



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA**

**WAGNER PEREIRA GOMES**

**ESPALHAMENTO RAMAN NA RISPERIDONA EM CONDIÇÕES EXTREMAS DE  
TEMPERATURA**

**FORTALEZA**

**2022**

WAGNER PEREIRA GOMES

ESPALHAMENTO RAMAN NA RISPERIDONA EM CONDIÇÕES EXTREMAS DE  
TEMPERATURA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Física. Área de Concentração: Física da Matéria Condensada.

Orientador: Prof. Dr Paulo de Tarso Cavalcante Freire.

Coorientador: Dr. Daniel Linhares Militão Vasconcelos.

FORTALEZA  
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

G618e Gomes, Wagner Pereira.

Espalhamento Raman na risperidona em condições extremas de temperatura / Wagner Pereira Gomes. – 2022.

92 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Física, Fortaleza, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire..

Coorientação: Prof. Dr. Daniel Linhares Militão Vasconcelos.

1. Risperidona. 2. Espectroscopia Raman. 3. Baixas Temperaturas. 4. Altas Temperaturas. 5. DSC. I.  
Título.

CDD 530

---

WAGNER PEREIRA GOMES

ESPALHAMENTO RAMAN NA RISPERIDONA EM CONDIÇÕES EXTREMAS DE  
TEMPERATURA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Física. Área de Concentração: Física da Matéria Condensada.

Aprovada em 22 de julho de 2022.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr Paulo de Tarso Cavalcante Freire (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Dr. Daniel Linhares Militão Vasconcelos (Coorientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Sanclayton Geraldo Carneiro Moreira  
Universidade Federal do Pará (UFPA)

À minha família e amigos.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pelo vida e pela saúde.

A minha família, especialmente minha mãe, Valdeneide Pereira, que esteve sempre presente, colocando seus filhos em primeiro lugar. Muito obrigado pelo amor, apoio, educação e incentivo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo de Tarso Cavalcante Freire por sua orientação e ensinamentos compartilhados, sempre disponível para auxiliar. Obrigado por toda sua ajuda e atenção, sem ela nada teria sido realizado.

Ao meu coorientador Dr. Daniel Linhares Militão Vasconcelos, por sempre estar disponível para apoio e auxílio na pesquisa, agradeço muito por toda sua ajuda durante esse trabalho.

Ao Prof. Geancarlo Zanatta, por disponibilizar a amostra da risperidona para estudo.

A Adrya Cordeiro pela ajuda na realização dos experimentos Raman da risperidona em altas temperaturas na UFPA e também ao Prof. Dr. Waldeci Paraguassu Feio coordenador do laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões da UFPA (LEVAP) pela disponibilidade do laboratório para realização das medidas.

Aos meus amigos, José Avelar, Rafael de Lima, Wallace Vale, João Henrique, Victor Sales, Afonso Moura por toda ajuda e apoio.

Ao Prof. Dr. Sanclayton Geraldo Carneiro Moreira por aceitar participar da banca de avaliação dessa dissertação.

A todos os funcionários do Departamento de Física da UFC, pelo trabalho realizado e todos os professores do departamento pelas disciplinas ministradas, essenciais para a minha formação profissional.

Aos órgãos de fomento, CAPES, CNPq e FUNCAP pelo apoio financeira durante todo o período acadêmico, fornecido a mim e a todos os estudantes.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

## RESUMO

Neste trabalho o fármaco risperidona ( $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ) foi analisado utilizando técnicas de espectroscopia Raman em condições extremas de temperatura, com o objetivo de investigar as suas propriedades vibracionais. A risperidona é um fármaco classificado como antipsicótico atípico, usado no tratamento de esquizofrenia, autismo em crianças e adolescentes e transtorno bipolar. O estudo das propriedades dos fármacos e suas mudanças causadas por variações termodinâmicas vem ganhando grande importância na indústria farmacêutica, em razão das mudanças afetarem a qualidade e o funcionamento desses medicamentos. Por isso, foi realizada essa análise na perspectiva de entender o comportamento da risperidona sob uma larga variação de temperatura. Foram realizados experimentos de análise térmica DSC (Calorimetria exploratória diferencial) no intervalo entre 133 K e 653 K (-140°C e 380°C) e experimentos de espectroscopia Raman em baixas temperaturas, até 12 K (-261°C) e em altas temperaturas, até 393 K (120°C). O experimento de DSC mostrou que a risperidona não apresenta nenhuma transição de fase em baixas temperaturas enquanto em altas temperaturas o experimento de DSC apresenta um pico endotérmico em 173 °C, relacionado ao ponto de fusão e dois picos exotérmicos, em 210 °C e 250 °C, possivelmente associados à decomposição da amostra. Os resultados dos experimentos de espectroscopia Raman em baixas temperaturas e em altas temperaturas da risperidona apresentaram poucas alterações nos espectros Raman, sem nenhum indicativo de que o material sofra alguma transição de fase. Portanto, o fármaco risperidona com estrutura monoclinica permanece estável em todo o intervalo de temperatura entre 12 K e 393 K.

**Palavras-chave:** risperidona; espectroscopia Raman; DSC; baixas temperaturas; altas temperaturas.

## ABSTRACT

In this work, the medicine risperidone ( $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ) was analyzed using Raman spectroscopy techniques under extreme temperature conditions, in order to investigate its vibrational properties. Risperidone is a medicine classified as an atypical antipsychotic, used in the treatment of schizophrenia, autism in children and adolescents and bipolar disorder. The study of medicine properties and their changes caused by thermodynamic variations has been gaining great importance in the pharmaceutical industry, since the changes affect the quality and functioning of these medicines. Therefore, this analysis was carried out in order to understand the behavior of crystal structure of risperidone under a wide temperature variation. DSC (Differential Scanning Calorimetry) thermal analysis experiments were performed in the range between 133 K and 653 K (-140°C and 380°C) and Raman spectroscopy at low temperatures, up to 12 K (-261°C) and at high temperatures, up to 393 K (120°C). The DSC experiment showed that risperidone does not show any phase transition at low temperatures while at high temperatures the DSC experiment shows an endothermic peak at 173 °C, related to melting point and two exothermic peaks, at 210 °C and 250 °C, possibly associated with the decomposition of the sample. The results of the low temperature and high temperature Raman spectroscopy experiments of risperidone showed little change in the Raman spectra, with no indication that the material undergoes any phase transition. Therefore, the medicine risperidone with monoclinic structure remains stable over the entire temperature range between 12 K and 393 K.

**Keywords:** risperidone; Raman spectroscopy; DSC; low temperatures; high temperatures.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura molecular da risperidona. . . . .	19
Figura 2 – Esquema do modelo de transferência de energia para o espalhamento (a) Raman Stokes, (b) Rayleigh e (c) Raman anti-Stokes. . . . .	22
Figura 3 – Linha do tempo dos eventos da espectroscopia. . . . .	22
Figura 4 – Espectros Rayleigh e Raman de tetracloreto de carbono (líquido). . . . .	24
Figura 5 – Possíveis posições do estado $ r\rangle$ em comparação com os estado $ f\rangle$ e $ i\rangle$ . . . . .	31
Figura 6 – Quatro categorias de processos de espalhamento Raman. . . . .	31
Figura 7 – Tipos de vibração <i>stretching</i> . . . . .	35
Figura 8 – Tipos de vibração <i>bending</i> . . . . .	35
Figura 9 – DSC 200 F3 da Netzsch utilizado no experimento de calorimetria exploratória diferencial (DSC). . . . .	37
Figura 10 – Espectrômetro triplo T64000 da Horiba Jobin Yvon . . . . .	38
Figura 11 – Equipamentos utilizados nas medidas de baixas e altas temperaturas . . . . .	38
Figura 12 – Difratoograma de raios-X da risperidona. . . . .	40
Figura 13 – Representação da ligação de hidrogênio de uma molécula de risperidona na estrutura cristalina monoclinica. . . . .	41
Figura 14 – Célula unitária da risperidona: (a) eixo cristalográfico a; (b) eixo cristalográfico b . . . . .	41
Figura 15 – Estrutura molecular da risperidona dividida em regiões. . . . .	42
Figura 16 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 60 e 460 $cm^{-1}$ em condição ambiente de temperatura e pressão . . . . .	46
Figura 17 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 460 e 790 $cm^{-1}$ em condição ambiente de temperatura e pressão . . . . .	47
Figura 18 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 790 e 1100 $cm^{-1}$ em condição ambiente de temperatura e pressão . . . . .	48
Figura 19 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 1100 e 1400 $cm^{-1}$ em condição ambiente de temperatura e pressão . . . . .	49
Figura 20 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 1400 e 1670 $cm^{-1}$ em condição ambiente de temperatura e pressão . . . . .	50
Figura 21 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 2800 e 3100 $cm^{-1}$ em condição ambiente de temperatura e pressão . . . . .	51
Figura 22 – Curva de DSC para o fármaco Risperidona . . . . .	58

Figura 23 –Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 100 - 460 $cm^{-1}$ para a temperatura variando de 295 a 12 K. . . . .	61
Figura 24 –Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 100 e 460 $cm^{-1}$ . . . . .	62
Figura 25 –Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 460 - 790 $cm^{-1}$ para a temperatura variando de 295 a 12 K. . . . .	63
Figura 26 –Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 460 e 790 $cm^{-1}$ . . . . .	63
Figura 27 –Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 790 - 1100 $cm^{-1}$ para a temperatura variando de 295 a 12 K. . . . .	64
Figura 28 –Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 790 e 1100 $cm^{-1}$ . . . . .	65
Figura 29 –Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 1100- 1400 $cm^{-1}$ para a temperatura variando de 295 a 12 K. . . . .	66
Figura 30 –Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 1100 e 1400 $cm^{-1}$ . . . . .	66
Figura 31 –Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 1400- 1670 $cm^{-1}$ para a temperatura variando de 295 a 12 K. . . . .	67
Figura 32 –Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 1400 e 1670 $cm^{-1}$ . . . . .	68
Figura 33 –Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 2800 - 3100 $cm^{-1}$ para a temperatura variando de 295 a 12 K. . . . .	69
Figura 34 –Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 2800 e 3100 $cm^{-1}$ . . . . .	69
Figura 35 –Gráfico da largura total a meia altura (FWHM) vs. temperatura dos modos vibracionais 11 e 80 da risperidona. . . . .	70
Figura 36 –Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 60 - 460 $cm^{-1}$ para a temperatura variando de 293 a 393 K. . . . .	75
Figura 37 –Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 60 e 460 $cm^{-1}$ . . . . .	76
Figura 38 –Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 460 - 790 $cm^{-1}$ para a temperatura variando de 293 a 393 K. . . . .	77
Figura 39 –Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 460 e 790 $cm^{-1}$ . . . . .	77
Figura 40 –Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 790 - 1100 $cm^{-1}$ para a temperatura variando de 293 a 393 K. . . . .	78

Figura 41 –Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 790 e 1100 $cm^{-1}$ . . . . .	79
Figura 42 –Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 1100 - 1400 $cm^{-1}$ para a temperatura variando de 293 a 393 K. . . . .	80
Figura 43 –Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 1100 e 1400 $cm^{-1}$ . . . . .	80
Figura 44 –Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 1400 - 1670 $cm^{-1}$ para a temperatura variando de 293 a 393 K. . . . .	81
Figura 45 –Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 1400 e 1670 $cm^{-1}$ . . . . .	82
Figura 46 –Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 2800 - 3100 $cm^{-1}$ para a temperatura variando de 293 a 393 K. . . . .	83
Figura 47 –Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 2800 e 3100 $cm^{-1}$ . . . . .	83

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação dos parâmetros da célula obtidos na literatura. . . . .	41
Tabela 2 – Tabela de caracteres do grupo $C_{2h}$ . . . . .	43
Tabela 3 – Análise dos modos vibracionais do cristal de risperidona . . . . .	44
Tabela 4 – Números de onda Raman experimental ( $cm^{-1}$ ), números de onda calculados e escalonados e classificação dos modos normais de vibração da risperidona com PED. . . . .	52
Tabela 5 – Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 7.2 para os modos vibracionais da risperidona quando submetidos a baixas temperaturas. . . . .	70
Tabela 6 – Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 7.1 para os modos vibracionais da risperidona quando submetidos a baixas temperaturas. . . . .	71
Tabela 7 – Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 7.1 para os modos vibracionais da risperidona quando submetidos a altas temperaturas. . . . .	84

## LISTA DE SIGLAS

ABP	Associação Brasileira de Psiquiatria
APG	Antipsicóticos de Primeira Geração
ASG	Antipsicóticos de Segunda Geração
CCD	Dispositivo acoplado de carga
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DRX	Difratometria de raios-X
DSC	Calorimetria exploratória Diferencial
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
TG	Termogravimetria

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO . . . . .	15
2	RISPERIDONA . . . . .	18
3	ESPALHAMENTO RAMAN . . . . .	21
3.1	Perspectiva Histórica . . . . .	21
3.2	Teoria Clássica . . . . .	23
3.3	Teoria Quântica . . . . .	25
3.4	Efeitos de Temperatura e pressão . . . . .	32
3.4.1	Parâmetros de Grüneisen . . . . .	32
3.5	Vibrações Moleculares . . . . .	34
4	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL . . . . .	37
4.1	Experimento de análise térmica . . . . .	37
4.2	Experimentos de espectroscopia Raman . . . . .	37
5	PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E VIBRACIONAIS DA RISPERIDONA	40
5.1	Análise estrutural da risperidona . . . . .	40
5.2	Análise vibracional da risperidona . . . . .	42
5.3	Região espectral entre 60 e 460 $cm^{-1}$ . . . . .	45
5.4	Região espectral entre 460 e 790 $cm^{-1}$ . . . . .	46
5.5	Região espectral entre 790 e 1100 $cm^{-1}$ . . . . .	47
5.6	Região espectral entre 1100 e 1400 $cm^{-1}$ . . . . .	48
5.7	Região espectral entre 1400 e 1670 $cm^{-1}$ . . . . .	49
5.8	Região espectral entre 2800 e 3100 $cm^{-1}$ . . . . .	50
6	ANÁLISE TÉRMICA . . . . .	58
7	PROPRIEDADES VIBRACIONAIS DA RISPERIDONA EM BAIXAS TEM- PERATURAS. . . . .	60
7.1	Região espectral entre 100 e 460 $cm^{-1}$ . . . . .	60
7.2	Região espectral entre 460 e 790 $cm^{-1}$ . . . . .	62
7.3	Região espectral entre 790 e 1100 $cm^{-1}$ . . . . .	64
7.4	Região espectral entre 1110 e 1400 $cm^{-1}$ . . . . .	65
7.5	Região espectral entre 1400 e 1670 $cm^{-1}$ . . . . .	67
7.6	Região espectral entre 2800 e 3100 $cm^{-1}$ . . . . .	68
7.7	Conclusão . . . . .	74

<b>8</b>	<b>PROPRIEDADES VIBRACIONAIS DA RISPERIDONA EM ALTAS TEM- PERATURAS. . . . .</b>	<b>75</b>
<b>8.1</b>	<b>Região espectral entre 60 e 460 <math>cm^{-1}</math> . . . . .</b>	<b>75</b>
<b>8.2</b>	<b>Região espectral entre 460 e 790 <math>cm^{-1}</math> . . . . .</b>	<b>76</b>
<b>8.3</b>	<b>Região espectral entre 790 e 1100 <math>cm^{-1}</math> . . . . .</b>	<b>78</b>
<b>8.4</b>	<b>Região espectral entre 1100 e 1400 <math>cm^{-1}</math> . . . . .</b>	<b>79</b>
<b>8.5</b>	<b>Região espectral entre 1400 e 1670 <math>cm^{-1}</math> . . . . .</b>	<b>81</b>
<b>8.6</b>	<b>Região espectral entre 2800 e 3100 <math>cm^{-1}</math> . . . . .</b>	<b>82</b>
<b>8.7</b>	<b>Conclusão . . . . .</b>	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS . . . . .</b>	<b>88</b>
	<b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>	<b>89</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O fármaco, segundo a Anvisa, é a principal substância na formação do medicamento, sendo um composto químico formado por ligações químicas dos tipos: covalente e iônica que unem os átomos para formarem moléculas e a ligação de hidrogênio que serve como uma conexão entre os átomos para continuarem interagindo entre si. Essas ligações químicas podem sofrer alterações, causadas por variações termodinâmicas que possibilitam o aparecimento de polimorfismo [1].

O polimorfismo é a característica que as substâncias possuem de se apresentarem em pelo menos duas ou mais formas cristalinas diferentes, observado pelo químico alemão Eilhard Mitschelic, em 1821 [2]. Por possuírem formas diferentes, os fármacos fabricados podem obter diferentes propriedades físico-químicas como: solubilidade, ponto de fusão, densidade, dureza, propriedades elétricas e ópticas, pressão de vapor, comportamento térmico, estabilidade química e física [1–4]. Mesmo um fármaco possuindo diversas formas polimórficas ou fases cristalinas, somente uma é a termodinamicamente estável, em uma determinada temperatura e pressão. As outras fases instáveis nessas condições convertem-se na fase mais estável com o passar do tempo [1, 3, 4].

A descoberta de polimorfismo ou de novas fases de substâncias pode ser realizada por diferentes métodos analíticos como a espectroscopia de infravermelho, a espectroscopia Raman, calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), difratometria de raios-X (DRX), entre outras [1, 2, 4].

Obter o controle dessas alterações das propriedades dos fármacos é de extrema importância para a indústria farmacêutica, porque isso afeta a qualidade dos medicamentos e seu funcionamento, alterando a biodisponibilidade, a disponibilidade aparente e verdadeira, a morfologia do cristal, a compactação e o escoamento do pó [2, 4]. Essas mudanças nas propriedades podem acontecer no processo de fabricação do medicamento, como na moagem, granulação, secagem, compressão e exposição a solventes [1, 3].

Os estudos sobre polimorfos ganharam grande importância depois do caso do ritonavir, medicamento antirretroviral inibidor da enzima protease viral utilizado para o tratamento de paciente com HIV. Onde a empresa responsável pelo medicamento teve alto prejuízo, devido ao recolhimento dos lotes do remédio, pois o medicamento apresentou uma falha na dissolução, diminuindo sua biodisponibilidade. Posteriormente observou-se que a causa da falha foi a cristalização de um novo polimorfo, denominado forma II que apresentava estrutura ortorrômbica sendo menos solúvel e termodinamicamente mais estável que a forma I pertencente a estrutura monoclinica, prejudicando o funcionamento do medicamento [1, 2, 4].



Por isso a indústria farmacêutica vem intensificado as pesquisas nessa área para posuir controle no processo de fabricação de medicamentos, além de ser uma maneira de descobrir novos fármacos mais estáveis, com melhor biodisponibilidade e com menos efeitos adversos [2,4].

Um das categorias de medicamentos que são mais prescritas e vem crescendo são os psicofármacos usados para tratar transtornos mentais, que teve seu primeiro sintetizado nos anos 50 e com isso a indústria vem investindo em diferentes pesquisas, produção e *marketing* de novos fármacos [5].

Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde) os transtornos mentais vêm sendo uma grande dificuldade na saúde pública, atingindo pessoas de todas as faixas etárias causando prejuízos no desempenho da pessoa no contexto pessoal, social, ocupacional e familiar [6, 7]. Os transtornos mentais caracterizam 12% da carga mundial de doenças, segundo a OMS e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). No Brasil, conforme o Conselho Nacional de Saúde (CNS), cerca de 23 milhões de pessoas (12% da população) apresentam algum transtorno mental das quais, 5 milhões dessas pessoas (cerca de 3% da população) possuem transtornos persistentes ou graves<sup>1</sup> [6, 7].

Estudos realizados recentemente mostraram que a depressão, ansiedade e o estresse pós-traumático foram os transtornos mentais que tiveram maior aumento durante a pandemia de COVID-19, excluindo os sintomas psiquiátricos causados diretamente pela infecção dos vírus [8–12]. Com esse aumento durante a pandemia, existe uma grande preocupação com o pós-pandemia com uma nova epidemia paralela causada pelo aumento do sofrimento psicológico, dos sintomas psíquicos e dos transtornos mentais [12, 13].

Conforme a Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), a política de saúde mental classifica a esquizofrenia e o transtorno bipolar como doenças graves enquanto a depressão, ansiedade e dependência como as mais predominantes [7]. A forma de tratamento para os transtornos mentais é a utilização de psicofármacos, que alteram a atividade mental aliviando os sintomas. Os psicofármacos podem ser divididos entre [7]:

- Ansiolíticos, usados para ansiedade;
- Antidepressivos, usados na depressão;
- Antimaníacos, usados no tratamento do distúrbio bipolar;
- Antipsicóticos, utilizados no tratamento de psicoses como esquizofrenia.

Por consequência da possível existência de novas formas polimórficas ou, novas fases cristalinas, e da importância dos psicofármacos para o tratamento de transtornos men-

---

<sup>1</sup>Esses números mostram-se desatualizados depois da pandemia de COVID-19.

tais, analisaremos as propriedades vibracionais e estruturais do fármaco risperidona, um antipsicótico atípico usado para o tratamento de esquizofrenia, autismo em crianças e transtorno bipolar, que age como antagonista dos receptores de dopamina e serotonina. Utilizaremos as técnicas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) e a espectroscopia Raman em baixas e altas temperaturas para estudar as propriedades vibracionais e estruturais deste fármaco.

## 2 RISPERIDONA

A classe de fármacos mais prescrita no mundo são os psicofármacos, utilizados para tratar os transtornos psiquiátricos, incluindo esquizofrenia, depressão e transtorno bipolar. Observa-se um aumento no consumo desses medicamentos nos últimos anos [5, 14].

Os antipsicóticos, conhecidos também por neurolépticos ou tranquilizantes maiores, são os principais medicamentos utilizados para realizar o tratamento de pacientes com esquizofrenia nos últimos 50 anos, em geral, são usados na fase aguda do tratamento, na manutenção e na prevenção do reaparecimento dos sintomas a longo prazo [15]. A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave, sua possível causa se origina pela interrupção do desenvolvimento cerebral devido a fatores genéticos e/ou ambientais, surgindo no final na adolescência ou no início da vida adulta. Esse transtorno possui sintomas classificados como [16, 17]:

- Sintomas positivos: alucinações, delírios e desorganização de fala;
- Sintomas negativos: desmotivação, falta de prazer, apatia e retraimento social;
- Sintomas cognitivos: redução da atenção e concentração, danos a memória.

Os antipsicóticos são divididos em duas categorias: antipsicóticos típicos, ou de primeira geração (APG), como clorpromazina, haloperidol, entre outros e os antipsicóticos atípicos, ou de segunda geração (ASG), como o clozapina, risperidona, olanzapina, etc [14, 18].

Os antipsicóticos típicos, foram desenvolvidos na década de 1950, beneficiando os pacientes de esquizofrenia por proporcionarem um tratamento sem a necessidade de internação, somente com atendimento ambulatorial, e com isso reduzindo a presença nos hospitais [14, 17, 18]. Os APG agem bloqueando os receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos do sistema nervoso central possuindo alta eficiência no combate aos sintomas positivos como delírios e alucinações, ainda assim são pouco eficazes no controle dos sintomas negativos [14, 17]. Além disso, provocava o aparecimento de efeitos extrapiramidais, sendo [17, 19–21]:

- Acatisia: inquietude motora, dificuldade de permanecer imóvel;
- Distonias: espasmos musculares involuntários que ocorrem minutos ou horas depois da utilização do medicamento;
- Discinesia tardia: movimentos musculares involuntários que ocorrem após altas doses do medicamento;

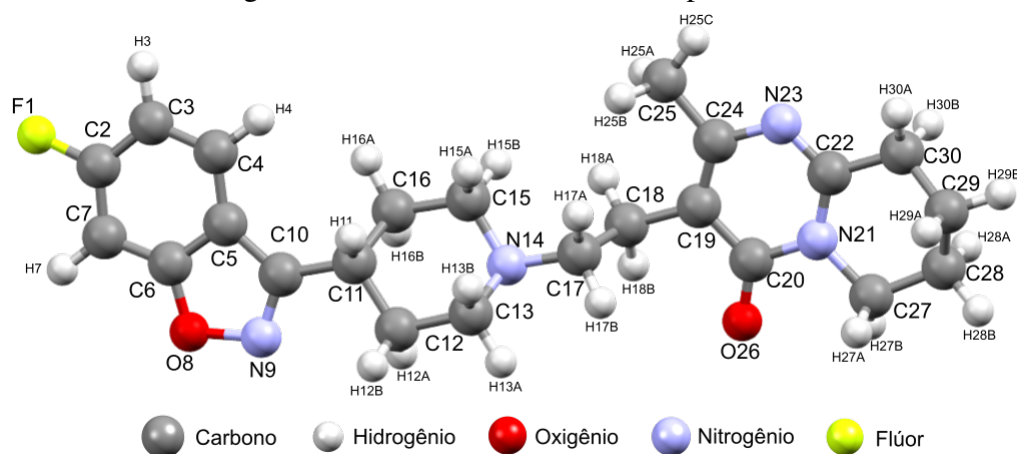
- Pseudoparkinsonismo: reação do medicamento que coincide com os sintomas da doença de Parkinson.

Com a necessidade de um tratamento para esquizofrenia que possua uma eficácia maior tanto nos sintomas positivos quanto nos negativos, além de uma redução dos efeitos adversos, iniciaram pesquisas para novos antipsicóticos. Nos anos de 1990 com a criação dos antipsicóticos atípicos, sendo a clozapina o primeiro, mostraram-se muito mais eficazes que os APG [18]. O termo atípico está relacionado à possibilidade da ação antipsicótica, sem causar efeitos extrapiramidais, ainda atuando de forma mais eficaz nos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia [15].

Os ASG bloqueiam também os receptores  $D_2$  mas também inibem os serotoninérgicos  $5-HT_{2A}$ . No entanto, os ASG possibilitam alguns outros distúrbios como metabolismo de lipídeos, ganho de peso e distúrbio no uso de glicose, que estão presentes nos antipsicóticos típicos, mas o grau em que esses efeitos se manifestam pode variar de um fármaco a outro [14].

A risperidona teve seu estudo iniciado no final da década de 1980. O fármaco foi desenvolvido pela Janssen e passou a ser comercializado em 1994 nos Estados Unidos e em agosto do mesmo ano no Brasil [15, 17]. Sua estrutura molecular estar sendo mostrada na Figura 1.

Figura 1 – Estrutura molecular da risperidona.



Fonte: Adaptada das referências [1, 22]

A risperidona é um derivado do benzisoxazólico, com propriedade antagonista monoaminérgico seletivo. Possui grande efeito bloqueador dos receptores dopaminérgicos  $D_2$  e serotoninérgicos ( $5-HT_{2A}$  e  $5-HT_7$ ), ainda apresenta afinidade com os receptores  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ -adrenérgico e  $H_1$  histaminérgicos, além de não possuir afinidade pelos receptores colinérgicos [15, 17, 23, 24].

A risperidona é um antipsicótico atípico, que possui a mesma eficiência dos antipsicóticos convencionais de primeira geração (antipsicóticos típicos), sendo eficaz para trata-

mento de sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, sintomas catatônicos e passando a ser o antipsicótico da segunda geração mais utilizado em crianças. Diferente dos antipsicóticos típicos a risperidona possui menos efeitos colaterais, como a produção de efeitos extrapiramidais que são relativamente poucos ou quase nenhum quando comparados a outros antipsicóticos, mas o risco de ocorrer esses efeitos aumenta com doses superiores de 10 mg/dia [15, 17, 24].

Alguns de seus efeitos colaterais são: insônia, agitação, ansiedade, cefaleias, sedação, fadiga, tontura, rinite, hipotensão, palpitações, disfunções eréteis e ejaculatórias, náuseas, amenorreia, galactorreia, distúrbios menstruais, ganho de peso e hiperprolactinemia [15, 17, 24].

Este antipsicótico atípico é indicado para uma grande variedade de pacientes esquizofrênicos que incluem: início da psicose, psicoses esquizofrênicas agudas e crônicas e alívio de seus sintomas, tratamento para evitar recaídas, além de outros transtornos psicóticos onde os sintomas positivos e/ou negativos são extremamente grandes. Além disso, por ser um medicamento que supera a eficácia clínica, a risperidona também pode ser indicada para tratar, em curto prazo, mania aguda ou episódios mistos associadas ao transtorno bipolar tipo 1 e ao tratamento de irritabilidade associada ao transtorno autista, em crianças e adolescentes [14, 23].

### 3 ESPALHAMENTO RAMAN

O conceito da luz vem sendo estudado desde o século XVII até os dias atuais, como sua natureza, interação com a matéria e consequências dessa interação. Uma dessas interações é o fenômeno conhecido por espalhamento Raman. Ao incidimos um feixe de luz num material esse feixe é espalhado. Ao analisar esse feixe espalhado podemos descobrir informações sobre o material como sua identificação e características de sua estrutura. A espectroscopia Raman vem sendo uma das técnicas que possui destaque para investigar estruturas de materiais.

Ao incidir uma radiação monocromática numa amostra, os fótons interagem com a amostra fazendo com que excitem suas moléculas ocasionando uma mudança de estado, para um estado virtual que ela se recupera rapidamente, espalhando os fótons de forma elástica ou inelástica. A forma elástica é chamada espalhamento Rayleigh, que ocorre quando o espalhamento não altera a frequência da radiação incidente. Ela é chamada espalhamento Rayleigh em homenagem ao pesquisador com mesmo nome que primeiro propôs a teoria clássica que auxiliou na descrição do espalhamento. Para a forma inelástica, o espalhamento altera a frequência da radiação incidente, fazendo com que tenha valores de frequência maiores ou menores que a frequência incidente, dessa forma o espalhamento é nomeado espalhamento Raman. Ele é dividido em Raman Stokes, quando a frequência espalhada é menor que a frequência incidente e Raman anti-Stokes, quando a frequência espalhada é maior que a frequência incidente.

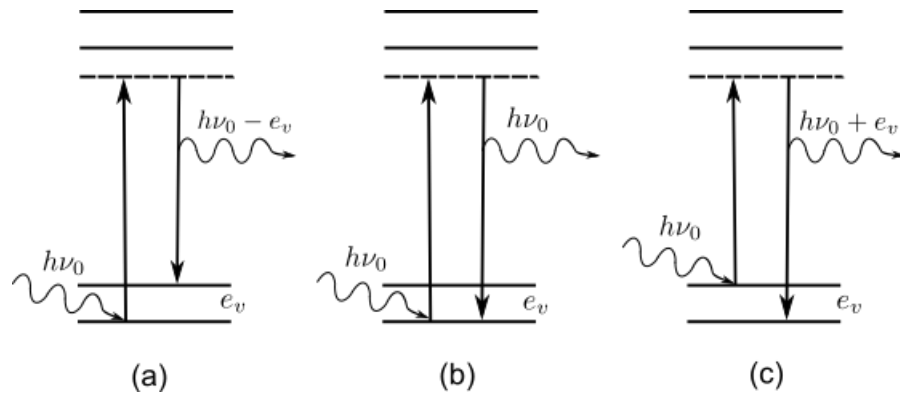
Para o modelo de transferência de energia, ilustrada na Figura 2, temos que no espalhamento Rayleigh, o fóton incide na molécula que estava no nível fundamental, após a interação a molécula passa para um estado intermediário e retorna para o estado fundamental sem alterar a energia do fóton. Para o espalhamento Raman Stokes, a molécula, que está no estado fundamental, após interagir com o fóton decai num estado excitado, liberando o fóton espalhado com energia menor que o do fóton incidente. Para o espalhamento Raman anti-Stokes a molécula já se encontra em um estado excitado e após a interação com o fóton retorna para o estado fundamental, liberando um fóton espalhado com energia maior que a incidente.

