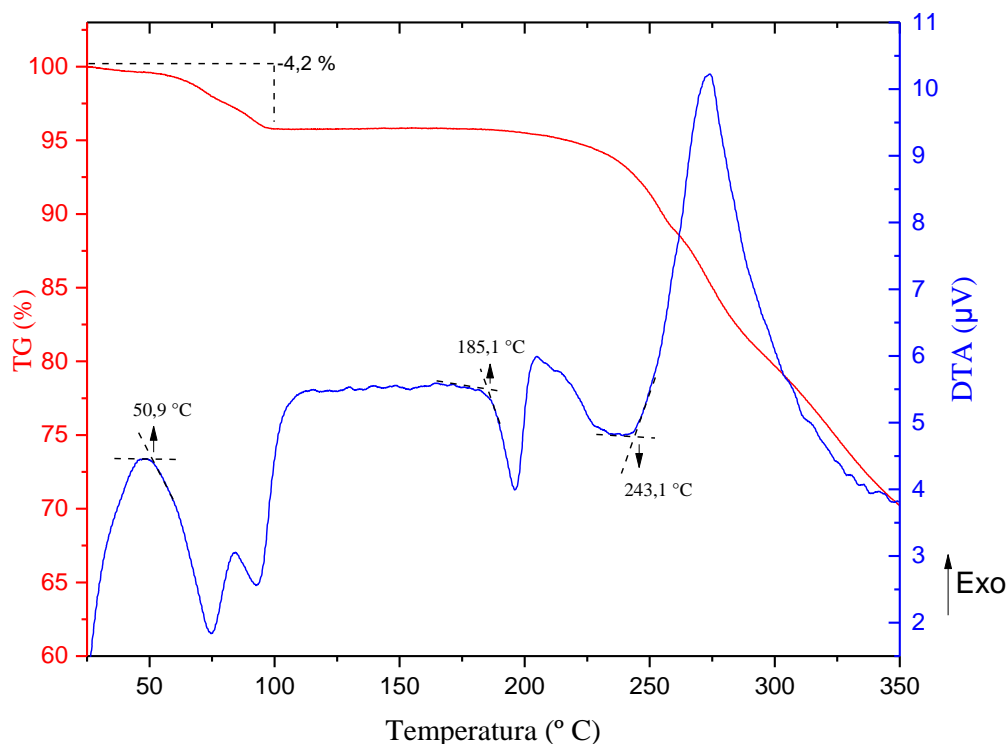


Figura 5 – Termograma obtido da análise termogravimétrica e diferencial da amostra CNTX - Fagron[®], com gás de purga (argônio) e gás de reação (ar sintético) a 100 mL/min cada, taxa de aquecimento de 5 °C/min em cadinho de platina com cerca de 4 mg de amostra

Os dados da análise de RMN de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C) do composto solubilizado em água deuterada (D_2O) são apresentados nas figuras 7 e 8 (os espectros de RMN estão ampliados nos anexo). A ilustração da estrutura numerada do CNTX (figura 6) está apresentado a seguir.

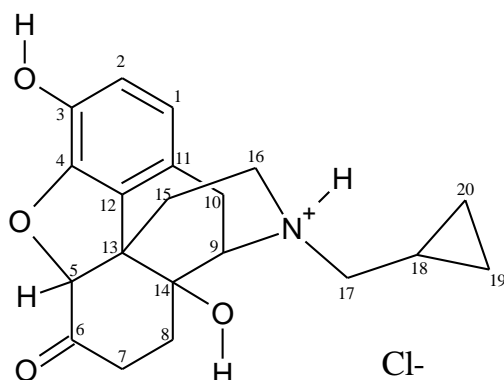


Figura 6 - estrutura química numerada do cloridrato de naltrexona.

No espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, D_2O , figura 8) foram identificados vinte carbonos, sendo que os sinais referentes aos carbono terciários alifáticos aparecem entre δ 49,3 e δ 70,7 ppm; os sinais dos carbonos do anel ciclopropano na região de δ 2,4 até δ 5,4 ppm; o carbono α ao grupo da carbonila em δ 89,3 ppm; o carbono do grupo carbonila em δ 211,9 ppm; e os sinais dos carbonos do anel benzênico entre δ 118,8 e δ 143,2 ppm.

No espectro RMN ^1H (500 MHz, D_2O , figura 7) foi possível identificar os sinais de vinte e três hidrogênios, sendo que os sinais dos hidrogênios característicos do anel benzênico aparecem como dupletos sobrepostos em δ 6,86 ppm (dd, $J= 8,1$ Hz); o hidrogênio adjacente ao grupo carbonila em δ 5,08 ppm (s) e os sinais dos hidrogênios do anel ciclopropano entre δ 0,5-1,16 ppm.

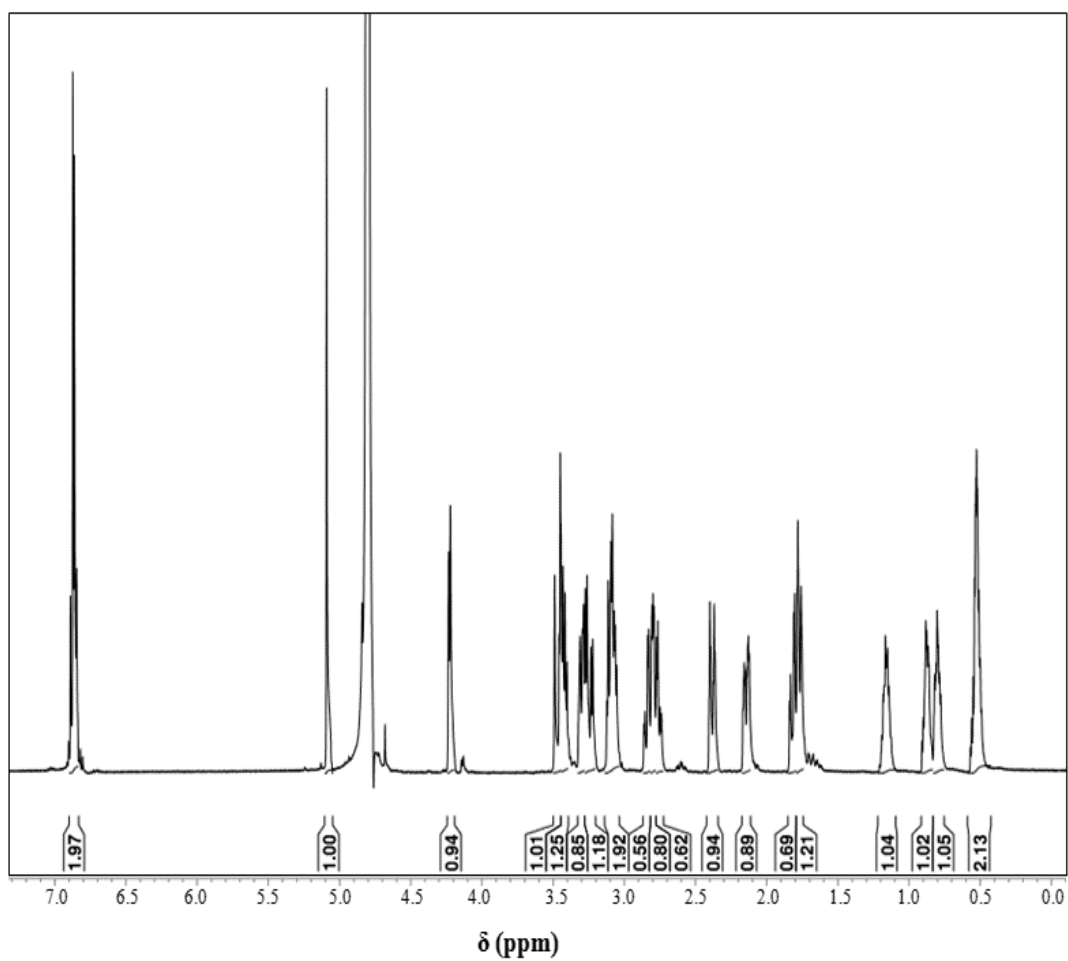


Figura 7 - Espectro de RMN ¹H (500 MHz, D₂O) do CNTX - Fagron[®] solubilizado.

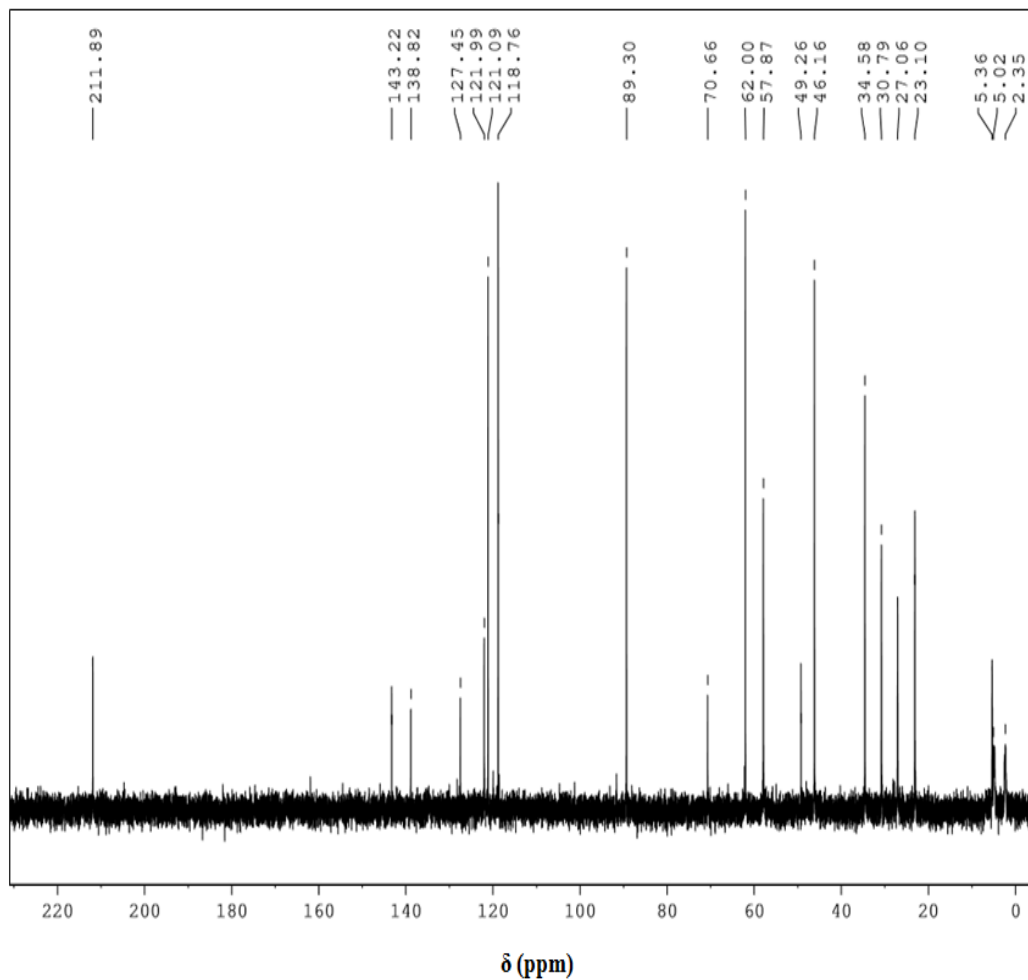


Figura 8 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, D_2O) do CNTX - Fagron[®], solubilizado.

