

Avanços no Software JST-XRD para Identificação de Fases em Materiais Policristalinos

Julia Sawaki Tanaka¹
Selma Gutierrez Antonio²
Carlos de Oliveira Paiva Santos³
Instituto de Química, UNESP, Araraquara, SP

Resumo. O software JST-XRD gera imagens de difratogramas de raios X de substâncias a partir de informações de posição e intensidade dos principais picos, disponíveis em artigos e patentes. Com o JST-XRD é possível gerar difratogramas mesmo quando a estrutura cristalina da substância não está disponível. Na versão atual, foi incorporado um módulo para permitir a sobreposição de vários difratogramas gerados pelo JST-XRD e o difratograma observado do material para possibilitar a sua análise. O software permite corrigir artefatos do padrão de difração como o deslocamento de amostras e erro na posição zero do detector além de permitir deslocar o difratograma verticalmente para facilitar a visualização e comparação dos difratogramas. Este software pode ser utilizado de forma geral na identificação de fases em materiais policristalinos, sendo que neste trabalho é apresentado um exemplo de identificação de polimorfos e excipientes em um comprimido de atorvastatina cálcica.

Palavras-chave. Difração de Raios X, Análise de Fase Qualitativa, Polimorfos Cristalinos, Software, Lazarus.

1 Introdução

A difração de raios X por policristais (DRXP) é uma técnica utilizada para a identificação de fases cristalinas, entre elas, para a identificação de polimorfos, uma vez que a DRXP fornece um padrão de difração único para cada fase cristalina [2].

Dados de difração de raios X ou estruturas cristalinas dos compostos utilizados nas análises podem ser encontrados em bancos de dados como o International Centre for Diffraction Data - Powder Diffraction File (ICDD-PDF), Cambridge Structural Database (CSD), Crystallography Open Database (COD) entre outros. Porém a estrutura cristalina de muitos polimorfos de princípio ativo de medicamentos não é encontrada nestes bancos.

O software JST-XRD [4] foi desenvolvido neste contexto, para casos em que a estrutura cristalina não está disponível mas é possível obter dados de difração em forma de tabelas, com a posição e intensidade dos principais picos de Bragg, disponibilizados em periódicos científicos e patentes.

¹juliasawaki@yahoo.com

²selma_ga@yahoo.com.br

³copsanto@gmail.com

O JST-XRD gera imagens de difratogramas de raios X a partir de dados de um arquivo com as posições e intensidades ($2\theta \times I$) ou ($d \times I$) dos principais picos de Bragg.

Quando os dados são fornecidos em d , este pode ser convertido em 2θ e vice-versa através da lei de Bragg [2], Eq. (1), conhecendo se o comprimento de onda dos raios X.

$$\lambda = 2d \cdot \text{sen}\theta \quad (1)$$

onde: θ é o ângulo de incidência ou reflexão do feixe de raios X, λ é o comprimento de onda dos raios X e d a distância interplanar.

As imagens do difratograma das substâncias geradas pelo JST-XRD podem ser comparadas com a imagem do difratograma observado de um material, para identificação de fases cristalinas presentes neste material.

Para auxiliar a análise acima, foi incluído no software JST-XRD, um módulo que permite sobrepor imagens de DRX geradas pelo JST-XRD com a imagem de DRX do material a ser analisado, gerada a partir de dados XY (intensidade ponto a ponto).

O JST-XRD permite o analista comparar e identificar fases cristalinas em materiais policristalinos, através da correção de deslocamento de picos relacionados ao deslocamento da amostra ou de 2θ , escalonamento do padrão e alargamento dos picos além do deslocamento vertical para facilitar a visualização e comparação.

As facilidades do JST-XRD possibilitam o seu uso em pesquisas de polimorfismo, pré-formulação e controle de qualidade em indústrias farmacêuticas e também em salas de aula para mostrar o potencial da DRX na identificação de fases de qualquer material cristalino.

