

Hidroclorotiazida: estudo de polimorfismo em sólidos farmacêuticos

Valéria M. Pereira* (IC)¹, Daniela A. Ueda (IC)¹, Fernanda A. Rodrigues (IC)¹, Péerson P. Neves (PQ)¹, Márcia P. Veloso (PQ)², Javier Ellena (PQ)³, Antonio C. Doriguetto (PQ)^{1,2}

¹Laboratório de Cristalografia, Departamento de Ciências Exatas – Unifal-MG, ²LABFARMACO, Rua Gabriel Monteiro da Silva, 714, CEP 37130-000, Alfenas, MG; ³Instituto de Física de São Carlos - USP, Cx. P. 369, CEP 13560-970, São Carlos, SP. e-mail: valmpquimica@yahoo.com.br

Palavras Chave: fármacos, polimorfismo, difração de raios X.

Introdução

Formas polimórficas de um fármaco podem ter diferentes propriedades físicas e químicas, tais como reatividade química, solubilidade e velocidade de dissolução. Uma vez que essas propriedades podem afetar a estabilidade e a biodisponibilidade do princípio ativo, o fenômeno do polimorfismo pode comprometer a segurança, a qualidade e a eficácia de um medicamento¹. Como o método mais indicado para dar suporte à existência de polimorfismo é, reconhecidamente, a difração de raios X (DRX), o objetivo desse trabalho consistiu na criação de um banco de dados estrutural, contendo as estruturas cristalinas de sólidos farmacêuticos depositadas no CSD (Cambridge Structural Database) e, principalmente, mostrar a viabilidade do uso da DRX por pó como ferramenta de caracterização e controle de qualidade das formas cristalinas de fármacos e medicamentos. Para ilustrar a viabilidade do método, foi escolhida a Hidroclorotiazida (HCTZ) que é o princípio ativo do sétimo medicamento mais prescrito nos EUA², o *Hydrodiuril*.

Resultados e Discussão

Utilizando o banco de dados doméstico criado é possível ter acesso rápido à estrutura cristalina de fármacos com estrutura de monocristal determinada e assim gerar difratogramas de pó teóricos, os quais podem ser usados como padrão na identificação de fármacos e medicamentos por meio de DRX por pó. O fármaco aqui estudado, a HCTZ, possui dois polimorfos conhecidos, as Formas I (P2)³ e II (P2₁/c)⁴. A descoberta recente da Fase II, que ainda não possui estudos fármaco-cinéticos bem estabelecidos, tem causado certa preocupação, uma vez que sua inadvertida produção durante os processos de fabricação e estocagem podem resultar em dosagens farmacêuticas ineficazes e até mesmo tóxicas como aqueles observados para o Ritonavir e o Cloridrato de cloranfenicol⁵. Uma vez que suas estruturas inter-moleculares, que têm haver com o empacotamento cristalino, são significativamente diferentes, a técnica de DRX por pó possibilita distinguir entre as duas formas e mostrar, inclusive, se em um medicamento ou princípio ativo há coexistência das duas fases polimórficas. Nesse

30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

sentido, foram estudadas sete matérias primas (princípio ativo) de diferentes fornecedores, e o medicamento de referência no Brasil (Clorana) contendo a HCTZ. Os resultados obtidos mostram que todas as amostras de princípio ativo são monofásicas e cristalizaram na Forma I. A análise do Clorana (Fig. 1) mostra que a fase presente no medicamento é também a Forma I. Apesar de o difratograma apresentar picos extras, a coexistência da Forma II foi descartada, pelo menos dentro do limite de detecção da técnica de DRX. A fase secundária observada é da lactose, excipiente da formulação do Clorana.

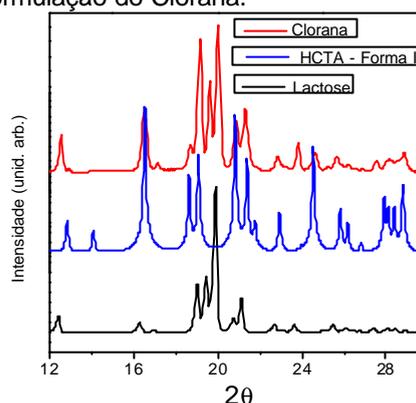


FIGURA 1. Difratogramas do CLORANA_(experimental), Forma I da HCTZ_(teórico) e da Lactose_(teórico).

Conclusões

Um banco de dados estruturais de fármacos foi construído. Uma vez que a farmacotécnica aceita erros quantitativos para um fármaco na composição especificada para medicamentos, semelhantes àqueles apontados como limite de detecção da DRX por pó para fases minoritárias em misturas (1 a 3%), conclui-se, que para a HCTZ, esta técnica pode ser usada no controle da qualidade polimórfica tanto do fármaco quanto do medicamento.

Agradecimentos

Ao CNPq, FINEP, FAPEMIG, M. da Saúde e ao Núcleo de Cont. de Qual. da UNIFAL-MG. À FAPEMIG pela bolsa de IC a VMP e pós-doutorado a PPN.

¹ Brittain H. G., *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, vol. 95.

Marcel, Dekker: New York, **2000**.

² www.rxlist.com/script/main/hp.asp

³ Dupont, L.; Dideberg, O., *Acta Cryst.* **1972**, B 28, 2340.

⁴ Florence, et al. *Acta Cryst.* **2005**, E61, o2798.

⁵ Chawla, G. and Bansal, A. K., *Crips*, **2004**, Vol 5, 11.