Os dados de análise dos espectros de RMN da amostra foram comparados com os dados para a NTX adquiridos em CD_3OD , reportados na literatura, conforme mostrado na tabela 4. Pequenas variações nos deslocamentos são observadas entre o sal cloridrato e a base livre.

Tabela 4 - Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C do CNTX - Fagron[®] comparados com dados obtidos na literatura de RMN ^1H e ^{13}C de naltrexona

CNTX (D ₂ O, 500 MHz, ^1H e 125 MHz, ^{13}C)			Naltrexona (TAVAKOL et al., 2011) (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm)	
H/C	δ_{H} (ppm)	H/C	δ_{H} (ppm)	H/C
1	6,9 (d, 8,1Hz)	1	6,9 (d, 8,1Hz)	1
2	7,0 (d, 8,1Hz)	2	7,0 (d, 8,1Hz)	2
3	-	3	-	3
4	-	4	-	4
5	5,1 (s)	5	5,1 (s)	5
6	-	6	-	6
7	2,4 (dt, 2,9 Hz); 3,1 (td, 5,0 HZ)	7	2,4 (dt, 2,9 Hz); 3,1 (td, 5,0 HZ)	7
8	1,8 (dd, 3,5 Hz); 2,1 (ddd, 2,9 Hz)	8	1,8 (dd, 3,5 Hz); 2,1 (ddd, 2,9 Hz)	8
9	4,2 (d, 6,13 Hz)	9	4,2 (d, 6,13 Hz)	9
10	3,4 (dd, 7,0Hz); 3,2 (dd, 6,4 Hz)	10	3,4 (dd, 7,0Hz); 3,2 (dd, 6,4 Hz)	10
11	-	11	-	11
12	-	12	-	12
13	-	13	-	13
14	-	14	-	14
15	2,9 (dd, 3,6 Hz)	15	2,9 (dd, 3,6 Hz)	15
16	2,7 (dd, 4,4 Hz), 2,8 (dt 6,3 Hz)	16	2,7 (dd, 4,4 Hz), 2,8 (dt 6,3 Hz)	16
17	1,8 (dt, 2,1 Hz) (2H);	17	1,8 (dt, 2,1 Hz) (2H);	17
18	1,2 (m)	18	1,2 (m)	18
19	0,5 (dd, 5,0 Hz) 0,6 (dd, 4,8 Hz)	19	0,5 (dd, 5,0 Hz) 0,6 (dd, 4,8 Hz)	19
20	0,5 (dd, 5,0 Hz) 0,6 (dd, 4,8 Hz)	20	0,5 (dd, 5,0 Hz) 0,6 (dd, 4,8 Hz)	20

No espectro de absorção no infravermelho do composto da *CNTX - Fagron*[®], figura 9, foram identificadas as bandas correspondentes aos grupos funcionais existentes no cloridrato de naltrexona, em boa concordância com os dados relatados na literatura (KHANMOHAMMADI et al., 2009).

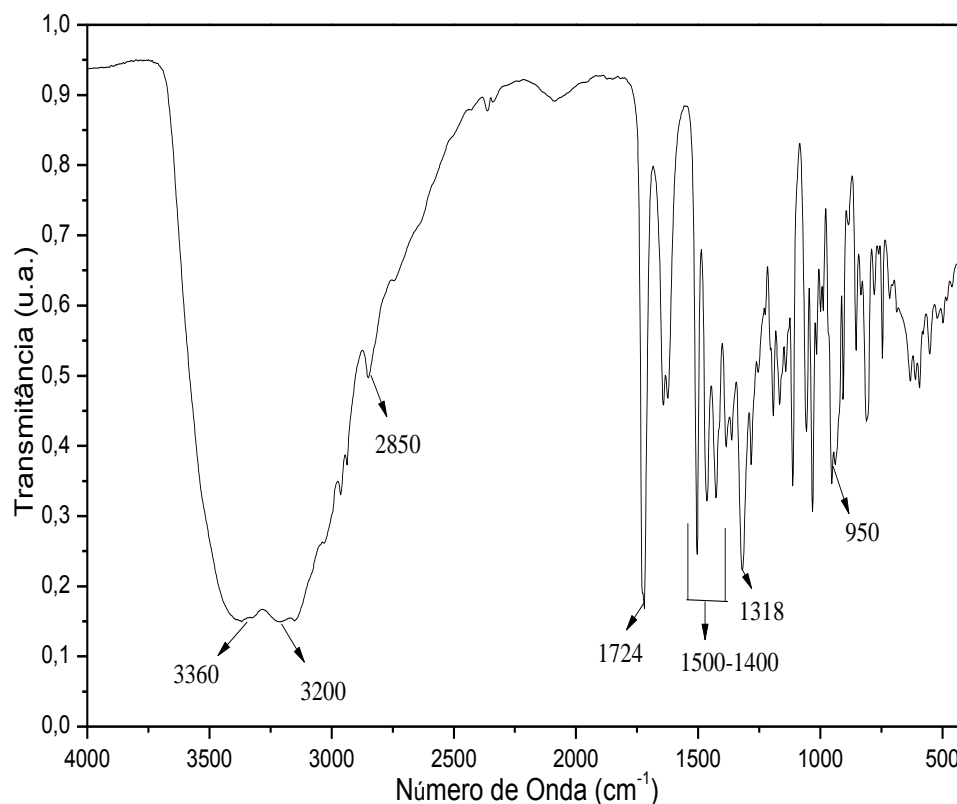


Figura 9 - Espectro de infravermelho da amostra CNTX.

Em $3500 - 2500 \text{ cm}^{-1}$ observa-se uma banda larga do estiramento O-H sobreposto com o estiramento N-H do sal de amônio terciário. As atribuições das outras bandas do espectro de IV são mostradas na tabela 5.

Tabela 5 - Dados das principais bandas de absorção obtidos a partir do espectro de infravermelho da amostra CNTX - Fagron[®].

Faixas de absorção (cm⁻¹) observadas	Atribuição da banda
950	Estiramento C=C de anel aromático substituído.
1117	Vibração do estiramento C-O de éter dialquílico.
1318	Estiramento C-N de amina.
1600-1400	Estiramento C=C de aromático
1724	Estiramento C=O do grupo funcional carbonila
3500 - 2500	Banda do estiramento O-H e estiramento N-H do sal de amônio terciário.

A partir dos resultados obtidos com as técnicas de caracterização de RMN e FTIR utilizadas, foi possível identificar a amostra CNTX - Fagron[®] como sendo cloridrato de naltrexona, com uma fase cristalina ainda não identificada para esse fármaco.

A análise por CLAE - MS foi realizada para avaliação da pureza do insumo farmacêutico ativo adquirido. A amostra foi solubilizada em água e as condições de análise são apresentados no item.3.2.5. O cromatograma apresentado na figura 10a mostra um pico com tempo de retenção em 6,28 minutos (figura 11) correspondendo no espectro de massas a dois íons com m/z 342,17034 e m/z 364,15226 atribuídos a naltrexona protonada (C₂₀H₂₄NO₄) e ao seu aduto de sódio [M+Na]⁺. Na figura 10b é apresentado o cromatograma do diluente.

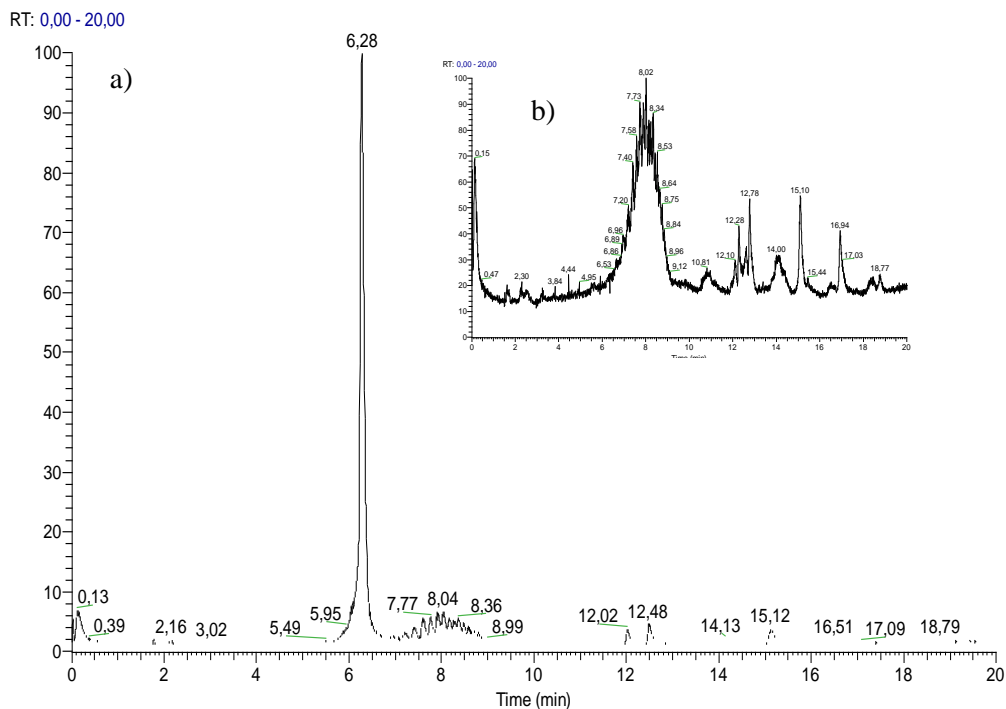


Figura 10 – Cromatogramas obtidos da análise a) do CNTX - Fagron[®] em solução e b) da solução do branco utilizado na análise.