2 JST-XRD

O software JST-XRD foi desenvolvido utilizando a IDE (Integrated Development Environment) Lazarus [3] que é um ambiente de desenvolvimento integrado de código aberto e gratuito, que permite programação visual e orientada a objetos. A IDE Lazarus possui editor de códigos, ambiente para desenvolvimento visual de formulários, biblioteca LCL (Lazarus Component Library), depurador e interface GUI (Graphical User Interface) integrada com o compilador Free Pascal. O JST-XRD está disponível no site <http://labcacc.iq.unesp.br/jst-xrd>, e pode ser livremente utilizado.

A entrada para o JST-XRD é um arquivo com a tabela ($2\theta \times I$) ou ($d \times I$) dos picos de difração. Geralmente nessas tabelas, as intensidades (I) são relativas, isto é, são apresentadas como porcentagem da maior intensidade do padrão de difração, sendo portanto, menores ou iguais a 100. A partir desses dados o JST-XRD constroi o difratograma cujo perfil do pico é uma função Gaussiana, apresentada na Equação (2).

$$y(x) = I \cdot e^{-\frac{(x-x_0)^2}{2w^2}} \quad (2)$$

onde I é a intensidade relativa do pico, x_0 é a posição (2θ , d ou Q) do pico de Bragg e w é a largura total a meia altura da Gaussiana.

Para cada ponto ($2\theta \times I$) da tabela é posicionada uma função Gauss normalizada de forma que a intensidade I seja distribuída dentro de uma largura total a meia altura

definida pelo usuário. Nos pontos entre dois picos, onde pode ocorrer a sobreposição de 2 funções Gauss, é feita a soma dos valores das funções.

A janela principal do software JST-XRD, Figura 1, permite selecionar na lista “Compound”, o nome de uma substância cujo difratograma deseja visualizar. Após a seleção da substância, ao clicar no botão “Plot”, o software utilizará os parâmetros (breadth, line color, line width, smoothing, initial 2θ e final 2θ) definidos na janela “JST-XRD” e irá gerar e plotar o respectivo difratograma na janela “Diffractogram”, Figura 2.

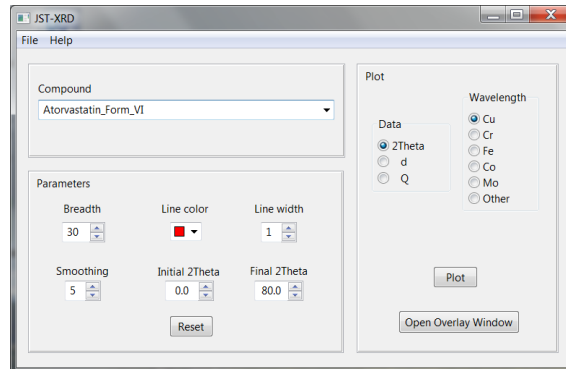


Figura 1: Janela principal “JST-XRD”.

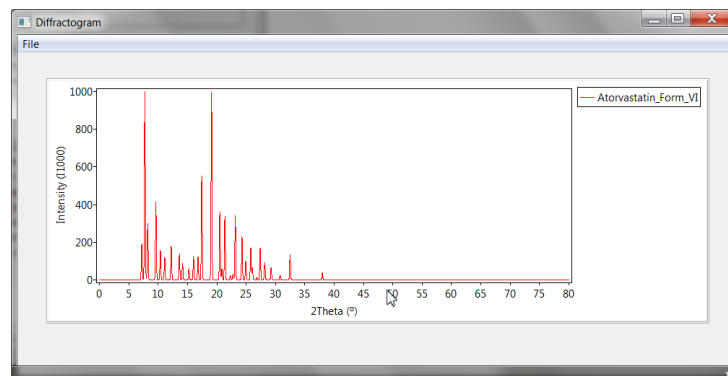


Figura 2: Janela “Diffractogram”.