#### 3.1 Perspectiva Histórica

O efeito Raman foi descoberto experimental em 1928 por dois grupos independentes: C.V. Raman e K.S. Krishnan na Índia e L.I. Mandelstam e G.S. Landsberg na Rússia, comprovando a precisão teórica feita por Smekal em 1923. Porém, a descoberta foi atribuída apenas para Raman e Krishnan [26].

Raman ficou interessado pelo efeito quando viajava à Europa em 1921, e ficou

Figura 2 – Esquema do modelo de transferência de energia para o espalhamento (a) Raman Stokes, (b) Rayleigh e (c) Raman anti-Stokes.



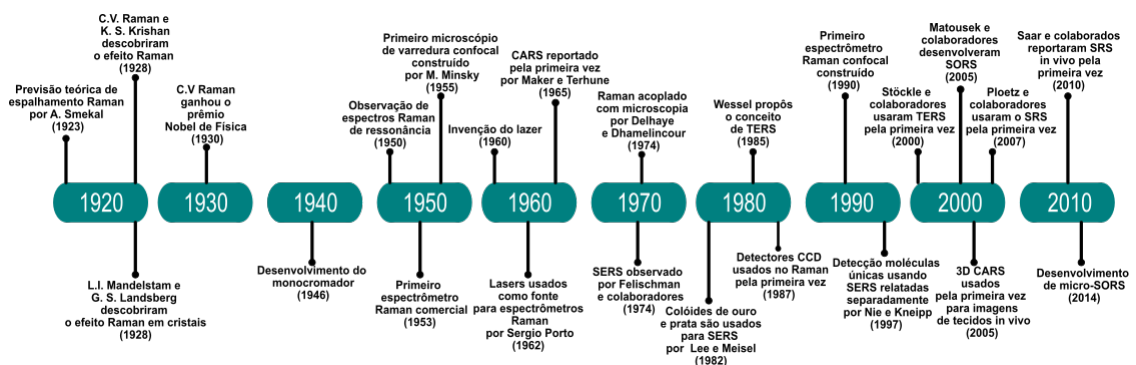
Fonte: Adaptada da referência [25].

curioso em descobrir a razão da cor azul das geleiras e do mar Mediterrâneo. Para encontrar a causa, ele observou o efeito em vários experimentos de espalhamento de luz em líquidos, utilizando a luz do Sol, um espectroscópio de bolso e como detector, o olho humano [27]. O efeito ficou conhecido como efeito Raman, levando seu nome em sua homenagem e resultou na sua premiação com o Prêmio Nobel de Física em 1930, reconhecendo sua conquista.

Com o desenvolvimento tecnológico e a criação do monocromador, o primeiro espectrômetro Raman comercial foi fabricado em 1953. Com esse equipamento foi possível identificar diversos compostos, mas a fonte de luz dificultava os estudos. Contudo, em 1960 ocorreu um enorme avanço com a invenção do laser e sua implantação como fonte de luz nos espectrômetros, realizada pelo físico brasileiro Sérgio Porto e por D.L. Wood em 1962.

Em 1974, Delhaye e Dhamelincourt, desenvolveram um espectrômetro acoplado com um microscópio, o que permitiu a utilização do espectrômetro Raman para mapeamento de superfície. Outro avanço foi a utilização de detectores de dispositivos de carga acoplados de CCD em 1987, onde melhoram a sensibilidade do aparelho, aumentando sua utilidade. Esses e outros acontecimentos sobre o efeito Raman, estão ilustrados numa linha temporal na Figura 3.

Figura 3 – Linha do tempo dos eventos da espectroscopia.



Fonte: Adaptada da referência [26].

### 3.2 Teoria Clássica

O efeito Raman está relacionado com a variação do momento de dipolo elétrico induzido na molécula pelo campo elétrico da radiação incidente. O vetor do momento de dipolo elétrico induzido  $\mathbf{P}$  pode ser expresso como:

$$\mathbf{P} = \alpha \mathbf{E}, \quad (3.1)$$

onde  $\alpha$  é a polarizabilidade da molécula e  $\mathbf{E}$  é o vetor do campo elétrico da radiação incidente. Como a intensidade do campo elétrico, da onda eletromagnética varia com o tempo, podemos escrever  $\mathbf{E}$  como sendo

$$\mathbf{E} = \mathbf{E}_0 \cos(\omega_0 t), \quad (3.2)$$

onde  $\omega_0$  é a frequência da radiação incidente. Substituindo o campo elétrico  $\mathbf{E}$  na equação 3.1, temos que o momento de dipolo elétrico induzido fica da seguinte forma.

$$\mathbf{P} = \alpha \mathbf{E}_0 \cos(\omega_0 t). \quad (3.3)$$

Considerando um sistema onde a molécula pode vibrar, mas não girar, então os núcleos da molécula podem vibrar em torno de suas posições de equilíbrio. Essas vibrações moleculares causadas pela radiação incidida na molécula, provocam uma variação na polarizabilidade, sendo possível expressar o tensor polarizabilidade  $\alpha$  em função das coordenadas de equilíbrio  $q$ , por uma série de Taylor, obtendo

$$\alpha = \alpha_0 + \left( \frac{d\alpha}{dq} \right)_0 q + \dots, \quad (3.4)$$

onde podemos desprezar os termos a partir da segunda ordem, porque a variação das coordenadas de equilíbrio são muito pequenas. Além disso, assumindo um movimento harmônico simples para as coordenadas de equilíbrio, podemos expressar as coordenadas  $q$  em função do tempo como

$$q = q_0 \cos(\omega_v t), \quad (3.5)$$

onde  $\omega_v$  é a frequência de vibração da molécula. Substituindo o tensor de polarizabilidade e a coordenada de equilíbrio na equação 3.3, obtemos que

$$\mathbf{P} = \left( \alpha_0 + \left( \frac{d\alpha}{dq} \right)_0 q \right) \mathbf{E}_0 \cos(\omega_0 t), \quad (3.6)$$



ou

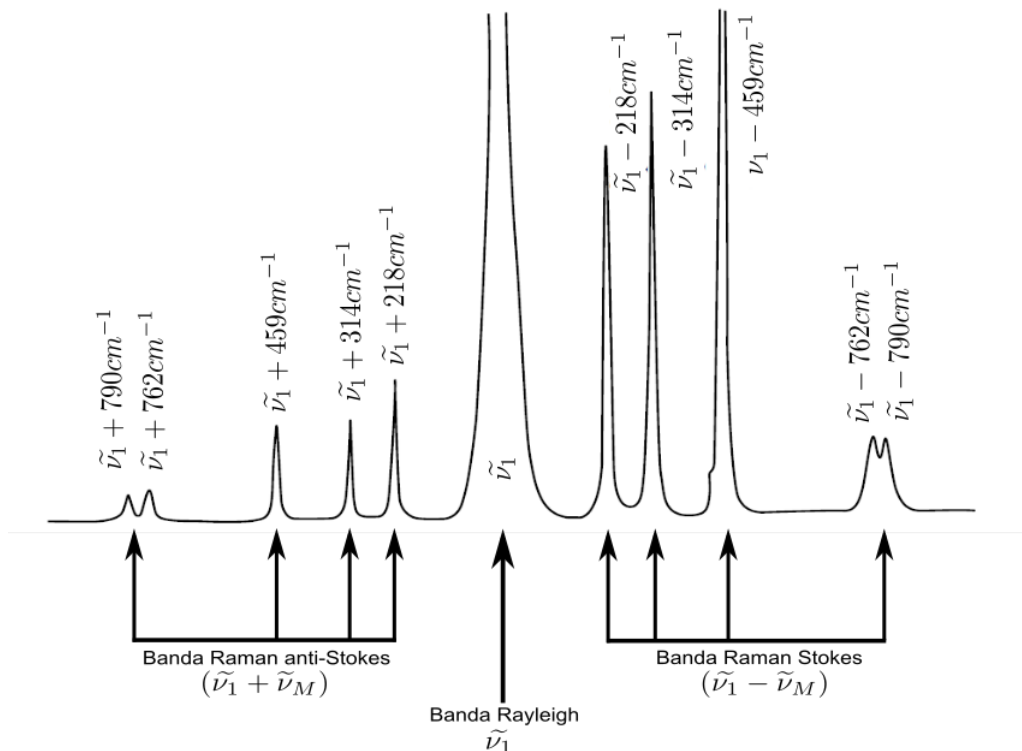
$$\mathbf{P} = \alpha_0 \mathbf{E}_0 \cos(\omega_0 t) + \left( \frac{d\alpha}{dq} \right)_0 q_0 \mathbf{E}_0 \cos(\omega_0 t) \cos(\omega_v t). \quad (3.7)$$

Usando a identidade trigonométrica  $\cos(a)\cos(b) = \frac{1}{2}[\cos(a+b) + \cos(a-b)]$  na equação 3.7, podemos obter que o momento de dipolo elétrico induzido é

$$\mathbf{P} = \alpha_0 \mathbf{E}_0 \cos(\omega_0 t) + \frac{1}{2} \left( \frac{d\alpha}{dq} \right)_0 q_0 \mathbf{E}_0 [\cos(\omega_0 + \omega_v)t + \cos(\omega_0 - \omega_v)t]. \quad (3.8)$$

Analisando a equação 3.8, podemos observar que o primeiro termo corresponde ao espalhamento Rayleigh (ou elástico) contém somente a frequência da radiação incidente sem nenhuma alteração. No segundo termo temos o espalhamento Raman anti-Stokes onde a frequência final é maior que a incidente, porque a frequência final é a soma da frequência incidente com a frequência da vibração da molécula. Para o terceiro termo temos o espalhamento Raman Stokes onde a frequência final é menor que a incidente, porque a frequência final é a diferença entre a frequência incidente e a frequência de vibração da molécula. No entanto, para que estes dois últimos termos existam é necessário que  $\left( \frac{d\alpha}{dq} \right)_0 \neq 0$ , ou seja, para ocorrer o espalhamento Raman o tensor de polarizabilidade  $\alpha$  deve variar com a posição de equilíbrio durante a vibração da molécula. As bandas associadas aos espalhamentos Rayleigh e Raman são ilustrados na Figura 4.

Figura 4 – Espectros Rayleigh e Raman de tetracloreto de carbono (líquido).



Fonte: Adaptada da referência [28].

A intensidade Raman depende da probabilidade de transição dada por [25]:

$$I_{mn} = \left( \frac{16\pi^2}{9c^4} \right) I_0 v^4 \sum_i \sum_j |(\alpha_{ij})|^2, \quad (3.9)$$

onde  $I_0$  é a intensidade da radiação incidente e  $v$  é a frequência da radiação espalhada.

A relação de intensidade entre as bandas anti-Stokes e Stokes é dada por:

$$\frac{I_A}{I_S} = \left( \frac{v_0 + v_v}{v_0 - v_v} \right)^4 e^{-\frac{e_v}{kT}}, \quad (3.10)$$

onde a população dos estados excitados obedece à distribuição de Boltzman e o estado mais populoso é o estado fundamental, então espera-se que as bandas anti-Stokes possuam menor intensidade comparadas com as bandas Stokes, onde esse efeito é verificado experimentalmente e pode ser observado na Figura 4 [25,29]. Para frequências baixas as intensidades das duas bandas são semelhantes, mas para frequências mais altas as bandas anti-Stokes tornam-se difíceis de serem observada [29].

Com a teoria clássica encontramos as frequências dos espalhamentos Rayleigh e Raman e conseguimos observar que o tensor de espalhamento Rayleigh e Raman dependem do tensor de polarizabilidade da molécula. Mas a teoria clássica possui algumas limitações como: não podemos aplicá-la a rotações moleculares, nesse tratamento não conseguimos informações de como o tensor de espalhamento está relacionado com as propriedades da molécula dispersa, entre outras limitações. Para obter essas informações e conseguir fazer uma análise completa do efeito Raman usaremos a teoria da mecânica quântica, onde poderemos mostrar como o espalhamento Raman é uma ferramenta potente e útil para várias finalidades.

### 3.3 Teoria Quântica

Para o tratamento quântico, tratamos a molécula de forma quântica e a radiação eletromagnética de forma clássica. Além disso, consideramos a radiação eletromagnética como produtora de perturbações dos estados da molécula. Então usaremos a teoria das perturbações com o tratamento feito por Placzek (1934) para encontrar as expressões da transição do momento de dipolo elétrico induzido e da polarizabilidade de transição para o espalhamento Rayleigh e Raman.

Primeiramente consideramos a perturbação realizada por uma radiação eletromagnética, que pode ser representada por

$$H' = -\mathbf{p}\mathbf{E}(t), \quad (3.11)$$

onde  $\mathbf{p}$  é o momento de dipolo elétrico induzido e  $\mathbf{E}(\mathbf{t})$  é o campo elétrico oscilante. O campo

elétrico pode ser representado como

$$\mathbf{E}(t) = \mathbf{E}_0 \cos(\mathbf{k} \cdot \mathbf{r} - \omega t). \quad (3.12)$$

Assumindo que o comprimento de onda  $\lambda$  seja muito grande e como  $k = 2\pi/\lambda$ , então o produto  $\mathbf{k} \cdot \mathbf{r}$  será muito pequeno, por isso podemos desconsiderar a variação espacial do campo, onde podemos considerar o campo elétrico como

$$\mathbf{E}(t) = \mathbf{E}_0 \cos(\omega t). \quad (3.13)$$

Substituindo o campo elétrico na equação 3.11, ficamos com

$$H' = -\mathbf{p} \cdot \mathbf{E}_0 \cos(\omega t). \quad (3.14)$$

Para um sistema com perturbação, a hamiltoniana total é a soma da hamiltoniana sem perturbação com a perturbação do sistema resultando em

$$H = H_0 + H'. \quad (3.15)$$

Para resolvermos esse sistema utilizaremos a equação de Schrödinger dependente do tempo, para um sistema sem perturbação com hamiltoniana  $H_0$  a equação de Schrödinger resultaria em

$$i\hbar \frac{\partial \Psi_0}{\partial t} = H_0 \Psi_0. \quad (3.16)$$

A solução para este sistema no estado  $k$  é

$$\Psi_k^{(0)} = \psi_k e^{-i\omega_k t}. \quad (3.17)$$

Considerando o caso de um sistema perturbado substituímos na equação de Schrödinger dependente do tempo a hamiltoniana total da equação 3.15, onde obtemos

$$i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = (H_0 + H') \Psi. \quad (3.18)$$

A função de onda para um sistema perturbado será dada por uma combinação linear da função de onda não perturbada e da função de onda perturbada

$$\Psi = \Psi_k^{(0)} + \Psi_k^{(1)}. \quad (3.19)$$

Substituindo a função de onda da equação 3.19 na equação 3.18, encontramos que

$$i\hbar \frac{\partial \Psi_k^{(1)}}{\partial t} = H_0 \Psi_k^{(1)} + H' \Psi_k^{(0)}. \quad (3.20)$$

Lembrando que omitimos o termo  $H' \Psi_k^{(1)}$  por ser muito pequeno e de segunda ordem. Substituindo o valor da perturbação  $H'$  na equação 3.20, encontramos a seguinte equação

$$H_0 \Psi_k^{(1)} - \mathbf{p} \cdot \mathbf{E}_0 \cos(\omega t) \Psi_k^{(0)} = i\hbar \frac{\partial \Psi_k^{(1)}}{\partial t}. \quad (3.21)$$

Consideremos uma solução da equação 3.20 seja uma função de onda não perturbada  $\Psi_k^{(0)}$  e uma função de onda perturbada de primeira ordem  $\Psi_k^{(1)}$ , sendo expressas como

$$\Psi_k^{(0)} = \psi_k^0 e^{-i\omega_k t}, \quad (3.22)$$

e

$$\Psi_k^{(1)} = \psi_k^+ e^{-i(\omega_k + \omega)t} + \psi_k^- e^{-i(\omega_k - \omega)t}. \quad (3.23)$$

onde  $\psi_k^+$  e  $\psi_k^-$  são independentes do tempo. Substituindo as expressões de  $\Psi_k^{(0)}$ ,  $\Psi_k^{(1)}$  e a forma exponencial do  $\cos(\omega t)$  na equação 3.21, teremos que

$$H_0(\psi_k^+ e^{-i(\omega_k + \omega)t} + \psi_k^- e^{-i(\omega_k - \omega)t}) - \frac{\mathbf{p} \cdot \mathbf{E}_0}{2} \psi_k^0 (e^{-i(\omega_k + \omega)t} + e^{-i(\omega_k - \omega)t}) = \hbar(\psi_k^+ (\omega_k + \omega) e^{-i(\omega_k + \omega)t} + \psi_k^- (\omega_k - \omega) e^{-i(\omega_k - \omega)t}). \quad (3.24)$$

Comparando os termos com as mesmas exponenciais, podemos separar a equação 3.24 em duas equações

$$H_0 \psi_k^+ - (\omega_k + \omega) \hbar \psi_k^+ = \frac{\mathbf{p} \cdot \mathbf{E}_0}{2} \psi_k^0, \quad (3.25)$$

e

$$H_0 \psi_k^- - (\omega_k - \omega) \hbar \psi_k^- = \frac{\mathbf{p} \cdot \mathbf{E}_0}{2} \psi_k^0. \quad (3.26)$$

Observando o lado direito das equações 3.25 e 3.26, podemos expandí-lo em funções não perturbadas usando a relação de completudeza  $\sum_r |\psi_r\rangle \langle \psi_r|$ , resultando em

$$\frac{\mathbf{p} \cdot \mathbf{E}_0}{2} |\psi_k^0\rangle = \frac{1}{2} \sum_r |\psi_r\rangle \langle \psi_r | \mathbf{p} | \psi_k \rangle \mathbf{E}_0. \quad (3.27)$$

Substituindo a equação 3.27 nas duas equações 3.25 e 3.26, obtemos que

$$H_0 |\psi_k^+\rangle - (\omega_k + \omega) \hbar |\psi_k^+\rangle = \frac{1}{2} \sum_r |\psi_r\rangle \langle \psi_r | \mathbf{p} | \psi_k \rangle \mathbf{E}_0, \quad (3.28)$$

e

$$H_0|\psi_k^-\rangle - (\omega_k - \omega)\hbar|\psi_k^-\rangle = \frac{1}{2} \sum_r |\psi_r\rangle \langle \psi_r | \mathbf{p} | \psi_k \rangle \mathbf{E}_0. \quad (3.29)$$

Para simplificar as equações, definiremos que  $\langle \psi_r | \mathbf{p} | \psi_k \rangle = \mathbf{p}_{rk}$  que representa o momento de transição do dipolo elétrico induzido. As funções de ondas perturbadas  $\psi_k^+$  e  $\psi_k^-$ , podem ser expandidas em funções não perturbadas, expressas na forma

$$\psi_k^+ = \sum_r a_r^+ \psi_r, \quad (3.30)$$

e

$$\psi_k^- = \sum_r a_r^- \psi_r. \quad (3.31)$$

Substituindo as funções perturbadas nas equações 3.28 e 3.29, lembrando que  $H_0|\psi_r\rangle = E_r|\psi_r\rangle$  e fazendo algumas manipulações podemos encontrar os valores das constantes  $a_r^+$  e  $a_r^-$ , que são

$$a_r^+ = \frac{\mathbf{p}_{rk} \mathbf{E}_0}{2\hbar(\omega_{rk} - \omega)}, \quad (3.32)$$

e

$$a_r^- = \frac{\mathbf{p}_{rk} \mathbf{E}_0}{2\hbar(\omega_{rk} + \omega)}. \quad (3.33)$$

onde  $\omega_{rk} = \omega_r - \omega_k$ . Por último, para encontrar a expressão para a função de onda perturbada de primeira ordem precisamos somente substituir as constantes  $a_r^+$  e  $a_r^-$ , nas equações 3.30 e 3.31 para encontrar as funções de onda  $\psi_k^+$  e  $\psi_k^-$  e, por fim, substituir na equação 3.23, resultando na solução da equação 3.21 que é

$$|\Psi_k^{(1)}\rangle = \sum_r \frac{1}{2\hbar} \left[ \frac{\mathbf{p}_{rk} \mathbf{E}_0}{(\omega_{rk} - \omega)} e^{-i(\omega_k + \omega)t} + \frac{\mathbf{p}_{rk} \mathbf{E}_0}{(\omega_{rk} + \omega)} e^{-i(\omega_k - \omega)t} \right] |\psi_r\rangle. \quad (3.34)$$

Agora, como sabemos representar uma função de onda perturbada, podemos encontrar a expressão do momento de transição do dipolo elétrico induzido. Para o momento de transição do dipolo elétrico induzido total podemos escrever como

$$(\mathbf{p})_{fi} = \langle \Psi_f | \mathbf{p} | \Psi_i \rangle, \quad (3.35)$$

onde podemos escrever também separando em suas dependências com o campo elétrico

$$(\mathbf{p})_{fi} = (\mathbf{p}^{(1)})_{fi} + (\mathbf{p}^{(2)})_{fi} + (\mathbf{p}^{(3)})_{fi} + \dots, \quad (3.36)$$

onde  $(\mathbf{p}^{(1)})_{fi}$  possui dependência linear e corresponde ao espalhamento Raman,  $(\mathbf{p}^{(2)})_{fi}$  possui

dependência quadrática e corresponde ao espalhamento hiper-Raman e assim por diante. Mas como estamos interessados no espalhamento Raman, nos concentramos nos termos de primeira ordem com dependência linear. O termo de primeira ordem pode ser expresso como

$$(\mathbf{p}^{(1)})_{fi} = \langle \Psi_f^{(1)} | \mathbf{p} | \Psi_i^{(0)} \rangle + \langle \Psi_f^{(0)} | \mathbf{p} | \Psi_i^{(1)} \rangle, \quad (3.37)$$

onde  $(\mathbf{p}^{(1)})_{fi}$  representa a transição de primeira ordem do momento de dipolo elétrico induzido do estado  $i$  para o estado  $f$ . O termo  $\langle \Psi_f^{(0)} | \mathbf{p} | \Psi_i^{(0)} \rangle$  não possui dependência com  $\lambda$  esse termo não foi declarada porque ele representa uma transição direta entre os estados  $i$  e  $f$ , sem necessitar da participação da perturbação causada pela radiação incidente. Agora para encontrar a expressão para  $(\mathbf{p}^{(1)})_{fi}$  substituímos as equações 3.34 e 3.17 na equação 3.37, onde obtemos que

$$\begin{aligned} (\mathbf{p}^{(1)})_{fi} = & \frac{1}{2\hbar} \sum_r \left[ \frac{\mathbf{p}_{fr} \cdot \mathbf{p}_{ri}}{\omega_{rf} - \omega} \mathbf{E}_0 e^{i(\omega + \omega_{fi})t} + \frac{\mathbf{p}_{fr} \cdot \mathbf{p}_{ri}}{\omega_{rf} + \omega} \mathbf{E}_0 e^{-i(\omega - \omega_{fi})t} \right] \\ & + \frac{1}{2\hbar} \sum_r \left[ \frac{\mathbf{p}_{fr} \cdot \mathbf{p}_{ri}}{\omega_{ri} - \omega} \mathbf{E}_0 e^{-i(\omega - \omega_{fi})t} + \frac{\mathbf{p}_{fr} \cdot \mathbf{p}_{ri}}{\omega_{ri} + \omega} \mathbf{E}_0 e^{i(\omega + \omega_{fi})t} \right], \end{aligned} \quad (3.38)$$

onde  $\omega_{fi} = \omega_f - \omega_i$  e  $\mathbf{p}_{ri} = \langle \psi_r | \mathbf{p} | \psi_i \rangle$ . Reorganizando a equação 3.38, unindo os termos com mesma exponencial podemos reescrever  $(\mathbf{p}^{(1)})_{fi}$  como

$$\begin{aligned} (\mathbf{p}^{(1)})_{fi} = & \frac{\mathbf{E}_0 e^{-i(\omega - \omega_{fi})t}}{2\hbar} \sum_r \left[ \frac{\mathbf{p}_{fr} \cdot \mathbf{p}_{ri}}{\omega_{rf} + \omega} + \frac{\mathbf{p}_{fr} \cdot \mathbf{p}_{ri}}{\omega_{ri} - \omega} \right] \\ & + \frac{\mathbf{E}_0 e^{i(\omega + \omega_{fi})t}}{2\hbar} \sum_r \left[ \frac{\mathbf{p}_{fr} \cdot \mathbf{p}_{ri}}{\omega_{rf} - \omega} + \frac{\mathbf{p}_{fr} \cdot \mathbf{p}_{ri}}{\omega_{ri} + \omega} \right], \end{aligned} \quad (3.39)$$

sendo essa a expressão para transição de primeira ordem do momento de dipolo elétrico induzido.

Analisando a equação, o primeiro termo que possui  $\omega - \omega_{fi}$  como potência na exponencial descreve a produção do espalhamento Rayleigh e Raman para quando  $\omega - \omega_{fi} > 0$ . A frequência  $\omega_{fi} = \omega_f - \omega_i$  pode possuir três categorias de valores: zero, negativo ( $< 0$ ) e positivo ( $> 0$ ).

Para quando  $\omega_{fi} = 0$ , temos que a energia dos estados inicial e final são iguais, constituindo no espalhamento Rayleigh. Se  $\omega_{fi}$  for negativo ( $\omega_{fi} < 0$ ), então a energia do estado final é menor que a energia do estado inicial, satisfazendo o espalhamento Raman anti-Stokes e por fim se  $\omega_{fi}$  for positivo ( $\omega_{fi} > 0$ ), teremos que o estado final possui maior energia que o estado inicial, representado pelo espalhamento Raman Stokes.

Para o restante da equação, os termos que possuem valores de frequência  $\omega + \omega_{fi}$  representam a emissão de dois quanta. Esse segundo termo da equação será desconsiderado

porque somente o primeiro somatório que representa o efeito Raman, portanto a transição de primeira ordem do momento de dipolo elétrico induzido para o efeito Raman é

$$(\mathbf{p}^{(1)})_{fi} = \frac{\mathbf{E}_0 e^{-i(\omega - \omega_{fi})t}}{2\hbar} \sum_r \left[ \frac{\mathbf{p}_{fr} \cdot \mathbf{p}_{ri}}{\omega_{rf} + \omega} + \frac{\mathbf{p}_{fr} \cdot \mathbf{p}_{ri}}{\omega_{ri} - \omega} \right]. \quad (3.40)$$

Agora, para descobrirmos a expressão para a transição de polarizabilidade usaremos que  $\mathbf{p}_{fi} = (\alpha_{\sigma\rho})_{fi} \mathbf{E}$ , onde  $(\alpha_{\sigma\rho})_{fi}$  são as componentes do tensor de polarizabilidade. Consideremos por simplicidade que o campo elétrico está na direção z e usaremos somente a componente x do momento de dipolo elétrico induzido, teremos que

$$(p_x)_{fi} = (\alpha_{xz})_{fi} E_z, \quad (3.41)$$

onde  $E_z = E_{0z} \cos(\omega t)$  e lembrando que  $(p_x)_{fi} = \langle \Psi_f | p_x | \Psi_i \rangle$  e que  $(\alpha_{xz})_{fi} = \langle \Psi_f | \alpha_{xz} | \Psi_i \rangle$ . Agora substituindo a equação 3.22 na equação 3.41, obtemos que

$$(p_x)_{fi} = \langle \Psi_f | \alpha_{xz} | \Psi_i \rangle E_{0z} \cos(\omega t) e^{i(\omega_f - \omega_i)t}, \quad (3.42)$$

lembrando que  $\omega_{fi} = \omega_f - \omega_i$  e substituindo a forma exponencial do  $\cos(\omega t)$  na equação 3.42, encontramos que

$$(p_x)_{fi} = \frac{E_{0z}}{2} (e^{i(\omega + \omega_{fi})t} + e^{-i(\omega - \omega_{fi})t}) \langle \Psi_f | \alpha_{xz} | \Psi_i \rangle. \quad (3.43)$$

Comparando 3.43 com a 3.39 e desconsiderando o termo com a exponencial  $(\omega + \omega_{fi})$  que não possui relação com o efeito Raman, encontramos que a transição de polarizabilidade é

$$(\alpha_{xz})_{fi} = \frac{1}{\hbar} \sum_r \left[ \frac{(p_x)_{fr} \cdot (p_z)_{ri}}{\omega_{rf} + \omega} + \frac{(p_z)_{fr} \cdot (p_x)_{ri}}{\omega_{ri} - \omega} \right]. \quad (3.44)$$

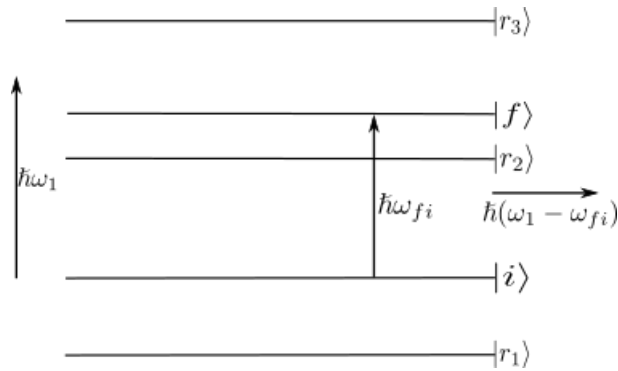
Com as considerações feitas no início, obtemos somente uma componente do tensor de transição de polarizabilidade. O termo geral para este tensor é dado por

$$(\alpha_{\rho\sigma})_{fi} = \frac{1}{\hbar} \sum_r \left[ \frac{(p_\rho)_{fr} \cdot (p_\sigma)_{ri}}{\omega_{rf} + \omega} + \frac{(p_\sigma)_{fr} \cdot (p_\rho)_{ri}}{\omega_{ri} - \omega} \right]. \quad (3.45)$$

Com a expressão para a transição do tensor de polarizabilidade, podemos analisar suas componentes. Primeiro precisamos observar que o estado  $|r\rangle$  pode ser mais energético que os estados  $|f\rangle$  e  $|i\rangle$ , pode ser também menos energético ou até mesmo estar entre esses dois estados como mostra a Figura 5. Por isso, consideramos que o estado  $|r\rangle$  é superior aos estados  $|f\rangle$  e  $|i\rangle$  para nossa análise.

Para uma análise qualitativa, observamos inicialmente as magnitudes das frequência

Figura 5 – Possíveis posições do estado  $|r\rangle$  em comparação com os estado  $|f\rangle$  e  $|i\rangle$ .