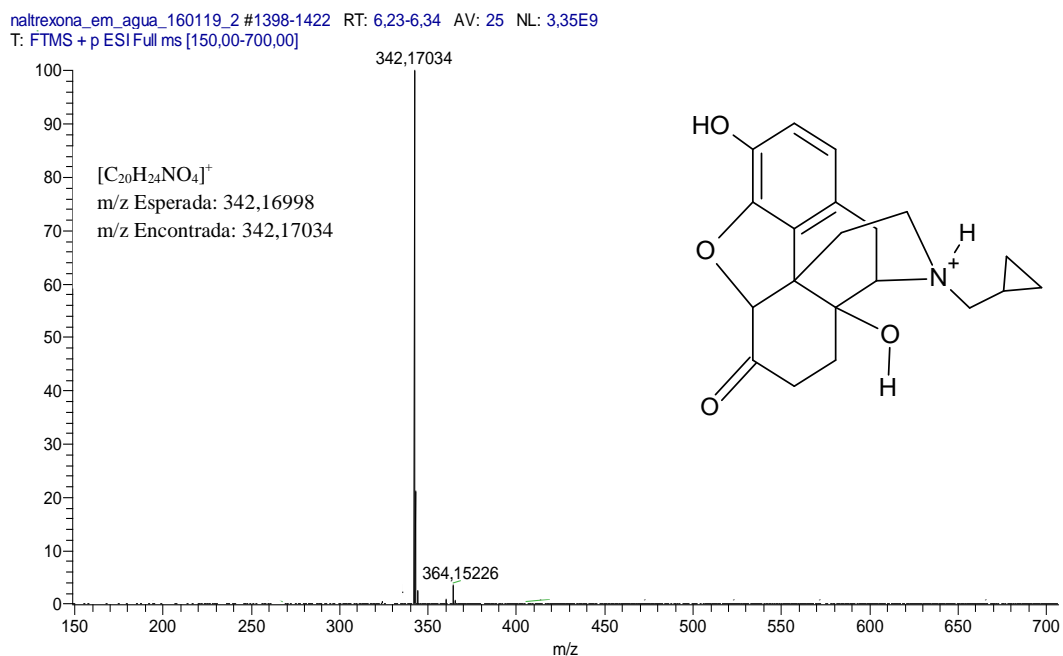


Figura 11 - Espectros de massas do CNTX - Fagron[®] em solução aquosa para o pico em 6,23 - 6,34 minutos fullscan de m/z 150 - 700 onde é observado um íon de razão m/z 342,17034 correspondente a naltrexona (C₂₀H₂₄NO₄).

Na figura 12, é apresentado o espectro de massas da fragmentação do íon m/z 342,17034, adquirido com uma energia de colisão de 30 eV. É possível observar a dois fragmentos, com m/z 324,15345 e o m/z 270,11252, cuja proposta de fragmentação encontra-se na figura 13 e está de acordo com a dados reportados na literatura (JOLY et al., 2005).

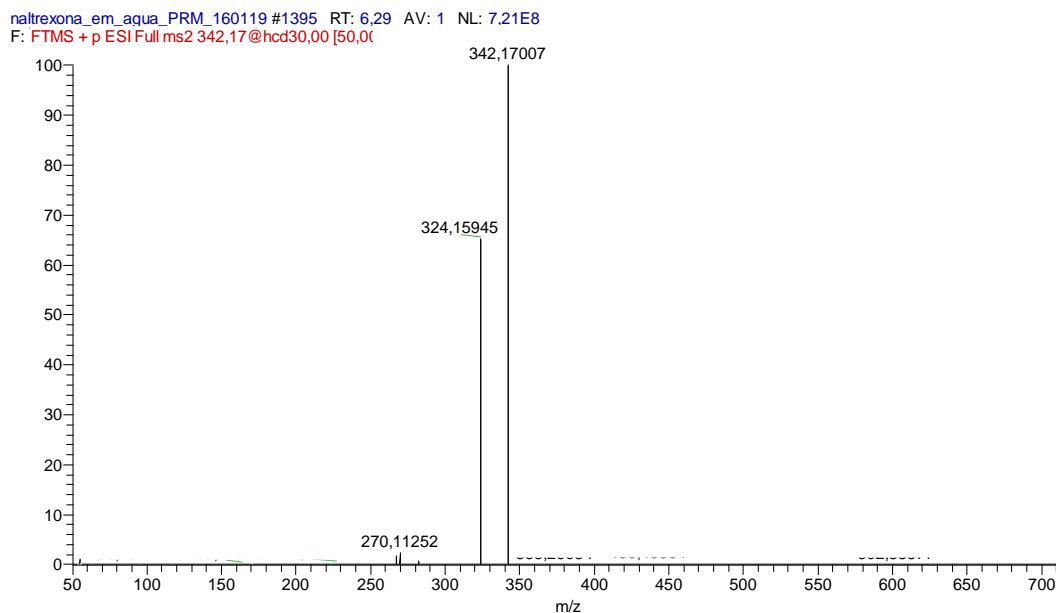


Figura 12 – Espectro de massas do experimento de fragmentação CNTX - Fagron[®] protonada m/z 342,17034, com energia de colisão de 30 eV .

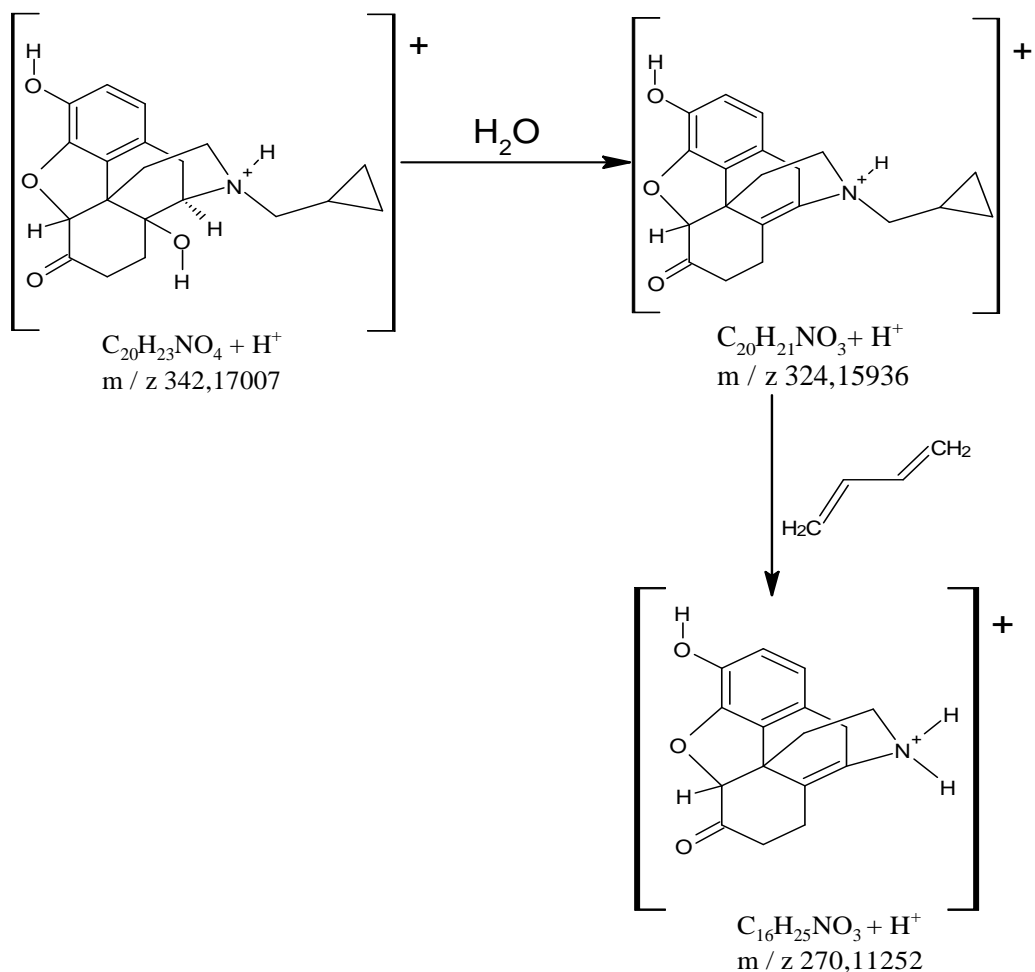


Figura 13 - Proposta de fragmentação para o íon m/z 342,17034, obtido na análise do CNTX - Fagron[®] em solução aquosa (JOLY et al., 2005).

4.2. RECRISTALIZAÇÃO DO CLORIDRATO DE NALTREXONA

O cloridrato de CNTX - Fagron[®], cuja estrutura cristalina não foi identificada, foi solubilizado em água e recristalizado. A estrutura cristalina do cristal assim obtido foi identificada por difração de raios X como sendo aquela do cloridrato de naltrexona tetrahidratado. O resultado do experimento e do refinamento estrutural pelo método de Rietveld são mostrados figura 14. A estrutura reportada por SKELTON and WHITE (1992) foi utilizada como modelo de partida para o refinamento.

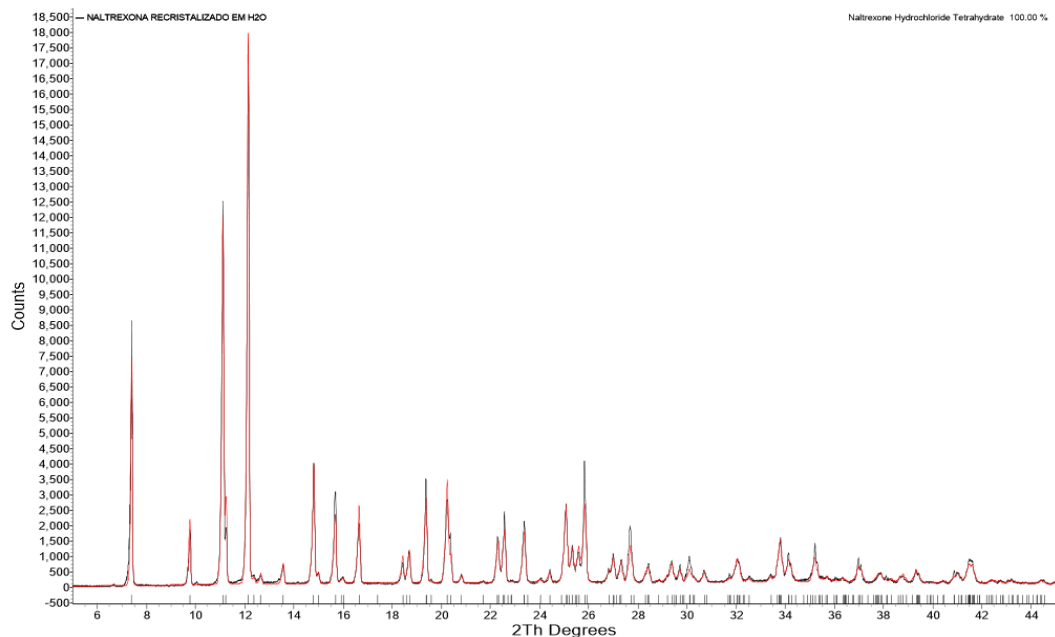


Figura 14 – Difratoograma de raios X obtido da amostra do CNTX - Fagron[®] recristalizado em água, com a medida realizada em intervalo 2 theta de 5 ° a 50 °, com passo de 0,01 graus, em um porta – amostras de substrato de silício zero background refinado pelo método de Rietveld com os dados do cloridrato de naltrexona tetraidratado já dispostos na literatura (SKELTON; WHITE, 1992).

