

## Formas Polimórficas da Clortalidona: Forma IV

Lilian C. Azarias (IC)<sup>1,\*</sup>, Polyana J. de Abreu (IC)<sup>1</sup>, Mariana M. Figueiredo (IC)<sup>1</sup>, Patrícia S. V. de Lima (IC)<sup>1</sup>, Alexandre de O. Legendre (PG)<sup>1</sup>, Péerson P. Neves (PQ)<sup>1</sup>, Felipe T. Martins (PG)<sup>2</sup>, Javier Ellena (PG)<sup>2</sup>, Antonio C. Doriguetto (PG)<sup>1</sup> [lilian\\_azarias@hotmail.com](mailto:lilian_azarias@hotmail.com)

<sup>1</sup> Departamento de Ciências Exatas, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas - MG

<sup>2</sup> Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos - SP.

Palavras Chave: Clortalidona, Polimorfismo, difração de raios X, Bioequivalência, Engenharia de Cristais.

### Introdução

Princípios ativos farmacêuticos (API – sigla inglesa para *Active Pharmaceutical Ingredient*) podem apresentar mais de uma forma cristalina, o que é conhecido como polimorfismo. Polimorfos de um mesmo API podem ter propriedades físico-químicas distintas, o que pode comprometer sua eficácia enquanto medicamento.<sup>1</sup> Portanto, é importante que a correlação entre estrutura e propriedades físico-químicas de diferentes formas polimórficas de APIs sejam conhecidas. A clortalidona (CTD) é um API utilizado no controle da hipertensão. Até o final de 2008, havia evidências experimentais, por difratometria de raios X (XRD) de pó e calorimetria exploratória diferencial (DSC), da existência de duas formas polimórficas (I e II) da CTD.<sup>2,3</sup> Recentemente, obtivemos cristais adequados para estudos de XRD de monocristal de duas formas distintas da CTD. Uma das estruturas determinadas apresentou padrão de XRD de pó coincidente com a forma I. A estrutura do outro polimorfo obtido não coincidiu com o da forma II e, por ser um polimorfo inédito, foi denominado como forma III da CTD.<sup>4</sup> Nesse resumo apresentamos a estrutura de um novo polimorfo da CTD: a CTD forma IV.

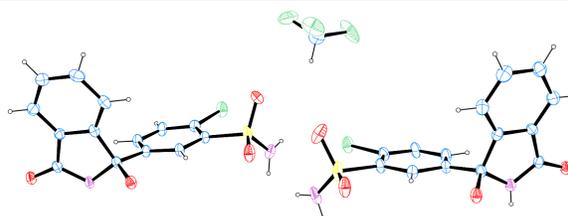
### Resultados e Discussão

A forma IV da CTD foi obtida pelo método da saturação de vapor usando metanol como solvente e clorofórmio como anti-solvente. As medidas de XRD de monocristal foram realizadas a temperatura ambiente num difratômetro Kappa-CCD da Enraf-Nonius utilizando radiação MoK $\alpha$  monocromatizada por grafite. A estrutura cristalina foi resolvida por meio de métodos diretos e refinada utilizando o método dos mínimos quadrados de matriz completa. A forma IV da CTD, assim como as formas I e III, cristaliza-se no grupo espacial triclínico P-1. Portanto, as formas I, III e IV são consideradas cristais racêmicos, uma vez que são constituídos por uma molécula quiral cristalizada em grupo espacial centro-simétrico. A Tabela 1 apresenta os principais parâmetros cristalográficos da forma IV, bem como aqueles obtidos previamente para as formas I e III, para efeito de comparação. A principal diferença intramolecular entre as formas I e III da CTD reside na orientação relativa das unidades

clorobenzenossulfonamida: uma rotação de 90° em torno da ligação C–C que liga os anéis fenil e isoindolinil.<sup>4</sup> A Figura 1 mostra a representação ORTEP das formas I e III da CTD com suas duas moléculas independentes por simetria na unidade assimétrica. Diferentemente das formas anteriores, a forma IV é considerada um polimorfo multicomponente, uma vez que cristalizou juntamente com o anti-solvente utilizado (CHCl<sub>3</sub>) e, portanto, é classificada como um solvato. Outro fato importante é que a estrutura é um solvato não-estequiométrico.

**Tabela 1.** Dados cristalográficos referentes às estruturas cristalinas das formas I, III e IV da CTD

CTD Forma I	CTD Forma III	CTD Forma IV
Triclínico P-1	Triclínico P-1	Triclínico P-1
$a = 6,2270(2) \text{ \AA}$	$a = 7,9957(2) \text{ \AA}$	$a = 7,763(2) \text{ \AA}$
$b = 8,3870(3) \text{ \AA}$	$b = 8,1467(2) \text{ \AA}$	$b = 12,938(5) \text{ \AA}$
$c = 14,3640(4) \text{ \AA}$	$c = 11,4761(3) \text{ \AA}$	$c = 17,221(7) \text{ \AA}$
$\alpha = 92,141(2)^\circ$	$\alpha = 80,448(2)^\circ$	$\alpha = 72,48(2)^\circ$
$\beta = 101,050(2)^\circ$	$\beta = 79,277(2)^\circ$	$\beta = 87,11(2)^\circ$
$\gamma = 107,024(2)^\circ$	$\gamma = 86,106(2)^\circ$	$\gamma = 86,20(2)^\circ$
$V = 700,50(4) \text{ \AA}^3$	$V = 723,77(3) \text{ \AA}^3$	$V = 1644,93(3) \text{ \AA}^3$



**Figura 1.** Representação ORTEP da forma IV da CTD (azul = C, vermelho = O, rosa = N, verde = Cl, amarelo = S).

### Conclusões

Um polimorfo inédito da CTD foi recristalizado e caracterizado por XRD de monocristal. O novo polimorfo, um solvato não-estequiométrico do fármaco com clorofórmio, foi denominado como forma IV da CTD.

### Agradecimentos

À FAPEMIG, ao CNPq, ao FINEP e à CAPES pelo suporte financeiro.

<sup>1</sup> Grant, D. J. W. In *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*; Brittain, H. G., Ed.; Dekker: New York, **1999**; Vol. 95, pp 1–33.

<sup>2</sup> Kountourellis, et al. *Chem. Eng. Data* **1992**, 37, 187–191.

<sup>3</sup> Kumar, A. et al. Novel polymorph of chlorthalidone; *WO 2006109318*, **2006**; pp 29.

<sup>4</sup> Martins et al. *Crystal Growth & Design* **2009**, 9, 3235–3244.