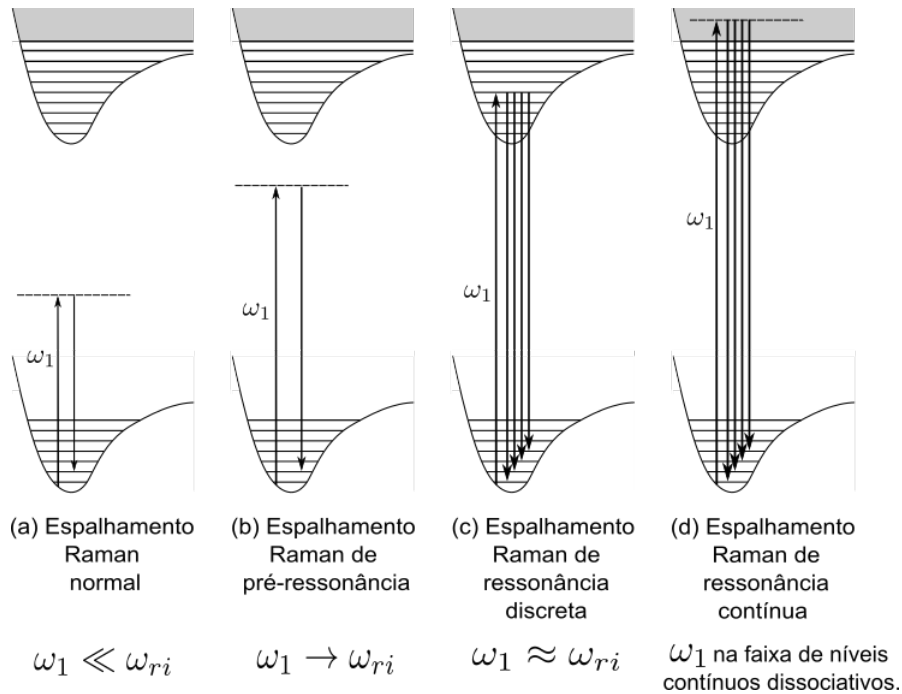


Fonte: Adaptada da referência [28].

$\omega_{ri}$  e  $\omega$  que estão nos denominadores e podemos obter dois casos limites.

O primeiro caso seria quando  $\omega \ll \omega_{ri}$  para todo  $r$ , o que resultaria que  $\omega_{ri} - \omega \approx \omega_{ri}$  para qualquer estado  $|r\rangle$ . Nesse caso teremos o espalhamento Raman convencional ilustrado na Figura 6(a). Neste caso a molécula interage com a radiação incidente de frequência  $\omega$ , realizando uma transição de um estado estacionário inicial  $|i\rangle$  para um estado virtual  $|r\rangle$ , indicado pela linha tracejada na Figura 6(a), que não é estacionário do sistema. A partir do estado virtual a molécula faz uma transição para o estado estacionário final  $|f\rangle$ .

Figura 6 – Quatro categorias de processos de espalhamento Raman.



Fonte: Adaptada da referência [28].

O segundo caso é quando  $\omega \approx \omega_{ri}$ , onde a diferença entre as frequências será muito pequena, fazendo com que o termo que possui esta diferença no denominador domine a soma. Quando os valores de frequência  $\omega$  e  $\omega_{ri}$  começam a se aproximar, o processo é nomeado de



espalhamento Raman pré-ressonância, ilustrado na Figura 6(b). No momento em que  $\omega \approx \omega_{ri}$ , ilustrado na Figura 6(c), o processo Raman é denominado espalhamento Raman por ressonância discreto e se a energia da radiação incidente for grande o suficiente para alcançar níveis de energia contínua, teremos o espalhamento Raman por ressonância contínua, ilustrada na Figura 6(d).

Para os termos com frequência  $\omega_{rf} + \omega$  nos denominadores, podemos observar que os denominadores não podem ter valores pequenos e não pode levar a termos dominantes na soma. Por isso, esse segundo termo não terá grande importância do tensor de polarizabilidade. Portanto, a polarizabilidade no espalhamento Raman representa a soma ponderada de todos os estados  $|r\rangle$  que unem os estados  $|f\rangle$  e  $|i\rangle$  [28].

### 3.4 Efeitos de Temperatura e pressão

Os materiais podem alterar suas propriedades através de mudanças termodinâmicas como temperatura e pressão, por isso, pesquisas em condições extremas de temperatura e pressão são essenciais para descobrir novos usos para os materiais. Os temas mais analisados quando variamos sua temperatura e pressão são: estabilidade termodinâmica, formas de condução, anarmonicidade e transições de fase [32].

Cada alteração termodinâmica pode causar diferentes consequências na substância. O aumento de temperatura provoca o aumento de fônons para diferentes níveis de energia para cada modo vibracional, por causa disso os picos Raman deslocam-se para menores números de ondas, conhecido como *redshift*, ocorre alargamento, redução de intensidade, coalescência e/ou separação (*splitting*) que pode estar associado a anarmonicidade. A variação de temperatura pode causar transições de fase do material [33,34].

Com a aplicação de pressão ocorrem alterações nas distâncias e nas interações moleculares, causando o deslocamento de picos para maiores números de onda, chamado *blueshift*, desdobramento e/ou coalescência de picos, relacionados a remoção de degenerescência, contração ou expansão da célula unitária e como na variação de temperatura e aplicação de pressão pode causar também transições de fase [32–35].

#### 3.4.1 Parâmetros de Grüneisen

Essas variações de temperatura e pressão ou tensão induzem alterações nas frequências dos modos vibracionais que são definidas principalmente pelas deformações causadas por estas duas variáveis termodinâmicas [36]. Grüneisen, em 1908, assumiu que as mudanças das frequências dos modos vibracionais causadas por essas variações termodinâmicas são diretamente proporcionais a variação de volume, definindo o parâmetro de Grüneisen, como

$$-\frac{\Delta v}{v} \cdot \frac{V}{\Delta V} = -\frac{d \ln v}{d \ln V} = \gamma, \quad (3.46)$$

onde  $\gamma$  é uma constante. Podemos, reescrever essa constante em termos da compressibilidade volumétrica ( $\chi$ ), capacidade térmica ( $C_{\vartheta}$ ) e coeficiente de expansão do cristal ( $\beta$ ), assumindo que  $\gamma$  é igual para todas as frequências do espectro vibracional de um cristal que satisfaz a teoria de Debye, obtendo

$$\gamma = \frac{\beta}{\chi C_{\vartheta}}. \quad (3.47)$$

Portanto, as variações de temperatura e pressão alteram o volume da célula unitária que modifica as frequências dos modos vibracionais. Mas podemos ter variações de frequências induzidas de duas maneiras diferentes, a primeira sendo induzida pela variação de temperatura a pressão constante e outra induzida pela variação de pressão a temperatura constante [36, 37].

Por isso, definiremos dois parâmetros de Grüneisen diferentes, um isotérmico  $\gamma_T$  e um isobárico  $\gamma_P$ , que serão definidos da mesma forma que a equação 3.46, modificando somente a variável que será mantida constante [36, 38].

$$\gamma_T = -\left(\frac{\partial \ln v}{\partial \ln V}\right)_T, \quad (3.48)$$

$$\gamma_P = -\left(\frac{\partial \ln v}{\partial \ln V}\right)_P, \quad (3.49)$$

onde  $\gamma_T$  mede o efeito da pressão e o  $\gamma_P$  mede o efeito de temperatura [36]. Utilizando as definições de compressibilidade volumétrica (3.50) e coeficiente de expansão térmica (3.51),

$$\chi = -\left(\frac{\partial \ln V}{\partial P}\right)_T, \quad (3.50)$$

$$\beta = \left(\frac{\partial \ln V}{\partial T}\right)_P, \quad (3.51)$$

podemos reescrever os parâmetros de Grüneisen das equações 3.48 e 3.49, como

$$\gamma_T = \frac{1}{\chi} \left(\frac{\partial \ln v}{\partial P}\right)_T, \quad (3.52)$$

$$\gamma_P = -\frac{1}{\beta} \left(\frac{\partial \ln v}{\partial T}\right)_P, \quad (3.53)$$

Considerando a frequência como uma função contínua do volume da célula unitária e temperatura ou de pressão e temperatura, podemos calcular  $(\partial v / \partial T)_P$

$$\left(\frac{\partial v}{\partial T}\right)_P = \left(\frac{\partial \ln V}{\partial T}\right)_P \left(\frac{\partial v}{\partial \ln V}\right)_T + \left(\frac{\partial v}{\partial T}\right)_V, \quad (3.54)$$

usando as equações 3.50 e 3.51, podemos reescrever em termos da compressibilidade volumétrica e do coeficiente de expansão térmica, resultando em

$$\left(\frac{\partial v}{\partial T}\right)_P = -\frac{\beta}{\chi} \left(\frac{\partial v}{\partial P}\right)_T + \left(\frac{\partial v}{\partial T}\right)_V, \quad (3.55)$$

aplicando o logaritmo em  $v$  em toda equação 3.55 e substituindo o parâmetro de Grüneisen isotérmico (equação 3.48), obtemos

$$\left(\frac{\partial \ln v}{\partial T}\right)_P = -\beta \gamma_T + \left(\frac{\partial \ln v}{\partial T}\right)_V, \quad (3.56)$$

Na equação 3.56, temos o coeficiente de temperatura total observado decomposto em duas contribuições diferentes. Uma contribuição explícita  $(\partial \ln v / \partial T)_V$  e uma contribuição implícita  $-\beta \gamma_T$ . Cada contribuição estar relacionado a um efeito diferente no material causado pelas variações termodinâmicas [36]. A contribuição explícita estar relacionada a mudança da amplitude vibracional, ou seja, modificando a população de fônons nos níveis de energia de cada modo vibracional. O termo implícito estar associado a mudança dos espaçamentos interatômicos, devido à expansão térmica [36–39].

Portanto, uma variação de temperatura além de afetar a quantidade de fônons em diferentes níveis de energia, também alteram os espaçamentos interatômicos, com menor intensidade que na variação de pressão.

### 3.5 Vibrações Moleculares

Os átomos que constituem uma molécula podem realizar movimentos que alteram suas posições. Esses movimentos são denominados vibrações moleculares. Essas vibrações podem ser tratadas por uma superposição de uma série vibrações normais independentes chamadas modos normais de vibração. A quantidade de modos normais está relacionada com os graus de liberdade da molécula.

A quantidade de graus de liberdade de uma molécula corresponde aos graus de liberdade de cada átomo individualmente. Por isso, se uma molécula possui  $N$  átomos, então ela tem  $3N$  graus de liberdade relacionadas às coordenadas cartesianas ( $x, y, z$ ). Para uma molécula não linear, existem três graus que descrevem a rotação e três que descrevem a translação, resultando em  $3N - 6$  graus de liberdade. Para uma molécula linear existe somente dois graus para rotação e três graus para translação ficando  $3N - 5$  graus de liberdade [25, 40, 41].

Os modos vibracionais podem ser divididos em dois tipos conhecidos como: *stret-*

*ching* (estiramento) ou *bending* (deformação angular). As vibrações de estiramento ( $\nu$ ) acontecem no eixo de ligação entre os átomos, alterando a distância interatômica da molécula. Existem dois tipos estiramento, simétrico e antissimétrico, mostrados na Figura 7.

Figura 7: Tipos de vibração *stretching*



(a) *Stretching* simétrico  $\nu_s$

(b) *Stretching* antissimétrico  $\nu_{AS}$

Fonte: Adaptada da referência [40, 41]

No estiramento simétrico ( $\nu_s$ ) os átomos se movimentam simultaneamente e na mesma direção em relação ao átomo central e no estiramento antissimétrico ( $\nu_{AS}$ ) o movimento ocorre em direções diferentes, enquanto um átomo se aproxima outro átomo se afasta [40, 41].

As vibrações de deformação angular (*bending*) ocasionam mudanças nos ângulos de ligação dos átomos, as vibrações podem acontecer no plano e fora do plano e dividem-se em quatro tipos: *scissoring* (tesoura), *rocking* (oscilação), *wagging* (balanço) e *twisting* (torção), mostrados na Figura 8.

Figura 8: Tipos de vibração *bending*



(a) *Scissoring* ( $\delta$ )

(b) *Rocking* ( $\rho$ )



(c) *Wagging* ( $\omega$ )

(d) *Twisting* ( $\tau$ )

Fonte: Adaptada da referência [40, 41]

Na *scissoring* ( $\delta$ ) os átomos se movimentam em direções opostas com alteração dos ângulos de ligação com o átomo central, no *rocking* ( $\rho$ ) o movimento dos átomos ocorre

na mesma direção com mudanças nos eixos de ligação. No *wagging* ( $\omega$ ) os átomos se movem acima e abaixo do plano simultaneamente em relação ao átomo central e na *twisting* ( $\tau$ ) um átomo move para cima e outro se movimenta para baixo do plano em relação ao átomo em comum [40,41].

## 4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Descreveremos o procedimento experimental e os equipamentos utilizados para as medidas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) e espectroscopia Raman do fármaco risperidona em baixas e altas temperaturas. As amostras do fármaco foram obtidas comercialmente e utilizadas sem purificação adicional.

### 4.1 Experimento de análise térmica

Com a análise térmica da amostra podemos observar o comportamento de suas propriedades em função do tempo e da temperatura. Para essa análise utilizamos a técnica de calorimetria exploratória diferencial (DSC), onde medimos o fluxo de calor entre a amostra e um material de referência enquanto ambos são submetidos a uma variação de temperatura.

O experimento de DSC do fármaco risperidona foi realizado utilizando um DSC 200 F3, fabricado pela Netzsch, ilustrado na Figura 9, no intervalo de temperatura de  $-140\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $380\text{ }^{\circ}\text{C}$  (133 K a 653 K) numa taxa de aquecimento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$  numa atmosfera de nitrogênio, utilizando 38,9 mg de risperidona num caldinho de alumínio.

Figura 9 – DSC 200 F3 da Netzsch utilizado no experimento de calorimetria exploratória diferencial (DSC).



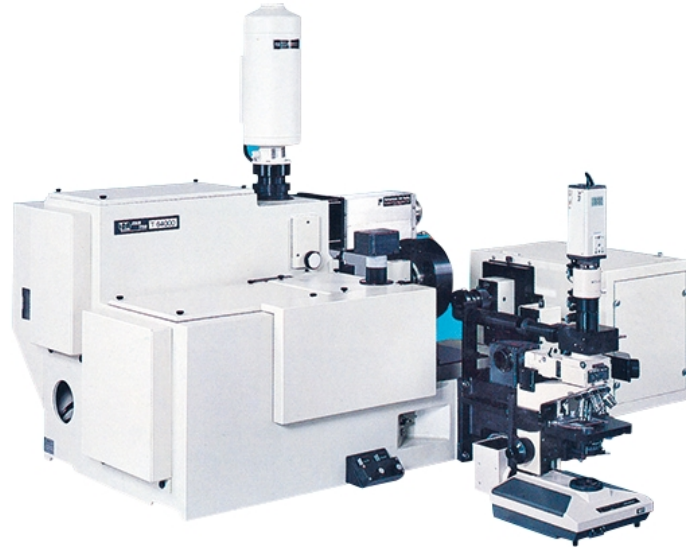
Fonte: Fabricante.

### 4.2 Experimentos de espectroscopia Raman

O experimento de espectroscopia Raman em baixas temperaturas foi realizado utilizando-se um espectrômetro triplo T64000 da Horiba Jobin Yvon, equipado com um detector do tipo *charge coupled device* (CCD) mostrado na Figura 10, resfriado a nitrogênio líquido

realizado no laboratório de espectroscopia vibracional da UFC. Foi utilizado um laser emitindo no comprimento de onda 647 nm como fonte de excitação, sendo feitas 4 acumulações de 15 s cada.

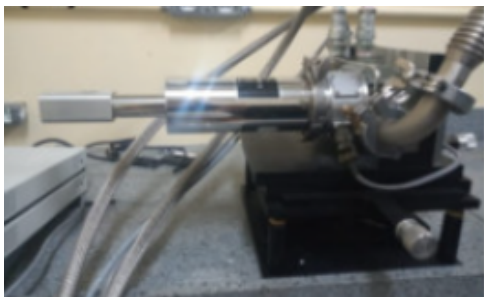
Figura 10 – Espectrômetro triplo T64000 da Horiba Jobin Yvon



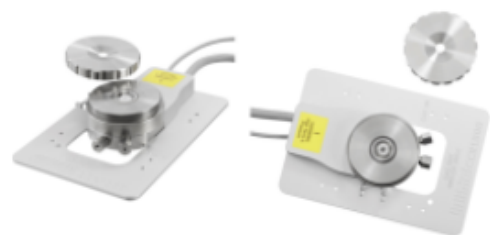
Fonte: Fabricante.

Para reduzir a temperatura da amostra foi usado um criostato de hélio, que consiste em um dispositivo no qual a amostra ficava sobre um suporte na extremidade do criostato, ilustrado na Figura 11 (a). Este, por sua vez, ficava em contato com o fluxo de hélio gasoso. Para o funcionamento do criostato usamos uma bomba de vácuo para obtenção de alto vácuo para isolamento térmico das câmaras do criostato. Com o criostato em temperaturas muito baixas usamos um controlador de temperatura Lakeshore 330 para ajustar a temperatura, medida entre 12 K e 295 K, sendo que a medição foi realizada através de um termopar cobre-constantan. Deixou-se um tempo médio de 10 min entre as medições para assegurar que a temperatura que a amostra estava submetida como um todo era aquela apresentada pelo controlador de temperatura.

Figura 11: Equipamentos utilizados nas medidas de baixas e altas temperaturas



(a) Criostato de hélio (dedo frio)



(b) Estágio térmico CCR1000 da Linkam

Para o experimento de espectroscopia Raman em altas temperaturas da risperidona foi usado um espectrômetro Jobin Yvon, modelo T64000 com detector do tipo *charge coupled devide* (CCD) mostrado na Figura 10, resfriado com nitrogênio, realizado no laboratório de espectroscopia vibracional e altas pressões da UFPA (LEVAP). Como fonte de excitação foi usado um laser de He-Ne no comprimento de onda de 633 nm na potência de 50% com 3 acumulações de 60 s cada, num intervalo espectral entre 40 e 3149  $\text{cm}^{-1}$ .

Para atingir altas temperaturas foi utilizado um estágio térmico CCR1000 da marca Linkam, mostrado na Figura 11 (b), com um controlador T95.

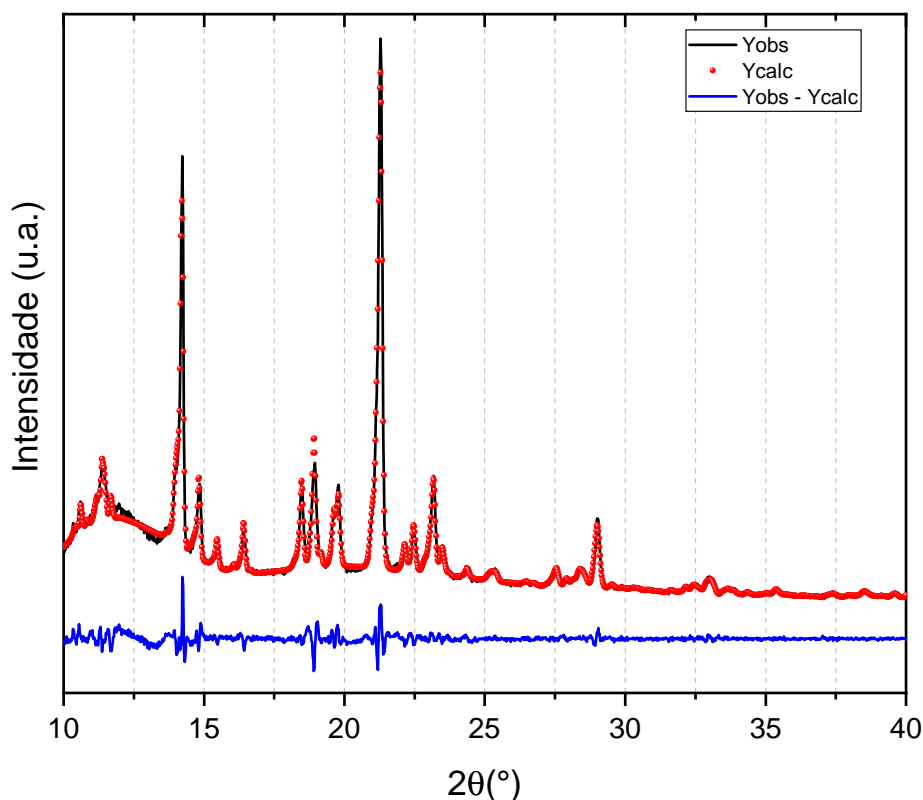


## 5 PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E VIBRACIONAIS DA RISPERIDONA

### 5.1 Análise estrutural da risperidona

A estrutura cristalina da risperidona foi confirmada, por experimentos de difração de raios-X, utilizando o método de refinamento Rietveld, ilustrado na Figura 12. Os dados do difratograma de raios-X obtidos experimentalmente foram comparados com os resultados encontrados na literatura e no banco de dados da CCDC (*Cambridge Crystallographic Data Centre*). A boa qualidade do refinamento foi baseada nos parâmetros  $R_{wp} = 6,80\%$  e  $S = 1,94$ .

Figura 12 – Difratograma de raios-X da risperidona.



Fonte: Adaptada da referência [1]

A risperidona cristaliza-se numa estrutura monoclinica, pertencente ao grupo espacial  $P2_1/n$  com quatro moléculas por célula unitária ( $Z = 4$ ). Os parâmetros da célula encontrados foram:  $a = 14,19 \text{ \AA}$ ,  $b = 9,73 \text{ \AA}$ ,  $c = 16,56 \text{ \AA}$  e os ângulos obtidos foram  $\alpha = \gamma = 90^\circ$  e  $\beta = 113,73^\circ$  com um volume de célula sendo igual a  $V_c = 2094,03 \text{ \AA}^3$  [1]. Outro trabalho realizado por Peeters e colaboradores em 1993, com o mesmo material encontrou a mesma estrutura somente com pequenas diferenças nos valores do comprimento e dos ângulos da célula, como mostrado na Tabela 1 [42].

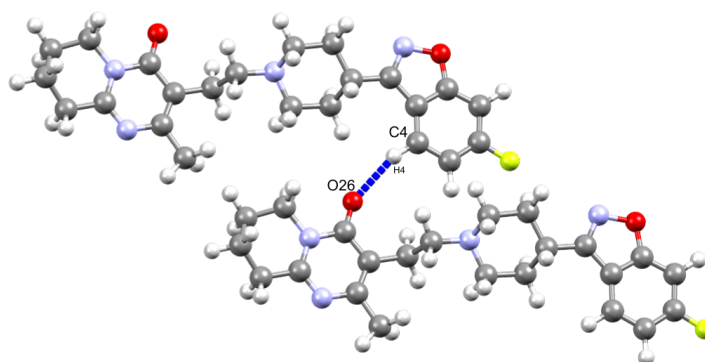
O cristal de risperidona é estabilizado com uma única ligação de hidrogênio inter-

Tabela 1: Comparação dos parâmetros da célula obtidos na literatura.

Parâmetros da célula	Ref. [1]	Ref. [42]
a (Å)	14,19	14,24
b (Å)	9,73	9,77
c (Å)	16,56	16,59
$\beta$	113,72°	113,74°
V (Å <sup>3</sup> )	2094,03	2112,30

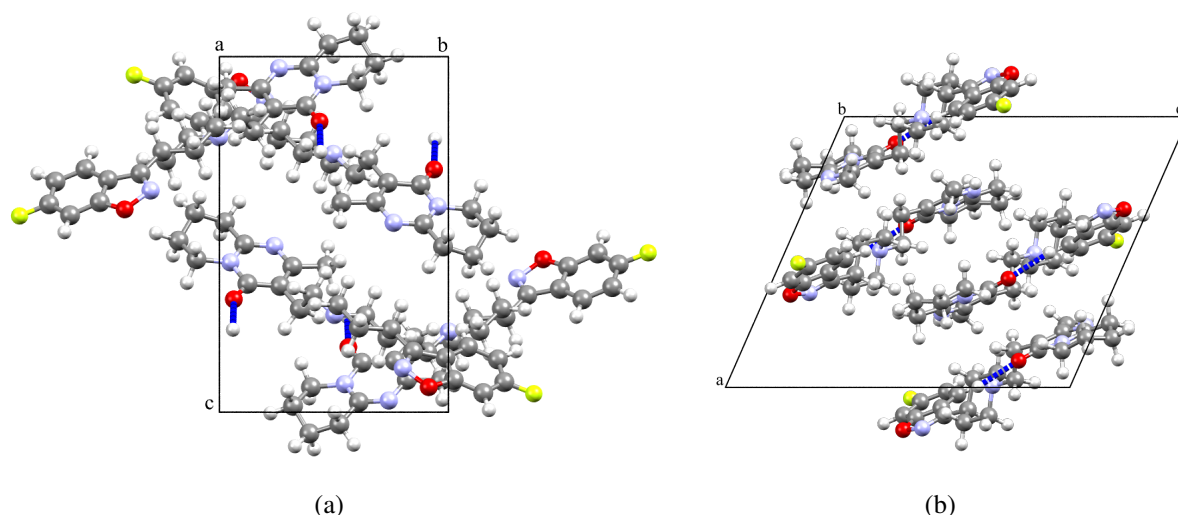
molecular entre o átomo de hidrogênio (H4) ligado ao carbono (C4) do benzoxazol de uma molécula com o átomo de oxigênio (O26) da pirimidona de outra molécula, como está sendo mostrado na Figura 13, ou seja, C4 – H4 ... O26, com comprimento entre C ... O de 3,372 Å e de H ... O igual a 2,327 Å e o ângulo entre C – H ... O é de 161,6°.

Figura 13 – Representação da ligação de hidrogênio de uma molécula de risperidona na estrutura cristalina monoclinica.



Na Figura 14, podemos observar a célula unitária da risperidona ao longo dos eixos cristalográficos a e b.

Figura 14: Célula unitária da risperidona: (a) eixo cristalográfico a; (b) eixo cristalográfico b

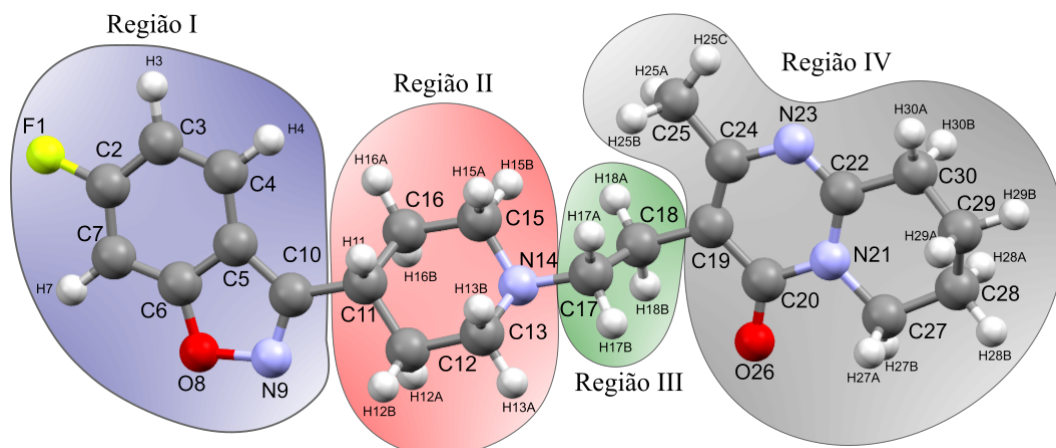


Fonte: Adaptada da referência [1, 42]

Atualmente são conhecidas seis estruturas cristalinas onde a risperidona está incluída [42–47], mas apenas duas dessas estruturas são puras, onde uma estrutura é monoclinica de grupo espacial  $P2_1/n$  [42] e a outra é triclinica de grupo espacial  $P\bar{1}$  [46].

A risperidona possui na sua estrutura 57 átomos por molécula, que dividiremos em quatro regiões para facilitar a classificação de seus grupos orgânicos, como apresentado a seguir na Figura 15.

Figura 15 – Estrutura molecular da risperidona dividida em regiões.



Fonte: Adaptada das referências [1,22]

A primeira região é formada por um átomo de flúor ligado a um benzoxazol em C2 (região I) que realiza uma ligação com um anel de piperidinil, que possui uma amina terciária (região II), conectada por um grupo etil (região III) a um tetrahydro pirido pirimidinona com uma cetona em C20 e um radical metil em C24 (região IV).

## 5.2 Análise vibracional da risperidona

A risperidona ( $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ) apresenta uma estrutura monoclinica, cristalizando-se no grupo espacial  $P2_1/n$ , possuindo quatro moléculas por célula unitária e 57 átomos por molécula, totalizando 228 átomos por célula unitária. Portanto, são previstos 684 modos normais de vibração.

Como a risperidona pertence ao grupo espacial  $P2_1/n$  e ao grupo pontual  $C_{2h}$ , temos que, observando a tabela 5A da Ref. [48], que o sítio de simetria ocupado pelo material é o  $C_1$ , ocupado por quatro átomos. Considerando a tabela 5B [48], podemos observar a representação irreduzível do grupo  $C_{2h}$  para o sítio  $C_1$ , sendo

$$\Gamma = 3A_g \oplus 3A_u \oplus 3B_g \oplus 3B_u. \quad (5.1)$$

Como o cristal possui 228 átomos por célula unitária, então eles ocupam 57 sítios

$C_1(4)$ , portanto a representação irreduzível total dos modos vibracionais da risperidona é dada por:

$$\Gamma = 57(3A_g \oplus 3A_u \oplus 3B_g \oplus 3B_u), \quad (5.2)$$

Então, no total temos 684 modos vibracionais, onde 3 modos são acústicos, relacionados as translações da célula unitária [25], a representação irreduzível desses modos é obtida pela representação das translações dada pela Tabela 2 da Ref. [48], representando a tabela de caracteres do grupo  $C_{2h}$ .

Tabela 2: Tabela de caracteres do grupo  $C_{2h}$

$C_{2h}$	E	$C_2^z$	i	$\sigma_h$	Regras de seleção	
$A_g$	1	1	1	1	$R_z$	$\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{xy}$
$A_u$	1	1	-1	-1	$T_z$	
$B_g$	1	-1	1	-1	$R_x, R_y$	$\alpha_{xz}, \alpha_{yz}$
$B_u$	1	-1	-1	1	$T_x, T_y$	
$\chi_T$	3	-1	-3	1		

Segundo a Tabela 2, temos que os modos acústicos são representados como:

$$\Gamma_{ac} = A_u \oplus 2B_u. \quad (5.3)$$

Dessa forma, temos 681 modos ópticos, podemos encontrar sua representação irreduzível subtraindo a representação dos modos acústicos (equação 5.3) da representação total (equação 5.2), resultando em:

$$\Gamma_{op} = 171A_g \oplus 170A_u \oplus 171B_g \oplus 169B_u. \quad (5.4)$$

Os modos ópticos podem ser divididos entre modos internos e modos externos ou de rede (translações e librações). A quantidade de modos para cada tipo pode ser calculada utilizando as seguintes formulas, sendo  $Z(3N - 6)$  para os modos internos,  $3Z$  para os modos libracionais,  $(3Z - 3)$  para os modos translacionais, onde  $Z$  é o número de molécula por célula unitária e  $N$  é o número de átomos por molécula. Portanto, dos 681 modos ópticos teremos 660 modos internos e 21 modos externos onde 12 serão modos libracionais e 9 modos translacionais.

