

# Cocristalização de fármacos com atividade antineoplásica: 5-fluorouracila e 5-fluorocitosina

Javier Ellena<sup>1</sup>(PQ), Rebeka O. Pepino<sup>1</sup>(IC), Cecilia C. P. da Silva<sup>1</sup>(PG), [javiere@ifsc.usp.br](mailto:javiere@ifsc.usp.br)

<sup>1</sup> Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 369, 13560-970, São Carlos, SP, Brazil.

Palavras Chave: estrutura cristalina, cocristal, 5-fluorouracila, 5-fluorocitosina, análise térmica.

## Introdução

Câncer é o termo genérico dado a um conjunto de mais de uma centena de doenças<sup>1</sup>. Atualmente, dentre as terapêuticas para tratamento do câncer estão: a cirurgia, a radioterapia, o transplante de medula óssea e a quimioterapia. A quimioterapia caracteriza-se por tratar o câncer por meio do uso de produtos químicos capazes de destruírem células cancerosas (fármacos antineoplásicos)<sup>2</sup>. A 5-fluorouracila (5-FU, Fig. 1a), é indicada no tratamento de vários tipos de câncer, incluindo o de colón, esôfago, estômago, reto, seio, cabeça e pescoço e pâncreas, dentre outros. É um antimetabólito análogo da pirimidina e é provavelmente o mais amplamente utilizado, pois se assemelha estruturalmente às bases naturais, afetando grandemente as propriedades dos ácidos nucléicos que as contêm.<sup>3</sup> A 5-fluorocitosina (5-FC, Fig. 1b) tem sido utilizada como pró-fármaco em combinação com a enzima citosina deaminase para conversão e distribuição de 5-fluorouracila em células tumorais.<sup>4</sup>

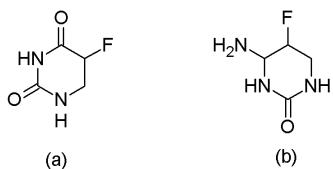


Figura 1. Estrutura molecular (a) 5-FU e (b) 5-FC.

## Resultados e Discussão

O cocristal de 5-FU com 5-FC, obtido por evaporação lenta de uma solução de acetona, é cristalino no grupo espacial P2<sub>1</sub>/n com uma molécula de cada fármaco na unidade assimétrica (Fig. 2).

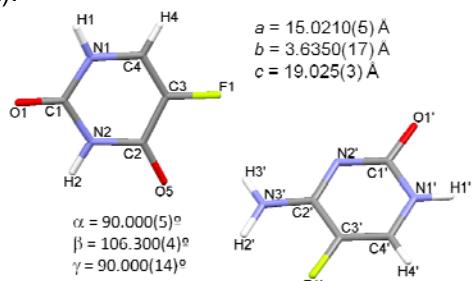


Figura 2. Unidade assimétrica e parâmetros de cela do cocristal de 5-FU com 5-FC.

O cocristal é mantido por interações do tipo N-H $\cdots$ O (Fig. 3a), constituindo dímeros de 5-FU e dímeros de 5-FC intercalados (em roxo). Isso gera um empacotamento cristalino com camadas em ziguezague de 5-FU e 5-FC (Fig. 3b)

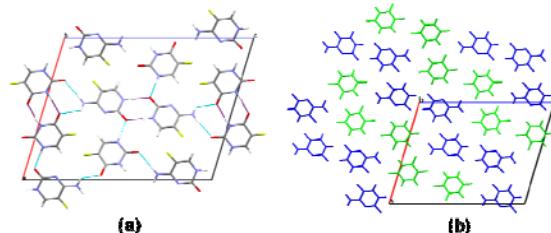


Figura 3. (a) Principais interações intermoleculares e (b) empacotamento cristalino do cocristal de 5-FU com 5-FC.

Experimentos microscopia ótica térmica polarizada revelaram que o ponto de fusão do composto ocorre em torno de 220°C (Fig. 4).

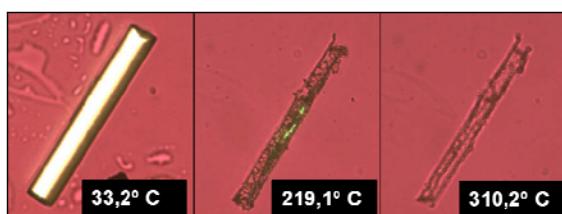


Figura 4. Experimento de hot-stage para o cocristal de 5-FU com 5-FC.

## Conclusões

O experimento de cocristalização de 5-FU com 5-FC permitiu concluir que o ponto de fusão dessa nova estrutura é menor que o dos fármacos separados, em torno de 280°C. Isso pode implicar em uma melhor solubilidade e, portanto, numa possível melhor aplicação do fármaco no tratamento antineoplásico.

## Agradecimentos

À CAPES e CNPq pelo financiamento.

<sup>1</sup> Silva, T.H.A. et al. *Braz. J. Pharm. Sci.*, **2007**, 43, 1.

<sup>2</sup> Foye, W. O.; Sengupta, S. K. In: *Principles of Medicinal Chemistry*; Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A., eds.; Williams & Wilkins: Baltimore, **1996**, p. 822-845.

<sup>3</sup> Fallon Iii, L. *Acta Crystallog.*, **1973**, B29, p.2549.

<sup>4</sup> Hulme, A.T. e Tocher, D.A. *Cryst. Growth Des.*, **2006**, 6(2), 481.