O termograma da amostra do CNTX - Fagron[®] tetraidratado (figura 15) mostra que ocorreu uma perda de massa de 15,7 % entre 25 - 100 °C, correspondendo a perda de água de cristalização. À temperatura de 165,9 °C inicia-se um evento exotérmico, sem perda de massas, correspondendo a uma transição de fase estrutural, não se podendo afirmar tal transição é aquela que corresponde fusão do CNTX - Fagron[®] tetraidratado, uma vez que, na literatura é reportado que o CNTX tetraidratado possui a temperatura de fusão entre 274 e 276 °C (“Naltrexone Hydrochloride”, 2005). O evento endotérmico em 217,3 °C, acompanhado de perda contínua de massas, sugere tratar-se da degradação da amostra CNTX - Fagron[®] tetraidratado.

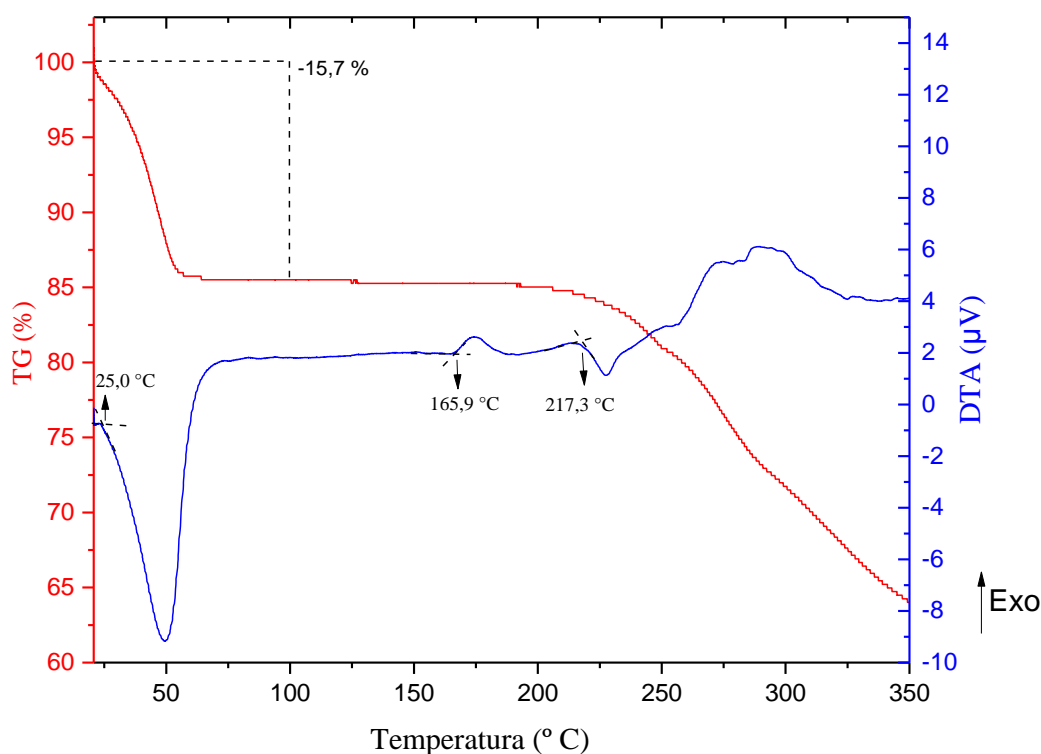


Figura 15 - Termograma obtido da análise termogravimétrica e diferencial da amostra CNTX - Fagron® tetraidratado, usando argônio como gás de purga e ar sintético como gás de reação, com fluxo de 100 mL/min para ambos, taxa de aquecimento de 5 °C/min, utilizando cadinho de platina e aproximadamente 4 mg de amostra.

Com os resultados de DRX e DTA-TG da amostra CNTX - Fagron® recristalizado tem-se que esta recristalizou como o cloridrato de naltrexona tetraidratado.

4.3. ESTUDO DA ESTABILIDADE DO CLORIDRATO DE NALTREXONA TETRAHIDRATADO

Com a finalidade de estudar a estabilidade da hidratação do cloridrato de naltrexona tetraidratado, difratogramas de raios X foram adquiridos consecutivamente em ambiente gradativamente seco com nitrogênio, conforme detalhadamente descrito na seção 3.3.2. Os dados coletados neste experimento são apresentados na figura 16, onde os difratogramas adquiridos em diferentes intervalos de tempo, antes e após o início da inserção do nitrogênio, são identificados de I a V.

O difratograma I apresentado na figura 16 foi obtido antes da inserção do nitrogênio e seu refinamento pelo método de Rietveld (Anexo A) confirma a estrutura do cloridrato de naltrexona tetrahidratado (SKELTON; WHITE, 1992). A partir da inserção do nitrogênio obtém-se os difratogramas de II ao V, com intervalos de 15 minutos entre as aquisições. No difratograma II é possível observar uma mudança estrutural em relação ao difratograma I. O refinamento pelo método de Rietveld mostra que a estrutura do difratograma II é a do cloridrato de naltrexona anidro (KUNIHISA SUGIMOTO, ROBERT E. DINNEBIER, 2007) (ANEXO B). O mesmo é verificado para os demais difratogramas, demonstrando que em condições de atmosfera seca a estrutura perde as moléculas de água de cristalização.

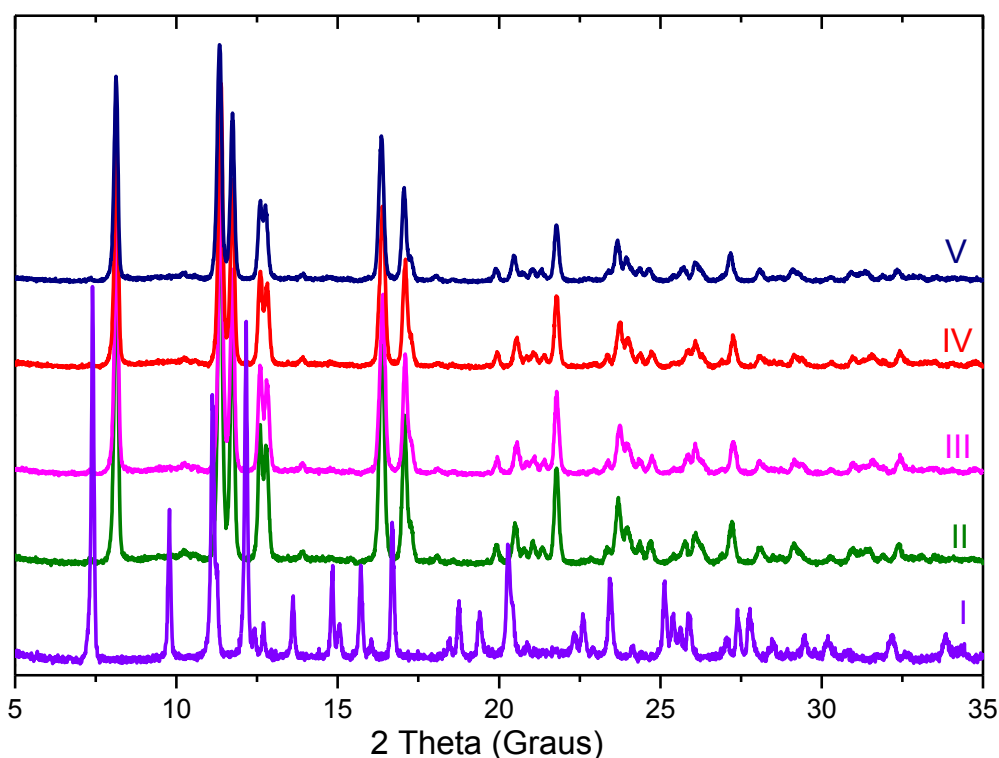


Figura 16 - Difratogramas de raios X obtidos da amostra do CNTX tetrahidratado, com a medida realizada em intervalo 2 theta de 5 ° a 35 °, com passo de 0,01 graus, em um substrato de PtRh, com a inserção de nitrogênio gasoso a partir da obtenção da primeira medida (I).

4.4. DEGRADAÇÃO EM MEIOS ÁCIDO E BÁSICO DO CLORIDRATO DE NALTREXONA

A degradação em meio ácido e básico foi realizada conforme apresentado no item 3.3.3. A solução contendo os produtos da degradação em meio ácido e básico foi extraída com acetato de etila e analisadas por CLAE - EMAR.

O cromatograma da análise do meio reacional referente a degradação ácida mostrou somente o pico atribuído a NTX (figuras 17 e 18). Na figura 18 podem ser observados dois íons, um de m/z 342,17009 correspondente a naltrexona protonada ($C_{20}H_{24}NO_4$) e o outro íon é de razão m/z 364,15199 que corresponde a um aduto da naltrexona protonada com o sódio $[M^+ + Na]^+$.