Para encontrar a representação irreduzível dos modos internos e externos, precisamos utilizar a Tabela 2, com ela obtém-se as representações das translações e rotações. Multiplicando essas representações por quatro, devido à quantidade de moléculas por célula unitária, teremos que:

$$\begin{aligned} \Gamma_T &= 4A_u \oplus 8B_u, \\ \Gamma_R &= 4A_g \oplus 8B_g, \end{aligned} \quad (5.5)$$

mas, ainda precisamos desconsiderar os modos acústicos incluídos nos modos translacionais, então subtraindo os modos acústicos da Equação 5.3 dos modos translacionais, teremos que os modos translacionais serão:

$$\Gamma_T = 3A_u \oplus 6B_u. \quad (5.6)$$

Então, temos que os modos externos serão a soma dos modos translacionais e rotacionais.

$$\Gamma_{\text{externos}} = 4A_g \oplus 3A_u \oplus 8B_g \oplus 6B_u, \quad (5.7)$$

onde somente os modos com simetria  $A_g$  e  $B_g$  são ativos no Raman.

Por fim, para encontrar a representação dos modos internos, precisamos subtrair a equação 5.7 da equação 5.4, resultando em

$$\Gamma_{\text{internos}} = 167A_g \oplus 167A_u \oplus 163B_g \oplus 163B_u, \quad (5.8)$$

onde podemos observar, analisando a Tabela 2, que os modos com simetria  $A_u$  e  $B_u$  são ativos no infravermelho e os modos  $A_g$  e  $B_g$  são ativos no Raman.

Podemos resumir os resultados da seguinte forma na Tabela 3.

Tabela 3: Análise dos modos vibracionais do cristal de risperidona

$C_{2h}$	$\Gamma_{ac}$	$\Gamma_T$	$\Gamma_R$	$\Gamma_{\text{internos}}$	$\Gamma$	atividade
$A_g$	0	0	4	167	171	$\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{xy}, R_z$
$A_u$	1	3	0	167	171	$T_z$
$B_g$	0	0	8	163	171	$\alpha_{xz}, \alpha_{yz}, R_x, R_y$
$B_u$	2	6	0	163	171	$T_x, T_y$

$\Gamma$  = número total de modos vibracionais do cristal

$\Gamma_{\text{internos}}$  = número de modos internos

$\Gamma_R$  = número de modos externos tipo libração

$\Gamma_T$  = número de modos externos tipo translação

$\Gamma_{ac}$  = número de modos acústicos.

Para auxiliar o estudo das propriedades vibracionais da risperidona, foram utilizados os resultados da referência [1] para classificação dos modos normais de vibração. Onde os autores utilizaram cálculos computacionais, por meio da teoria do funcional da densidade (DFT), para realizar a classificação dos modos vibracionais da risperidona. Adicionalmente foi investigado, por meio da espectroscopia Raman, a estabilidade estrutural da risperidona quando submetida a pressões de aproximadamente 7 GPa. Nesse estudo os autores observaram uma possível transição de fase estrutural entre 0,59 e 0,62 GPa, envolvendo o átomo O26 e, conseqüentemente, a ligação de hidrogênio formada por ele. Além disso, algumas alterações no

espectro vibracional em pressões mais altas apontaram uma mudança conformacional. Para auxiliar na classificação dos modos vibracionais usaremos a nomenclatura apresentada na Figura 15.

A classificação dos modos vibracionais é mostrada na Tabela 4, no final do capítulo. A primeira coluna apresenta o número do modo, tal como obtido em condição ambiente, na segunda coluna temos o número de onda das medidas experimentais do espectro Raman ( $\omega_{Ram}$ ). Na terceira e quarta coluna apresentamos o número de onda das medidas experimentais e os números de onda calculados ( $\omega_{calc}$ ), obtidos na referência [1] e na última coluna, temos a atribuição de cada modo vibracional com a sua contribuição de energia potencial (PED), retirados da referência [1].

### 5.3 Região espectral entre 60 e 460 $cm^{-1}$

A primeira região entre 60 e 460  $cm^{-1}$ , está sendo mostrada na Figura 16. Nessa região estão presentes os modos de rede, aqueles que aparecem com menores números de onda. Esses modos de rede estão relacionados com os movimentos translacionais e libracionais da rede cristalina.

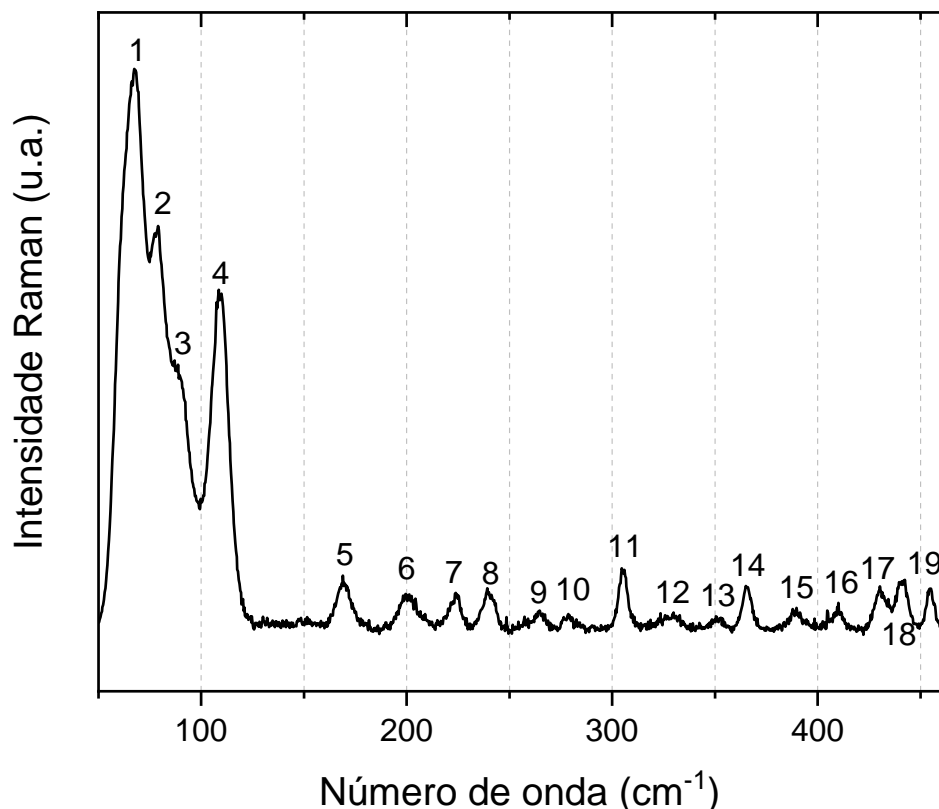
Os modos associados aos movimentos da rede cristalina foram os modos 1 a 4, mas segundo o cálculo teórico, podem existir outros modos referentes a molécula individual acoplados a esses modos [1].

Os modos 5, 6 e 7, centrados respectivamente em 169, 201 e 224  $cm^{-1}$ , estão associados a deformações angulares da ligação do anel piperidinil com o benzoxazol e o grupo etil. A vibração associada aos modos 8 (240  $cm^{-1}$ ) e 10 (279  $cm^{-1}$ ) estão relacionados a deformações do tipo *bending* nos anéis da pirimidinona (região IV) com colaboração da deformação da ligação que conecta o grupo etil e a pirimidinona. O modo 9 foi classificado como deformação  $\delta C15N14C17$  na região II.

O modo 11 (305  $cm^{-1}$ ) ocorre devido às deformações angulares do anel pirimidinona. Os modos 12 e 15, localizados em 328 e 389  $cm^{-1}$ , estão associados a deformações angulares do anel benzoxazol com participação do átomo de flúor. O modo 13, em 351  $cm^{-1}$ , pode estar relacionado a deformação  $\delta C25C24N23$ .

O modo 14 está relacionado à deformação angular da ligação da cetona com o anel pirimidinona, sendo o átomo de carbono da cetona C20O26 participante da única ligação de hidrogênio intermolecular. Nos modos 16 à 19, temos uma dominância de torções no anel benzoxazol e no anel pirimidinona, mas destacamos o modo 19, centrado em 455  $cm^{-1}$ , referente à torção do ângulo diedro dos átomos C3C4C5C6 do anel benzoxazol e uma deformação envolvendo os átomos F1C3C7C2.

Figura 16 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 60 e 460  $cm^{-1}$  em condição ambiente de temperatura e pressão



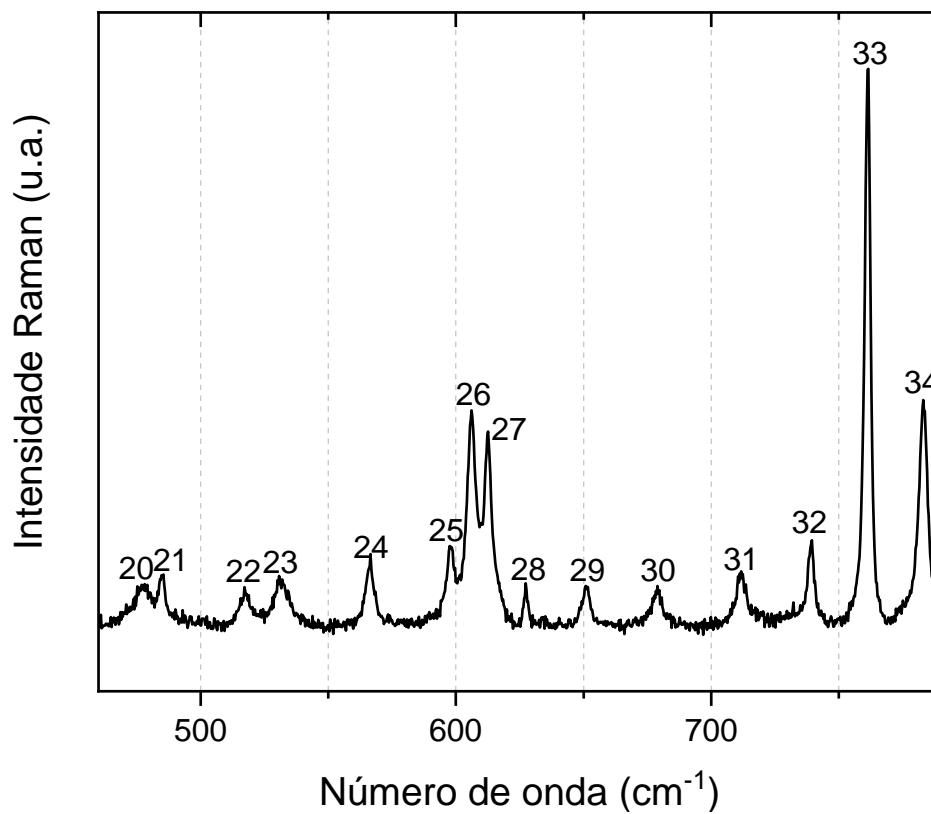
#### 5.4 Região espectral entre 460 e 790 $cm^{-1}$

A segunda região, compreendida entre 460 e 790  $cm^{-1}$ , está sendo ilustrada na Figura 17. Os dois primeiros modos, centrados em 478  $cm^{-1}$  (20) e 485  $cm^{-1}$  (21) estão associados respectivamente, a deformações angulares do anel benzoxazol e a deformação angular simétrica da ligação da amina terciária do anel piperidinil com o grupo etil. Os modos 22 à 24 estão relacionados a deformações do anel pirimidinona, onde os modos 22 e 23 contêm a participação dos dois átomos de nitrogênio (N21 e N23) e o modo 24 envolve  $\gamma C25C19N23C24$ .

Os próximos três modos: 25 (598  $cm^{-1}$ ), 26 (606  $cm^{-1}$ ) e 27 (613  $cm^{-1}$ ), aparecem próximos sendo classificados respectivamente, como  $\gamma C25C19N23C24$ ,  $\delta C7C6C5 - \nu C5C4$  e  $\gamma F1C3C7C2 + \gamma C8C5C7C8 + \tau H3C3C4C5$ . O modo 28 está associado à deformação angular simétrica e a uma torção fora do plano envolvendo a cetona no anel pirimidinona. O modo 29 está relacionado a uma torção no ângulo diedro formado pelos átomos C20N21C22N23 e o modo 30 ocorre devido ao estiramento entre os átomos N21 e C27.

Os dois modos 31 e 32 estão associados à torção, deformação do tipo *bending* e estiramento no anel benzoxazol. Os dois últimos modos, 33 (761  $cm^{-1}$ ) e 34 (783  $cm^{-1}$ ) estão relacionados a torção do anel pirimidinona e ao estiramento com os átomos de nitrogênio, enquanto o modo 34 está atribuído ao estiramento entre os átomos O8 e N9 do benzoxazol.

Figura 17 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 460 e 790  $cm^{-1}$  em condição ambiente de temperatura e pressão



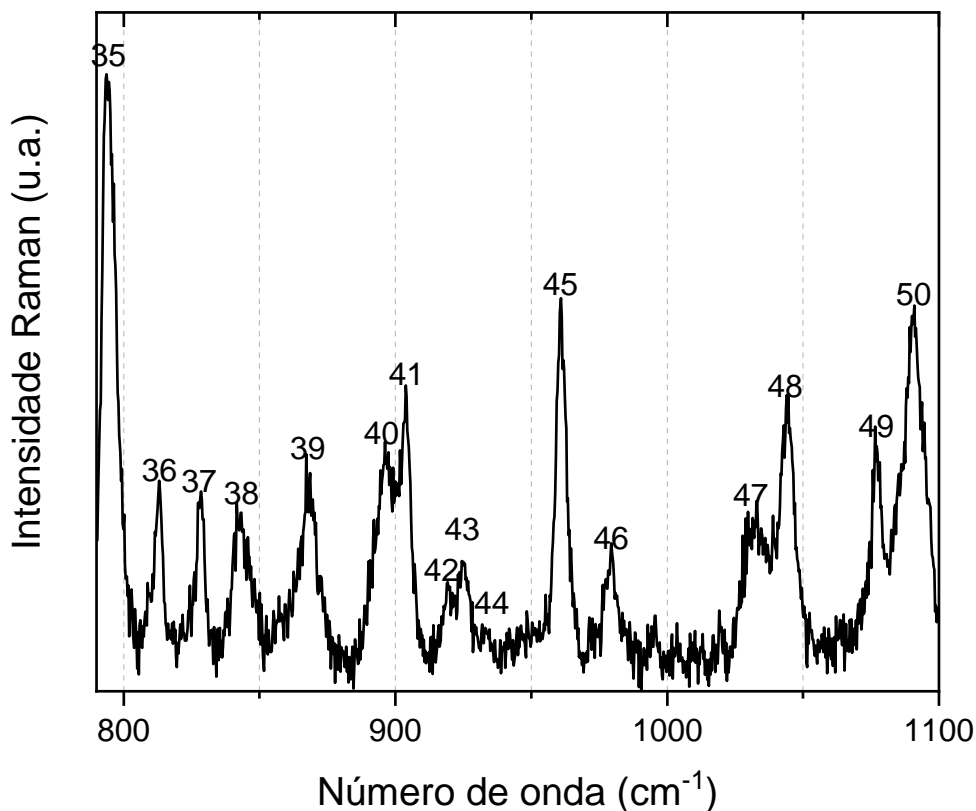
### 5.5 Região espectral entre 790 e 1100 $cm^{-1}$

Nessa região, entre 790 e 1100  $cm^{-1}$ , ilustrada na Figura 18, encontramos os modos 35 (795  $cm^{-1}$ ), 36 (813  $cm^{-1}$ ) e 38 (843  $cm^{-1}$ ). O modo 35 está associado à torção do anel piperidinil e os outros dois modos estão relacionados com uma torção no benzoxazol, mas com uma contribuição da deformação angular do anel pirimidinona no modo 36. Os modos 37 e 39 estão associados, respectivamente, ao estiramento entre os átomos  $\nu C2C28 + \nu C29C28$  e  $\nu C29C28$ . Os modos 40 (897  $cm^{-1}$ ) e 41 (904  $cm^{-1}$ ) estão muito próximos no espectro Raman e são referentes, respectivamente, a uma deformação no anel benzoxazol com uma contribuição do estiramento entre O8N9 e a uma torção fora do plano  $\tau C30N21N23C22$  com uma contribuição da deformação  $\delta H28AC28C29$ . O modo 45 foi classificado como  $\tau H12BC12C13N14 + \nu C13C12$ .

Os próximos modos 48, 49 e 50 estão relacionados a movimentos do tipo estiramento. O modo 48 representa o estiramento entre C18 e C17, pertencente ao grupo etil que realiza a ligação entre as regiões II e IV e os modos 49 e 50 estão associados a estiramentos dos átomos  $\nu C29C28 + \nu C28C27$  e  $\nu N21C20$ , pertencentes ao anel pirimidinona (região IV).



Figura 18 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre  $790$  e  $1100\text{ cm}^{-1}$  em condição ambiente de temperatura e pressão

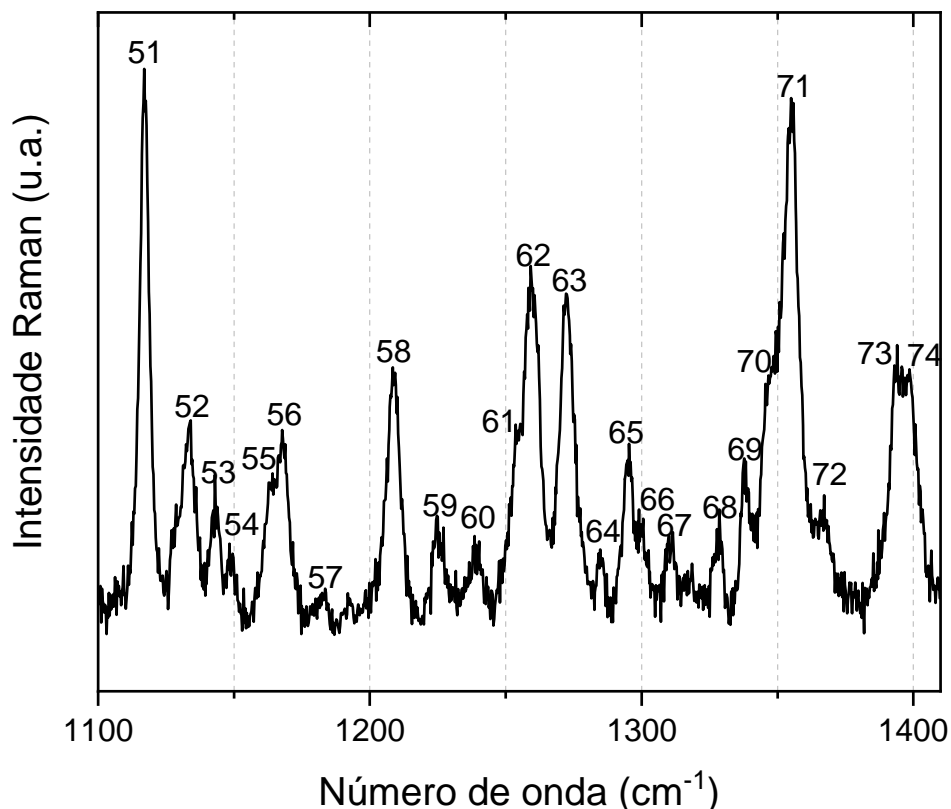


### 5.6 Região espectral entre $1100$ e $1400\text{ cm}^{-1}$

A região entre  $1100$  e  $1400\text{ cm}^{-1}$  é mostrada na Figura 19. Nessa região, temos a presença do modo 51, relacionado a duas deformações angulares do anel benzoxazol, onde os átomos H7C7C6 participam de uma deformação do tipo *bending* e os átomos H3C3C4 participam da outra e ainda possui uma contribuição do estiramento da ligação entre F1C2. O modo 52 está associado a um estiramento entre N14 e C17 e o modo 53, como o modo 51, está relacionado a uma deformação angular do anel benzoxazol, mas com uma contribuição de dois estiramentos entre os átomos F1C2 e C3C4.

O modo 59, em  $1225\text{ cm}^{-1}$ , está atribuído a um estiramento  $\nu_{N23C24}$ . Os modos 63 ( $1273\text{ cm}^{-1}$ ) e 65 ( $1295\text{ cm}^{-1}$ ) estão associados a deformações angulares. O modo 63 está relacionado a deformações angular do anel piperidinil e do benzoxazol e o modo 65 do anel piperidinil e do grupo etil. Os modos 71 ( $1355\text{ cm}^{-1}$ ), 73 ( $1394\text{ cm}^{-1}$ ) e 74 ( $1399\text{ cm}^{-1}$ ) estão relacionados, respectivamente, a uma torção do anel piperidinil e do anel benzoxazol, uma torção do benzoxazol com um estiramento entre os átomos C11 e C10 e uma torção do anel piperidinil.

Figura 19 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 1100 e 1400  $cm^{-1}$  em condição ambiente de temperatura e pressão



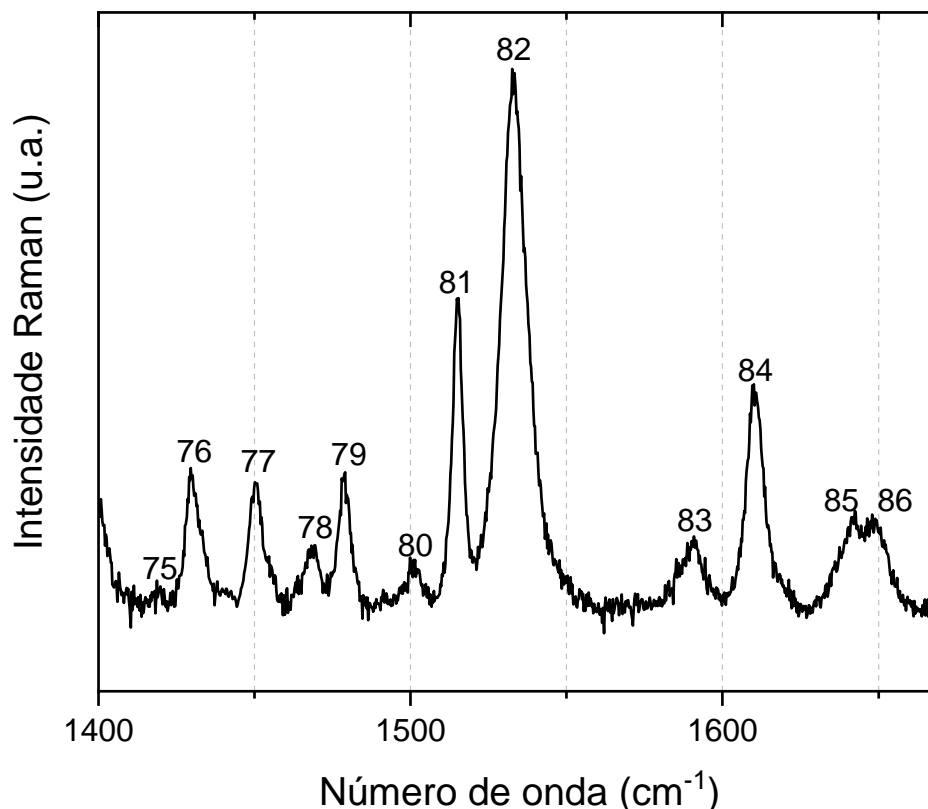
### 5.7 Região espectral entre 1400 e 1670 $cm^{-1}$

Nessa região, mostrada na Figura 20, temos o modo 75, associado a deformações angulares no anel benzoxazol e um estiramento  $\nu C3C4$ . Os modos 76 (1430  $cm^{-1}$ ), 77 (1450  $cm^{-1}$ ), 78 (1468  $cm^{-1}$ ) e 79 (1479  $cm^{-1}$ ) estão relacionados a deformações do tipo *bending* entre átomos de carbono e hidrogênio. O modo 76 com o átomo C30, o modo 77 com os átomos C15 e C17, o modo 78 com os átomos C13, C17 e C15 e o último modo 79 com o átomo C17, mas com uma contribuição do tipo torção  $\tau H27BC27N21C20$ . O modo 80 está classificado como  $\nu C2C7 - \delta H3C3C4$ .

Os modos 81 e 82 estão relacionados com estiramentos entre átomos de nitrogênio e carbono, o modo 81 em 1515  $cm^{-1}$  foi classificado como  $\nu N9C10$  e o modo 82 em 1533  $cm^{-1}$  foi atribuído ao  $\nu N23C22 + \nu C24C19$ . Os modos 83, 84 e 85 estão relacionados com estiramento entre átomos de carbono. O modo 83 está relacionado ao estiramento entre C24C19, N23C22 e O26C20, o modo 84 associado ao estiramento C6C5, C2C7 e uma deformação do tipo *bending* no anel benzoxazol e por último, o modo 85, refere-se ao estiramento das ligações do anel benzoxazol.

O último modo dessa região é o modo 86, centrado em 1649  $cm^{-1}$ , associado a uma deformação do anel pirimidinona (região IV) envolvendo um átomo de nitrogênio e um

Figura 20 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 1400 e 1670  $cm^{-1}$  em condição ambiente de temperatura e pressão



estiramento entre os átomos O26 e C20, pertencentes a cetona do anel pirimidinona (região IV).

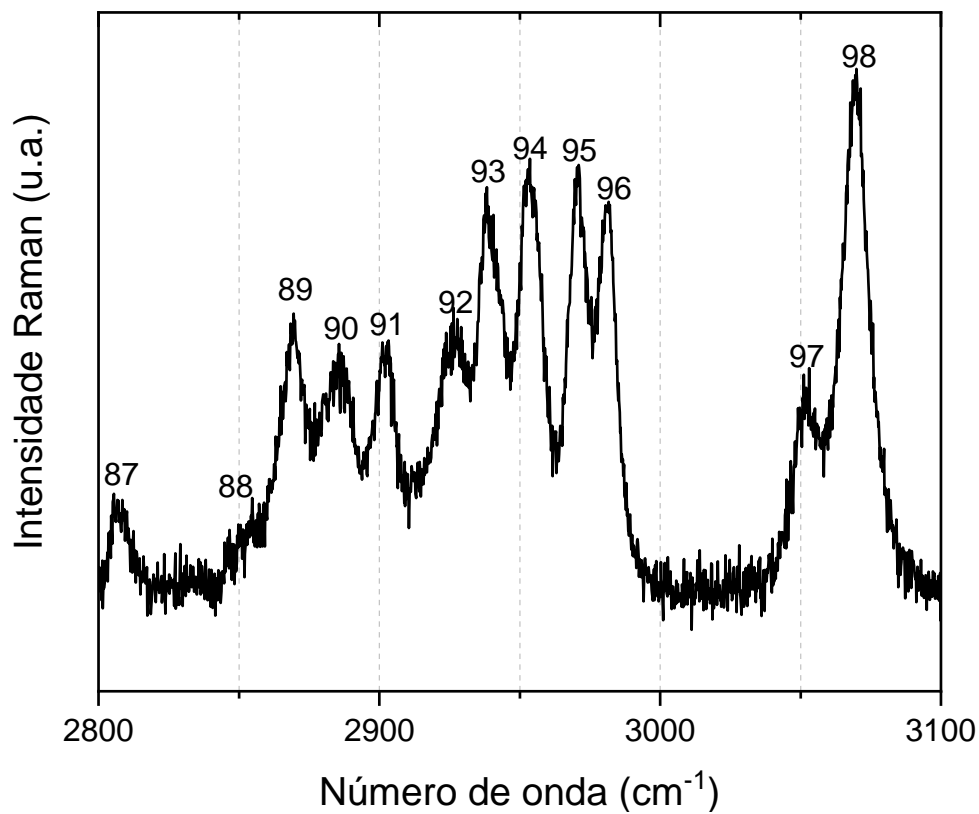
### 5.8 Região espectral entre 2800 e 3100 $cm^{-1}$

Nessa região, entre 2800 e 3100  $cm^{-1}$ , mostrada na Figura 21, encontramos os modos relacionados aos estiramentos dos átomos de hidrogênio. Porém, como na risperidona os átomos de hidrogênio estão ligados apenas aos átomos de carbono, os modos vibracionais nessa região são referentes apenas aos estiramentos C-H.

O primeiro modo 87, presente em 2808  $cm^{-1}$ , foi classificado como estiramentos entre C17 e H17A, pertencente ao grupo etil (região III) e o modo 88 (2853  $cm^{-1}$ ), foi associado ao estiramento  $\nu$ C11H11 do anel piperidinil (região II). Os modos 89 (2869  $cm^{-1}$ ) e 90 (2885  $cm^{-1}$ ), estão relacionados ao estiramento  $\nu$ C30H30B e  $\nu$ C29H29A, mas o modo 90 possui ainda uma contribuição do estiramento entre C28 e H28A, pertencentes ao anel pirimidinona (região IV).

O modo 91, localizado em 2902  $cm^{-1}$ , foi atribuído ao estiramento das três ligações de hidrogênio do átomo C25, presente na cetona (região IV). O modo 92 (2926  $cm^{-1}$ ) foi classificado como estiramento  $\nu$ C18H18A +  $\nu$ C18H18B e o modo 91 foi associado ao estiramento entre C15 e H15B. O modo 94 foi atribuído ao estiramento  $\nu$ C29H29B +  $\nu$ C28H28B, pertencen-

Figura 21 – Espectro Raman da risperidona na região espectral entre 2800 e 3100  $cm^{-1}$  em condição ambiente de temperatura e pressão



cente ao anel pirimidinona.

O modo 95 foi classificado como estiramento das duas ligações de hidrogênio do átomo C12 do anel piperidinil (região II) e o modo 96, centralizado em 2981  $cm^{-1}$ , foi associado ao estiramento  $\nu C27H27B$ . Os dois últimos modos presentes no espectro Raman são os modos 97 (3052  $cm^{-1}$ ) e 98 (3070  $cm^{-1}$ ) que foram associados aos estiramentos  $\nu C4H4$  e  $\nu C3H3$ , pertencentes ao anel benzoxasol (região I).

