

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

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

¹ Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo – USP, Caixa Postal 369, CEP 13560-970, São Carlos, SP, Brasil; ² Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Caixa Postal 6154, CEP 13084-971, Campinas, SP, Brasil. * e-mail: 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*.^[1] Adicionalmente ETH também pode ser utilizada no tratamento de infecções causadas pelas micobactérias *M. leprae* e *M. avium*.^[2] 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 $\gamma = 98.461(3)^\circ$.

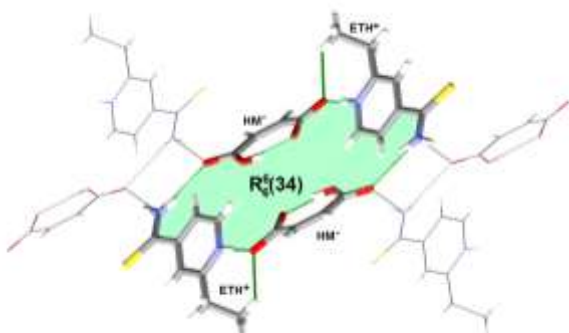


Figura 1. Arranjo tetramérico adotado pelas moléculas do maleato de etionamida

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.

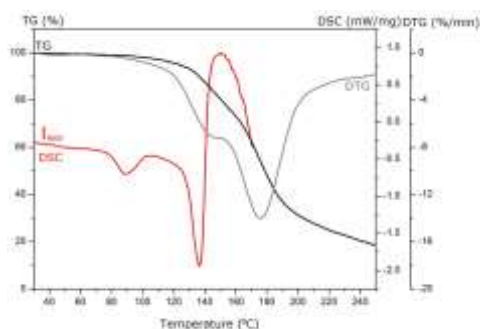


Figura 2. Curvas TG/DTG e DSC para o maleato de etionamida.

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.