

## Polimorfismo em sólidos farmacêuticos: Estrutura Cristalina do Alendronato de sódio

Mariana M. Figueiredo (IC)\*, Iara M. Landre (PG), Paulo C. M. Villis (PQ), Antonio C. Doriguetto (PQ)

\*mariana\_figueiredo20@yahoo.com.br

Laboratório de Cristalografia, Instituto de Química, Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG, Alfenas-MG.

Palavras Chave: polimorfismo, 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. Diferentes polimorfos podem apresentar propriedades físicas, químicas e biológicas distintas, o que, no caso de fármacos, pode afetar a eficiência e ação dos medicamentos.<sup>1</sup> O alendronato de sódio (NaA) é um fármaco inibidor específico da reabsorção óssea, pertence a classe dos bisfosfonatos, utilizado no tratamento da osteoporose, principalmente em mulheres. Para fins de controle de qualidade, é fundamental conhecer todas as formas polimórficas de um fármaco. Sendo assim, o objetivo do trabalho consistiu em buscar e caracterizar estruturalmente novos polimorfos do NaA.

### Resultados e Discussão

Utilizando técnicas de Engenharia de Cristais foi feito o “screening” de polimorfismo utilizando um material policristalino comercial do NaA. Variáveis como concentração de soluto e solvente, tipo de solvente, temperatura, quantidade de luz e método de cristalização foram modificadas durante o “screening”. Cristais amarelo claro e de hábito paralelepípedo de NaA foram obtidos reprodutivamente por meio de evaporação lenta de solução do fármaco em mistura de THF e água em proporção 1:1. As medidas de difração de raios X de monocristal (SXR, do inglês Single-Cristal X-ray Diffraction) foram realizadas no Laboratório de Cristalografia (LabCri) da UFMG, utilizando a radiação Mo-K $\alpha$  (0,71073) do difratômetro Gemini-Oxford à 100 K. Os principais dados cristalográficos são: Grupo espacial monoclinico P2 $_1$ /c,  $a = 21,7665(5)$  Å,  $b = 8,9564(1)$  Å,  $c = 21,9262(5)$ ,  $\beta = 119,460(3)^\circ$ ,  $V = 3721,8(2)$  Å $^3$ ,

Os dados cristalográficos mostram três moléculas de alendronato independentes por simetria na unidade assimétrica, as quais interagem ionicamente com três íons de sódio. Determinou-se a presença de sete águas de cristalização, que participam na estabilização do empacotamento cristalino por meio de ligações de hidrogênio intermoleculares. A Figura 1 ilustra parcialmente a

unidade assimétrica do NaA com destaque que para a coordenação octaédrica do Na $^+$ .

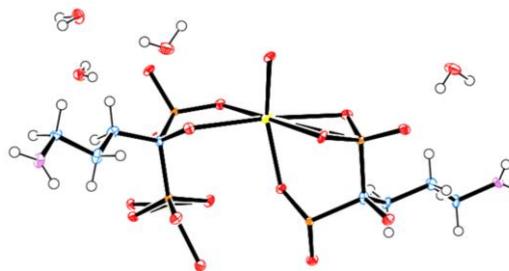


Figura 1 - Representação ORTEP-3 do NaA.

O estudo da estrutura molecular foi realizado com o auxílio do software MOGUL<sup>2</sup>, que compara comprimentos e ângulos de ligação com fragmentos semelhantes de moléculas depositadas no Banco de Dados Estruturais da Cambridge (CSD). O estudo apontou que todos os comprimentos e ângulos de ligação do alendronato de sódio não desviam do esperado quimicamente para esta molécula, não sofrendo influência de interações intermoleculares. No âmbito supramolecular, vale destacar que as moléculas se arranjam no espaço de forma polimérica, estando os monômeros ligados entre si através das interações iônicas com os átomos de sódio.

### Conclusões

A estrutura cristalina do fármaco alendronato de sódio foi determinado por meio de difração de raios X por monocristal. Suas estruturas molecular e supramolecular foram analisadas e comparadas em termos de efeitos estéricos, indutivos e supramoleculares.

### Agradecimentos

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

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

<sup>2</sup>Bruno, I. J. et al. *Acta Crystallographica B*, v. 58, p. 389, 2002.