

## Caracterização estrutural do fármaco carvedilol por RMN de sólidos e cálculos DFT

Carlos A. Rezende<sup>1</sup> (PG)\*, Katia Z. Leal<sup>1</sup> (PQ), Rosane A. S. San Gil<sup>2</sup> (PQ), Leandro Borré<sup>2</sup> (PQ), Viviane S. Vaiss<sup>3</sup> (PG), Jackson A. L. C. Resende<sup>1</sup>(PQ), Ricardo B. de Alencastro<sup>2</sup> (PQ), Alexandre A. Leitão<sup>3</sup> (PQ)

1- Universidade Federal Fluminense – Niterói, Brazil.

2- Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro, Brazil.

3- Universidade Federal de Juiz de Fora – Juiz de Fora, Brazil.

E-mail: carlosasrezende@yahoo.com.br

Palavras Chave: carvedilol, polimorfismo em fármacos, RMN de sólidos, DFT

### Introdução

Fármacos podem existir em diferentes estruturas cristalinas, fenômeno conhecido como polimorfismo. O polimorfismo pode alterar propriedades físico-químicas de um fármaco, essenciais para garantir a eficácia, segurança e qualidade de um medicamento. Desse modo, conhecer as propriedades do estado sólido é de fundamental importância na área farmacêutica<sup>1</sup>. O carvedilol (CAR) é um fármaco que apresenta múltiplas ações no sistema cardiovascular. É um antagonista neuro-hormonal com propriedades  $\beta$ -bloqueadoras não seletivas e propriedades vasodilatadoras atribuídas ao bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico<sup>2</sup>. Nesse contexto, este trabalho teve como principal objetivo preparar e caracterizar polimorfos de carvedilol utilizando-se técnicas de ressonância magnética nuclear de sólidos e cálculos DFT. O objetivo é o de contribuir para a melhoria da produção de carvedilol no que diz respeito à verificação da presença de polimorfos, através do desenvolvimento de ferramentas para o controle de qualidade de sua produção, uma vez que é utilizado amplamente e é de grande importância no tratamento de doenças do coração.

### Resultados e Discussão

**Estudos por RMN:** Foram obtidos espectros de RMN de <sup>1</sup>H em solução para as formas II e IV em um espectrômetro Bruker modelo DRX300 (7,05T, frequência de Larmor de 300 MHz para <sup>1</sup>H). As amostras foram solubilizadas previamente em DMSO-d<sub>6</sub>. Não foram observadas diferenças significativas entre as duas amostras, o que indicou que ambas apresentam o mesmo arcabouço molecular. Experimentos de RMN de sólidos utilizando-se a técnica de CP MAS (polarização cruzada) para os núcleos <sup>13</sup>C e <sup>15</sup>N foram realizados no espectrômetro Bruker modelo Avance III 400 (9,4 Tesla, frequências de Larmor de 100,6 MHz e 40,5 MHz, resp.). No espectro de <sup>13</sup>C CPMAS da forma II, foram observados sinais intensos e bem resolvidos, o que evidencia que a amostra apresenta alto grau de cristalinidade. Para as formas III e IV, os

espectros de <sup>13</sup>C CPMAS apresentaram sinais alargados e não tão bem resolvidos, uma indicação de menor cristalinidade comparado com a amostra da forma II. No espectros de <sup>15</sup>N CPMAS para as formas II e IV foram observados apenas dois sinais, equivalentes aos dois átomos de nitrogênio presentes na estrutura. Na forma III esses sinais foram duplicados, devido à presença da molécula de água, associada por ligações de hidrogênio ao fármaco.

**Cálculos DFT:** Os cálculos foram realizados utilizando-se os métodos GIPAW e GIAO. No dois métodos o ponto de partida foi a estrutura cristalina do carvedilol forma II (CCDC: GIVJGUQ02) obtida por raios X de monocristal. Os cálculos de otimização da posição dos átomos na estrutura cristalina e tensores de blindagem utilizando-se condições de contorno periódicas foram realizados pelo método GIPAW; cálculos com a estrutura isolada da célula cristalográfica foram feitos pelo método GIAO. Os mesmos cálculos de RMN foram executados para as estruturas isoladas e otimizadas previamente, sendo que os métodos de otimização e cálculo de RMN empregados foram os mesmos. Os melhores resultados para o cálculo dos tensores de blindagem de <sup>13</sup>C foram obtidos com o método GIPAW, com valores de desvio médio absoluto de 1,90 e r<sup>2</sup> de 0,9970.

### Conclusões

Foi possível constatar que as técnicas de RMN CPMAS de <sup>13</sup>C e <sup>15</sup>N são eficazes na identificação e caracterização de polimorfismo no carvedilol. Os cálculos DFT são poderosos na obtenção de deslocamentos químicos e na previsão de espectros de RMN de sólidos.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ e FINEP.

<sup>1</sup> Lu, J. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.*; 2012, 6, 581.

<sup>2</sup> Robert, R.; Ruffolo, J. R.; Feuerstein, G. Z. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 1997, 11, 247.