

Análise do fármaco Losartan por difração de Raios X de policristais.

Weberton R. do Carmo^{1*}(PG), Renata Diniz¹(PQ)

webertonreis@yahoo.com.br

¹ Núcleo de Espectroscopia e Estrutura Molecular (NEEM), Departamento de Química ICE, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora – MG, 36036-330.

Palavras Chave: Polimorfismo, difração de raios X de policristais.

Introdução

O polimorfismo em fármacos, atualmente, tornou-se um tema de grande interesse na área de ciências farmacêuticas, devido sua relevância econômica e principalmente, farmacológica e toxicológica. O polimorfismo pode ser caracterizado como a habilidade do componente em cristalizar-se em duas ou mais fases cristalinas com diferentes arranjos e/ou conformações da molécula na rede cristalina¹. Esse novo arranjo pode alterar as propriedades físico-químicas do composto, como solubilidade, ponto de fusão, índice de refração, densidade, dureza, dentre outros.² O Losartan, usado no tratamento da hipertensão, é um representante dos bloqueadores do receptor tipo 1 da angiotensina (AT1)³. Segundo a literatura³, os medicamentos utilizados para o tratamento da hipertensão não devem ser obtidos por meio de manipulação, pela inexistência de informações adequadas de controle de qualidade, bioequivalência e/ou interação química dos compostos. A possibilidade de ocorrer transformações morfológicas do fármaco gerando outras formas deve ser levada em consideração, visto que esse fenômeno pode afetar a reprodutibilidade dos lotes industriais. Vale à pena ressaltar que esta transformação pode ocorrer com velocidade variável, ou seja, pode levar de horas a anos para se concretizar no medicamento acabado e, conseqüentemente, prejudicar a qualidade do medicamento a ser dispensado, mesmo dentro de seu prazo de validade comprovado.⁴

Resultados e Discussão

As amostras do fármaco em estudo foram fornecidas por uma farmácia de manipulação da cidade de Juiz de Fora, MG. As amostras de diferentes lotes e mesmo fabricante denominadas de A e B, foram obtidas em 2011 e 2008, respectivamente e ambas se encontram dentro do prazo de validade. Os dados de difração foram coletados utilizando o equipamento Brucker D8 Advanced equipado com tubo de Cobre, monocromador de grafite e geometria Bragg Brentano, localizado no Instituto da UFF. A figura 1 mostra os diferentes difratogramas das amostras. Não existe na literatura uma relação entre as formas polimórficas do Losartan e suas fases cristalinas. Nesse trabalho uma análise de fase

inicial foi realizada, onde a indexação dos picos de Bragg para a amostra A, sugeriu uma cela unitária, no sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/n$, onde os parâmetros de rede são: $a = 19,058 \text{ \AA}$, $b = 7,485 \text{ \AA}$, $c = 15,886 \text{ \AA}$, $\beta = 91,927^\circ$ e volume igual a $2271,2 \text{ \AA}^3$. Para a amostra B, a indexação ocorreu apenas para os principais picos onde esses se ajustam à fase cristalina descrita na literatura⁵ como ortorrômbica, grupo espacial $Pbca$, cujos parâmetros de rede são: $a = 13,1389 \text{ \AA}$, $b = 25,6885 \text{ \AA}$, $c = 31,1822 \text{ \AA}$, e volume igual a $10524,6 \text{ \AA}^3$.

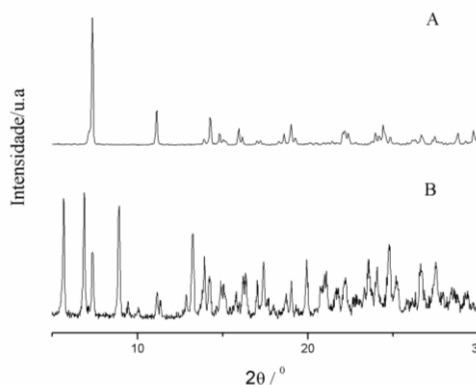


Figura 1. Difratogramas das amostras: (a) amostra A, (b) amostra B, do Losartan.

Conclusões

Os resultados mostram que o fármaco obtido em 2011 (amostra A) não se encontra na mesma fase cristalina do obtido em 2008 (amostra B). Estudos de polimorfos de fármacos tornam-se importante, uma vez que os compostos perdem suas propriedades físico-químicas. A amostra A possui alguns picos característicos da forma I⁶ e o difratograma da amostra B, sugere uma mistura de fases cristalinas, com predominância da forma A⁷.

Agradecimentos

UFJF, FAPEMIG, LDRX-IF/UFF.

¹ Lohani, S., Grant, D.J.W.; *Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry*, Edited by Rolf Hilfiker, 2006, p.21. ² Llinás, A.; Goodman, J.M. *Drug Discovery today*, 2008, 13, 198-210. ³ Junior, D. M.; Kohlmann Osvaldo, et al; V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Disponível em: http://www.sbn.org.br/Diretrizes/V_Diretrizes_brasileiras_de_hipertensao_Arterial.pdf ⁴ Costa, L.L.; *Tese de mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005. ⁵ Xiu-Rong Hu, Yun-Wu Wang, Jian-Ming Gu, *Acta Crystallogr., Sect.E: Struct. Rep. Online*, 2005, 61, m1686. ⁶ RAGHAVAN, k; et al. *Pharmaceutical Research* 10, 900-904 (1993). ⁷ WO. Pat 2004/076442 A1.