

Polimorfismo em Fármacos: Estrutura Cristalina do Nitrato de Doxiciclina Hemihidratado

Lilian C. Azarias (IC)*, Mariana M. Figueiredo (IC), Iara M. Landre (PG), Douglas M. Silva (PG), Alexandre O. Legendre (PQ), Antonio C. Doriguetto (PQ)

Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG, Alfenas-MG.

*lilian_azarias@hotmail.com

Palavras-chave: nitrato de doxiciclina, polimorfismo, ligações de hidrogênio, difração de raios X por monocristal.

Introdução

O polimorfismo é um fenômeno do estado sólido definido como a capacidade de uma substância existir em duas ou mais fases cristalinas.¹ Diferentes polimorfos podem apresentar propriedades distintas, o que, no caso de fármacos, pode afetar a eficiência da droga.¹ A doxiciclina (DOX) é um antibiótico de amplo espectro usado principalmente no tratamento de infecções respiratórias e do trato urinário e possui relatos de diferentes polimorfos.² O estudo de polimorfos de fármacos tem a dicotomia do desafio (segurança farmacêutica) versus oportunidade (propriedade intelectual). Neste trabalho, reportamos a estrutura cristalina do nitrato de doxiciclina hemihidratado, DOX·HNO₃·0,5H₂O (**1**), um pseudopolimorfo deste princípio ativo.

Resultados e Discussão

Cristais de **1** foram obtidos pela evaporação lenta de uma solução aquosa contendo quantidades equimolares de DOX·H₂O e HNO₃. As medidas de difração de raios X foram conduzidas em um difratômetro Oxford Gemini A-Ultra a 120K utilizando a radiação CuKα. A estrutura foi resolvida por métodos diretos e refinada pelo método dos mínimos quadrados. A Tabela 1 fornece os parâmetros cristalográficos encontrados e a Figura 1 mostra a fórmula estrutural da DOX e uma representação ORTEP da unidade assimétrica do pseudopolimorfo apresentado.

Tabela 1. Parâmetros cristalográficos para **1**.

sistema cristalino	triclínico	grupo espacial	P1
a	8,068(5) Å	α	77,87(5)°
b	8,916(5) Å	β	87,58(5)°
c	16,679(5) Å	γ	74,13(5)°
V	1128,15 Å ³	Z	1
R1	0,0332	wR2	0,0833

A unidade assimétrica de **1** é constituída por dois cátions moleculares DOX⁺, uma molécula de água, um ânion nitrato ordenado e outro desordenado. Os cátions DOX⁺ existem como zwitterions, com o nitrogênio do grupo dimetilamino e o oxigênio da amida protonados e a hidroxila adjacente à amida

desprotonada. Assim como no hclato de doxiciclina³, **1** exibe simultaneamente tautomerismo e polimorfismo conformacional, sendo que o tautômero T1 apresenta o grupo enolato e o oxigênio da amida do mesmo lado da amina, enquanto T2 possui a carbonila e o nitrogênio da amida adjacentes à amina, Figura 2.

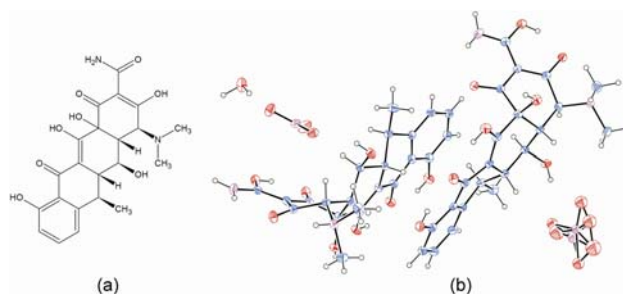


Figura 1. Fórmula estrutural da doxiciclina (a) e diagrama ORTEP da unidade assimétrica de **1** (b).

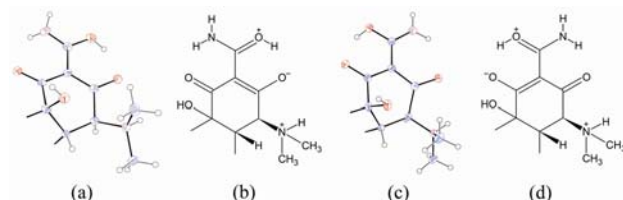


Figura 2. Diagramas ORTEP dos tautômeros T1 (a) e T2 (c) e suas estruturas correspondentes (b e d).

O empacotamento cristalino é estabilizado por meio de diversas ligações de hidrogênio envolvendo os grupos NH e OH dos cátions DOX⁺, ânions nitrato e moléculas de água.

Conclusões

A estrutura cristalina do nitrato de doxiciclina hemihidratado, um pseudopolimorfo do antibiótico doxiciclina, foi determinada pela primeira vez e analisada dos pontos de vista molecular e supramolecular.

Agradecimentos

FAPEMIG, CNPq, PIBIC/CNPq, UNIFAL-MG, FINEP, CAPES e LabCri-UFMG.

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

²Raw, A. et al. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **56**, 397 (2004).

³Stezowski, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1122 (1977).