

Hidratação/Desidratação reversível de Brometo de paroxetina: Compreensão estrutural e termoquímica.

Paulo de Sousa Carvalho-Jr(PG)¹, Javier Ellena (PQ)^{1*}

¹Universidade de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos - São Carlos, São Paulo (SP)

Palavras Chave: Paroxetina, Estrutura cristalina, Desidratação, Estado sólido.

Introdução

Paroxetina (PRX) é um antidepressivo amplamente utilizados no tratamento da depressão, desordem, ansiedade, pânico e Doença de Parkinson. Este agente farmacêutico tem se consolidado na terapêutica da depressão desde a década de 80^{1,2}. PRX é farmacologicamente administrado como sal de cloreto que exibe duas formas, anidra e hemihidratado. Durante o desenvolvimento destas, uma confusão associada com as suas formas físicas e um complexo comportamento de hidratação/desidratação envolvendo estas fases foram estabelecidos. Neste estudo, investigou-se a estrutura cristalina de bromidrato de paroxetina, (PRX⁺·Br⁻)·H₂O, como um modelo para a compreensão da estabilidade do arranjo hemihidratado de paroxetina bem como a natureza da interação de água nesta rede cristalina. Uma combinação de técnicas de caracterização foi utilizado, incluindo calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise termogravimétrica (TGA), microscopia Stage e solubilidade.

Resultados e Discussão

(PRX⁺·Br⁻)·H₂O cristaliza num grupo espacial P2₁ com dois conformeros na unidade assimétrica (**A**-PRX⁺ e **B**-PRX⁺). O empacotamento cristalino é regida por um interações dominantes tipo NH₂⁺...O e NH₂⁺...Br e condiz com modelo de complexo de inclusão (Figura 1). A estrutura apresenta canais contínuos ao longo da direção [010] onde moléculas de água e os ânions brometo estão posicionados. O sal (PRX⁺Br⁻)H₂O foi planejado considerando a semelhança entre os ânions brometo e cloreto. (PRX⁺·Br⁻)·H₂O é isoestrutural com (PRX⁺·Cl⁻)·H₂O.

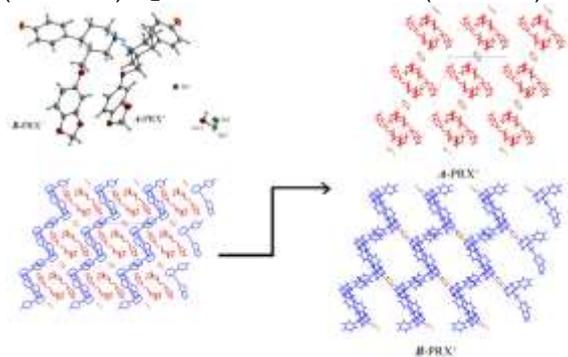


Figura 1: Estrutura cristalina de Bromoidrato de paroxetina e Empacotamento cristalino para (PRX⁺·Br⁻)·H₂O.

A análise por DSC/TGA mostra um processo de dessolvatação endotérmico para (PRX⁺·Br⁻)·H₂O. Tal fenômeno não é observado para o hemidrato (PRX⁺·Cl⁻)·H₂O. O desolvato isomórfico, PRX⁺·Br⁻, é obtido pelo aquecimento do hidrato, (PRX⁺·Br⁻)·H₂O, entre 75–90 °C.

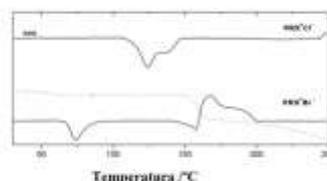


Figura 2: DSC Para (PRX⁺·Cl⁻)·H₂O e PRXCl. Medidas de DRX para monocristal (DRXM) foram realizadas antes e posterior a temperatura de desidratação. Como resultados de ~~dessolvatação~~: não há mudança do grupo de espaço e a configuração anidra, PRX⁺·Br⁻, é gerada pela remoção da água do arranjo de (PRX⁺·Cl⁻)·H₂O. Medidas de DRXM de amostras desidratadas expostas a atmosfera húmida a 25°C mostraram reidratação espontânea da estrutura. O processo está relacionado com aspectos estruturais, tal como presença de canais, e também com a natureza e forma desta cavidade. Esta dessolvatação reversível ainda evidencia a estabilidade do arranjo hemidratado das moléculas de paroxetina. A forma PRX⁺·Br⁻ (S = 3.86 ± 0.12 mg·mL⁻¹) é um pouco mais solúvel que a sua forma hidratada (S = 3.50 ± 0.2 mg·mL⁻¹). Ao contrário do hemidrato (PRX⁺·Cl⁻)·H₂O, a re-hidratação de paroxetina HBr só envolve apenas rearranjo da molécula de água.

Conclusões

As diferenças nos processos de desidratação/reidratação entre as sais Cloreto e Brometo de PRX deve-se às diferenças conformacionais dos diâmetros dos canais estruturais promovidas pela diferença nos raios iônicos que facilita a entrada e saída das moléculas de água no Brometo em contraposição ao caso do Cloreto.

Agradecimentos

FAPESP, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

¹ Bourin, M.; Chue, P.; Guillon, Y. Paroxetine: A Review. *CNS Drug Rev.* **2001**, *7*, 25–47.

² Keller M B. Paroxetine treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull.* **2003**; *37*:42–52.