Na janela “JST-XRD”, o usuário pode alterar os parâmetros: Breadth (largura do pico que está relacionada com o tamanho do cristalito), Line color (cor da linha), Line width (espessura da linha), Smoothing (para gerar curvas mais suaves), Initial 2θ (inicial) e Final 2θ (final) e replotar o difratograma quantas vezes desejar. O botão “Reset” restabelece os valores dos parâmetros para os valores iniciais (*defaults*).



Os padrões plotados na janela “Diffractogram” podem ser ampliados abrindo-se um retângulo (com o botão esquerdo do mouse pressionado) na região desejada. Para desfazer o zoom, basta clicar o botão esquerdo do mouse sobre qualquer região do difratograma.

É possível visualizar o padrão de DRX com 2θ , d ou Q ($Q=2\pi/d$) na abscissa do

difratograma. O usuário deve selecionar a opção desejada na região direita da janela “JST-XRD”, marcando 2θ , d ou Q . Se for selecionado 2θ , o usuário deve marcar em “Wavelength” o elemento (Cu, Cr, Fe, Co, Mo ou Other) que constitui o alvo de metal do tubo de raios X, pois seu comprimento de onda (λ) será utilizado para gerar o difratograma. Se o usuário selecionar “Other”, deve fornecer o valor do comprimento de onda do alvo.

Caso o usuário deseje plotar difratogramas de substâncias que não estão na lista “Compound”, o usuário deve importar a substância para a lista. Para isso, na janela “JST-XRD”, o usuário deve ir ao menu “File”, “Import Data” e selecionar o arquivo com os dados da substância. O arquivo de dados a ser importado deve ter duas colunas, a primeira coluna com a posição (2θ ou d) e a segunda coluna com a intensidade (I) dos picos do difratograma. Quando os dados estão na forma ($2\theta \times I$), a primeira linha do arquivo deve conter o valor do comprimento de onda do elemento utilizado no alvo de metal do tubo de raios X. Após importado, esta substância fará parte da lista “Compound” e poderá ser selecionada para visualizar o seu difratograma.

A imagem do difratograma pode ser salva na janela “Diffractogram”, menu “File”, “Save Image As”. Além da imagem, os dados XY correspondentes às intensidades geradas ponto a ponto podem ser salvos através do mesmo menu, opção “Save XY Data”. Os arquivos “XY Data” são arquivos do tipo texto com todos os pontos do difratograma em forma de duas colunas, sendo primeira coluna a posição (2θ) e segunda a intensidade (I).

Na janela “Diffractogram” o usuário pode também importar dados do tipo “XY Data” para plotar o seu difratograma. Para isso, na janela “Diffractogram”, o usuário deve ir ao menu “File”, “Import XY Data”. O padrão de dados XY observado que por acaso apresente erro na posição zero do detector, pode ser corrigido aplicando um deslocamento constante em 2θ para todos os pontos do difratograma através de  0.01, além disso, o padrão pode ser movido verticalmente através de , para facilitar a comparação com outros padrões. O valor à esquerda das setas representa o número de deslocamentos e o valor à direita corresponde ao tamanho do deslocamento.

Na versão atual, o software JST-XRD disponibiliza um módulo para auxiliar na identificação de fases cristalinas. Este módulo é acessado através do botão “Open Overlay Window” da janela “JST-XRD”. Na janela “Overlay-XRD”, para adicionar padrões de DRX para realizar análise com sobreposição de padrões, o usuário deve selecionar a substância na lista “Compound” da janela “JST-XRD” e clicar no botão “Add Pattern” da janela “Overlay-XRD”. Cada padrão adicionado será visualizado na janela “Diffractogram”. Este procedimento deve ser repetido para adicionar vários padrões na janela “Overlay-XRD”. Após a adição de algumas substâncias a janela “Overlay-XRD” deve estar como ilustrado na Figura 3.

Para visualizar vários padrões sobrepostos, o usuário deve marcar todos os padrões que deseja sobrepor e clicar no botão “Overlay”.