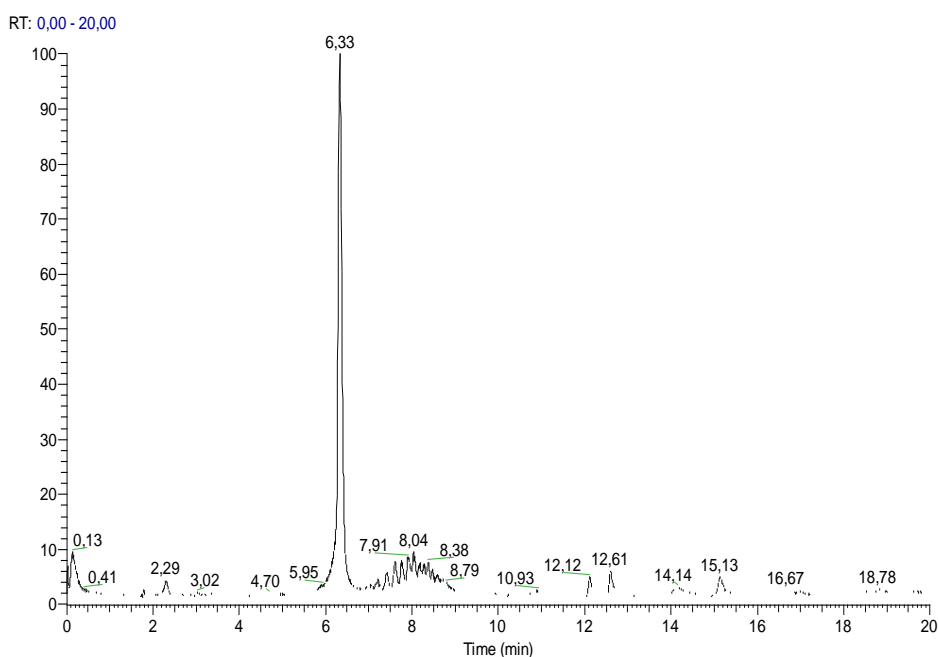


Figura 17 - Cromatograma do produto da degradação ácida na fase orgânica solubilizado em água, com um tempo de retenção do cloridrato de naltrexona de 6,33 minutos.

naltrexona_DGR_acid_org_em_agua_160119 #1407-1438 RT: 6,27-6,41 AV: 32 NL: 2,03E9
T: FTMS + p ESI Full ms [150,00-700,00]

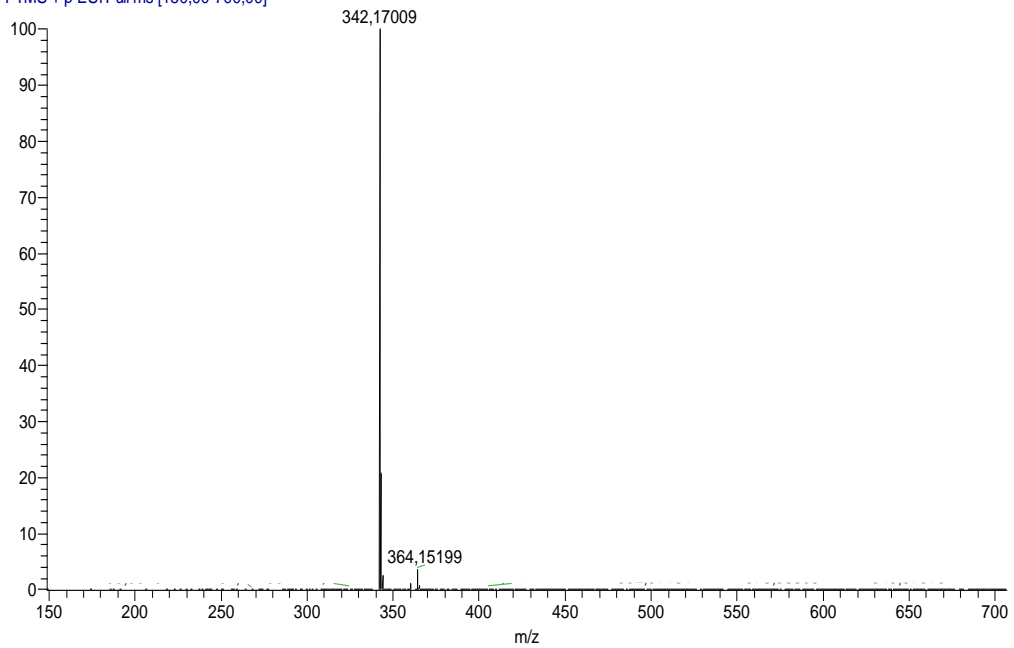


Figura 18 - Espectro de massas fullscan de m/z 150 – 700 Dalton do produto da fase orgânica da degradação ácida, solubilizado em água.

O cromatograma do meio reacional referente a degradação ao meio básico mostrou dois picos, sendo que um foi atribuído a NTX com tempo de retenção de 6,34 minutos e um outro com tempo de retenção de 7,04 minutos que foi atribuído a um produto secundário formado no decorrer da degradação em meio básico (figuras 19 e 20) com m/z 358,16510 que corresponde a estrutura $C_{20}H_{24}NO_5$.

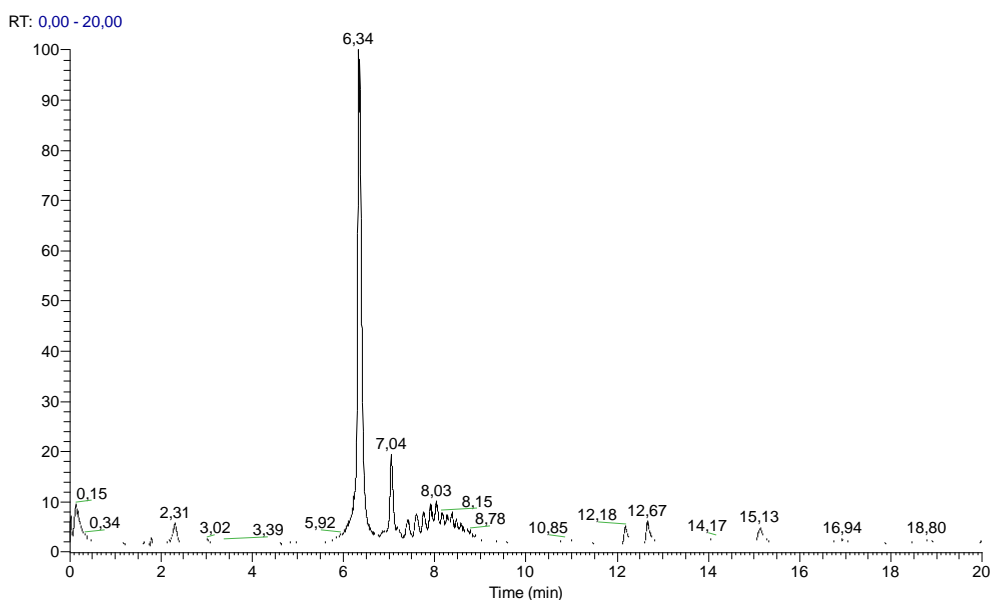


Figura 19 - Cromatograma do produto da degradação básica na fase orgânica solubilizado em água, com um tempo de retenção 6,34 minutos para a naltrexona protonada e outra estrutura em 7,04 minutos.

naltrexona_DGR_basic_org_em_agua_160119 #1575-1590 RT: 7,02-7,09 AV: 16 NL: 4,40E8
T: FTMS + p.ESI Full ms [150,00-700,00]

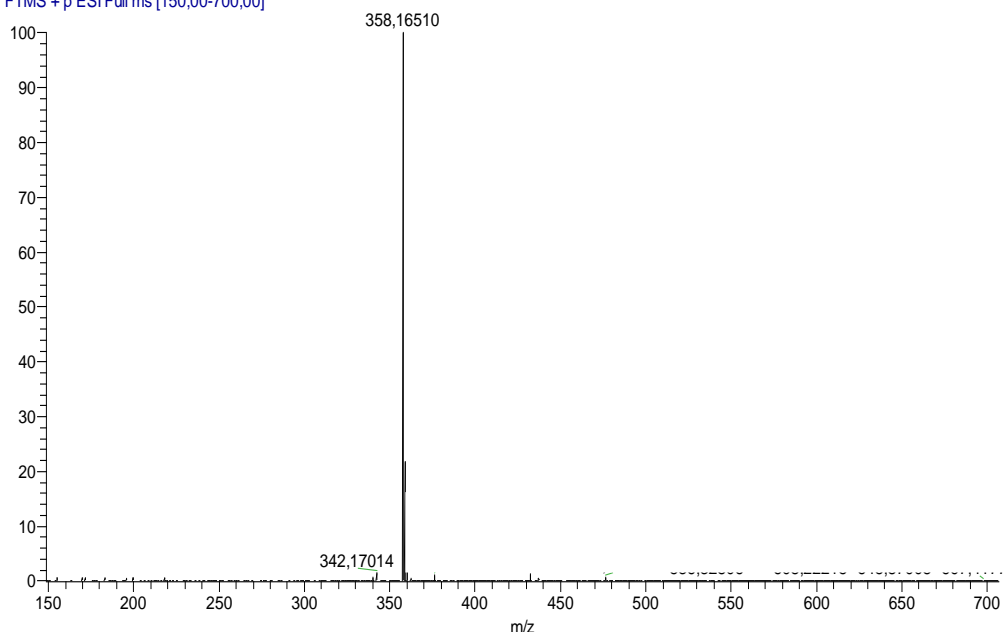


Figura 20 - Espectro de massas fullscan de m/z 150 – 700 do produto da fase orgânica da degradação básica, solubilizado em água, no tempo de retenção de 7,04 minutos.

Esta estrutura de massa carga protonada de m/z 358,16510, provavelmente corresponde a oxidação da NTX. Na figura 21 estão apresentadas duas propostas de estruturas a partir da naltrexona onde 21a é o N-óxido e a outra é uma 21b é a estrutura da impureza F ou G, do CNTX conhecida na farmacopeia europeia.

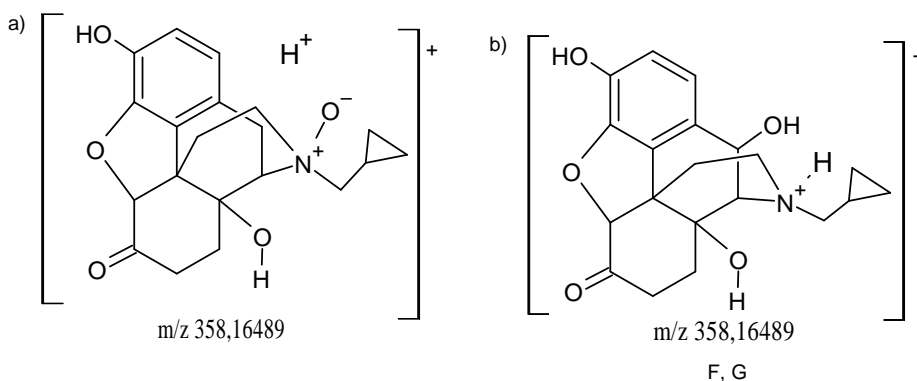


Figura 21 – Ilustração das estruturas químicas possíveis propostas para o produto formado de razão m/z 358,16510 com uma estrutura a) n-óxido da naltrexona e com as b) impurezas F ou G descritas na farmacopéia europeia.

