

Caracterização de estado sólido do maleato de Dietilcarbamazina: um novo pseudopolimorfo

Javier Ellena^{*1}(PQ), Cecilia C. P. da Silva¹(PG), Leandro Ribeiro¹(PG), Márcio D. Bocelli¹(IC), Alejandro P. Ayala²(PQ), Núbia Boechat³(PQ) javiere@if.sc.usp.br

¹Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 369, 13560-970, São Carlos, SP, Brazil, ²Departamento de Física, Universidade Federal do Ceará, C. P. 6030, 60.455-970 Fortaleza, CE, Brazil, ³FioCruz-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos-FarManguinhos, Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250-Rio de Janeiro-RJ, Brazil.

Palavras Chave: estrutura cristalina, pseudopolimorfo, dietilcarbamazina, análise térmica, espectroscopia vibracional.

Introdução

A ocorrência de polimorfismo/pseudopolimorfismo em insumos farmacêuticos ativos (API) representa um papel muito importante para o mercado de medicamentos, uma vez que diferentes formas sólidas de um mesmo composto podem apresentar propriedades físico-químicas distintas e, portanto, potencial de afetar a produção, manufatura e biodisponibilidade de determinado produto farmacêutico¹⁻³. Em estudos prévios com o fármaco Dietilcarbamazina (DEC), descobrimos que sua forma livre é instável em temperatura ambiente, motivo pelo qual utiliza-se um sal de citrato de DEC (DEC-CIT) nas formulações farmacêuticas destinadas ao tratamento da filariose linfática (FL). Porém, também verificamos que o DEC-CIT apresenta três transições de fase em baixas temperaturas, onde ocorrem variações estruturais nas moléculas de DEC. De posse desses resultados foi sintetizado, cristalizado e caracterizado por Difração de raios x em monocristal, DSC, IV e Raman um novo sal de DEC, um maleato, com o intuito de estudar a relação entre as suas propriedades Farmacológicas e suas diversas formas polimórficas.

Resultados e Discussão

O maleato de dietilcarbamazina (DEC-M) cristaliza no grupo espacial triclinico P-1 com duas conformações da molécula de DEC bastante similares e duas moléculas de ácido maléico por unidade assimétrica (Figura 1).

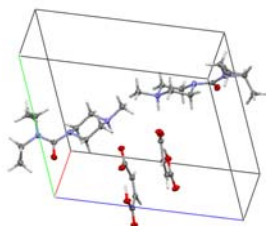


Figura 1. Unidade assimétrica do DEC-M.

Nesse novo pseudopolimorfo, pela primeira vez observa-se em temperatura ambiente a

conformação *cis* em ambas as cadeias etílicas da molécula de DEC.

Esta conformação foi somente observada na DEC-CIT a 100K, sendo *anti* orientadas nas demais estruturas. A estrutura cristalina é estabilizada interações do tipo N-H...O entre as moléculas de DEC e do ácido maléico. Além dessas interações, existe uma complexa rede de interações C-H...O que estabilizam o composto num arranjo do tipo sanduíche (Fig. 2), com camadas de DEC intercaladas por bicamadas de ácido maléico. Esse novo arranjo, a diferença do que acontece no caso da molécula livre, conserva o composto estável a temperatura ambiente permitindo seu uso como API.

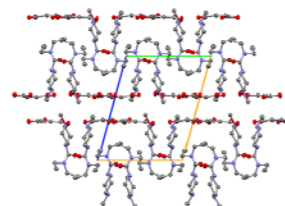


Figura 2. Empacotamento sanduíche do DEC-M.

Os estudos em função da temperatura por DSC, IV e Raman confirmaram a ausência das transições de fase presente na DEC-CIT, como observado por DRX em monocristal,

Conclusões

Embora testes de solubilidade ainda se façam necessários, acredita-se que a nova disposição das moléculas de DEC entre bicamadas do agente co-cristalizante, no caso ácido maléico, sejam mais rapidamente liberadas quando em solução, sugerindo aprimoramento de suas propriedades físicas e, portanto, tornando esse novo composto em um forte candidato a API.

Agradecimentos

CAPES e CNPq pelo financiamento.

¹McCrone, W. C. New York: Wiley-Interscience, 1965, v2, 725-768.

²Bernstein J. New York: Oxford University Press, 2002. 410p.

³ Brittain, H.G. (Ed). New York: Marcel Dekker Inc., 1999. v. 95, 448p.