Caso o usuário deseje substituir um padrão que já está adicionado na janela “Overlay-XRD” por outro, o usuário deve marcar no padrão que deseja substituir e na janela “JST-XRD” selecionar uma substância na lista “Compound” e clicar no botão “Replace” da janela “Overlay-XRD”.

O botão “Clear All” limpa a lista de padrões adicionados à janela “Overlay-XRD” e limpa também a imagem da janela “Diffractogram”.

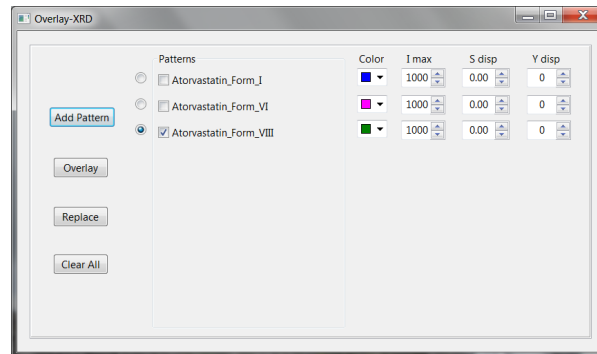


Figura 3: Janela “Overlay-XRD” com 3 padrões adicionados.

Cada padrão adicionado à janela “Overlay-XRD” pode ter sua cor, intensidade máxima (Imax), deslocamento de picos (S disp) e deslocamento vertical (Y disp) alterados.

O deslocamento de picos (S disp) permite corrigir o erro de deslocamento da amostra, a alteração da intensidade máxima (Imax) e o deslocamento vertical (Y disp) facilitam a visualização de vários padrões de difração e a comparação entre eles.

3 Aplicação

A seguir, é apresentado um exemplo do uso do software JST-XRD na identificação do polimorfo de atorvastatina e alguns excipientes presentes em um medicamento comercial.

Inicialmente, na janela “Overlay-XRD”, através do botão “Add Pattern” foram adicionados os padrões de três polimorfos mais comuns da atorvastatina cálcica [1]: Forma I, Forma VI e Forma VIII. Em seguida, na janela “Diffractogram” foi importado os dados XY de um medicamento comercial (Atorvastatin_calcium.xy), cujo polimorfo e excipientes deseja-se identificar. Na Figura 4 é apresentada a sobreposição dos padrões dos 3 polimorfos da atorvastatina juntamente com o padrão do medicamento comercial, com ampliação do intervalo 2θ entre 2 e 30.

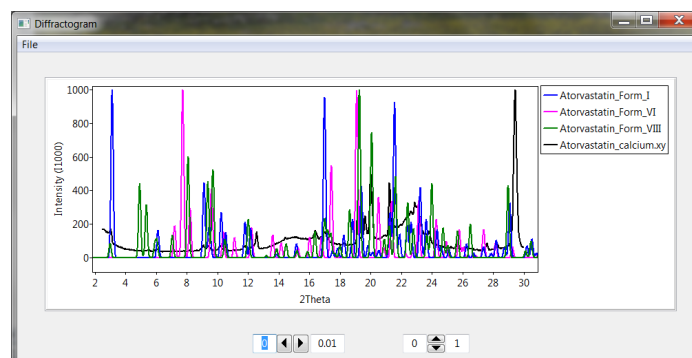


Figura 4: Sobreposição do padrão do medicamento comercial atorvastatina cálcica com os padrões dos polimorfos: Forma I, Forma VI e Forma VIII da atorvastatina cálcica.

6

Para melhorar a visualização e possibilitar a comparação dos padrões, os parâmetros I_{max} e Y_{disp} dos padrões foram alterados, e o resultado é apresentado na Figura 5. Nesta visualização é possível observar que todos os picos característicos da Forma I estão presentes no medicamento comercial e também que as Formas VI e VIII possuem picos que não estão presentes no medicamento.