Tabela 4: Números de onda Raman experimental ( $cm^{-1}$ ), números de onda calculados e escalonados e classificação dos modos normais de vibração da risperidona com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{Ram}$ [1]	$\omega_{calc}$ [1]	Classificação dos modos vibracionais com PED [1]
			10	-32% $\tau$ C19C18C17N14 - 22% $\tau$ C12C11C10C5
			15	-34% $\tau$ C19C18C17N14 + 30% $\tau$ C12C11C10C5
			20	-15% $\delta$ C19C18C17 + 13% $\delta$ C18C17N14 - 12% $\tau$ N23C24C19C18
			32	40% $\tau$ C24C19C18C17 - 23% $\tau$ C12C11C10C5
			40	23% $\tau$ N23C24C19C18 + 13% $\tau$ C13C12C11C10
			57	-21% $\gamma$ C11C5N9C10 + 15% $\delta$ C12C11C10 + 12% $\delta$ C11C10N9
			71	22% $\tau$ H25CC25C24C19 - 16% $\tau$ C20N21C22N23
			78	-11% $\tau$ C20N21C22N23
			80	13% $\delta$ C11C10N9
1	66	82		
2	79	93		
			93	25% $\tau$ C28C27N21C20 + 15% $\delta$ C19C18C17
			98	20% $\tau$ C18C17N14C13 - 10% $\tau$ C24C19C18C17
3	88	101		
4	109	111		
			118	-19% $\tau$ N21C22N23C24 + 16% $\tau$ C28C27N21C20
			151	13% $\tau$ C13C12C11C10 - 13% $\gamma$ O8C5C7C6 - 10% $\delta$ C18C17N14
5	169	171	177	13% $\tau$ C17N14C13C12 + 10% $\delta$ C11C10N9
			186	-20% $\gamma$ C25C19N23C24 + 16% $\tau$ C22N23C24C19
6	201	202	211	-12% $\delta$ C12C11C10
			220	21% $\tau$ C7C6C5C4 + 13% $\gamma$ O8C5C7C6
7	224	225	244	-13% $\tau$ N14C13C12C11 + 12% $\tau$ C17N14C13C12
8	240	242	249	21% $\delta$ C27N21C22 + 11% $\delta$ C24C19C18 + 11% $\delta$ C25C24N23
			263	-47% $\gamma$ C27C20C22N21
9	264	266	285	10% $\delta$ C15N14C17
10	279	279	298	-14% $\delta$ C24C19C18 + 12% $\delta$ C25C24N23
			304	-14% $\delta$ C24C19C18 + 13% $\delta$ C25C24N23
11	305	307	314	17% $\tau$ C29C28C27N21 - 14% $\delta$ C29C28C27
12	328	331	340	-10% $\delta$ F1C2C7
			349	13% $\delta$ C25C24N23
13	351			

Tabela 4: (Continuação) Números de onda Raman experimental ( $cm^{-1}$ ), números de onda calculados e escalonados e classificação dos modos normais de vibração da risperidona com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{Ram}$ [1]	$\omega_{calc}$ [1]	Classificação dos modos vibracionais com PED [1]
14	366	367	354	25% $\delta O26C20C19$
15	389	391	376	21% $\delta F1C2C7$
16	410	411	399	-14% $\tau C10N9O8C6$
			417	-10% $\nu N21C27$
17	431	431	426	13% $\tau C30C29C28C27$
18	441	443	429	13% $\tau C3C4C5C6$
19	455	456	444	-20% $\tau C3C4C5C6$ - 10% $\gamma F1C3C7C2$
			459	
20	478	479	469	26% $\delta C2C7C6$ + 10% $\delta C3C4C5$
21	485	486	479	-20% $\delta C13N14C17$ + 12% $\delta C15N14C17$
22	517	518	508	-12% $\delta N21C22N23$
23	532	532	521	13% $\delta C22N23C24$ - 10% $\delta C20N21C22$
			524	11% $\delta C11C10N9$
24	566	568	556	12% $\gamma C25C19N23C24$
			591	16% $\nu N21C22$ + 14% $\delta C20N21C22$
			594	12% $\gamma C25C19N23C24$
25	598			
26	606	607	604	14% $\delta C7C6C5$ - 12% $\nu C5C4$
27	613	612	616	38% $\gamma F1C3C7C2$ + 18% $\gamma O8C5C7C6$ + 15% $\tau H3C3C4C5$
28	627	629	624	-13% $\gamma O26N21C19C20$ + 10% $\delta O26C20C19$
			651	-25% $\tau C10N9O8C6$ - 11% $\tau C2C7C6C5$ + 11% $\gamma C11C5N9C10$
29	651	653	663	11% $\tau C20N21C22N23$
30	679	680	701	18% $\nu N21C27$
31	712	713	729	-15% $\tau C2C7C6C5$ - 11% $\tau C3C4C5C6$ + 11% $\tau N9O8C6C5$
32	739	741	751	16% $\delta C6C5C4$ + 10% $\nu C6C5$
			758	-23% $\tau H18AC18C19C20$ - 21% $\gamma O26N21C19C20$
33	761	763	767	-15% $\gamma O26N21C19C20$ + 11% $\nu N14C13$ + 10% $\nu N14C15$
		777	779	17% $\gamma O26N21C19C20$ + 15% $\nu N14C15$
34	783	785	786	-19% $\nu O8N9$
			802	-16% $\delta N9O8C6$ + 15% $\tau H3C3C4C5$
35	795	796	805	12% $\tau H12AC12C13N14$ + 11% $\tau H16AC16C15N14$

Tabela 4: (Continuação) Números de onda Raman experimental ( $cm^{-1}$ ), números de onda calculados e escalonados e classificação dos modos normais de vibração da risperidona com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{Ram}$ [1]	$\omega_{calc}$ [1]	Classificação dos modos vibracionais com PED [1]
			809	23% $\tau$ H3C3C4C5 + 16% $\delta$ N9O8C6
36	813	815	816	23% $\tau$ H3C3C4C5 + 11% $\delta$ H29AC29C30
37	828	830	828	14% $\nu$ C28C27 + 13% $\nu$ C29C28
38	843	844	841	73% $\tau$ H7C7C6C5 + 13% $\gamma$ F1C3C7C2
		856	857	16% $\nu$ O8N9 + 10% $\gamma$ C15C13C17N14
39	868	870	888	-19% $\nu$ C29C28
40	897	898	893	-36% $\nu$ O8N9 + 13% $\delta$ C10N9O8
41	904	906	910	25% $\gamma$ C30N21N23C22 - 16% $\delta$ H28AC28C29
42	918			
43	924	927	911	
44	934			
			923	12% $\nu$ C13C12 - 10% $\nu$ C16C15
			934	58% $\tau$ H4C4C5C6 - 30% $\tau$ H3C3C4C5
			947	-14% $\nu$ C28C27 - 10% $\delta$ C30C22N23
			952	26% $\delta$ C3C4C5 - 10% $\delta$ H4C4C5
45	961	963	971	14% $\tau$ H12BC12C13N14 + 11% $\nu$ C13C12
46	979			
			983	-16% $\nu$ C16C15 + 14% $\delta$ C16C15N14 + 12% $\tau$ H16AC16C15N14
			999	-17% $\tau$ H25AC25C24C19 - 11% $\delta$ C30C22N23
47	1032			
			1010	-13% $\nu$ C18C17 + 11% $\delta$ H18AC18C19
			1013	20% $\nu$ C16C15 - 13% $\nu$ C18C17
48	1044	1046	1022	18% $\nu$ C18C17 + 14% $\nu$ C13C12
			1032	22% $\tau$ H25BC25C24C19 - 13% $\nu$ C18C17 - 13% $\tau$ H25CC25C24C19
49	1077	1079	1061	23% $\nu$ C29C28 - 15% $\nu$ C28C27
			1074	
50	1091	1093	1079	12% $\nu$ N21C20
			1083	-13% $\tau$ C16C15N14C13
			1090	20% $\delta$ H30AC30C22 - 15% $\delta$ H29AC29C30 - 15% $\gamma$ C30N21N23C22
			1094	12% $\nu$ C12C11
			1107	-12% $\tau$ C16C15N14C13 - 11% $\tau$ N14C13C12C11
51	1117	1119	1117	20% $\delta$ H7C7C6 + 19% $\delta$ H3C3C4 + 12% $\nu$ F1C2

Tabela 4: (Continuação) Números de onda Raman experimental ( $cm^{-1}$ ), números de onda calculados e escalonados e classificação dos modos normais de vibração da risperidona com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{Ram}$ [1]	$\omega_{calc}$ [1]	Classificação dos modos vibracionais com PED [1]
52	1133	1135	1127	30%vN14C17
53	1143	1144	1137	15% $\delta$ H7C7C6 + 15%vF1C2 - 13%vC3C4
54	1149	1150	1142	
55	1163	1165	1161	
56	1168	1170	1163	11% $\delta$ H30AC30C22
57	1182		1175	-12% $\tau$ H29BC29C30C22
			1183	14%vN21C27 + 13%vC19C18 - 11%vN23C24
58	1209	1210	1203	
59	1225	1227	1222	10%vN23C24
			1232	-16% $\delta$ H4C4C5 + 11% $\delta$ H7C7C6
60	1238			
61	1253			
62	1259			
63	1273	1277	1249	14% $\delta$ H12AC12C13 - 10% $\delta$ H4C4C5
64	1283		1253	-13% $\delta$ H30AC30C22 - 11% $\delta$ H28AC28C29
			1255	12% $\delta$ H27AC27C28
			1268	22%vO8C6 + 18%vF1C2 - 12% $\delta$ C2C7C6
			1271	37% $\delta$ H27AC27C28
			1277	18% $\delta$ H11C11C16 + 16% $\tau$ H12BC12C13N14 + 14% $\delta$ H16AC16C15
			1290	14% $\tau$ H11C11C10C5 + 13% $\delta$ H18AC18C19
65	1295	1299	1297	-20% $\delta$ H15AC15C16 + 18% $\delta$ H17AC17C18 - 11% $\delta$ H11C11C16
66	1300			
67	1311			
68	1328			
69	1338			
70	1347		1300	13% $\delta$ H13AC13N14 + 11% $\delta$ H18AC18C19 - 10% $\tau$ H11C11C10C5
			1312	-12% $\delta$ H17AC17C18
			1316	-12% $\tau$ H18BC18C19C20
			1325	17% $\delta$ H29AC29C30



Tabela 4: (Continuação) Números de onda Raman experimental ( $cm^{-1}$ ), números de onda calculados e escalonados e classificação dos modos normais de vibração da risperidona com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{Ram}$ [1]	$\omega_{calc}$ [1]	Classificação dos modos vibracionais com PED [1]
71	1355	1356	1336	-27% $\tau$ H16BC16C15N14 + 10% $\tau$ H11C11C10C5
72	1367		1346	-18% $\tau$ H13BC13N14C15 + 13% $\tau$ H13AC13N14C15
			1349	18% $\tau$ H29BC29C30C22 - 16% $\tau$ H29AC29C30C22
			1350	
			1356	24% $\delta$ H28AC28C29 + 16% $\tau$ H28AC28C29C30
			1363	-15% $\delta$ H25AC25H25C - 12% $\delta$ H25CC25H25B
			1264	-31% $\nu$ C2C7 + 20% $\nu$ C5C4 - 17% $\nu$ C3C4 + 12% $\nu$ C6C7
			1377	18% $\tau$ H17BC17N14C13 - 15% $\tau$ H15BC15N14C13
			1393	27% $\delta$ H25BC25H25A + 11% $\delta$ N23C24C19 + 10% $\nu$ C25C24
73	1394	1399	1396	10% $\nu$ C11C10 - 10% $\tau$ H11C11C10C5
74	1399	1403	1398	-15% $\tau$ H13BC13N14C15
75	1419	1422	1417	18% $\nu$ C3C4 + 18% $\delta$ H4C4C5 + 12% $\delta$ H7C7C6
			1419	17% $\tau$ H27BC27N21C20 - 15% $\nu$ N21C22
76	1430	1435	1445	69% $\delta$ H30BC30H56
			1447	48% $\delta$ H16BC16H16A - 36% $\delta$ H12BC12H12A
			1448	-32% $\delta$ H18BC18H18A - 19% $\delta$ H25BC25H25A + 10% $\delta$ H25CC25H25B
			1453	39% $\delta$ H25AC25H25C - 13% $\delta$ H25BC25H25A
			1459	27% $\delta$ H13BC13H13A - 15% $\delta$ H16BC16H16A
			1462	27% $\delta$ H12BC12H12A - 25% $\delta$ H15BC15H15A + 13% $\delta$ H16BC16H16A
			1463	68% $\delta$ H28BC28H28A - 16% $\delta$ H29BC29H29A
77	1450	1455	1467	-37% $\delta$ H15BC15H15A + 29% $\delta$ H17BC17H17A
			1468	33% $\delta$ H18BC18H18A + 31% $\delta$ H25CC25H25B
			1472	72% $\delta$ H29BC29H29A + 12% $\delta$ H28BC28H28A
78	1468	1473	1480	35% $\delta$ H13BC13H13A + 23% $\delta$ H17BC17H17A + 16% $\delta$ H15BC15H15A
79	1479	1483	1488	65% $\delta$ H27BC27H27A + 11% $\tau$ H27BC27N21C20
80	1501	1503	1490	-19% $\nu$ C2C7 - 15% $\delta$ H3C3C4
81	1515	1519	1531	67% $\nu$ N9C10
82	1533	1537	1538	39% $\nu$ N23C22 + 19% $\nu$ C24C19
83	1590	1595	1592	43% $\nu$ C24C19 - 20% $\nu$ N23C22 - 13% $\nu$ O26C20
84	1610	1614	1608	37% $\nu$ C6C5 - 11% $\nu$ C2C7 + 10% $\delta$ C3C4C5

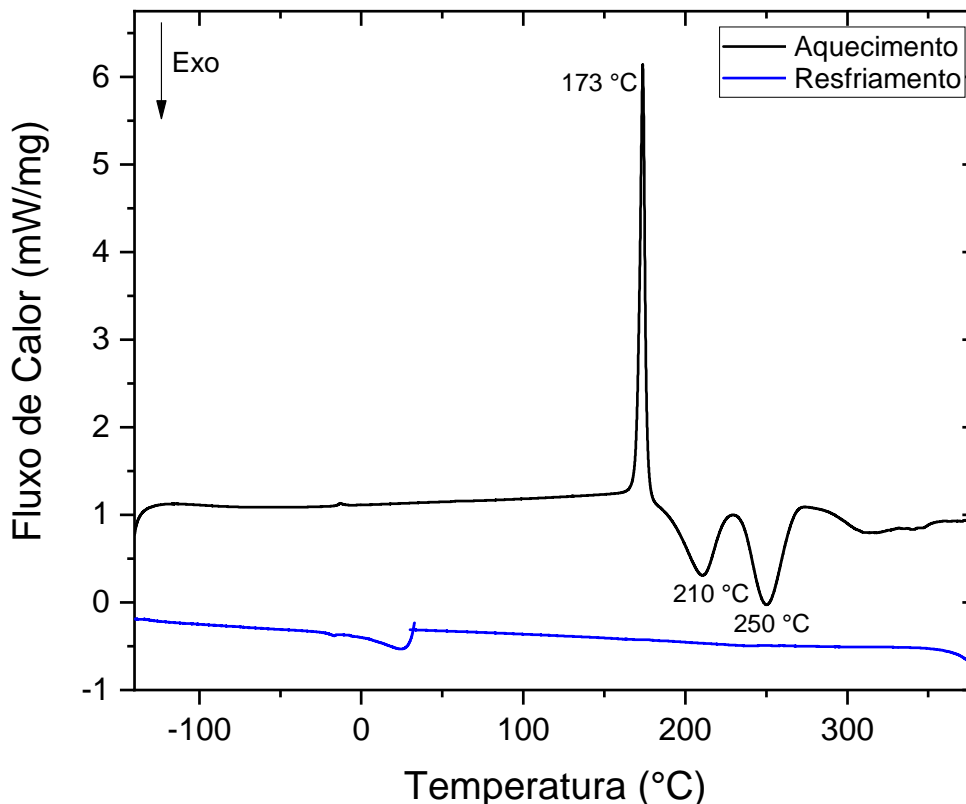
Tabela 4: (Continuação) Números de onda Raman experimental ( $cm^{-1}$ ), números de onda calculados e escalonados e classificação dos modos normais de vibração da risperidona com PED.

Modo	$\omega_{Ram}$	$\omega_{Ram}$ [1]	$\omega_{calc}$ [1]	Classificação dos modos vibracionais com PED [1]
85	1641	1644	1623	-20%vC2C7 + 20%vC3C4 + 16%vC6C7 -14%vC5C4
86	1649	1652	1675	-65%vO26C20 + 15% $\delta$ C20N21C22
			2737	82%vC15H15A - 17%vC13H13B
			2763	78%vC13H13B + 15%vC15H15A
87	2808	2807	2777	92%vC17H17A
88	2853	2849	2863	98%vC11H11
89	2869	2871	2893	57%vC30H30B + 36%vC29H29A
90	2885	2888	2897	48%vC28H28A - 25%vC30H30B + 15%vC29H29A
			2903	31%vC29H29A - 27%vC28H28A + 15%vC29H29B
91	2902	2904	2904	68%vC25H25A + 19%vC25H25B + 12%vC25H25C
			2907	58%vC16H16A + 40%vC16H16B
			2916	84%vC27H27A
			2920	63%vC12H12B + 32%vC12H12A
			2929	49%vC18H18A + 44%vC18H18B
92	2926	2927	2943	89%vC13H13A
			2948	80%vC15H15B
94	2954	2954	2950	59%vC29H29B + 30%vC28H28B
			2952	46%vC28H28B - 22%vC29H29B - 17%vC28H28A + 10%vC29H29A
			2952	55%vC16H16B - 32%vC16H16A
			2958	78%vC17H17B - 11%vC18H18B
			2966	58%vC25H25B - 29%vC25H25A
			2967	66%vC12H12A - 31%vC12H12B
95	2971	2972	2972	93%vC30H30A
			2978	-46%vC18H18A + 36%vC18H18B + 13%vC17H17B
			2992	93%vC27H27B
96	2981	2982	2992	93%vC27H27B
		2996	3009	77%vC25H25C - 21%vC25H25B
97	3052	3054	3060	89%vC4H4 - 11%vC3H3
98	3070	3071	3081	89%vC3H3 + 11%vC4H4
			3094	99%vC7H7

## 6 ANÁLISE TÉRMICA

Para melhor investigação do comportamento térmico do fármaco risperidona em condições extremas de temperatura, foram realizados experimentos de calorimetria exploratória diferencial (DSC). As medidas de DSC foram realizadas no intervalo de  $-140\text{ °C}$  e  $380\text{ °C}$  numa taxa de aquecimento de  $10\text{ °C/min}$ , como ilustrado na Figura 22.

Figura 22 – Curva de DSC para o fármaco Risperidona



Observamos na curva de DSC, um pico endotérmico com temperatura de pico de  $173\text{ °C}$ , possuindo um início extrapolado em  $155\text{ °C}$  e um final extrapolado em  $180\text{ °C}$ . Esse pico endotérmico representa o ponto de fusão da risperidona, concordando com os valores obtidos nas referências [49–53].

Segundo a referência [49], uma análise utilizando TG (Análise termogravimétrica) mostrou uma perda de massa em  $216\text{ °C}$  na atmosfera de ar, atingindo uma perda de  $0,01\%$  em  $218\text{ °C}$ . Sob a atmosfera de nitrogênio, a perda de massa iniciou-se em  $226\text{ °C}$  e obteve perda de massa de  $0,01\%$  em  $230\text{ °C}$ . Porém segundo a referência [50], a curva de DTG (Derivada da TG) apresenta dois picos relacionados a perdas de massas observadas na TG. A primeira ocorrendo no intervalo entre  $230,3\text{ °C}$  e  $367,3\text{ °C}$ , possuindo uma perda de  $38,01\%$  e o segundo pico ocorrendo entre  $367,3\text{ °C}$  e  $516,5\text{ °C}$ , possuindo uma redução de massa de  $22,31\%$ .

Então os picos exotérmicos apresentados na Figura 22, em 210 °C e 250 °C, podem estar relacionados a decomposição ou degradação da risperidona devido às perdas de massa que acontecem nesses intervalos de temperatura. Com o resfriamento da risperidona, podemos verificar que a transição observada no final do aquecimento em 250 °C é irreversível, sendo associada à decomposição do material.

## 7 PROPRIEDADES VIBRACIONAIS DA RISPERIDONA EM BAIXAS TEMPERATURAS.

A variação de temperatura pode causar transições de fase no material, ocasionadas pelas mudanças nas ligações químicas, alterando sua forma cristalina, ou seja, formando um polimorfo. O polimorfo pode não ser útil para utilização como fármaco, ocorrendo a mesma situação que o fármaco ritonavir, mencionado anteriormente. Por isso, a análise das propriedades do material em baixas temperaturas é de grande interesse na indústria farmacêutica para se possuir total controle sobre o medicamento.

Discutiremos os resultados obtidos nos experimentos de espectroscopia Raman em baixas temperaturas da risperidona. A evolução dos modos vibracionais em função da variação da temperatura foram ajustados utilizando a equação 7.1, desenvolvida por M. Balkanski [54].

$$\omega(T) = \omega_0 + \alpha \left(1 + \frac{2}{e^x - 1}\right) + \beta \left(1 + \frac{3}{e^y - 1} + \frac{3}{(e^y - 1)^2}\right), \quad (7.1)$$

onde  $x = \frac{\hbar\omega_0}{2\kappa_b T}$  e  $y = \frac{\hbar\omega_0}{3\kappa_b T}$  e os coeficientes  $\alpha$  e  $\beta$  fornecem uma ideia geral sobre a anarmonicidade do material. Estes coeficientes, que representam uma descrição quantitativa da anarmonicidade dos modos normais da risperidona em baixas temperaturas, são mostrados na Tabela 6.

### 7.1 Região espectral entre 100 e 460 $cm^{-1}$

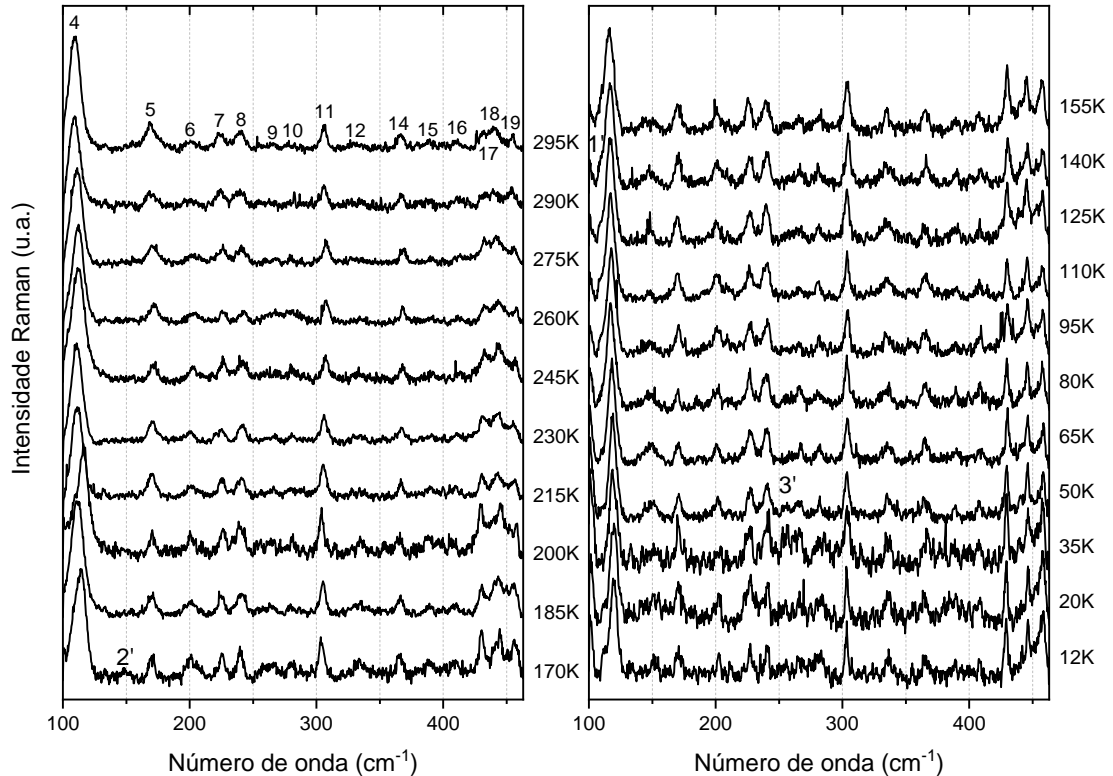
A região entre 100 e 460  $cm^{-1}$ , mostrada na Figura 23, é a região onde estão presente os modos de rede; mudanças nesses modos são sinais de modificações estruturais.

O primeiro modo nessa região é o modo 4, localizado em 109  $cm^{-1}$ , que possui uma redução da largura de banda e ainda possui um deslocamento para maiores números de onda em 200K, retornando para sua posição normal na temperatura seguinte. Temos o surgimento do modo 2' (149  $cm^{-1}$ ) em 170 K, possivelmente sendo um modo de baixa intensidade que não é visível em temperaturas mais altas.

Os modos 5 à 8 sofrem diminuição na largura de banda, como é esperado quando se resfria o material. Além disso, o modo 6 possui uma intensidade maior que o modo 5, mas com a redução de temperatura em 155 K esses modos ficam com intensidades similares. Os modos 7 (224  $cm^{-1}$ ) e 8 (240  $cm^{-1}$ ), sofrem uma inversão de intensidade. Em 295 K, o modo 8 possui uma intensidade maior que o modo 7, porém com a diminuição de temperatura a intensidades dos modos se tornam semelhantes, até que em 155 K ocorre a inversão de intensidade onde o modo 7 fica com intensidade maior que o modo 8. Outras inversões de intensidade foram

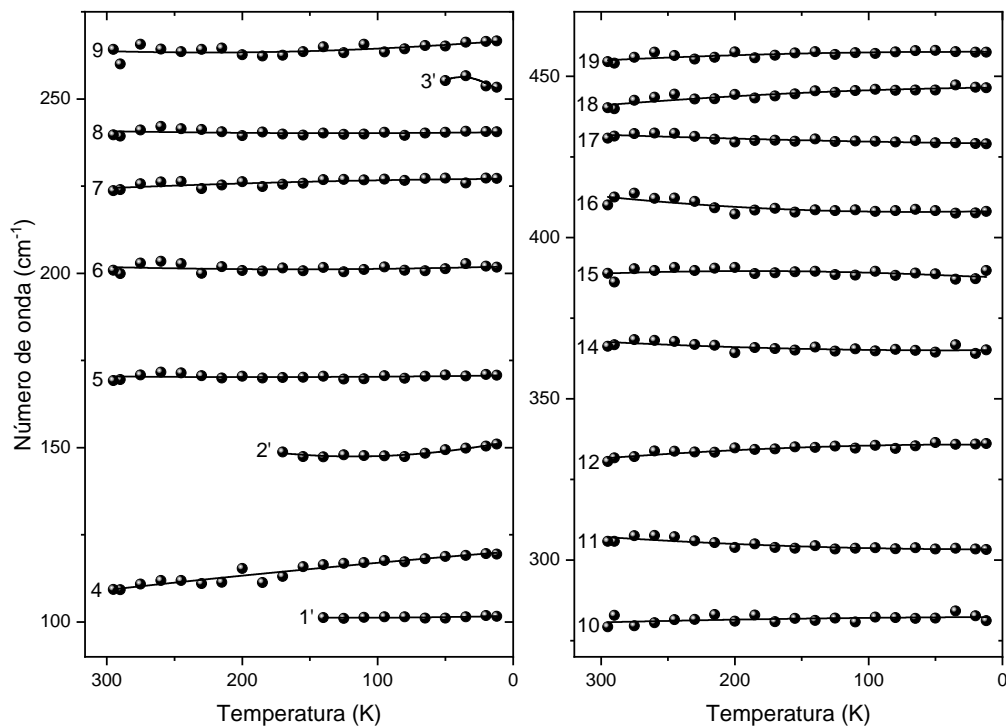
observadas em 140 K, 80 K e 50 K, concluindo com intensidade semelhante em 12 K.

Figura 23 – Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 100 - 460  $cm^{-1}$  para a temperatura variando de 295 a 12 K.



Em 50 K, temos o surgimento do modo 3', centrado em 255  $cm^{-1}$ . Novamente, esse novo modo possui uma intensidade bastante baixa, o que significa que ele já poderia estar presente, mas imerso no ruído do espectro (*background*). Os modos 11, 15 e 16 possuem uma diminuição na largura de banda e por fim, os modos 17 à 19, sofrem também uma redução em suas larguras, deixando esses modos mais definidos. Além disso, ocorrem mudanças de intensidade no modo 19 que possui uma intensidade menor que os modos 17 e 18, porém com a diminuição de temperatura os três modos ficam com intensidades semelhantes.

Figura 24 – Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 100 e 460  $cm^{-1}$ .



## 7.2 Região espectral entre 460 e 790 $cm^{-1}$

A região entre 460 e 790  $cm^{-1}$ , ilustrada na Figura 25, apresenta mudanças no modo 24 que sofre uma redução em sua largura de banda. O modo 25, centralizado em 598  $cm^{-1}$ , passa a se aproximar do modo 26, centralizado em 607  $cm^{-1}$ , como pode ser observado na Figura 26, até que em 35 K, os modos se apresentam em uma única banda.

Os modos 26 (606  $cm^{-1}$ ) e 27 (613  $cm^{-1}$ ), associados a deformações no benzo-xazol, possuem intensidades semelhantes em temperatura ambiente, porém em 245 K o modo 27 perde intensidade comparado ao modo 26, além disso, eles sofrem uma redução em suas larguras de banda. Os modos 29 à 31 ficam mais definidos com a diminuição da temperatura e o modo 34 possui uma diminuição em sua largura de banda.

Figura 25 – Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 460 - 790  $cm^{-1}$  para a temperatura variando de 295 a 12 K.

