

Cristalização e caracterização das formas cristalinas da clortalidona

Patrícia V. de Lima (IC)^{*1}, Felipe T. Martins (PG)², Antonio C. Doriguetto(PQ)¹, Péerson P. Neves(PQ)¹, Márcia P. Veloso(PQ)¹, Magali B. Araujo(PQ)¹, Javier A. Ellena(PQ)².

¹Laboratório de Cristalografia, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas – MG, Brasil.

²Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos – SP, Brasil.

e-mail: patyvazdelima@hotmail.com

Palavras Chave: clortalidona, polimorfismo, cristalografia.

Introdução

É bastante comum que substâncias farmacêuticas apresentem mais de uma forma cristalina (polimorfismo), o que significa um mesmo fármaco apresentar propriedades distintas, como por exemplo, velocidade de dissolução e estabilidade físico-química¹. Portanto, é importante que as propriedades de estado sólido dos fármacos, ou seja, suas formas cristalinas sejam conhecidas e completamente caracterizadas. Neste trabalho foram realizadas tentativas de se obter monocristais de formas cristalinas da clortalidona (CTD) por meio de recristalização a partir de solventes. Apresentamos pela primeira vez a estrutura cristalina da forma I da CTD.

Resultados e Discussão

Dois métodos de recristalização por evaporação de solventes em solução foram escolhidos: o primeiro baseia-se na evaporação lenta do solvente da solução do fármaco por meio da saturação lenta da solução induzindo a formação dos cristais. O segundo baseia-se na saturação líquido-vapor de um líquido de polaridade superior pelo vapor de um segundo líquido de polaridade inferior. Várias tentativas foram realizadas alternando solventes e anti-solventes e condições como temperatura. Os cristais obtidos foram examinados em um microscópio do tipo lupa e encaminhados para coleta de dados em difratômetro de monocristal (Enraf-Nonius Kappa-CCD diffractometer). Na Figura 1 é mostrado a estrutura da geometria intramolecular da molécula da CTD para a Forma I.

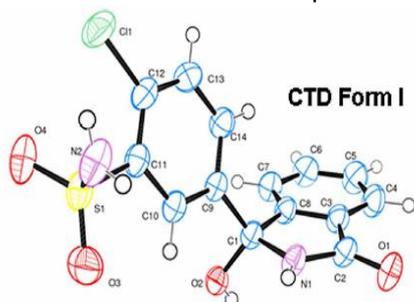


Figura 1. Unidade assimétrica da Forma I da CTD

A forma I da CTD cristaliza-se em grupo espacial triclinico P-1 centrossimétrico, com duas moléculas

por cela unitária. Na Tabela 1 são apresentados os principais parâmetros cristalográficos obtidos após o refinamento dos dados de difração de raios X para a forma I da CTD.

Tabela 1. Dados cristalográficos e parâmetros usados nos procedimentos de resolução da estrutura cristalina da Forma I da CTD

Fórmula	C ₁₄ H ₁₁ Cl N ₂ O ₄ S
Peso molecular	338,76
Temperatura	293(1) K
λ [Å]	0,71073
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	P-1
Dimensões da cela	$a = 6,2270(2)$ Å $b = 8,3870(3)$ Å $c = 14,3640(4)$ Å $\alpha = 92,141(2)^\circ$ $\beta = 101,050(2)^\circ$ $\gamma = 107,024(2)^\circ$
índices R	$R1 = 0,0605$, $wR2 = 0,1502$

Outros dois monocristais obtidos nos processos de recristalização, examinados no microscópio do tipo lupa com luz polarizada, mostraram morfologias distintas daquelas observadas para os cristais da Forma I. Um destes cristais foi identificado como um novo polimorfo da CTD. Os dados cristalográficos foram recentemente submetidos à publicação e procedimentos para assegurar patente desta nova forma estão em andamento.

Conclusões

A estrutura cristalina do polimorfo usado na formulação da CTD foi determinada pela primeira vez. Um novo polimorfo do princípio ativo foi recristalizado nos experimentos realizados no presente trabalho.

Agradecimentos

Este trabalho é suportado pelo CNPq, FAPESP, FAPEMIG e Ministério da Saúde (PPSUS, EDT-3310/06) do Brasil.

¹ Brittain, H.G.; Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Marcel Dekker: New York, 2000, v. 95.