

Caracterização espectroscópica, térmica e morfológica dos polimorfos do Ácido Mefenâmico.

Vanessa R. R. Cunha (PG), Celly M. S. Izumi (PQ), Marcia L. A. Temperini (PQ), Vera R. L. Constantino (PQ)*

Instituto de Química da Universidade de São Paulo, Departamento de Química Fundamental, Av. Lineu Prestes 748, CEP 05508-000, São Paulo – SP, Brasil. *vrlconst@iq.usp.br

Palavras Chave: ácido mefenâmico, polimorfismo, espectroscopia vibracional, análise térmica

Introdução

O ácido mefenâmico ou ácido 2-(2,3-dimetilfenil)aminobenzóico é um potente inibidor da síntese de prostaglandina, que está intimamente ligada ao processo inflamatório. O ácido mefenâmico, indicado em casos de dor muscular, cefaléias, dismenorréia primária etc, possui a fórmula estrutural mostrada na Figura 1.

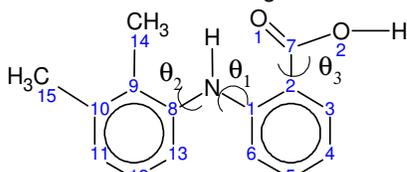


Figura 1. Estrutura do ácido mefenâmico

$$\theta_1 = \tau \text{ C}_2\text{-C}_1\text{-N-C}_8$$

$$\theta_2 = \tau \text{ C}_1\text{-N-C}_8\text{-C}_9$$

$$\theta_3 = \tau \text{ C}_1\text{-C}_2\text{-C}_7\text{-O}_1$$

No estado sólido, o ácido mefenâmico pode se cristalizar em duas formas, designadas forma I (MEF I), a mais estável, e forma II (MEF II), metaestável. Nos dois polimorfos, o ácido orgânico forma dímeros nos quais o grupo carboxila interage com o grupo carboxila de molécula vizinha através de ligações de hidrogênio intermoleculares.¹ A diferença no empacotamento cristalino das formas I e II se deve ao diferente ângulo de torção θ_2 entre os anéis aromáticos.² Considerando que as características farmacológicas dependem da estrutura cristalina do fármaco, a caracterização dos polimorfos é de grande valia. Assim, o presente trabalho trata da caracterização dos polimorfos do ácido mefenâmico.

Resultados e Discussão

A forma I foi preparada através da recristalização do ácido mefenâmico em álcool etílico enquanto a forma II foi obtida pelo aquecimento da forma I até 175°C sob fluxo de N₂.

Os difratogramas de raios X (método do pó) atestam o isolamento das duas fases cristalinas esperadas. Nota-se uma grande diferença na morfologia dos dois polimorfos: o MEF I apresenta placas de tamanhos variados com aproximadamente 500 µm de comprimento e 20 µm de espessura; os cristais de MEF II são menores

32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

(60µm x 20 µm) e contêm pequenos orifícios circulares com 5 µm de diâmetro. A curva DSC da forma I apresenta dois picos endotérmicos (177 e 231°C) que correspondem respectivamente à transição de fase do MEF I para a forma MEF II e o ponto de fusão do MEF II. Após a fusão, em atmosfera de N₂, ocorre um evento endotérmico de perda de massa até 420°C, responsável pela decomposição do orgânico (fragmentos com m/z = 18 e 44 são observados no espectro de massa dos gases liberados). Na faixa de temperatura de 500°C até 700°C é visualizado um evento exotérmico sem perda de massa.

Embora a espectroscopia vibracional seja empregada na identificação dos polimorfos I e II, a atribuição dos espectros no infravermelho (IV) é superficial e a dos espectros Raman, inexistente. No presente trabalho, a atribuição dos espectros vibracionais foi feita com base em cálculos DFT dos dímeros com a presença do centro de inversão. Em virtude dessa simetria, o estiramento antissimétrico C=O é ativo somente do IV (1651 cm⁻¹ para MEF I e 1655 cm⁻¹ para MEF II) e o simétrico, somente no Raman (1625 cm⁻¹ para MEF I e 1627 cm⁻¹ para MEF II). A banda em 1320 cm⁻¹ no espectro Raman do MEF II é atribuída ao modo $\nu \text{ C-N} + \beta \text{ C-H}$. Essa banda é deslocada para 1278 cm⁻¹ no espectro do MEF I, indicando que esse modo de vibração é sensível à conformação molecular, corroborando com os dados cristalográficos (ou seja, a principal diferença entre os polimorfos é o ângulo definido pelas ligações C₁-N-C₈-C₉ e esse modo apresenta contribuição do $\nu \text{ C-N}$).

Conclusões

Os polimorfos I e II do ácido mefenâmico foram identificados considerando-se suas morfologias, comportamento térmico e perfis espectrais no IV e Raman. A banda $\nu \text{ C-N}$ é sensível às diferenças na conformação molecular dos dois polimorfos.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, IM2C.

¹ Dhanaraj, V.; Vijayan, M., *Acta Cryst.* **1988**, *44*, 406.

² Lee, E.H.; Byrn, S.R.; Carvajal, M.T., *Pharmaceut. Res.* **2006**, *23*, 2375.