

Estudo de formas recristalizadas do anti-histamínico loratadina por RMN de ^{13}C no estado sólido

Luiz A. Ramos (PG)¹, Alvicler Magalhães(PQ)², Éder T.G. Cavalheiro (PQ)^{1*}, Tito J. Bonagamba (PQ)²

¹Departamento de Química e Física Molecular, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo Av. Trabalhador São-Carlense, 400 Centro, Caixa Postal 780, CEP: 13560-970 São Carlos, SP, Brasil

²Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo

Caixa Postal 369, CEP: 13560-970 São Carlos, SP, Brasil

*E-mail: cavalheiro@iqsc.usp.br

Palavras Chave: anti-histamínico, loratadina, RMN, CPMAS, polimorfismo, estado sólido.

Introdução

A utilização da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{13}C com o emprego simultâneo das técnicas de polarização cruzada (CP) e rotação em torno do ângulo mágico (MAS) pode ser útil para a investigação de polimorfismo. Nos casos onde um composto sólido apresenta dois polimorfos, α e β , suas formas cristalinas são conformacionalmente diferentes. Isto pode implicar no fato de que um determinado carbono presente na Forma α pode estar localizado em um sítio com geometria molecular ligeiramente diferente do mesmo carbono presente na Forma β . Esta diferença pode acarretar em diferentes deslocamentos químicos para os núcleos de ^{13}C presentes nas formas polimórficas α e β , permitindo a identificação e possível quantificação das mesmas. Neste trabalho, foram analisadas diferentes amostras do anti-histamínico loratadina obtidas pelas recristalizações em: (a) éter isopropílico, (b) éter metil terc-butil, (c) acetona, (d) metanol, (e) tolueno, e (f) clorofórmio, com a utilização RMN de ^{13}C com as técnicas CP e MAS (^{13}C -CPMAS)

Os experimentos de ^{13}C -CPMAS foram realizados em um espectrômetro VARIAN INOVA, operando na frequência de 100 MHz para os núcleos de ^{13}C . Foram utilizados ~100 mg de amostra, acondicionadas em rotores de zircônia de 7 mm para rotação em torno do ângulo mágico (MAS) a uma frequência de 5 kHz. O tempo de contato para CP e de repetição do experimento foram 1 ms e 3 s, respectivamente. Utilizou-se o TMS para a calibração das linhas espectrais. Os experimentos foram realizados à temperatura ambiente.

Resultados e Discussão

A fórmula estrutural do anti-histamínico loratadina e os espectros de ^{13}C -CPMAS de todas as amostras preparadas estão apresentados nas Figuras 1 e 2, respectivamente. Como pode ser observado nos espectros obtidos, enquanto a Forma α (Figs. 2a e 2d) apresenta apenas um sinal correspondente ao grupo metila (24) em 14,4 ppm, a Forma β apresenta duas linhas localizadas em 12,3 ppm (24') e 14,4

ppm (24) (Figs. 2b, 2c, 2e e 2f). Estes espectros indicam que, enquanto a loratadina na Forma α apresenta apenas uma fase cristalina, na Forma β ela é composta, aparentemente, por duas fases.

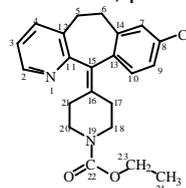


Figura 1. Fórmula estrutural da loratadina.

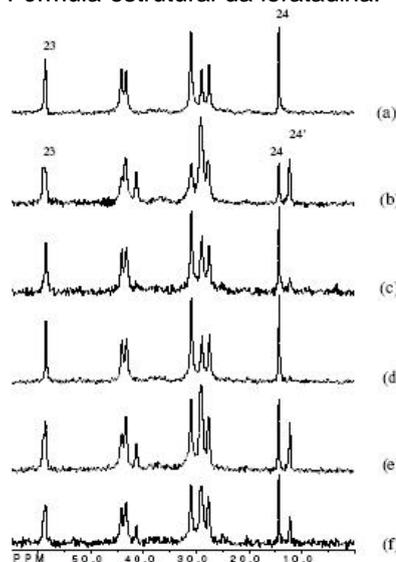


Figura 2. Espectros de ^{13}C -CPMAS medidos na região alifática das amostras de loratadina.

Conclusões

O emprego da RMN de ^{13}C com as técnicas CP e MAS pode permitir, de forma relativamente rápida e confiável, a análise de polimorfos. A quantificação pode ser realizada, mas este procedimento implica na utilização de métodos de CP mais avançados e calibrações mais cuidadosas. Estes procedimentos adicionais estão sendo atualmente implementados.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPESP e ao programa PROCONTES/USP.