

## Desenvolvimento racional de uma nova forma sólida de um fármaco antituberculose: maleato de etionamida

Cristiane C. de Melo (PG)<sup>1</sup>, Cecília C. P. da Silva (PG)<sup>1</sup>, Carla C. S. S. Pereira (PG)<sup>2</sup>, Paulo C. P. Rosa (PQ)<sup>2</sup>, Javier Ellena\* (PQ)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo – USP, Caixa Postal 369, CEP 13560-970, São Carlos, SP, Brasil; <sup>2</sup> Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Caixa Postal 6154, CEP 13084-971, Campinas, SP, Brasil. \* e-mail: [javiere@ifsc.usp.br](mailto:javiere@ifsc.usp.br)

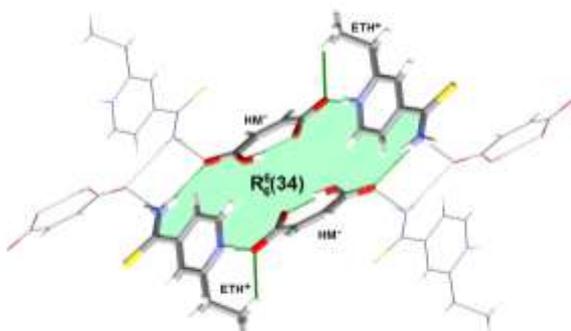
Palavras Chave: maleato de etionamida, difração de raios X, estabilidade térmica, solubilidade

### Introdução

Etionamida (ETH), um análogo estrutural do fármaco isoniazida, é utilizada no tratamento da tuberculose desde 1956 como fármaco de segunda linha em casos onde a isoniazida apresenta resistência ou intolerância ao *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>[1]</sup> Adicionalmente ETH também pode ser utilizada no tratamento de infecções causadas pelas micobactérias *M. leprae* e *M. avium*.<sup>[2]</sup> Com o intuito de obter uma nova forma sólida da ETH com maior solubilidade e consequentemente maior biodisponibilidade, foi utilizada como estratégia a formação de um sal hidrossolúvel, através da reação da ETH com o ácido maléico, visando a obtenção do maleato de etionamida. Neste trabalho é descrita a estrutura cristalográfica desse novo sal, além de um estudo estrutural acerca do seu empacotamento cristalino. Esses resultados estão complementados por outras técnicas de caracterização, tais como: calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), microscopia hot-stage (HSM) e ensaios de solubilidade em água e em diferentes meios de dissolução (pH 7,4, 6,8, 5,8 e 4,5).

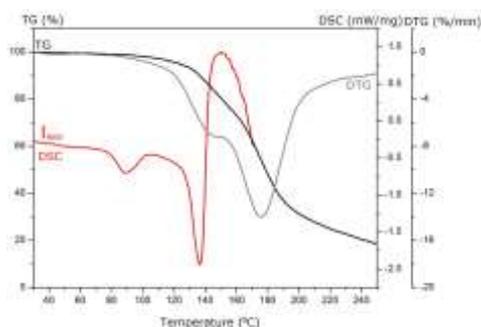
### Resultados e Discussão

Maleato de etionamida cristaliza no grupo espacial  $P\bar{1}$  com parâmetros de cela:  $a = 5.4950(3)$  Å,  $b = 10.4750(6)$  Å,  $c = 11.7870(7)$  Å,  $\alpha = 93.505(2)^\circ$ ,  $\beta = 94.644(2)^\circ$  e  $\gamma = 98.461(3)^\circ$ .



**Figura 1.** Arranjo tetramérico adotado pelas moléculas do maleato de etionamida

O empacotamento cristalino (Figura 1) pode ser descrito por um arranjo tetramérico nos quais os cátions,  $ETH^+$ , estão alternadamente ligados aos ânions hidrogeno maleato,  $HM^-$ , por interações de hidrogênio clássicas do tipo  $N-H\cdots O$ . A curva DSC (Figura 2) é caracterizada por dois picos endotérmicos; o primeiro está associado à perda de moléculas de etanol (provenientes do meio de cristalização) adsorvidas na superfície externa do cristal ( $89^\circ C$ ), e o segundo, ao processo de fusão do sal ( $136^\circ C$ ). O terceiro pico é exotérmico e se refere ao processo de decomposição.



**Figura 2.** Curvas TG/DTG e DSC para o maleato de etionamida.

### Conclusões

Pela primeira vez é reportada a estrutura cristalina de um sal de etionamida obtido a partir de um ácido orgânico. Os resultados da análise térmica (DSC, TG e HSM) demonstram que o ponto de fusão do maleato de etionamida é inferior ao reportado na literatura para a ETH ( $165^\circ C$ ). Além dessa mudança de estabilidade, também se comprova uma mudança nos valores de solubilidade; o maleato de etionamida é muito mais solúvel em água, assim como em outros tampões, do que sua forma neutra.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao apoio financeiro concedido pela CAPES e CNPq.

[1] Vale, N.; Gomes, P. e Santos, H. A. *Curr. Drug Metab.* **2013**, *14*(1), 151.

[2] Wang, F.; Langley, R.; Gulten, G.; Dover, L. G.; Bersa, G. S.; Jacobs, W. R. Jr.; Sacchetti, J. C. *J. Exp. Med.* **2007**, *204*(1), 73.