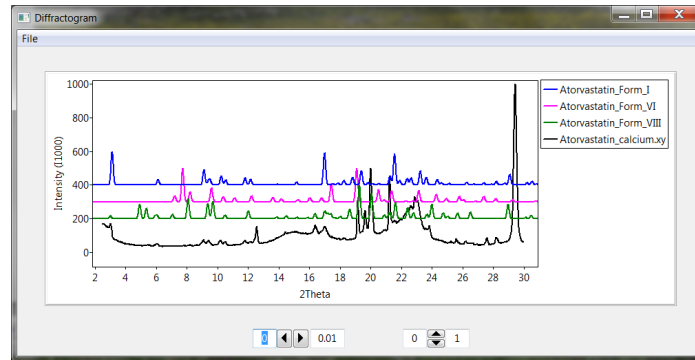


Figura 5: Resultado da alteração dos parâmetros I_{max} e Y_{disp} para facilitar a comparação dos padrões e a identificação do polimorfo presente no medicamento.

Portanto, o polimorfo presente neste medicamento comercial é a Forma I da atorvastatina.

Os outros picos presentes no padrão de DRX do medicamento comercial devem ser provenientes do padrão de DRX dos excipientes.

O resultado da sobreposição dos padrões dos excipientes: anatase, calcita, lactose monohidratada e talco, juntamente com os padrões do medicamento comercial e da Forma I da atorvastatina, pode ser visualizado na Figura 6, com ampliação, alteração do I_{max} e deslocamento Y_{disp}. Assim, podemos verificar que os excipientes presentes neste medicamento comercial são a calcita e a lactose monohidratada.

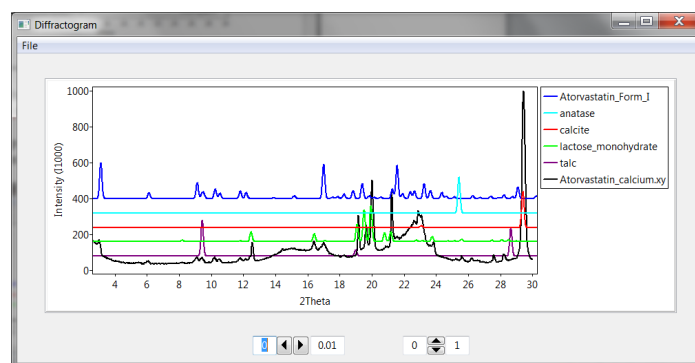


Figura 6: Sobreposição dos padrões do medicamento comercial, do polimorfo Forma I da atorvastatina e dos excipientes: anatase, calcita, lactose monohidratada e talco.

4 Conclusões

O software JST-XRD é capaz de gerar difratogramas a partir de dados ($2\theta \times I$) ou ($d \times I$), obtidos em patentes e artigos. Os difratogramas gerados pelo software podem ser utilizados na identificação de fases em materiais policristalinos, quando a estrutura cristalina não é conhecida.

A última versão do software JST-XRD incorpora um módulo para visualização de vários padrões de difração em uma única janela, permitindo a identificação de fases cristalinas através da comparação dos perfis de difração.

As facilidades do software como o deslocamento de picos, deslocamento vertical dos padrões, escalonamento dos picos e alteração da largura dos picos facilitam a identificação de fases e favorecem o seu uso nas pesquisas, nas indústrias e também como ferramenta de ensino em sala de aula.

Agradecimentos

À FAPESP (CEPID FAPESP: 1998/14324-0) e CNPq (Proc. 306320/2013-4).

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, Unesp-Araraquara, 2010.
- [2] B. D. Cullity. *Elements of X-ray diffraction*, 2a. ed., Addison-Wesley Publishing Company Inc., United States of America, 1978.
- [3] LAZARUS - The professional Free Pascal RAD IDE - version 1.4.4 for Windows 32 or 64 bits. Disponível em: <http://www.lazarus-ide.org>.
- [4] J. S. Tanaka, C. O. Paiva-Santos, S. G. Antonio. *Desenvolvimento de um software para gerar difratogramas de raios X a partir de informações de referências bibliográficas*, Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics, v. 3, n. 1, 2015. DOI: 10.5540/03.2015.003.01.0091.