

Obtenção de diferentes formas cristalinas de teofilina

Karina de Paula, Rodrigo S. Corrêa, Bernadete A. Roberto, Catiane C. Oliveira e Javier Ellena
Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, Brasil.

O polimorfismo em ingredientes farmacologicamente ativos têm sido bastante estudado devido ao seus efeitos sobre as propriedades físicas. Um dos fármacos que vem recebendo interesse devido à sua versatilidade química é a 1,3-dimetilxantina, popularmente conhecida como teofilina. Este é um dos fármacos utilizados para o tratamento de doenças asmáticas, pois é um potente broncodilatador^[1,2]. Um de seus efeitos envolve a inibição da fosfodiesterase com aumento dos mediadores celulares cAMP e cGMP, antagonistas dos receptores do neurotransmissor depressor adenina no cérebro^[3].

Vários estudos de caracterização polimórfica deste fármaco revelaram um grande potencial deste apresentar diferentes formas cristalinas, sendo que muitas foram determinadas por meio de difração de raios X (DRX) por monocristal. Isso pode ser salientado através de uma simples busca na base de dados da Cambridge (CSD), onde estão depositadas 32 estruturas englobando solvatos, sais e, principalmente, co-cristais. A notável capacidade de apresentar diferentes formas cristalinas chama a atenção para a busca de novos polimorfos deste fármaco. Com isso, o objetivo de nosso trabalho é realizar uma varredura nos processos de cristalização envolvendo a teofilina. Posteriormente, realizar a caracterização no estado sólido empregando técnicas de difração de raios X por pó, e também por monocristal.

Para a obtenção do sólido para a realização do experimento de DRX, foi utilizada a técnica de cristalização em solventes. Os experimentos foram realizados de maneira padronizada, de maneira que solubilizou-se aproximadamente 0,01g de teofilina com 10 ml de solução e foram deixados em temperatura ambiente. Como resultados prévios, conseguiu-se obter dois cristais com morfologias diferentes (Figura 1).

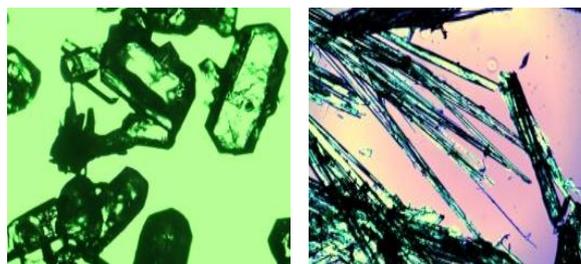


Figura 1: Cristais obtidos para a teofilina.

Sendo que os cristais que apresentam forma de bloco foram obtidos em solução etanólica de ácido clorídrico, ao passo que os cristais com o aspecto de agulha são provenientes de uma solução etanólica pura.

Além da evidente diferença no hábito dos cristais, a análise estrutural revelou que o arranjo interno de ambos os cristais também é bastante diferente. De modo que o cristal na forma de bloco é uma forma cloridratada da teofilina cristalizado no grupo espacial $Pna2_1$ ^[4]. O cristal em agulha também cristaliza no mesmo grupo espacial, porém, este compreende a uma forma pura de teofilina que é comercializada^[1]. Para a obtenção de outras formas cristalinas da teofilina estão sendo realizados mais experimentos de cristalização envolvendo as mais variadas condições.

Referências:

- [1] Ebisuzaki, Y., A., Boyle, P.D., Smith, J.A. *Acta cryst.*, **C53**, 777-779 (1997).
- [2] Upadhyya, P. C., Nguyen, K. L., Shen, Y. C., Obradovic, J., Fukushige, K., Griffiths, R., Gladden, L. F., Davies, A. G., Linfield, E. H. *Spectroscopy Letters*, **39**, 215–224 (2006).
- [3] Campos, H.; Xisto, D.; Zin, W. A.; Rocco, P. R.M. *J. Pneumologia*, **29** (6), 405-412 (2003).
- [4] Koo, C.H., Shin, H.S., Oh S.S. *J.Korean. Chem.Soc.*, **22**, 86 (1978).

Agradecimentos: CAPES; CNPq e FAPESP