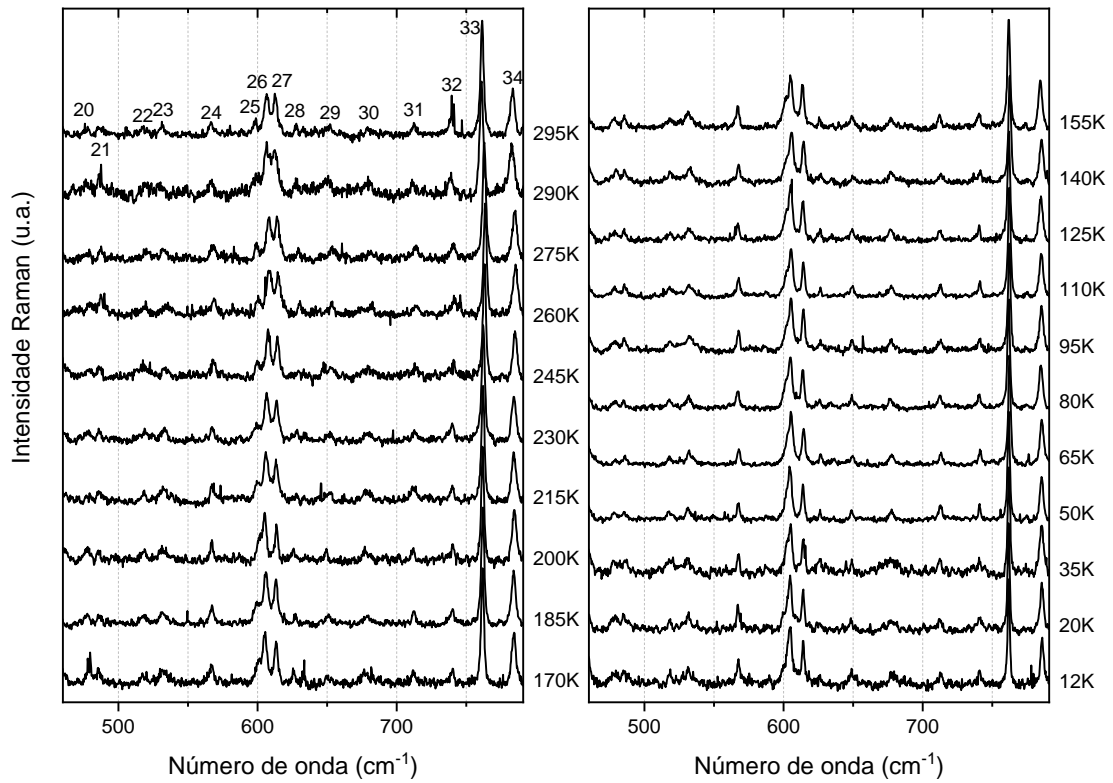
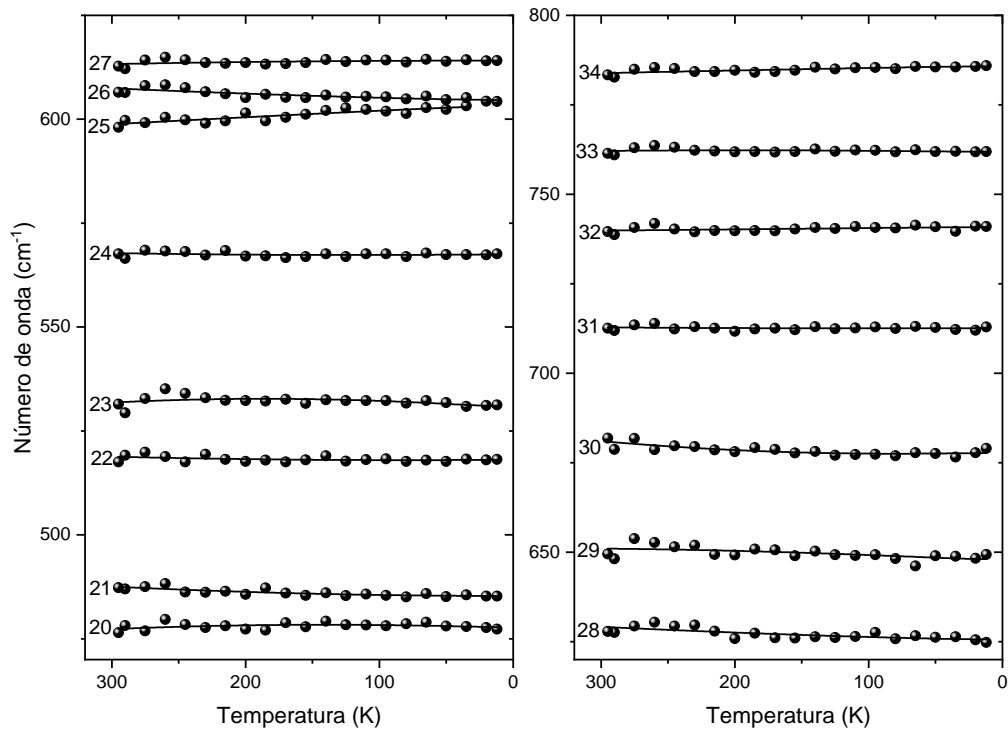


Figura 26 – Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 460 e 790  $cm^{-1}$ .

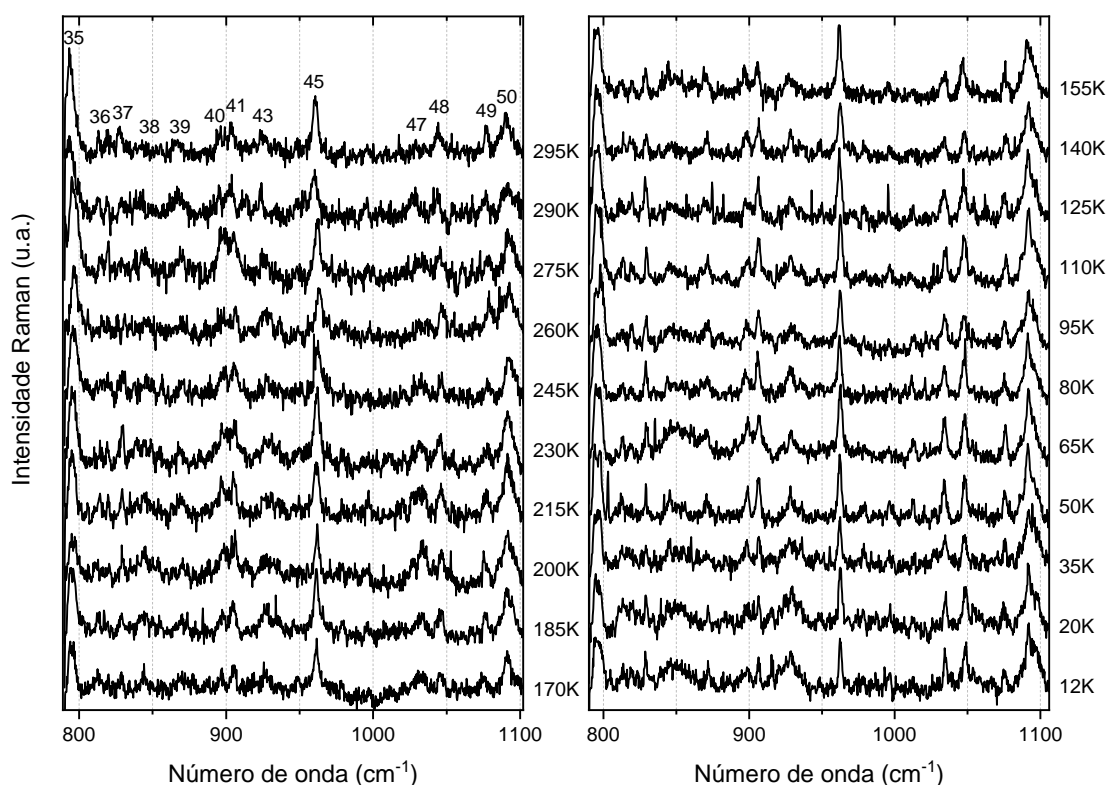




### 7.3 Região espectral entre 790 e 1100 $cm^{-1}$

A região entre 790 e 1100  $cm^{-1}$  está sendo representada na Figura 27. Nessa região, temos os modos 40 e 41 que apresentam uma diminuição nas suas larguras de banda. O modo 45 (961  $cm^{-1}$ ), classificado como  $\delta H12BC12C13N14 + \nu C13C12$ , possui um deslocamento para maiores números de onda em 275 K, podendo ser observado na Figura 28, e ainda apresenta uma redução em sua largura de banda.

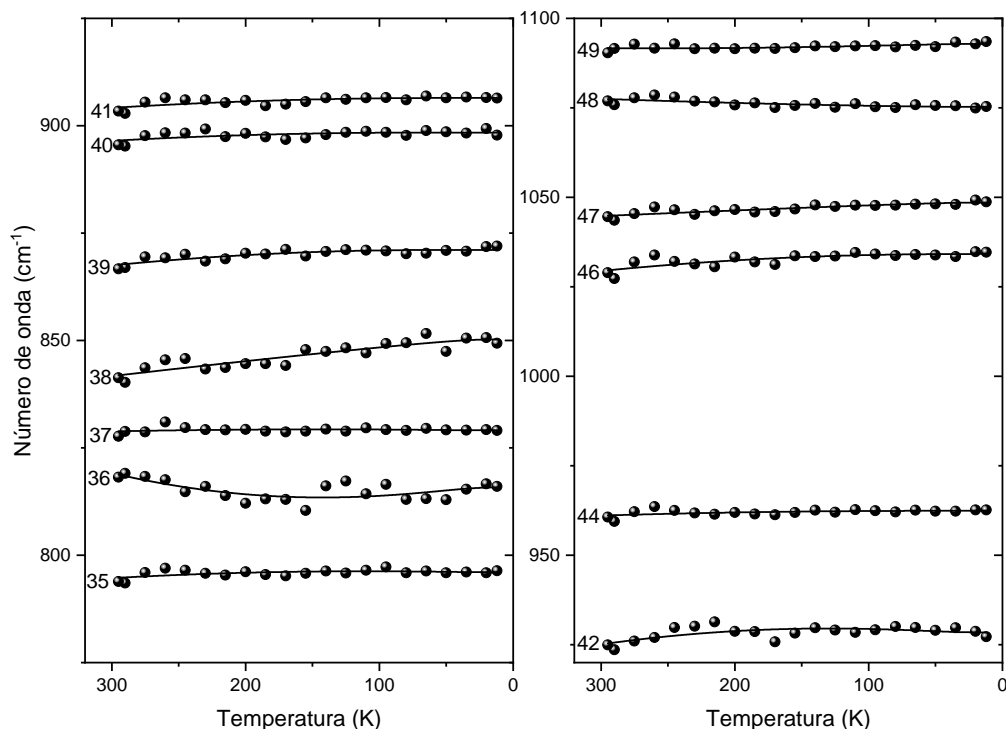
Figura 27 – Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 790 - 1100  $cm^{-1}$  para a temperatura variando de 295 a 12 K.



Os modos 47 (1029  $cm^{-1}$ ) e 48 (1045  $cm^{-1}$ ), sofrem uma diminuição em suas larguras de bandas, ficando mais definidos com a diminuição de temperatura. Além disso, observamos uma inversão de intensidade em 200 K, onde o modo 48 que possuía maior intensidade comparado com o modo 47, em temperatura ambiente, apresenta uma intensidade menor que o modo 47 e em 155 K ocorre novamente outra inversão, mas ficam com intensidades semelhantes depois de 95 K.

Por fim, os modos 49 e 50, localizados respectivamente em 1077  $cm^{-1}$  e 1090  $cm^{-1}$  estão associados ao estiramento de ligações no anel pirimidinona, possuem uma diminuição em suas larguras de bandas.

Figura 28 – Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 790 e 1100  $cm^{-1}$ .



#### 7.4 Região espectral entre 1110 e 1400 $cm^{-1}$

A região compreendida entre 1100 e 1400  $cm^{-1}$ , é apresentada na Figura 29. Observamos a redução da largura de banda do modo 51, até que em 95 K notamos o modo 4', centralizado próximo à 1112  $cm^{-1}$ , que aparece como um ombro do modo 51. Da mesma forma o modo 5', localizado em 1135  $cm^{-1}$  aparece como resultado de um *split* sofrido pelo modo 52 em 155 K, tornando-se mais evidente à medida que a temperatura é reduzida. Esse, como outros modos que aparecem em baixas temperaturas, é um modo de baixa intensidade e, como já relatado, é muito provável que ele já esteja presente em temperaturas mais altas. Os modos 53 à 56, sofrem uma redução nas suas larguras de bandas e o modo 58, centrado respectivamente em 1208  $cm^{-1}$  também possui uma diminuição em sua largura de banda.

O modo 61, centrado em 1253  $cm^{-1}$ , próximo do modo 62, sendo possível observar que esse modo fica com maior intensidade que o modo 62 quando diminuimos a temperatura. Em 95 K, ocorre o surgimento do modo 7', localizado em 1258  $cm^{-1}$  oriundo do *split* sofrido pelo modo 62. O modo 64, presente em 1284  $cm^{-1}$ , fica mais visível com a diminuição da temperatura e os modos 65 e 66, centralizados respectivamente em 1294  $cm^{-1}$  e 1301  $cm^{-1}$ , se unem em 230 K.

Figura 29 – Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 1100- 1400  $cm^{-1}$  para a temperatura variando de 295 a 12 K.

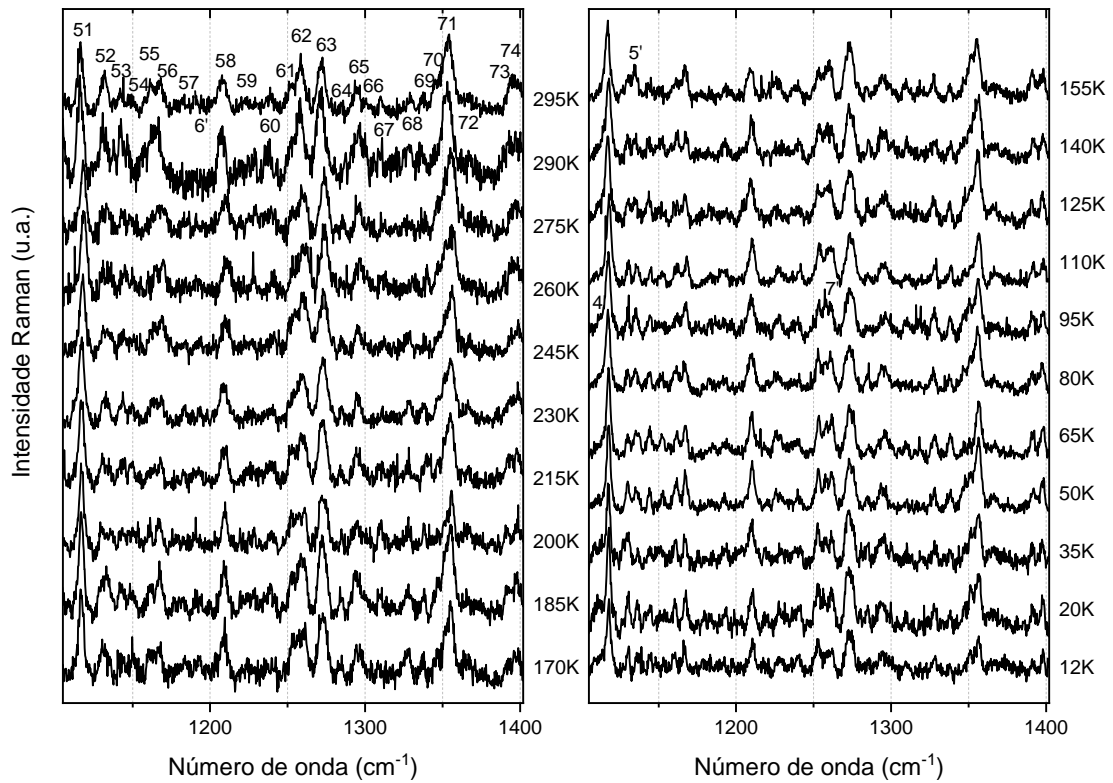
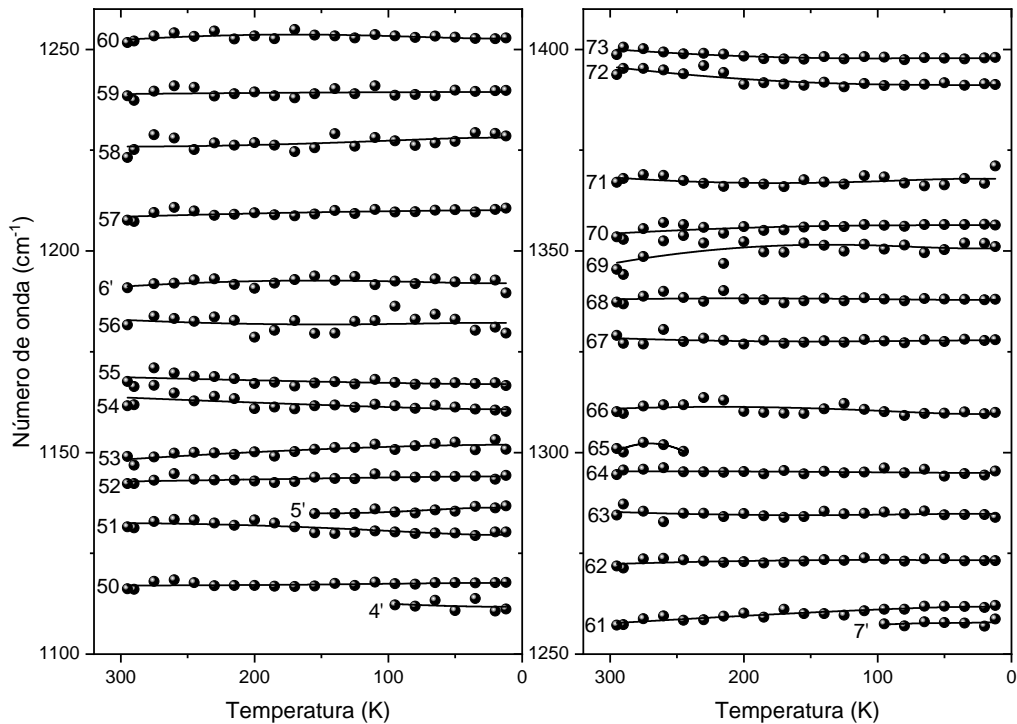


Figura 30 – Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 1100 e 1400  $cm^{-1}$ .



Os modos 68 e 69 possuem uma diminuição em suas larguras de bandas e os últimos dois modos presentes nessa região, 73 ( $1394\text{ cm}^{-1}$ ) e 74 ( $1399\text{ cm}^{-1}$ ), associados respectivamente com a torção no benzoxazol e com a torção no anel piperidinil, ficam mais nítidos com a diminuição de temperatura até que em 155 K os modos apresentam intensidades similares, porém com a diminuição de temperatura o modo 73 fica com uma intensidade menor que o modo 74.

### 7.5 Região espectral entre $1400$ e $1670\text{ cm}^{-1}$

A região espectral entre  $1400$  e  $1670\text{ cm}^{-1}$ , presente na Figura 31, apresenta os modos 76 ( $1429\text{ cm}^{-1}$ ) e 77 ( $1450\text{ cm}^{-1}$ ), que apresentam uma diminuição de largura de banda e também possuem intensidades semelhantes em temperatura ambiente, porém com a diminuição de temperatura o modo 77 perde intensidade comparada ao modo 76.

Em 155 K, observamos o aparecimento do modo  $8'$ , localizado em  $1493\text{ cm}^{-1}$ , próximo do modo 80, localizado em  $1499\text{ cm}^{-1}$ . Os modos 81 ( $1514\text{ cm}^{-1}$ ) e 82 ( $1532\text{ cm}^{-1}$ ), classificados respectivamente como  $\nu\text{N}9\text{C}10$  e  $\nu\text{N}23\text{C}22 + \nu\text{C}24\text{C}19$ , apresentam uma diminuição em suas larguras de bandas.

Figura 31 – Espectros Raman da risperidona na faixa espectral  $1400$ -  $1670\text{ cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 295 a 12 K.

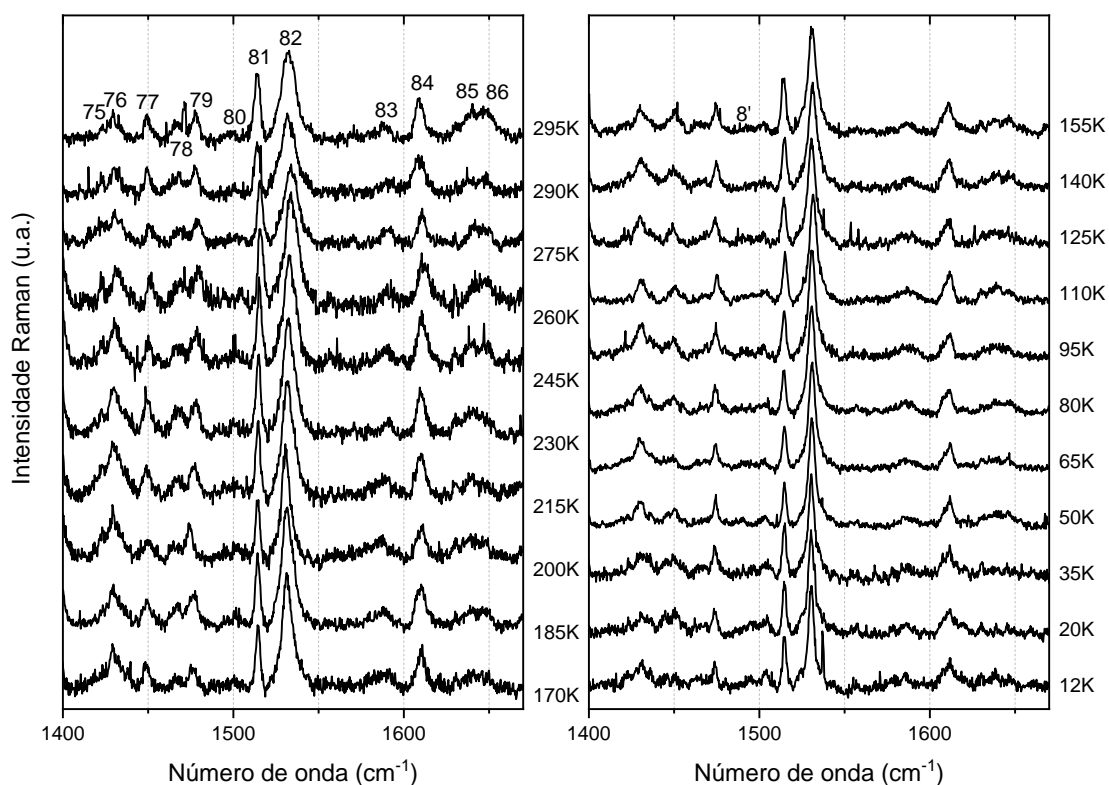
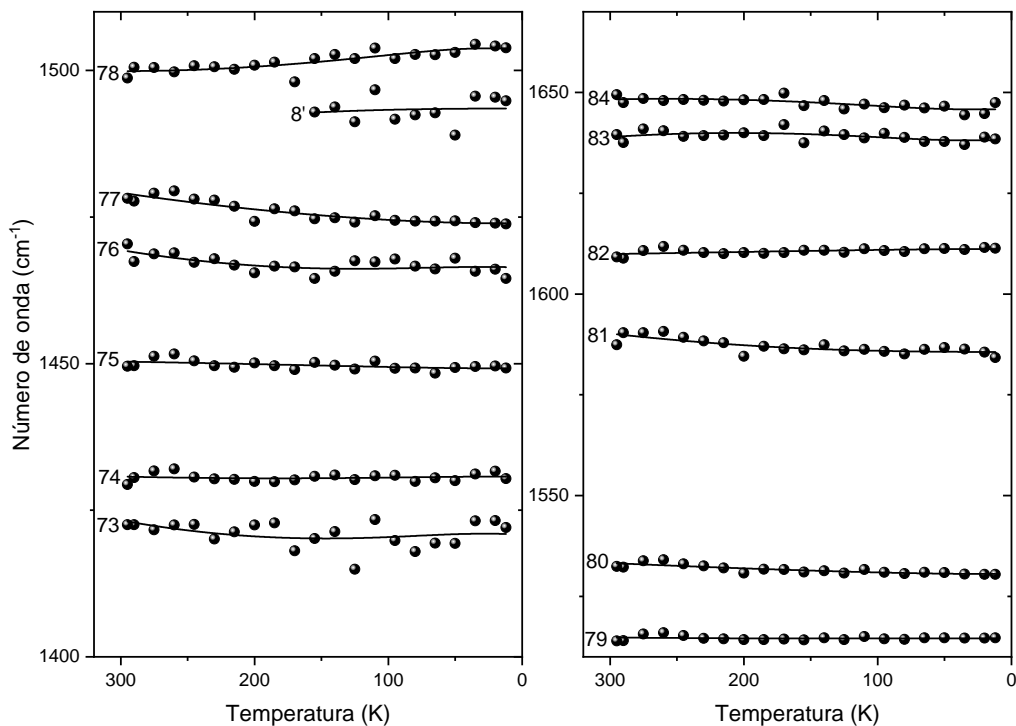


Figura 32 – Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre  $1400$  e  $1670\text{ cm}^{-1}$ .



## 7.6 Região espectral entre $2800$ e $3100\text{ cm}^{-1}$

Nesta última região entre  $2800$  e  $3100\text{ cm}^{-1}$ , ilustrada na Figura 33, estão presentes os modos relacionados aos estiramentos das ligações envolvendo átomos de hidrogênio com carbono.

O modo 89 sofre uma diminuição na largura de banda e os modos 89 à 91 ficam mais nítidos quando reduzimos a temperatura. Os modos 93 e 94, centralizados respectivamente em  $2934\text{ cm}^{-1}$  e  $2951\text{ cm}^{-1}$ , possuem intensidades diferentes em 295 K, mas ficam com intensidades semelhantes em 155 K. O modo 9', centralizado em  $2971\text{ cm}^{-1}$ , aparece em 155 K próximo do modo 95, localizado em  $2966\text{ cm}^{-1}$ , ficando mais visível com a diminuição de temperatura.

O modo 96 ( $2978\text{ cm}^{-1}$ ), classificado como  $\nu\text{C27H27B}$ , possui um deslocamento para maiores números de onda em 200 K. Por último, temos o modo 98, centralizado em  $3066\text{ cm}^{-1}$  classificado como  $\nu\text{C3H3} + \nu\text{C4H4}$ , que possui um deslocamento para menores números de onda, se aproximando do modo 97, localizado em  $3048\text{ cm}^{-1}$ , como pode ser observado na Figura 34.

Figura 33 – Espectros Raman da risperidona na faixa espectral  $2800 - 3100 \text{ cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 295 a 12 K.

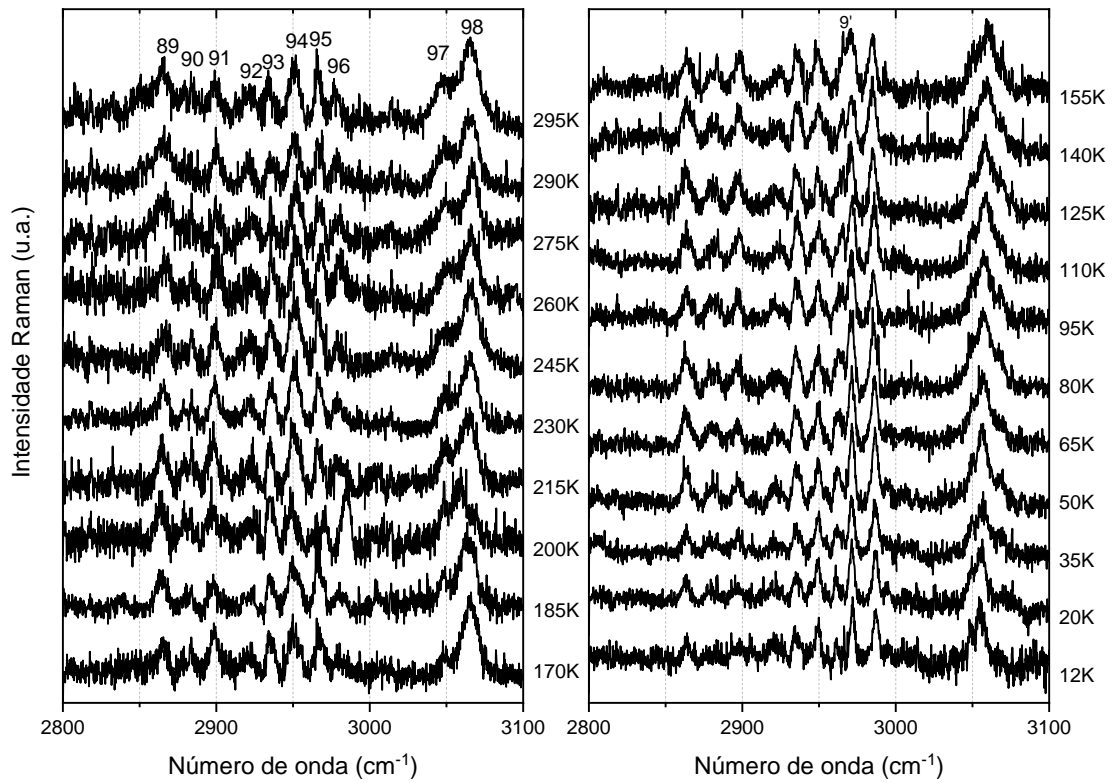
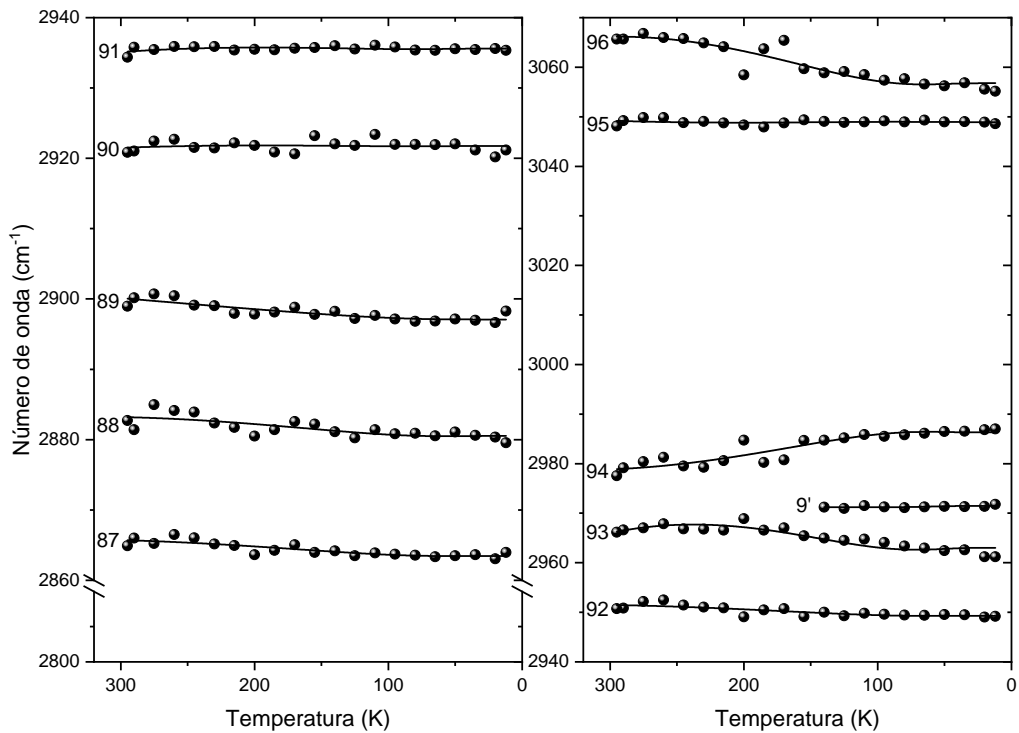


Figura 34 – Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre  $2800$  e  $3100 \text{ cm}^{-1}$ .



Na Figura 35 observamos a variação da largura total a meia altura (FWHM) com a temperatura, para os modos 11(306  $cm^{-1}$ ) e 80 (1532  $cm^{-1}$ ). Os dados foram ajustados utilizando a equação 7.2, desenvolvida por M. Balkanski [54].

$$\Gamma(T) = \gamma \left( 1 + \frac{2}{e^x - 1} \right) + \sigma \left( 1 + \frac{3}{e^y - 1} + \frac{3}{(e^y - 1)^2} \right), \quad (7.2)$$

onde  $x = \frac{\hbar\omega_0}{2\kappa_b T}$  e  $y = \frac{\hbar\omega_0}{3\kappa_b T}$  e os coeficientes  $\gamma$  e  $\sigma$  fornecem uma descrição quantitativa da anarmonicidade dos modos normais da risperidona, mostrados na Tabela 5.