O experimento A figura 22 mostra o espectro de massas do experimento de fragmentação do produto de degradação em meio básico com tempo de retenção 7,04

minutos e íon m/z 358,16510 que apresentou os íons de fragmentação m/z 304,11774 e 286,10748.

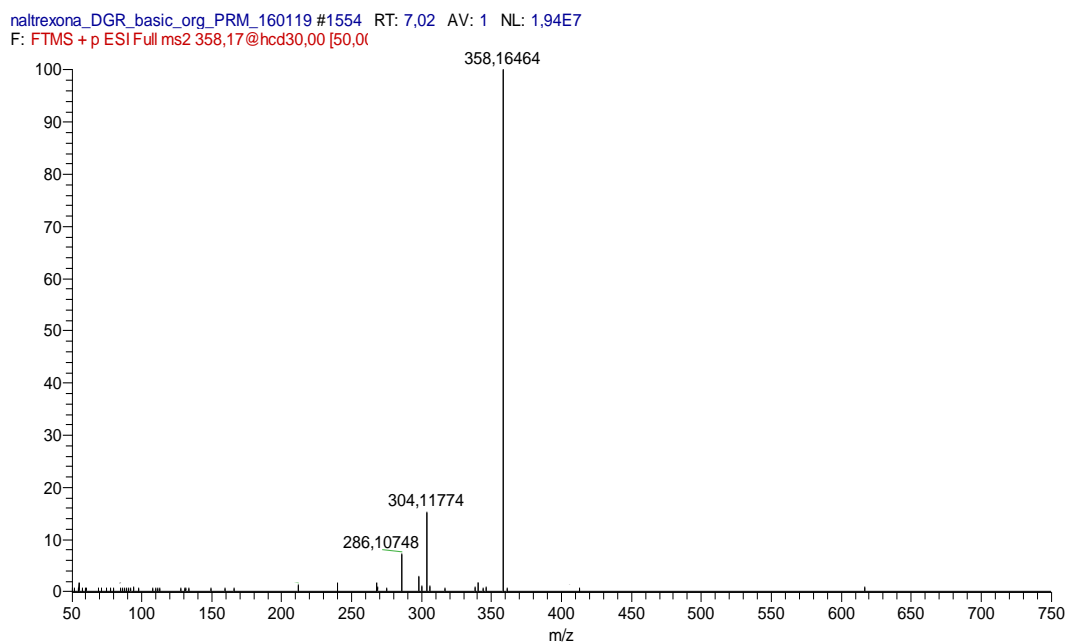


Figura 22 - Espectro de massas do experimento PRM da fase orgânica do produto de degradação ácida solubilizado em água do íon m/z 358,16510.

A proposta de fragmentação do íon m/z 358,16510 é apresentada na figura 23 é a referente a impureza F ou G. A estrutura refere-se ao N-óxido, ocorrendo inicialmente a perda do anel de três membros e em seguida a perda de água.

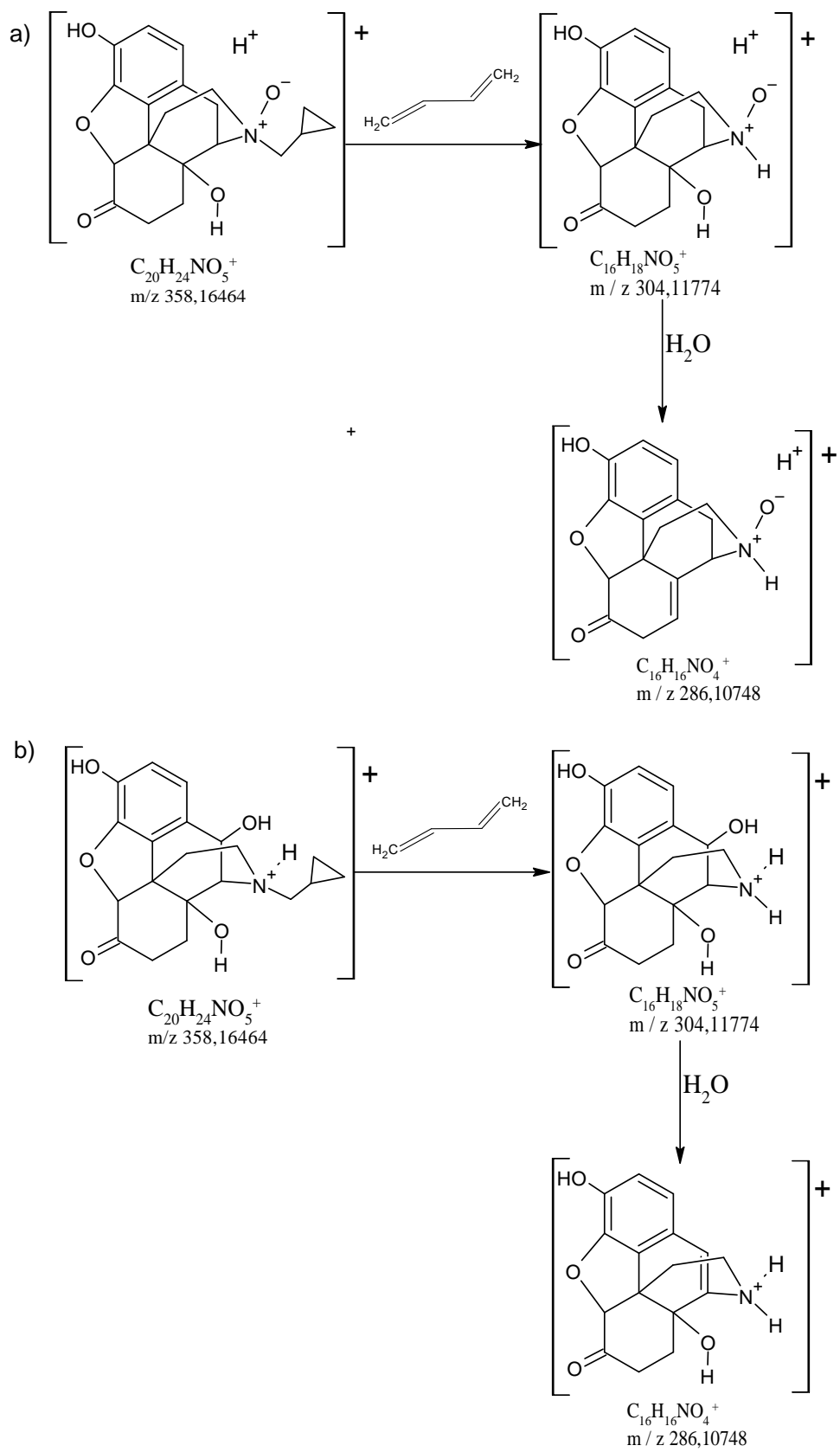


Figura 23 – Proposta de fragmentação para no íon m/z 358,16510.

A localização do grupo hidroxila na molécula precisa ser melhor investigada. Novos experimentos de espectrometria de massas sequencial devem ser realizados para a completa caracterização da estrutura.

4.2. RESULTADOS E DISCUSSÕES -PARTE II

4.2.1. DIFRAÇÃO DE RAIOS X DO UNINALTREX

Estudos de difração de raios X na formulação UNINALTREX[®], União Química, adquirida em farmácia com receita médica, foram realizados simultaneamente aos testes com o princípio ativo. O difratograma da amostra apresentado na figura 24, mostra que apesar da interferência dos excipientes, foi possível identificar a forma II dihidratada do cloridrato de naltrexona (FERNANDEZ-BOLAÑOS GUZMAN et al., 2013). Os picos adicionais correspondem à fração cristalina do excipiente que é composto por croscopolidona, celulose microcristalina, lactose, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, macrogol e hipromelose, de acordo com as informações da bula.

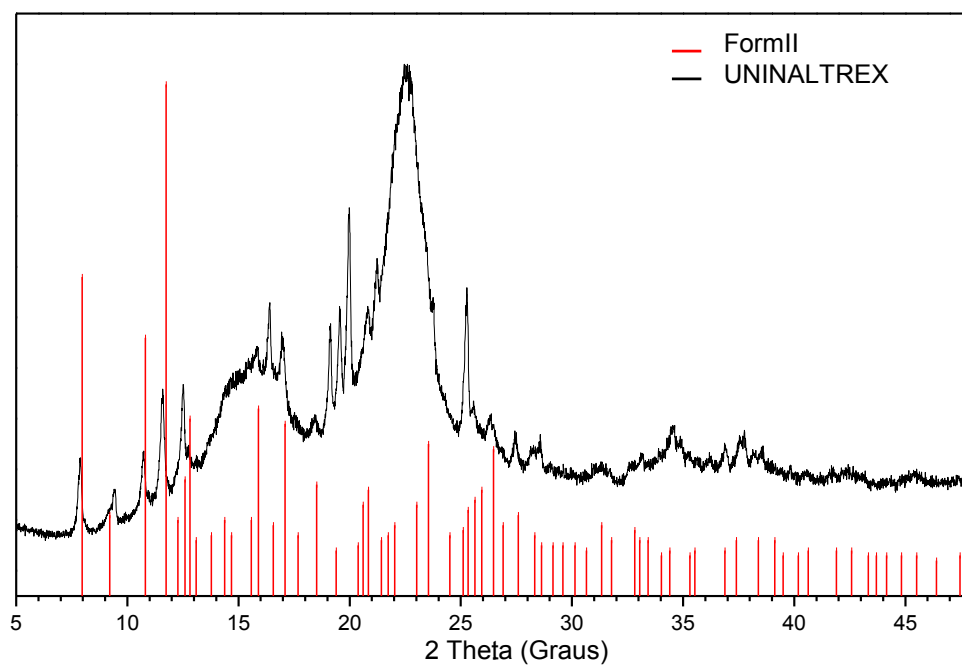


Figura 24 - Difratograma de raios X obtido da amostra da formulação UNINALTREX[®] (fabricante: União Química) em comparação aos ângulos de Bragg da forma II dihidratada (FERNANDEZ-BOLAÑOS GUZMAN et al., 2013). Dados

coletados no intervalo 2 θ de 5 ° a 50 °, com passo de 0,01 graus, usando porta-amostras de silício zero background.