Pela Figura 35 podemos observar a diminuição da largura de banda desses dois modos, mostrados como exemplos das mudanças que ocorrem na largura de bandas dos modos vibracionais quando reduzimos a temperatura. Apesar de uma certa dispersão no valor da largura de linha do modo 11 a baixas temperaturas, pode-se considerar um comportamento aproximadamente linear para esses dois modos de vibração.

Figura 35 – Gráfico da largura total a meia altura (FWHM) vs. temperatura dos modos vibracionais 11 e 80 da risperidona.

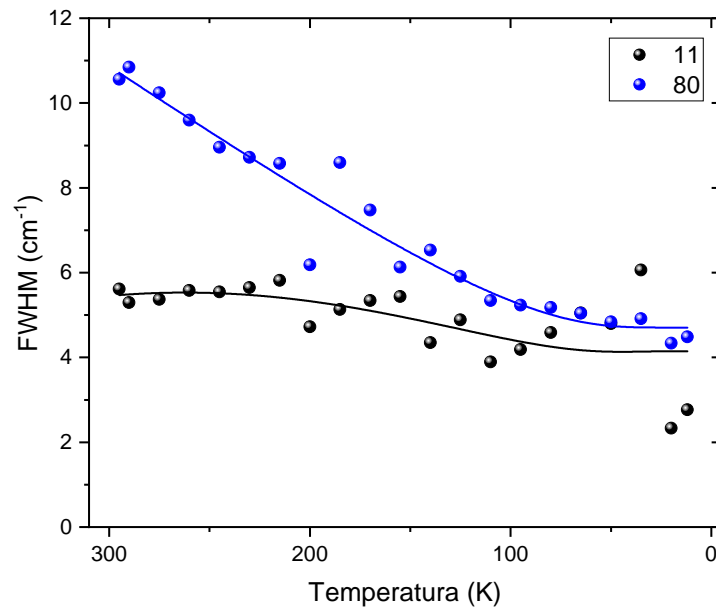


Tabela 5: Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 7.2 para os modos vibracionais da risperidona quando submetidos a baixas temperaturas.

Modos	$\omega_{exp}(cm^{-1})$	$12K \leq T \leq 295K$	
		$\gamma(cm^{-1})$	$\sigma(cm^{-1})$
11	306	4,79	-0,64
80	1532	4,79	0,07

Tabela 6: Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 7.1 para os modos vibracionais da risperidona quando submetidos a baixas temperaturas.

Modos	$\omega_{exp}(cm^{-1})$	$\omega_0(cm^{-1})$	$12K \leq T \leq 295K$	
			$\alpha(cm^{-1})$	$\beta(cm^{-1})$
1'	101	101,77	-0,055	0,0008
4	109	120,25	-0,212	-0,0006
2'	149	152,11	-0,687	0,0151
5	169	170,74	-0,053	0,0008
6	201	202,02	-0,125	0,0027
7	224	227,10	-0,026	-0,0023
8	240	240,52	-0,070	0,0022
3'	255	245,58	7,347	-0,7694
9	264	267,00	-0,498	0,0100
10	279	282,33	-0,016	-0,0023
11	306	303,36	-0,022	0,0084
12	331	335,79	0,056	-0,0126
14	366	365,12	-0,075	0,0106
15	389	387,25	0,551	-0,0191
16	410	408,40	-0,291	0,0292
17	431	429,10	0,120	0,0053
18	440	446,58	-0,103	-0,0189
19	455	457,53	0,067	-0,0153
20	476	477,52	0,328	-0,0186
21	487	485,30	-0,008	0,0119
22	518	518,13	-0,093	0,0095
23	531	530,25	0,803	-0,0385
24	568	567,59	-0,127	0,0096
25	598	603,64	-0,511	-0,0030
26	607	604,43	0,204	0,0098
27	613	614,10	0,021	-0,0080
28	628	625,37	0,261	0,0133
29	650	647,33	0,775	-0,0235



Tabela 6: (Continuação) Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 7.1 para os modos vibracionais da risperidona quando submetidos a baixas temperaturas.

Modos	$\omega_{exp}(cm^{-1})$	$\omega_0(cm^{-1})$	12K $\leq$ T $\leq$ 295K	
			$\alpha(cm^{-1})$	$\beta(cm^{-1})$
30	682	678,12	-0,507	0,0675
31	713	712,68	-0,078	0,0080
32	740	741,01	-0,182	0,0017
33	761	761,65	0,282	-0,0183
34	783	786,00	-0,286	-0,0031
35	794	795,60	0,502	-0,0576
36	818	818,72	-3,275	0,3082
37	828	828,83	0,287	-0,0267
38	841	851,74	-1,470	-0,0142
39	867	870,74	0,444	-0,0961
40	896	898,12	0,326	-0,0609
41	903	906,31	0,243	-0,0623
43	925	926,36	2,358	-0,2696
45	961	962,30	0,159	-0,0413
47	1029	1033,90	0,437	-0,1523
48	1045	1049,36	-0,842	-0,0080
49	1077	1075,01	0,213	0,0358
50	1090	1093,79	-1,018	0,0724
4'	1112	1111,42	0,153	0,1656
51	1116	1118,11	-0,454	0,0288
52	1132	1127,83	1,864	-0,1110
5'	1135	1139,58	-3,730	0,4602
53	1142	1144,44	-0,353	0,0002
54	1149	1152,33	-0,340	-0,0713
55	1162	1160,06	0,664	0,0167
56	1168	1166,62	0,347	0,0141
57	1182	1183,21	-1,173	0,1481
6'	1191	1190,52	1,707	-0,2103

Tabela 6: (Continuação) Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 7.1 para os modos vibracionais da risperidona quando submetidos a baixas temperaturas.

Modos	$\omega_{exp}(cm^{-1})$	$\omega_0(cm^{-1})$	12K $\leq$ T $\leq$ 295K	
			$\alpha(cm^{-1})$	$\beta(cm^{-1})$
58	1208	1210,27	-0,154	-0,0344
59	1223	1229,70	-1,711	0,1152
60	1238	1239,46	-0,012	-0,0159
61	1253	1250,76	2,224	-0,2615
7'	1258	1254,41	4,604	-1,1570
62	1257	1262,78	-0,982	-0,0338
63	1272	1272,91	0,497	-0,0913
64	1284	1285,74	-1,058	0,1378
65	1294	1294,57	0,409	-0,0320
66	1301	1059,30	106,117	-6,9420
67	1310	1307,10	2,706	-0,2629
68	1329	1328,69	-1,016	0,1412
69	1337	1337,18	0,762	-0,0831
70	1345	1346,73	4,622	-0,6971
71	1353	1355,95	0,626	-0,1600
72	1367	1370,48	-2,923	0,3633
73	1394	1392,01	-1,238	0,3440
74	1399	1398,88	-1,310	0,2556
75	1423	1424,26	-3,864	0,5758
76	1429	1431,39	-0,769	0,0960
77	1450	1448,64	0,579	-0,0188
78	1470	1468,82	-2,854	0,4947
79	1478	1473,44	0,279	0,2117
8'	1493	1493,06	0,708	-0,2610
80	1499	1507,69	-4,292	0,3556
81	1514	1514,83	-0,283	0,0465
82	1532	1529,90	0,609	0,0597
83	1587	1586,26	-1,042	0,3899

Tabela 6: (Continuação) Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 7.1 para os modos vibracionais da risperidona quando submetidos a baixas temperaturas.

Modos	$\omega_{exp}(cm^{-1})$	$\omega_0(cm^{-1})$	12K $\leq$ T $\leq$ 295K	
			$\alpha(cm^{-1})$	$\beta(cm^{-1})$
84	1609	1611,66	-0,526	-0,0002
85	1640	1633,60	5,173	-0,6515
86	1649	1641,68	4,607	-0,4810
89	2865	2857,40	6,944	-0,8789
90	2883	2871,95	9,924	-1,3516
91	2899	2893,72	3,440	-0,0708
92	2921	2919,03	3,409	-0,6888
93	2934	2930,17	6,813	-1,3776
94	2951	2942,63	7,665	-1,0137
95	2966	2917,82	54,953	-9,7599
9'	2971	2960,68	14,040	-3,2465
96	2978	3014,24	-32,619	4,6813
97	3048	3053,11	-5,256	1,0689
98	3066	3010,21	55,146	-8,5843

## 7.7 Conclusão

Os experimentos de espectroscopia Raman em baixas temperaturas foram realizadas desde a temperatura ambiente (295 K) até a temperatura de 12 K. Dos resultados obtidos nesse capítulo, observa-se a ocorrência de pequenas alterações nos espectros Raman compatíveis com o resfriamento da amostra, isto é, diminuição da largura de banda, aumento da frequência de vibração e, eventualmente, o aparecimento de modos com intensidades muito baixas. Com isso, podemos concluir que não existe nenhuma evidência de mudança de fase no cristal de risperidona no intervalo entre 295 K e 12 K. Em outras palavras, baseados nos resultados de espectroscopia Raman em baixas temperaturas podemos afirmar que a risperidona cristalizada na estrutura monoclinica analisada a temperatura ambiente é estável até o valor de temperatura 12 K investigado nesse trabalho.

## 8 PROPRIEDADES VIBRACIONAIS DA RISPERIDONA EM ALTAS TEMPERATURAS.

No presente capítulo discutiremos os resultados obtidos nos experimentos de espectroscopia Raman em condições extremas de altas temperaturas da risperidona no intervalo entre 293 K e 393 K, onde não foi possível alcançar a temperatura de fusão da risperidona porque a intensidade do laser queimou a amostra depois de 393 K. A evolução dos modos vibracionais em função da variação da temperatura foram ajustados utilizando a equação 7.1. Os coeficientes  $\omega_0$ ,  $\alpha$  e  $\beta$  representam uma análise qualitativa dos modos normais da risperidona em altas temperaturas, mostrados na Tabela 7.

### 8.1 Região espectral entre 60 e 460 $cm^{-1}$

Na região entre 60 e 460  $cm^{-1}$ , mostrada na Figura 36, temos a presença dos modos de rede, alterações nesses modos, conforme já mencionado anteriormente, podem indicar transições de fase no material.

Figura 36 – Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 60 - 460  $cm^{-1}$  para a temperatura variando de 293 a 393 K.

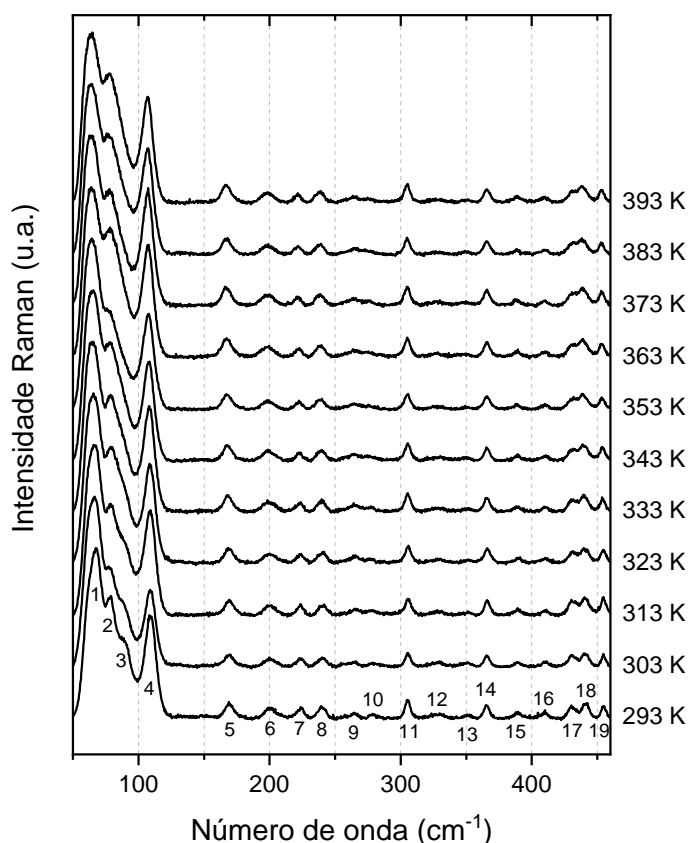
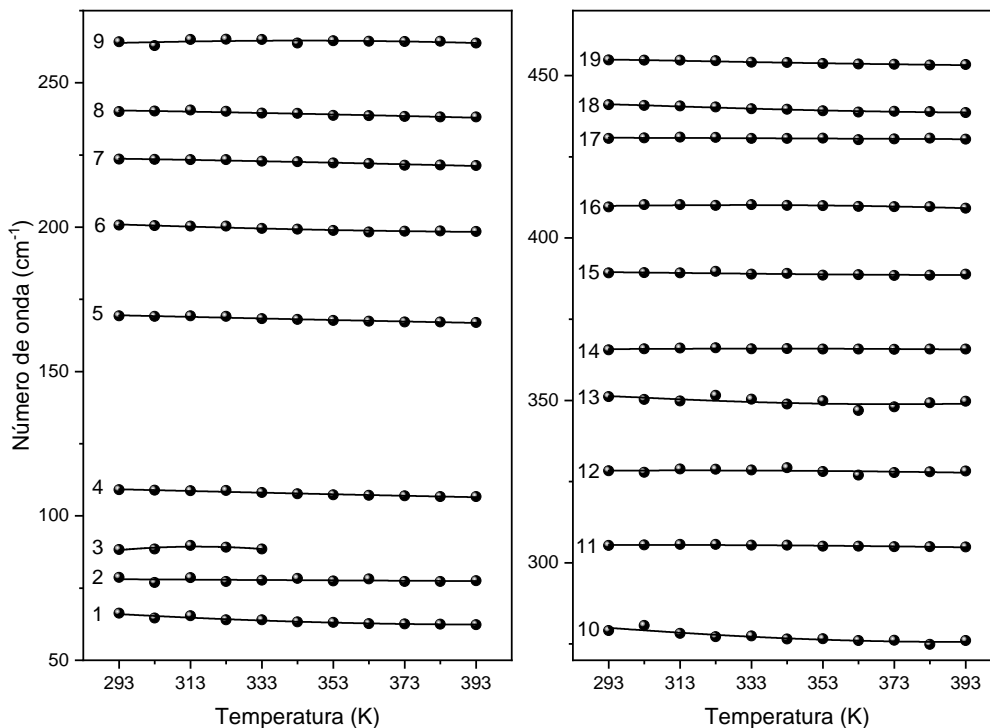


Figura 37 – Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 60 e 460  $cm^{-1}$ .



A primeira mudança devido à temperatura nessa região é o desaparecimento do modo 3 em 333 K. Esse modo (marcado com o número 3), na verdade, é de muito baixa intensidade. Isso significa que o seu desaparecimento pode ser devido ao alargamento dos modos vizinhos devido ao aumento da temperatura. Em outras palavras, o seu desaparecimento não seria devido a uma mudança de simetria, mas apenas a um efeito do aumento da intensidade dos modos vizinhos. Uma maneira de tirar essa dúvida é através da utilização de outra técnica experimental. De fato, utilizando-se as medidas de DSC, como apresentada no capítulo 6, não se observa nenhuma mudança no gráfico que possa ser associada a uma transição de fase na temperatura de 333 K. Os modos 9, 10, 12 e 13 ficam menos visíveis quando aumentamos a temperatura. Além disso, os modos 9 e 10 tornam-se mais largos e o modo 10 desloca-se para menores números de onda (*blueshift*), aproximando-se do modo 9. Os modos 12 e 15, relacionados ao  $\delta F1C2C7$ , sofrem alargamento da largura de banda e o modo 18 desloca-se para menores números de onda, aproximando-se do modo 17, como pode ser observado na Figura 37.

## 8.2 Região espectral entre 460 e 790 $cm^{-1}$

Nessa região, ilustrada na Figura 38, temos os modos 20 e 21, que possuem intensidade semelhantes em todo o intervalo de temperatura, mas o modo 20 teve um aumento na

largura de banda. Da mesma forma, os modos 22, 23 e 24, associados a deformações no anel pirimidinona, tornam-se mais largos à medida que aumentamos a temperatura e o modo 25, localizado em  $598\text{ cm}^{-1}$ , também sofre um aumento na largura de banda.

Figura 38 – Espectros Raman da risperidona na faixa espectral  $460 - 790\text{ cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 293 a 393 K.

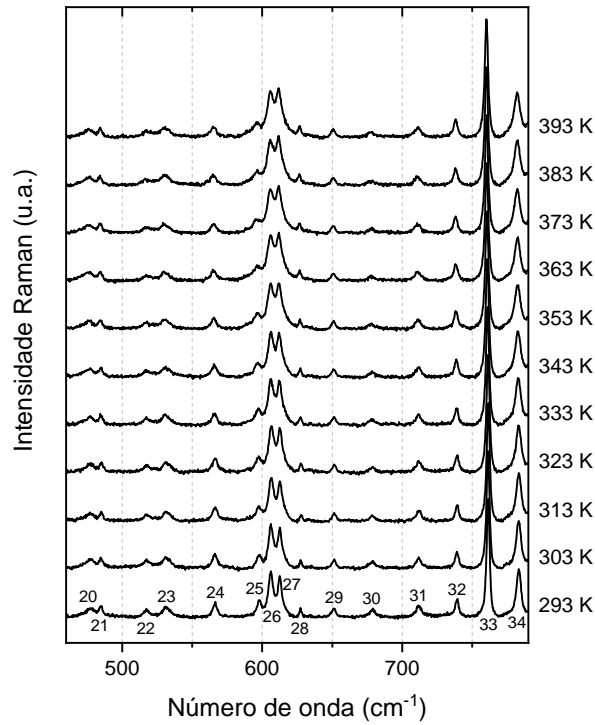
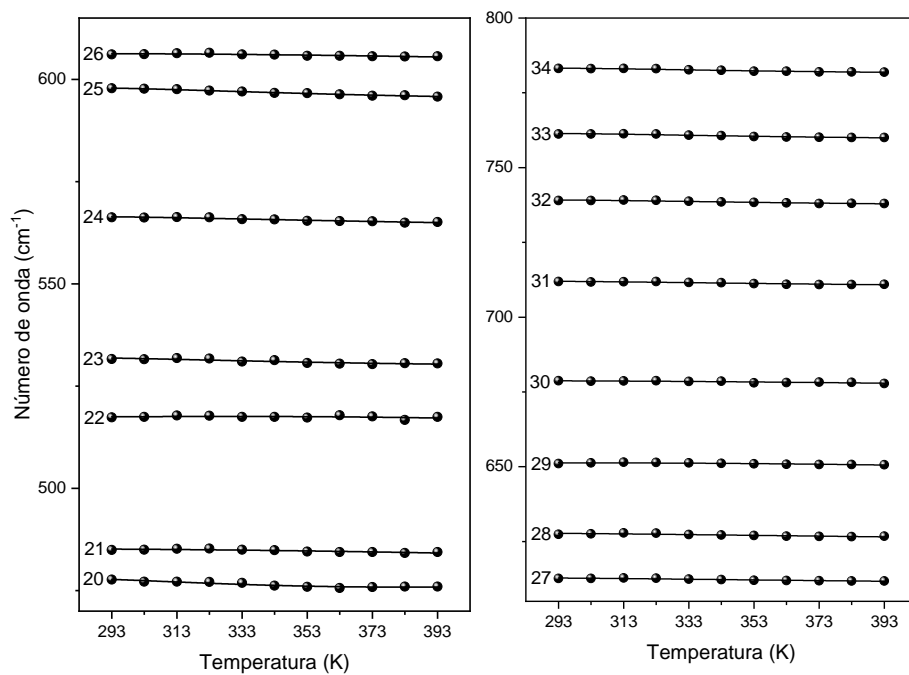


Figura 39 – Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre  $460$  e  $790\text{ cm}^{-1}$ .



Nos modos 26 e 27, relacionados a deformação e estiramento do benzoxazol, temos uma inversão de intensidade. O modo 26, centralizado em  $606\text{ cm}^{-1}$ , possui intensidade maior que o modo 27, localizado em  $613\text{ cm}^{-1}$ , em temperatura ambiente. Em 353 K, notamos que esses modos apresentam intensidades semelhantes, até que em 363 K observamos uma inversão de intensidade, onde o modo 27 passa a ser mais intenso que o modo 26. Por fim, temos os modos 30 e 34, que possui um aumento na largura de banda durante o aumento de temperatura.

### 8.3 Região espectral entre $790$ e $1100\text{ cm}^{-1}$

A região entre  $790$  e  $1100\text{ cm}^{-1}$  é ilustrada na Figura 40. Os modos 36 e 37, classificados como torção do benzoxazol e estiramento entre os átomos C28C27 e C29C28, possuem intensidades semelhantes em condição ambiente, mas com aumento de temperatura o modo 37 perde intensidade ficando com intensidade menor que o modo 36. Os modos 38( $843\text{ cm}^{-1}$ ), 43( $924\text{ cm}^{-1}$ ), 46( $979\text{ cm}^{-1}$ ), 47( $1032\text{ cm}^{-1}$ ) e 48 ( $1044\text{ cm}^{-1}$ ), apresentam um alargamento de banda, como é esperado quando a temperatura é aumentada.

Figura 40 – Espectros Raman da risperidona na faixa espectral  $790 - 1100\text{ cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 293 a 393 K.

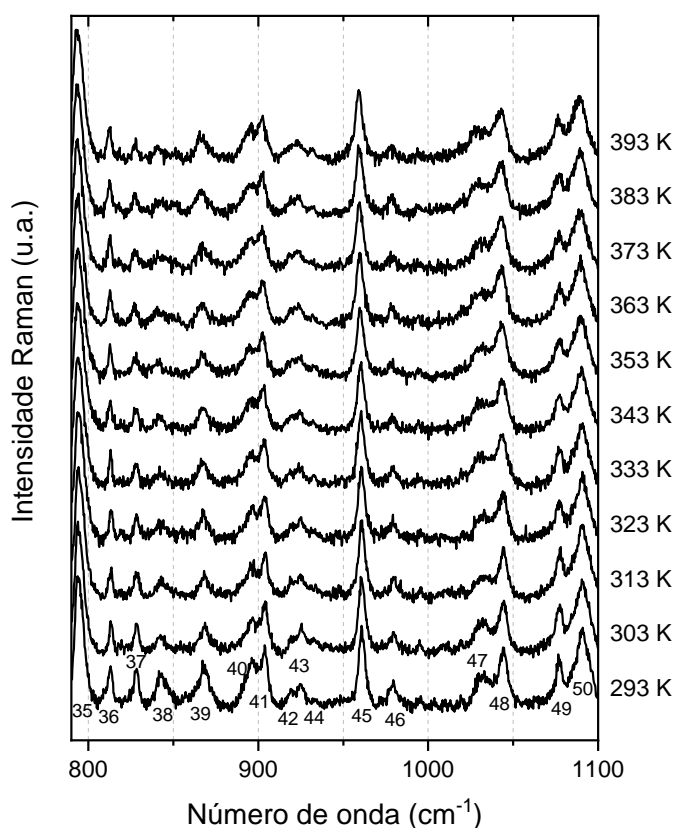
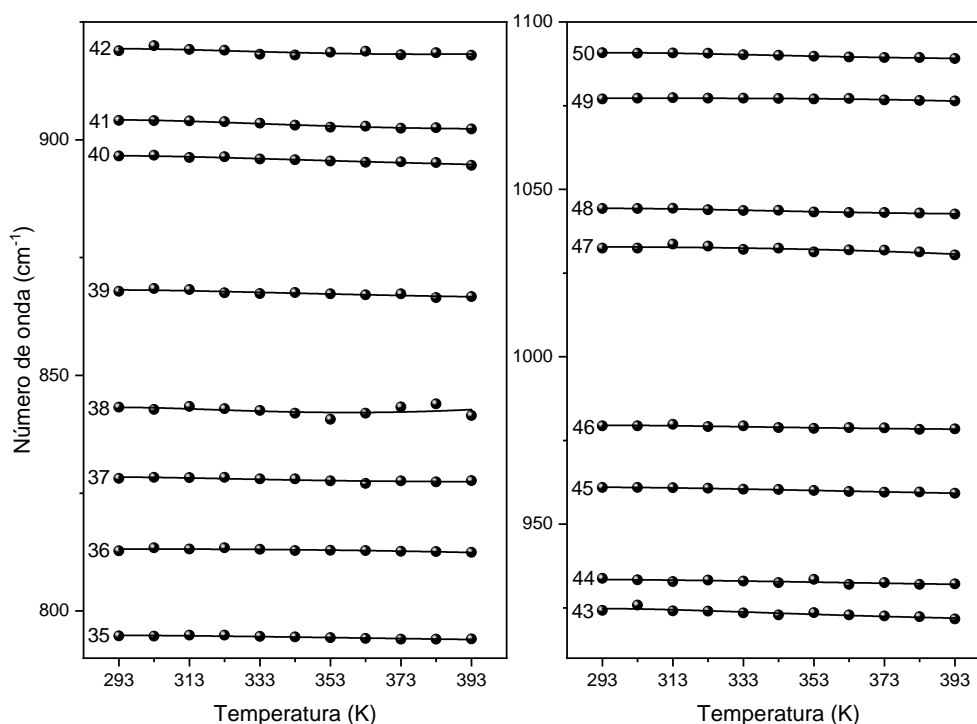


Figura 41 – Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 790 e 1100  $cm^{-1}$ .



Os modos 49 e 50, relacionados a estiramento no anel pirimidinona, também sofrem alterações na largura de banda, ficando mais largas à medida que aumenta a temperatura. Os restantes dos modos não sofrem grandes mudanças mas possuem deslocamento para menores números de onda, como podem ser observado na Figura 41.

#### 8.4 Região espectral entre 1100 e 1400 $cm^{-1}$

A região entre 1100 e 1400  $cm^{-1}$ , mostrada na Figura 42, apresenta os modos 53 (1143  $cm^{-1}$ ) e 54 (1149  $cm^{-1}$ ), onde observa-se a aproximação da frequência desses modos até que em 383K ocorre a união deles. Da mesma forma, os modos 55 (1163  $cm^{-1}$ ) e 56 (1168  $cm^{-1}$ ), onde observa que o modo 56 se movimenta para menores números de onda se aproximando do modo 55 até que esses dois modos também sofrem uma coalescência em 353 K.



Figura 42 – Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 1100 - 1400  $cm^{-1}$  para a temperatura variando de 293 a 393 K.

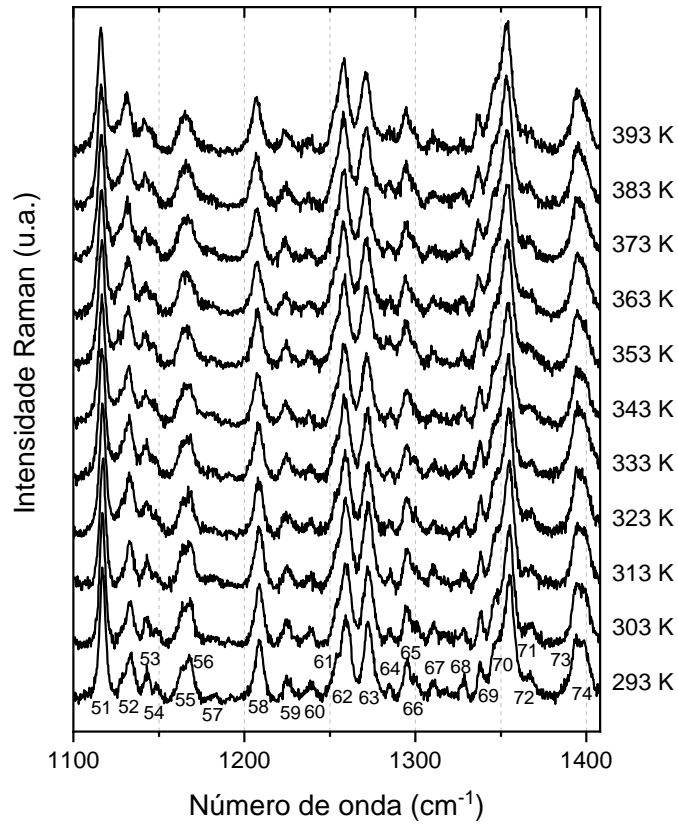
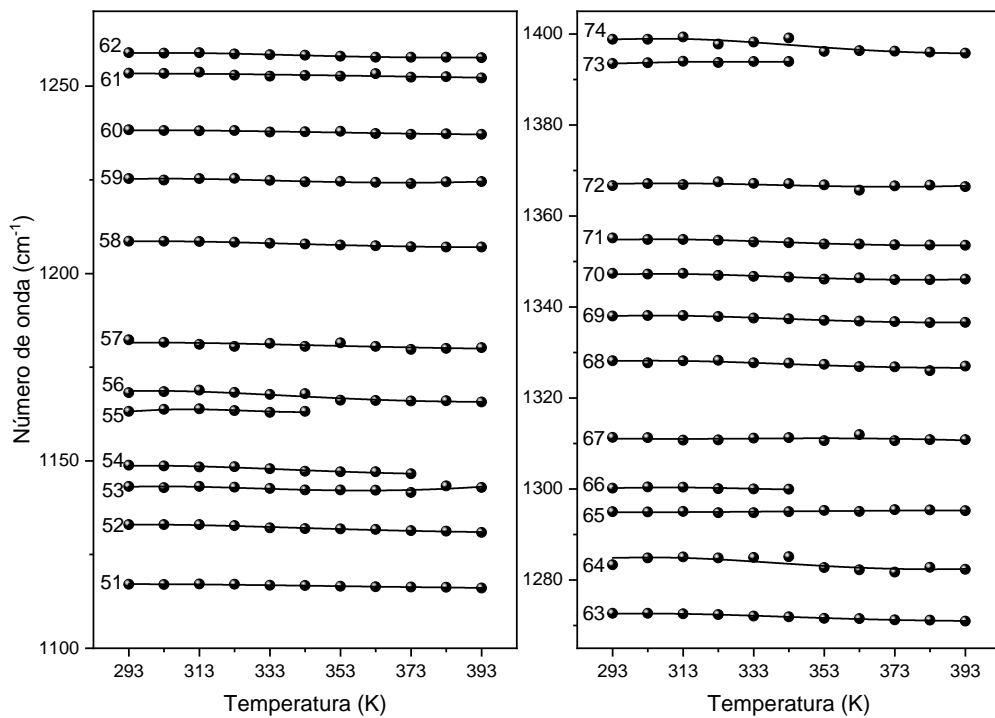


Figura 43 – Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 1100 e 1400  $cm^{-1}$ .



Os modos 57 e 59, que possuem contribuições do estiramento entre N23 e C24, sofrem alargamento de banda. Os modos 62 ( $1259\text{ cm}^{-1}$ ) e 63 ( $1273\text{ cm}^{-1}$ ), possuem intensidade semelhante na temperatura ambiente, porém com o aumento de temperatura o modo 63 perde intensidade ficando com intensidade menor que o modo 62 e os modos 65 e 66, tornam-se mais próximos com o aumento da temperatura, ocorrendo uma união em 353 K.

Ainda podemos observar que os modos 67, 71 e 72, possuem um aumento nas suas larguras de bandas e por último, temos os modos 73 e 74, onde o modo 74 se movimenta para região de menor comprimento de onda ficando mais próximo do modo 73 até que em 353 K ocorre a união desses modos, associados respectivamente, às torções do benzoxazol e do anel piperidinil.

### 8.5 Região espectral entre $1400$ e $1670\text{ cm}^{-1}$

Na região ilustrada na Figura 44 podemos observar o aumento da largura de banda dos modos 75 e 76. Os modos 76 ( $1430\text{ cm}^{-1}$ ) e 77 ( $1450\text{ cm}^{-1}$ ), associados respectivamente a  $\delta\text{H30BC30H30A}$  e  $\delta\text{H15BC15H15A} + \delta\text{H17BC17H17A}$ , possuem intensidades semelhantes em temperatura ambiente. Com a variação de temperatura o modo 77 fica com uma intensidade maior comparado com o modo 76.

Figura 44 – Espectros Raman da risperidona na faixa espectral  $1400 - 1670\text{ cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 293 a 393 K.

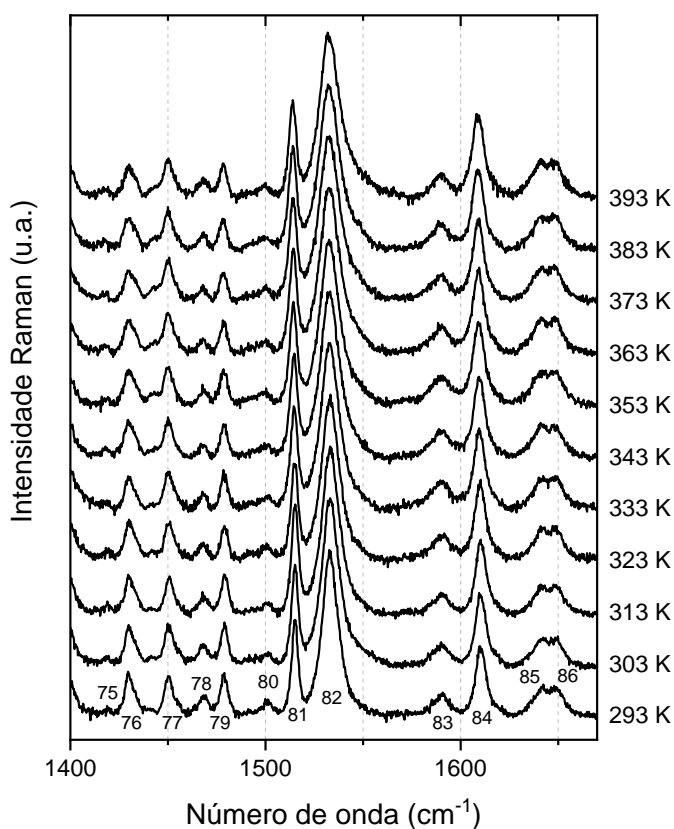
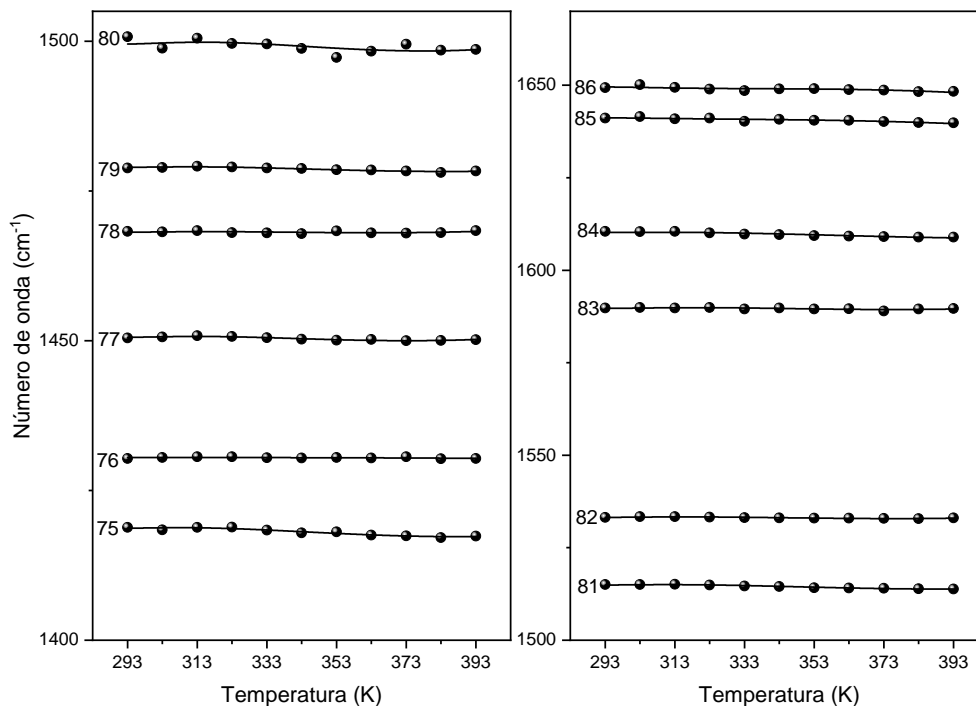


Figura 45 – Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 1400 e 1670  $cm^{-1}$ .



Além disso, observamos um aumento na largura de banda dos modos 78, 80 e 81, relacionados respectivamente  $\nu C2C7 + \delta H3C3C4$ ,  $\nu N23C22 + \nu C24C19$  e  $\nu C24C19 + \nu N23C22 + \nu O26C20$ .

### 8.6 Região espectral entre 2800 e 3100 $cm^{-1}$

Na última região do espectro, entre 2800 e 3100  $cm^{-1}$ , mostrada na Figura 46, observamos um alargamento de banda dos modos 89, 90 e 91, associados ao estiramento das ligações entre carbono e hidrogênio dos átomos C30, C29, C28 e C25.

Os modos 92 e 93, classificados como  $\nu C18H18A + \nu C18H18B$  e  $\nu C15H15B$ , estão próximos no espectro e com intensidades diferentes em condição ambiente, mas devido o aumento de temperatura suas intensidades ficam semelhantes em 393 K. Da mesma forma, os modos 95 e 96, centralizados em 2971  $cm^{-1}$  e 2981  $cm^{-1}$ , estão próximos nos espectros Raman, mas diferente dos modos anteriores, eles sofrem um alargamento de banda e podemos observa o deslocamento para menores números de onda do modo 96, aproximando-se do modo 95.

Por fim, os dois últimos modos 95 (3052  $cm^{-1}$ ) e 96 (3070  $cm^{-1}$ ), classificados respectivamente como  $\nu C4H4 - \nu C3H3$  e  $\nu 8C3H3 + \nu C4H4$ , possuem um aumento na largura de banda, quando aumentamos a temperatura, conforme esperado, já que a desordem aumenta com o aquecimento da amostra.

Figura 46 – Espectros Raman da risperidona na faixa espectral 2800 - 3100  $\text{cm}^{-1}$  para a temperatura variando de 293 a 393 K.

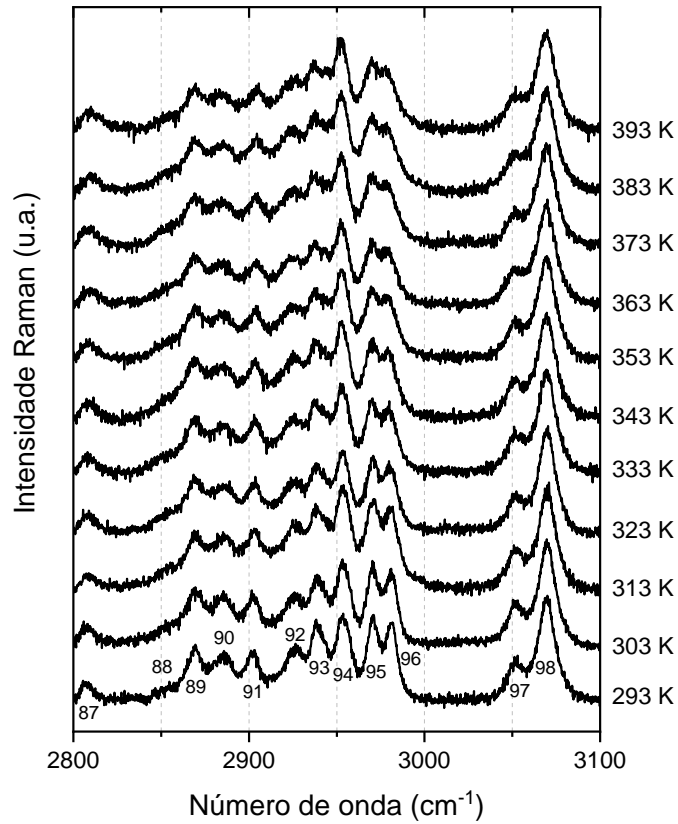


Figura 47 – Gráfico do número de onda vs. temperatura dos modos vibracionais da risperidona na região espectral entre 2800 e 3100  $\text{cm}^{-1}$ .

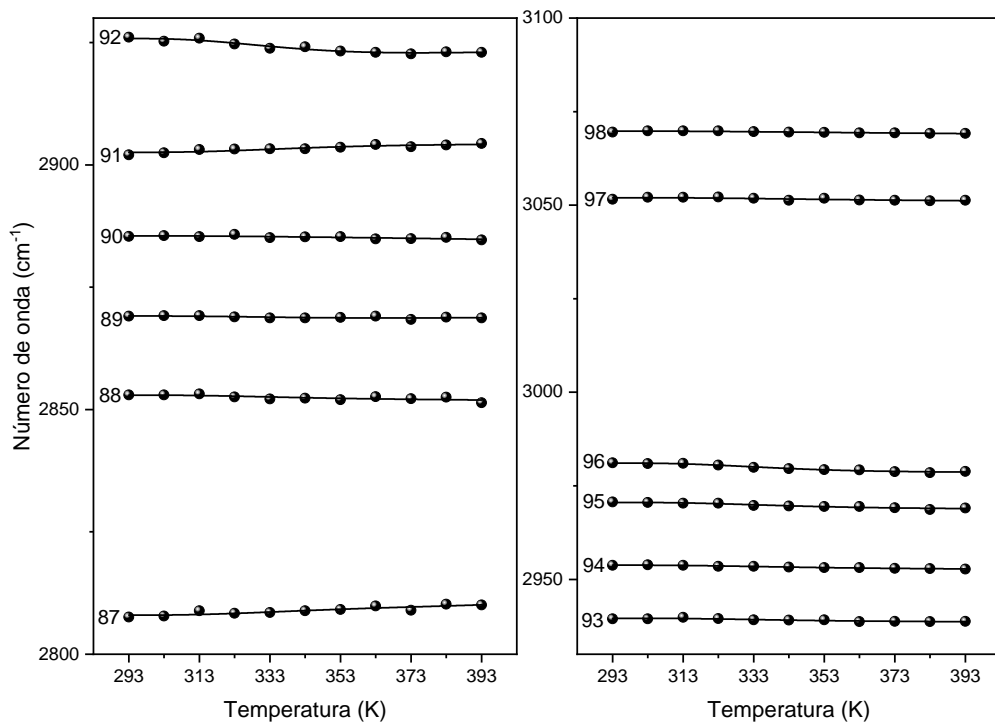


Tabela 7: Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 7.1 para os modos vibracionais da risperidona quando submetidos a altas temperaturas.

Modos	$\omega_{exp}(cm^{-1})$	$293K \leq T \leq 393K$		
		$\omega_0(cm^{-1})$	$\alpha(cm^{-1})$	$\beta(cm^{-1})$
1	66	67,53	-0,317	0,0029
2	79	78,20	-0,030	0,0001
3	88	84,84	1,039	-0,0355
4	109	109,89	-0,205	0,0008
5	169	170,14	-0,298	0,0016
6	201	202,00	-0,589	0,0137
7	224	224,18	-0,244	-0,0047
8	240	240,88	-0,256	-0,0057
9	264	262,84	0,738	-0,0459
10	279	282,49	-1,846	0,0740
11	305	305,41	0,101	-0,0166
12	328	328,20	0,202	-0,0251
13	351	353,47	-1,832	0,1081
14	366	365,52	0,256	-0,0235
15	389	389,99	-0,438	0,0197
16	410	409,17	0,732	-0,0839
17	431	430,98	-0,094	-0,0021
18	441	442,77	-1,492	0,0786
19	455	455,80	-0,786	0,0300
20	478	479,57	-1,788	0,1297
21	485	485,28	-0,066	-0,0242
22	517	517,18	0,382	-0,0543
23	532	532,79	-0,897	0,0447
24	566	567,13	-0,673	0,0170

Tabela 7: (Continuação) Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 7.1 para os modos vibracionais da risperidona quando submetidos a altas temperaturas.

Modos	$\omega_{exp}(cm^{-1})$	293K $\leq$ T $\leq$ 393K		
		$\omega_0(cm^{-1})$	$\alpha(cm^{-1})$	$\beta(cm^{-1})$
25	598	599,23	-1,361	0,0692
26	606	606,37	-0,022	-0,0392
27	613	613,32	-0,521	0,0106
28	627	628,28	-0,546	0,0074
29	651	651,22	0,178	-0,0682
30	679	678,87	-0,112	-0,0360
31	712	712,81	-0,863	0,0426
32	739	740,25	-1,129	0,0683
33	761	762,82	-1,527	0,1124
34	783	784,75	-1,633	0,1315
35	795	795,41	-0,557	0,0061
36	813	812,85	0,469	-0,1428
37	828	830,23	-2,038	0,2297
38	843	848,01	-5,666	0,8587
39	868	869,77	-1,748	0,1298
40	897	898,54	-2,042	0,1285
41	904	907,70	-3,910	0,4341
42	918	922,87	-4,109	0,5587
43	924	928,71	-4,264	0,3728
44	934	934,77	-1,363	0,0582
45	961	962,82	-1,867	0,0903
46	979	981,67	-2,386	0,2590
47	1032	1032,02	1,453	-0,5881
48	1044	1047,66	-3,749	0,4236
49	1077	1075,19	2,699	-0,6328

Tabela 7: (Continuação) Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 7.1 para os modos vibracionais da risperidona quando submetidos a altas temperaturas.

Modos	$\omega_{exp}(cm^{-1})$	293K $\leq$ T $\leq$ 393K		
		$\omega_0(cm^{-1})$	$\alpha(cm^{-1})$	$\beta(cm^{-1})$
50	1091	1094,77	-4,487	0,5358
51	1117	1118,80	-1,860	0,1673
52	1133	1138,35	-6,130	0,7780
53	1143	1156,89	-17,062	3,2090
54	1149	1157,67	-10,511	1,5330
55	1163	1206,86	-56,007	12,0815
56	1168	1180,87	-14,372	2,1488
57	1182	1185,58	-4,536	0,5382
58	1209	1215,21	-7,775	1,1596
59	1225	1235,83	-12,945	2,3419
60	1238	1241,39	-3,589	0,4468
61	1253	1255,23	-1,992	0,1409
62	1259	1267,15	-9,969	1,6669
63	1273	1280,06	-8,807	1,3482
64	1283	1304,68	-24,027	4,1507
65	1295	1292,87	2,412	-0,3780
66	1300	1312,88	-15,879	3,1694
67	1311	1305,62	6,962	-1,4725
68	1328	1338,58	-12,569	2,1129
69	1338	1349,42	-13,765	2,3704
70	1347	1360,58	-16,432	2,9982
71	1355	1366,42	-14,139	2,5020
72	1367	1378,14	-13,713	2,6327
73	1394	1409,78	-21,255	4,9310
74	1399	1423,52	-29,934	5,1858
75	1419	1432,45	-16,78029	2,9968
76	1430	1430,14	0,53441	-0,1552

Tabela 7: (Continuação) Coeficientes de ajustes obtidos por meio da equação 7.1 para os modos vibracionais da risperidona quando submetidos a altas temperaturas.

Modos	$\omega_{exp}(cm^{-1})$	$\omega_0(cm^{-1})$	293K $\leq$ T $\leq$ 393K	
			$\alpha(cm^{-1})$	$\beta(cm^{-1})$
77	1450	1464,40	-17,30553	3,4329
78	1468	1475,17	-8,96556	1,8847
79	1479	1488,65	-11,96691	2,2465
80	1501	1527,48	-34,92362	6,9141
81	1515	1527,61	-15,56089	2,8440
82	1533	1543,63	-13,09197	2,6422
83	1590	1604,35	-18,50242	3,8119
84	1610	1620,28	-12,0512	1,9659
85	1641	1634,50	9,2854	-2,5683
86	1649	1635,90	18,04987	-4,3796
87	2808	2841,38	-45,613	12,2153
88	2853	2830,98	29,302	-7,3387
89	2869	2850,98	23,340	-5,2009
90	2885	2880,45	7,589	-2,5513
91	2902	2945,82	-57,164	13,9094
92	2926	2814,11	145,044	-33,3377
93	2939	2916,27	30,933	-7,5919
94	2954	2930,54	30,989	-7,7270
95	2971	2928,08	56,265	-13,7757
96	2981	2908,97	94,722	-22,6025
97	3052	3037,35	19,940	-5,2934
98	3070	3060,91	12,442	-3,5729

## 8.7 Conclusão

Os experimentos de espectroscopia Raman em altas temperaturas foram realizados entre as temperaturas de 293 K e 393 K. Com os resultados obtidos, observamos algumas mudanças nos espectros Raman, que estão relacionadas ao aumento de temperatura da amostra. Podemos concluir que não ocorre mudança de fase no cristal de risperidona no intervalo entre 293 K e 393 K, sendo sua estrutura monoclinica estável nesse intervalo de temperatura.



## 9 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Nessa dissertação foram realizados experimentos de espectroscopia Raman em baixas e altas temperaturas para estudar as propriedades vibracionais do fármaco risperidona.

Os experimentos de espectroscopia Raman em baixas temperaturas da risperidona foram realizados no intervalo de 295 K a 12 K, na região espectral entre 100 e 3190  $cm^{-1}$ . Analisando os espectros Raman observamos pequenas alterações, previstas pela diminuição de temperatura da amostra. Observou-se uma variação na largura de banda de alguns modos, que estão relacionados a redução dos efeitos de anarmonicidade. Também ocorreram o aparecimento de alguns modos de baixa intensidade e não foram observados descontinuidades nos números de onda dos modos quando a temperatura foi reduzida. Dos resultados obtidos podemos concluir que a risperidona permanece estável no intervalo entre 295 K e 12 K não sofrendo nenhuma transição de fase corroborando com as medidas de DSC em baixas temperaturas.

Em altas temperaturas, o experimento foi realizado no intervalo entre 293 K e 393 K, onde não foi possível alcançar a temperatura de fusão da risperidona (173°C), pois a intensidade do laser queimou a amostra na temperatura 403 K. Com os resultados obtidos, observamos poucas mudanças nos espectros Raman como: aumento da largura de banda, união de alguns modos. Podemos concluir que a risperidona com estrutura monoclinica em temperatura ambiente é estável até a temperatura 393 K, corroborado pelo experimento de calorimetria exploratória diferencial (DSC), onde não há o indicativo de nenhuma transição de fase nesse intervalo de temperatura. Portanto, a risperidona com estrutura monoclinica, analisada com espectroscopia Raman e DSC em condições extremas de temperatura é estável em todo o intervalo de temperatura ambiente entre 12 K e 393 K, sendo esses resultados extremamente importantes para a segurança na utilização da risperidona, porque como foi mencionado anteriormente, alterações ocorridas nos fármacos podem prejudicar seu funcionamento e qualidade, sendo prejudicial para o paciente em tratamento.

Como perspectivas futuras, realizar novamente o experimento de espectroscopia Raman em altas temperaturas diminuindo a potência do laser para tentar alcançar a temperatura de fusão sem queimar a amostra e também realizar medidas de difração de raios-X com variação de temperatura e pressão para comprovar a estabilidade da fase monoclinica do fármaco, mostrada nos experimentos de espectroscopia Raman.

## REFERÊNCIAS

- [1] VASCONCELOS, D. L. M. *Propriedades estruturais e vibracionais dos fármacos captopril e risperidona sob condições extremas*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Ceará, 2021.
- [2] SILVEIRA, A. A. d. et al. Polimorfismo de fármacos no controle de qualidade de medicamentos: uma revisão bibliográfica. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, n. 29, p. e791, 2019.
- [3] ARAUJO, G. L. B. de et al. Polimorfismo na produção de medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 1, p. 27–36, 2012.
- [4] PRADO, L. D.; ROCHA, H. V. A. Estado sólido na indústria farmacêutica: uma breve revisão. *Revista Virtual de Química*, v. 7, n. 6, p. 2080–2112, 2015.
- [5] SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; SUSSMAN, N. *Manual de farmacologia psiquiátrica*. [S.l.]: Artmed Editora, 2018.
- [6] SANTOS, É. G. d.; SIQUEIRA, M. M. d. Prevalência dos transtornos mentais na população adulta brasileira: uma revisão sistemática de 1997 a 2009. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 59, n. 3, p. 238–246, 2010.
- [7] LEONARDO, B. C. et al. Prevalência de transtornos mentais e utilização de psicofármacos em pacientes atendidos em um ambulatório médico de especialidades. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 46, n. 2, p. 39–52, 2017.
- [8] LOPES, J.; SILVA, I.; SILVA, V. R. da. Impacto do confinamento em doentes com esquizofrenia durante a pandemia de covid-19. *Gazeta Médica*, v. 3, n. 8, p. 187 – 192, 2021.
- [9] NASCIMENTO, S. et al. Pandemia covid-19 e perturbação mental: Breve revisão da literatura. *Revista Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental*, v. 6, n. 2, p. 67–76, 2020.
- [10] ARAÚJO, A. P. de F. et al. Como a pandemia tem influenciado no perfil psicológico das pessoas? uma revisão de literatura acerca do acometimento das pessoas pelos transtornos da ansiedade e da depressão frente aos desafios de sobreviver na pandemia. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 3, p. 12300–12307, 2021.
- [11] TAUSCH, A. et al. Strengthening mental health responses to covid-19 in the americas: A health policy analysis and recommendations. *The Lancet Regional Health-Americas*, Elsevier, v. 5, p. 100118, 2022.
- [12] CLEMENTE-SUÁREZ, V. J. et al. The impact of the covid-19 pandemic on mental disorders. a critical review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 18, n. 19, p. 10041, 2021.
- [13] ROHDE, L. A. et al. Guia de saúde mental pós-pandemia no brasil. *Instituto de Ciências Integradas.*, São Paulo – Sp, 2020.
- [14] PAIVA, E. B. S. de et al. Análise do perfil epidemiológico dos usuários de risperidona em uma prefeitura municipal de pernambuco. v. 9, n. 3, p. CS45 – Cs57, 2020.

- [15] ANDRADE, R. F. Antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia. *Revista Acadêmica Oswaldo Cruz, São Paulo*, v. 2, n. 7, p. 1–14, 2015.
- [16] OWEN, M. J.; SAWA, A.; MORTENSEN, P. B. Schizophrenia. *The Lancet*, Elsevier, v. 388, n. 10039, p. 86–97, 2016.
- [17] BELOTTO, K. C. R. *Comparação da bioequivalência de duas formulações da risperidona*. Dissertação (Mestrado) — Universidade de São Paulo, 2010.
- [18] ELKIS, H.; LOUZÃ, M. R. Novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 34, suppl 2, p. 193–197, 2007.
- [19] ZANATTA, G. *Análise da ligação dos antipsicóticos eticloprida, haloperidol e risperidona no receptor dopaminérgico D3: uma abordagem por ancoramento molecular, bioquímica quântica e dinâmica molecular*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.
- [20] BAES, C. von W.; JURUENA, M. F. Psicofarmacoterapia para o clínico geral. *Medicina (Ribeirão Preto, Online.)*, v. 50, n. Supl 1, p. 22–36, 2017.
- [21] CORDIOLI, A. V.; GALLOIS, C. B.; ISOLAN, L. *Psicofármacos-: consulta rápida*. [S.l.]: Artmed Editora, 2015.
- [22] ZANATTA, G. et al. Two binding geometries for risperidone in dopamine d3 receptors: insights on the fast-off mechanism through docking, quantum biochemistry, and molecular dynamics simulations. *ACS Chemical Neuroscience*, ACS Publications, v. 7, n. 10, p. 1331–1347, 2016.
- [23] RISPERIDONA. *Bula do medicamento Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.* 2020. Disponível em: <https://www.sandoz.com.br/sites/www.sandoz.com.br/files/PC-RISPERIDONA.pdf>. Acesso em: 06 dez. 2020.
- [24] OLIVEIRA, I. R. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 22, suppl 1, p. 38–40, 2000.
- [25] SALA, O. *Fundamentos da espectroscopia Raman e no infravermelho*. 2. ed. [S.l.]: Unesp, 2008.
- [26] MITSUTAKE, H.; POPPI, R. J.; BREITKREITZ, M. C. Raman imaging spectroscopy: history, fundamentals and current scenario of the technique. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 30, p. 2243–2258, 2019.
- [27] FARIA, D. L. A. d.; SANTOS, L. G. C.; GONÇALVES, N. S. Uma demonstração sobre o espalhamento inelástico de luz: repetindo o experimento de Raman. *Química Nova*, v. 20, n. 3, p. 319–323, 1997.
- [28] LONG, D. A. *The Raman effect: a unified treatment of the theory of Raman scattering by molecules*. 1. ed. [S.l.]: Wiley, 2002.
- [29] HOLANDA, R. O. *Propriedades vibracionais de L-treonina e D-treonina sob altas pressões*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Ceará, 2014.
- [30] TIPLER, P. A.; LLEWELLYN, R. A. *Física moderna*. 6. ed. [S.l.]: LTC, 2014.

- [31] FERRARO, J. R.; NAKAMOTO, K.; BROWN, C. W. *Introductory Raman spectroscopy*. [S.l.]: Elsevier, 2003.
- [32] TOLEDO, T. A. d. *Aplicações da espectroscopia Raman ao estudo dos efeitos de temperatura e de pressão hidrostática em cristais orgânicos: 2-amino-1,3,4-tiadiazol, 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol e 2-amino-5-(4-deciloxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol*. Tese (Doutorado)— Universidade Federal de São Carlos, 2015.
- [33] MORENO, A. J. d. D. *Estudo de transições de fase por espectroscopia Raman em monocristais de L-asparagina monohidratada*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Ceará, 1996.
- [34] FERNANDES, C. R. *Espectroscopias Raman e infravermelho em cristais de aminoácidos: os casos da L-valina e do ácido L-glutâmico*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Ceará, 2015.
- [35] SILVA, K. P. d. *Propriedades estruturais e eletrônicas do cristal L-fenilalanina ácido nítrico e estudo vibracional sob condições extremas de pressão e temperatura*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Ceará, 2014.
- [36] LUCAZEAU, G. Effect of pressure and temperature on Raman spectra of solids: anharmonicity. *Journal of Raman Spectroscopy*, Wiley Online Library, v. 34, n. 7-8, p. 478–496, 2003.
- [37] CERDEIRA, F.; MELO, F.; LEMOS, V. Raman study of anharmonic effects in  $\alpha$ -lii o 3. *Physical Review B*, APS, v. 27, n. 12, p. 7716 – 7729, 1983.
- [38] LIAROKAPIS, E.; ANASTASSAKIS, E.; KOUROUKLIS, G. Raman study of phonon anharmonicity in laf 3. *Physical Review B*, APS, v. 32, n. 12, p. 8346 – 8355, 1985.
- [39] ZALLEN, R.; CONWELL, E. The effect of temperature on libron frequencies in molecular crystals: implications for ttf-tenq. *Solid State Communications*, Elsevier, v. 31, n. 8, p. 557–561, 1979.
- [40] YADAV, L. D. S. *Organic spectroscopy*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2013.
- [41] SILVERSTEIN ROBERT M. WEBSTER, F. x. . K. D. J. *Spectrometric identification of organic compounds*. 6. ed. [S.l.]: John Wiley Sons, 2005.
- [42] PEETERS, O.; BLATON, N.; RANTER, C. D. Structure of 3-{2-[4-(6-fluoro-1, 2-benzisoxazol-3-yl) piperidino] ethyl}-6, 7, 8, 9-tetrahydro-2-methyl-4h-pyrido [1, 2-a] pyrimidin-4-one (risperidone). *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, International Union of Crystallography, v. 49, n. 9, p. 1698–1700, 1993.
- [43] SUN, Y.; ZHANG, H.-H. 4-(6-fluoro-1, 2-benzisoxazol-3-yl)-1-[2-(2-methyl-4-oxo-6, 7, 8, 9-tetrahydro-4h-pyrido [1, 2-a] pyrimidin-3-yl) ethyl] piperidinium nitrate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, International Union of Crystallography, v. 65, n. 7, p. o1647, 2009.
- [44] RAVIKUMAR, K. et al. Risperidone n-oxide hydrogen peroxide methanol solvate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, International Union of Crystallography, v. 61, n. 8, p. o2515–o2517, 2005.

- [45] BANERJEE, R. et al. Saccharin salts of active pharmaceutical ingredients, their crystal structures, and increased water solubilities. *Crystal Growth & Design*, ACS Publications, v. 5, n. 6, p. 2299–2309, 2005.
- [46] WANG, D.-H.; ZHOU, M.-H.; HU, X.-R. Crystalline form b of risperidone. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, International Union of Crystallography, v. 62, n. 8, p. o3527–o3528, 2006.
- [47] WANG, D.-H.; PAN, Y.-J. Risperidone chloride 2.5-hydrate: a new crystalline form. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, International Union of Crystallography, v. 62, n. 2, p. o768–o770, 2006.
- [48] ROUSSEAU, D. L.; BAUMAN, R. P.; PORTO, S. Normal mode determination in crystals. *Journal of Raman Spectroscopy*, Wiley Online Library, v. 10, n. 1, p. 253–290, 1981.
- [49] MEALEY, D.; SVÄRD, M.; RASMUSON, Å. C. Thermodynamics of risperidone and solubility in pure organic solvents. *Fluid Phase Equilibria*, Elsevier, v. 375, p. 73–79, 2014.
- [50] DANIEL, J. S. P. et al. Risperidone–solid-state characterization and pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques. *Thermochimica Acta*, Elsevier, v. 568, p. 148–155, 2013.
- [51] RAHMAN, Z.; ZIDAN, A. S.; KHAN, M. A. Non-destructive methods of characterization of risperidone solid lipid nanoparticles. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, Elsevier, v. 76, n. 1, p. 127–137, 2010.
- [52] RAHMAN, Z.; ZIDAN, A. S.; KHAN, M. A. Risperidone solid dispersion for orally disintegrating tablet: Its formulation design and non-destructive methods of evaluation. *International journal of pharmaceuticals*, Elsevier, v. 400, n. 1, p. 49–58, 2010.
- [53] SHAH, R. B. et al. Complexation between risperidone and amberlite resin by various methods of preparation and binding study. *Drug development and industrial pharmacy*, Taylor & Francis, v. 35, n. 12, p. 1409–1418, 2009.
- [54] BALKANSKI, M.; WALLIS, R. F.; HARO, E. Anharmonic effects in light scattering due to optical phonons in silicon. *Phys. Rev. B*, v. 28, p. 1928–1934, 1983.