4.2.2. EXTRAÇÃO DA NALTREXONA A PARTIR DA FORMULAÇÃO

Para a realização de estudos com a naltrexona base livre, a extração foi realizada utilizando-se acetato de etila. Compridos da formulação foram macerados, suspensos em água basificada com carbonato de sódio e após ajuste do pH, acetato de etila foi utilizado para a extração da base livre. Após a secagem com Mg₂SO₄ e evaporação do solvente, observou-se a formação de cristais que foram analisados por DRX de monocristais. A medida mostrou que o material extraído da formulação UNINALTREX com acetato de etila correspondia a duas novas formas cristalinas da naltrexona, que foram caracterizadas como solvatos da naltrexona que possuíam na estrutura moléculas de acetato de etila e de éter dietílico.

A presença de éter dietílico na estrutura de um dos solvatos foi investigada, já que o éter dietílico é um dos contaminantes do solvente orgânico usado na extração. A presença de éter dietílico no acetato de etila foi confirmada através da análise do solvente por GC - FID, conforme mostrado no cromatograma (figura 25) onde os tempos de retenção 2,316; 2,415 e 2,896 são atribuídos ao álcool etílico, éter dietílico e acetato de etila, respectivamente (STEPHEN et al., 2004). O éter dietílico mesmo sendo uma fração muito pequena no acetato de etila, formou um solvato estável nas condições utilizadas na extração.

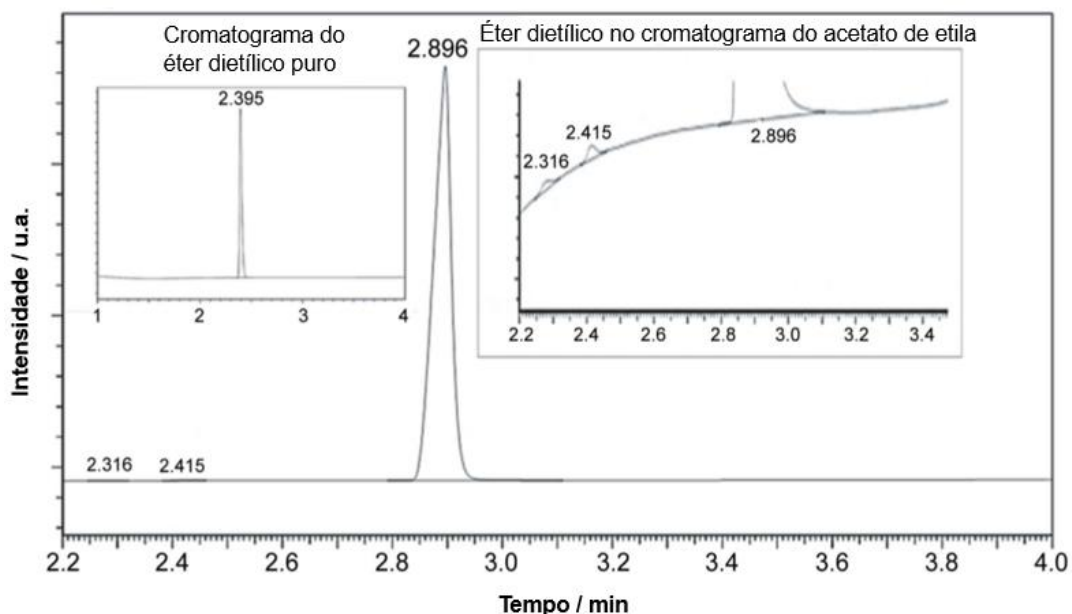


Figura 25 – Resultado da análise de cromatografia gasosa do solvente orgânico acetato de etila, usado na extração do princípio ativo naltrexona da formulação UNINALTRES (União Química) e na cristalização dos novos solvatos da naltrexona mostrados neste trabalho. Tempo de retenção (minutos) / área relativa (%): 2,316 / 0,0108 (álcool etílico), 2,415 / 0,0095 (éter dietílico), 2,896 / 99,9797 (acetato de etila).

A realização das medidas de difração de monocristal e os refinamentos dos dados coletados dos solvatos da naltrexona (éter dietílico e acetato de etila) foram realizados no laboratório de cristalografia da *Universidade Federal de Goiás*. Para o refinamento os parâmetros das geometrias das moléculas de naltrexona protonada e neutra foram os mesmos das estruturas cristalinas previamente descritas (cloridrato de naltrexona tetra hidratado (SKELTON; WHITE, 1992) e da naltrexona mono – hidrato (SCHEINS et al., 2007)). Os principais dados coletados durante o refinamento das estruturas estão resumidos na tabela 6 (GONÇALVES et al., 2018). Todos os dados coletados das duas novas estruturas de solvatos da naltrexona estão apresentados e discutidos no artigo "*New solvates of the drug naltrexone: Protonation, conformation and interplay of synthons*" (GONÇALVES et al., 2018).

Tabela 6 - Principais dados obtidos dos solvatos da naltrexona éter dietílico e acetato de etila.

Dados do Cristal	Solvato de acetato de etila	Solvato de éter dietílico
Formula Química	$3C_{20}H_{23}NO_4 \cdot C_4H_8O_2$	$2C_{20}H_{23}NO_4 \cdot C_4H_{10}O$
Massa Molar	1112.29	756.91
Sistema Cristalino, Grupo especial	Ortorrombico, $P2_12_12_1$	Ortorrombico, $P2_12_12_1$
Temperatura (K)	296	296
a, b, c (Å)	13,0034 (4), 14,0829 (4), 31,479 (1)	12,5992 (2), 13,1093 (3), 26,6586 (6)
V (Å ³)	5764,6 (3)	4403,11 (16)
Z	4	4
Tipo de Radiação Usada	Cu K α	Cu K α
Tamanho do cristal (mm)	0,22 x 0,180 x 0,10	0,20 x 0,10 x 0,08

4.2.3. ESTUDO DA ESTABILIDADE CRISTALINA DO CLORIDRATO DE NALTREXONA NA FORMULAÇÃO

Um estudo a longo prazo da estabilidade da estrutura cristalina do cloridrato de naltrexona nos comprimidos de UNINALTREX® foi realizado em diferentes condições de armazenagem. Para tanto, duas alíquotas contendo três comprimidos cada foram armazenadas em diferentes condições, como mostrado na figura 26. A primeira alíquota foi colocada em um recipiente contendo sílica dissecante, sendo fechado com filme de parafina. Esta amostra foi denominada envelhecido I. A segunda alíquota foi guardada no interior de um frasco fechado com tampa de rosca, sendo denominada envelhecido II. As duas amostras foram acondicionadas em um armário escuro, em ambiente seco e guardadas por um ano.



Figura 26 - Amostra UNINALTREX em meio seco por sílica dissecante (esquerda) – envelhecido I, e em condições ambientais (direita) – envelhecido II.

Após um ano, as amostras envelhecidas foram analisadas por DRX. Os difratogramas foram comparados com a primeira medida feita um ano antes (figura 27), verificando-se que as amostras envelhecidas apresentaram o mesmo padrão de difração da amostra original (Forma II), ou seja, nenhuma alteração estrutural foi observada com este procedimento de envelhecimento.

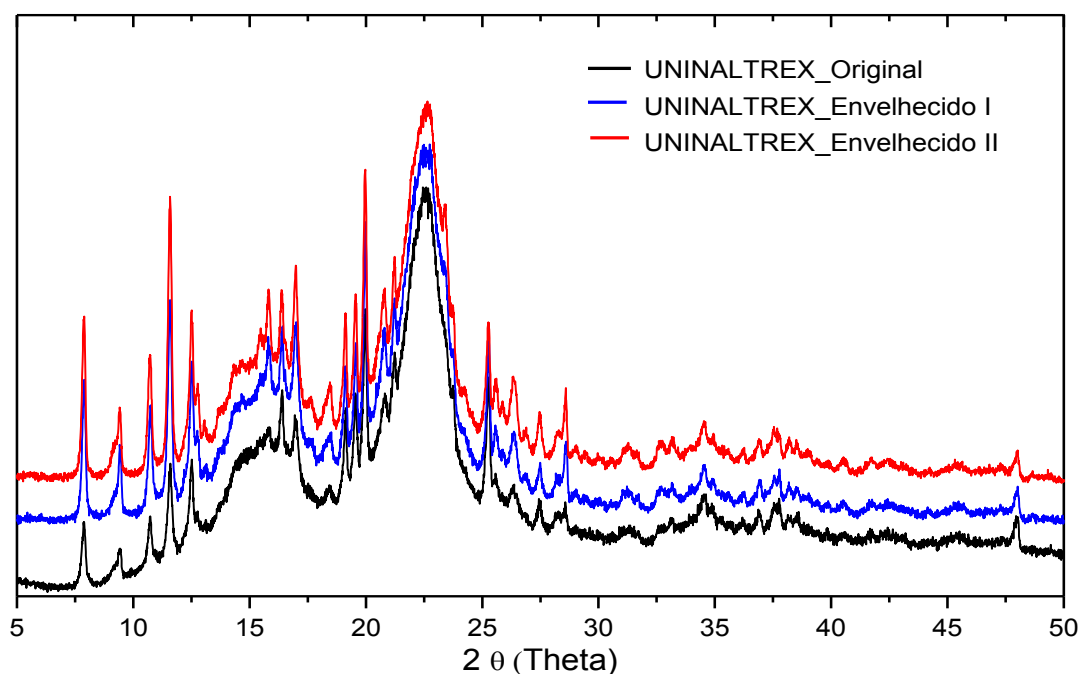


Figura 27 - Difratogramas de raios X das amostras da formulação UNINALTREX[®] (fabricante, União Química), obtidos em tempos de intervalo de um ano e acondicionamentos diferentes, com a medida feita em intervalo 2 theta de 5 ° a 50 °, com passo de 0,01 graus, em um porta – amostras de substrato de silício zero background. Sendo as amostra, UNINALTREX[®] original (preto), UNINALTREX[®] envelhecido I (azul) e UNINALTREX[®] envelhecido II (vermelho).

CAPÍTULO 5

CONCLUSÃO

Os dados obtidos durante o estudo mostram que o composto CNTX Fagron® adquirido para a realização do trabalho é uma fase cristalina hidratada do cloridrato de naltrexona, ainda não descrita na literatura. Esse composto recristaliza em água para formar o sal de cloridrato de naltrexona tetraidratado. Em ambientes de baixa umidade, o cloridrato de naltrexona tetrahidratado desidrata rapidamente para a fase anidra, provavelmente a fase mais estável em tais condições. A NTX extraída da formulação farmacêutica cristalizou na presença de solventes orgânicos como os solvatos como acetato de etila e éter dietílico

Em condições de degradação forçada a CNTX apresenta grande estabilidade química em meio ácido e sofre uma degradação oxidativa, em meio básico formando um produto secundário, sendo proposto neste trabalho que este produto tenha a estrutura da impureza F ou G do CNTX descritas na Farmacopeia Europeia ou uma estrutura de um N-óxido formado em meio básico.

No medicamento, UNINALTREX®, o cloridrato de naltrexona se encontra em uma fase diidratada que se mostrou estável por ao menos 1 ano, possivelmente estabilizada pelos componentes do excipiente da formulação.

CAPÍTULO 6

BIBLIOGRAFIA

ALCANTARA, F. C. et al. TESTES DE DEGRADAÇÃO FORÇADA PARA FÁRMACOS E MEDICAMENTOS. **Revista de Pesquisa e Inovação Farmacêutica**, v. 5, p. 38–48, 2013.

ARAÚJO, R. B. et al. Craving e dependência química: conceito, avaliação e tratamento Craving. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, p. 57–63, 2008.

BRITAIN, H. G. et al. **POLYMORPHIC FORMS OF NALTREXONE** United States, 2006. Disponível em: <https://www.lens.org/images/patent/US/20080227804/A1/US_2008_0227804_A1.pdf>

CASTRO, L. A.; BALTIERI, D. A. The pharmacologic treatment of the alcohol dependence. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. SUPPL., p. 43–46, 2004.

FERNANDEZ-BOLAÑOS GUZMAN, J. et al. **CRYSTALLINE AND AMORPHOUS FORMS OF NALTREXONE HYDROCHLORIDE** United States, 2013. Disponível em: <<https://patentimages.storage.googleapis.com/93/86/6c/bdeb7e00f59924/US20060142320A1.pdf>>

GLANZNER, A. L. A Formação de Sais no Desenvolvimento de Fármacos. p. 1–16, 2010.

GONÇALVES, K. D. O. et al. New solvates of the drug naltrexone: Protonation, conformation and interplay of synthons. **Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry**, v. 74, n. 3, p. 274–282, 2018.

GOONOO, N. et al. Naltrexone: A review of existing sustained drug delivery systems and emerging nano-based systems. **Journal of Controlled Release**, v. 183, n. 1, p. 154–166, 2014.

GUGUTA, C.; ECK, E. R. H. VAN; GELDER, R. DE. Structural Insight into the Dehydration and Hydration Behavior of & DESIGN 2009. **Crystal Growth & Design**, 2009.

HALEBLIAN, J.; MCCRONE, W. Pharmaceutical applications of polymorphism. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, n. 8, p. 911–929, 1969.

JOLY, N. et al. Structural determination of the novel fragmentation routes of morphine opiate receptor antagonists using electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 19, n. 21, p. 3119–3130, 2005.

KHANMOHAMMADI, M. et al. Quantitative determination of naltrexone by attenuated total reflectance- FTIR spectrometry using partial least squares (PLS) wavelength selection. **Spectroscopy**, v. 23, n. 2, p. 113–121, 2009.

KLEBER, H. D. Naltrexone. **xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference**, v. 2, p. 117–122, 1985.

KUNIHISA SUGIMOTO, ROBERT E. DINNEBIER, M. Z. Structural Characterization of Anhydrous Naloxone- and Naltrexone Hydrochloride by High Resolution Laboratory X-Ray Powder Diffraction and Thermal Analysis. **JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES**, v. 96, p. 3316–3323, 2007.

MENZE, A. R.; SINNOTT, J. P.; NAZARENKO, A. Y. Crystal structure of naltrexone chloride solvates with ethanol, propan-2-ol, and 2-methylpropan-2-ol Menze Aveary R. **Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications**, v. 73, p. 1013–1020, 2017.

MOORE ELAINE A.; SAMANTHA, W. The Promise of Low Dose Naltrexone Therapy Potential Benefits in Cancer, Autoimmune, Neurological and Infectious Disorders ELAINE. **McFarland & Company**, v. 91, p. 19–29, 2009.

Naltrexone Hydrochloride. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naltrexone_hydrochloride>. Acesso em: 20 jan. 2018.

PEZZINI, B. R. et al. 8ADA8093-516D-4231-8CC6-D5C678E4F940.pdf. v. 43, 2007.

PROHENS, C.; PUIGJANER, R. Polimorfismo en la industria farmacéutica. **En profundidad**, p. 58–62, 2019.

SCHEINS, S. et al. Electron Density Analyses of Opioids: A Comparative Study Stephan. **Jpc**, v. 111, p. 5499–5508, 2007.

SKELTON, B. W.; WHITE, A. H. Crystal-Structure of naltrexone hydrochloride: Implications for location of the nicotinic receptor noncompetitive inhibitor binding site. **Australian Journal of Chemistry**, v. 45, n. 3, p. 635–640, 1992.

STEPHEN, I. et al. **PROCESS FOR THE PREPARATION OF ETHYLACETATE** United States, 2004.

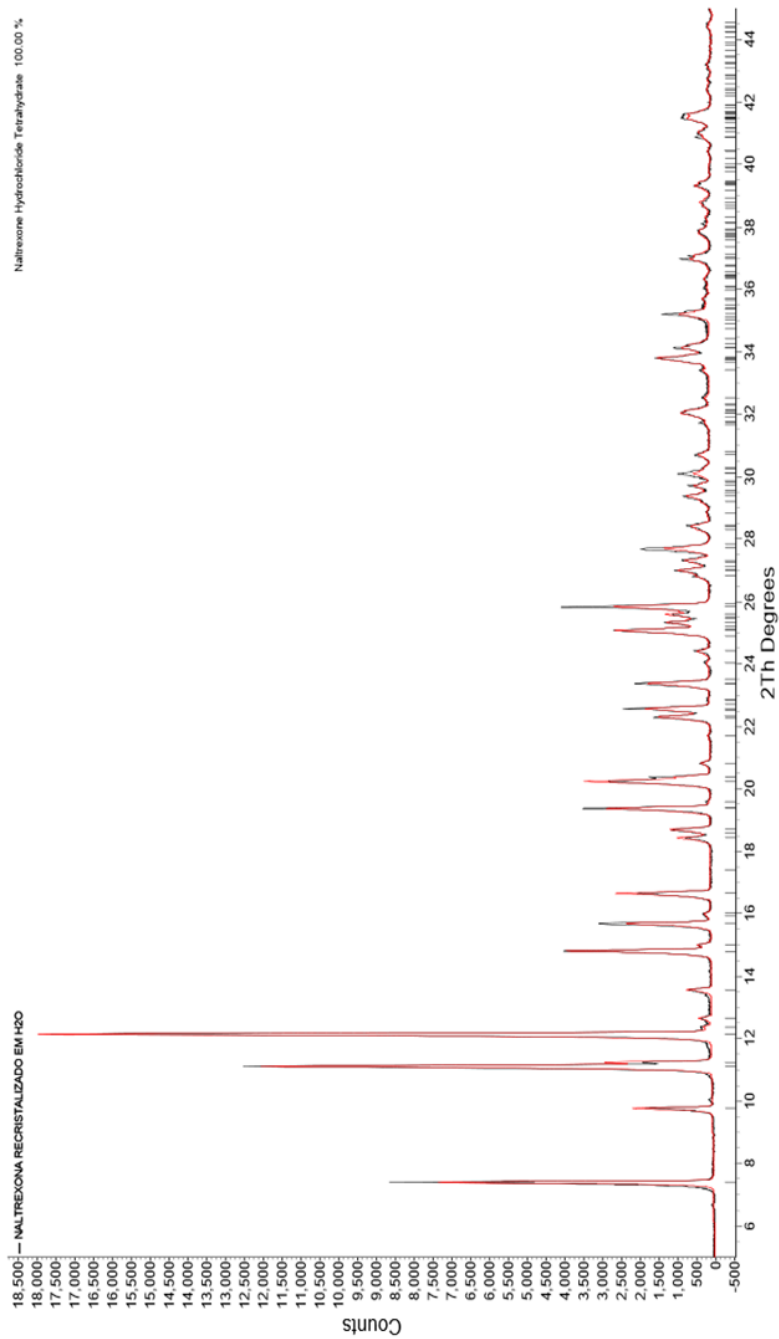
TAVAKOL, H. et al. Investigation of structure, vibrational and NMR spectra of oxycodone and naltrexone: A combined experimental and theoretical study. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 79,

n. 3, p. 574–582, 2011.

THRELFALL, T. L. Threlfall1995. v. 120, n. October, 1995.

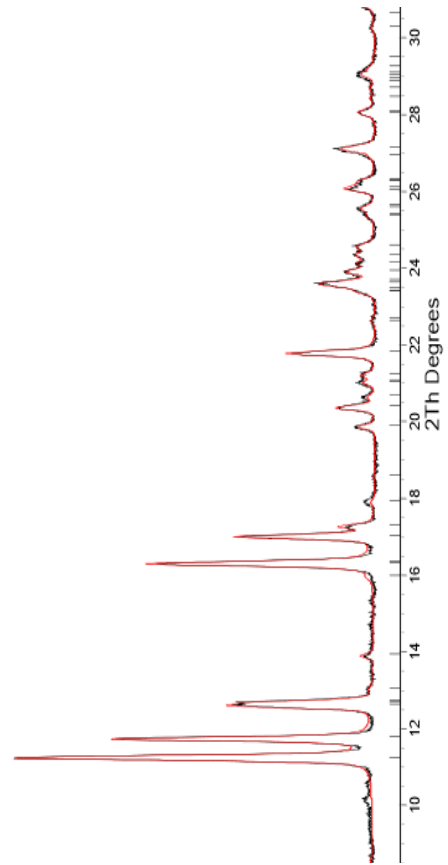
CAPÍTULO 7 ANEXOS

ANEXO A - DIFRATOGRAMA DE RAIOS X OBTIDO DA AMOSTRA DO CLNTX FAGRON, RECRISTALIZADO EM ÁGUA, REFINADO PELO MÉTODO DE RIETVELD COM OS DADOS DO CLORIDRATO DE NALTREXONA TETRAHIDRATADO JÁ DISPOSTOS NA LITERATURA (SKELTON; WHITE, 1992)



ANEXO B - DIFRATOGRAMA DE RAIOS X OBTIDO DA AMOSTRA DO CLNTX SECO COM NITROGÊNIO, REFINADO PELO MÉTODO DE RIETVELD COM OS DADOS DO CLORIDRATO DE NALTREXONA ANIDRO JÁ DISPOSTOS NA LITERATURA (KUNIHISA SUGIMOTO, ROBERT E. DINNEBIER, 2007).

LTREXONA.NC 100001634 LOTE PMS4601 (Fluxo de N2) 8



ANEXO C. ESPECTRO DE RMN 1H (500 MHZ, D2O) DO COMPOSTO FAGRON®.

