

Estudo de novas formas polimórficas de fármacos por difração de raios X.

G. B. Damas^a, M. Mir^a, I. Camps^a, P. Neves^a, A. C. Doriguetto^a

^aDpto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, Brasil.

O polimorfismo causa variações nas propriedades físico-químicas de um composto, tais como solubilidade, taxas de dissolução, estabilidade química, cor e ponto de fusão[1]. A eficácia terapêutica de um fármaco está diretamente relacionada a estas condições, ao hábito cristalino e ao tamanho da partícula[2]. Assim, é importante para a indústria brasileira o controle e a identificação de todas as formas polimórficas de um medicamento. O estudo deste fenômeno é feito por Difração de Raio X, que permite a determinação das fases presentes na amostra, bem como as características estruturais de cada uma delas.

Os objetivos deste trabalho são a identificação de novas formas polimórficas do fluconazol (C₁₃H₁₂F₂N₆O) e da nimesulida (C₁₃H₁₂N₂O₅S), e a sua caracterização estrutural utilizando a técnica de Difração de Raios X por pó.

O fluconazol é um derivado triazólico que apresenta atividade antifúngica comercializado com uma mistura das formas monohidratada (C₁₃H₁₂F₂N₆O.H₂O) e anidra (forma I)[3]. Os policristais deste fármaco foram obtidos por recristalização seguida de desidratação para isolamento da forma anidra. Já a nimesulida tem propriedades analgésicas, antiinflamatórias e antipiréticas[4]. A amostra utilizada é um padrão da farmacopeia brasileira.

As medidas de DRX foram feitas na linha DB10-XPD do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron, com o comprimento de onda de 1,2398 Å. Para cada amostra, apenas uma fase foi identificada.

Inicialmente, as estruturas reportadas destes fármacos na base de dados Cambridge Structure Database[5] foram aproveitadas para a identificação do tipo de fase. Nenhuma das fases reportadas justificaram todos os picos dos difratogramas observados. O pacote de programas Fullprof Suite[6] foi utilizado para fazer a análise das estruturas e os refinamentos. Para a indexação das estruturas, foram usados os programas TREOR90, DICVOL2004 e ITO, inclusos neste pacote de programas. As possíveis estruturas foram geradas com auxílio do método de Monte Carlo, utilizando o programa FOX[7].

No estudo do fluconazol, os resultados possíveis corresponderam aos sistemas ortorrômbico e monoclinico, enquanto para a nimesulida, aos sistemas ortorrômbico e triclinico. Os possíveis grupos espaciais correspondentes ao grupo de Laüe foram refinados para cada caso. Os melhores resultados para o fluconazol corresponderam ao grupo espacial P 2₁2₁2₁, com $\chi^2=2,96$ e, para a nimesulida, ao grupo P $\bar{1}$.

[1] Llinàs, A.; Goodman, J.; M. *Drug Discovery Today*, **13**, 198-210 (2008).

[2] Snider, D. A.; Addicks, W.; Owens, W. *Adv. Drug Delivery Rev.*, **56**, 391-395 (2004).

[3] Cyr, T. D.; Dawson, B.A.; Neville, G.A.; Shurvell, H.F. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **14**, 247 (1995).

[4] Dupont, J.; Pirotte, B.; Masereel, B.; Delaye, J.; Geczy, J. Nimesulide. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **51**, 507 (1995).

[5] Allen, F.H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **58**, 380-388 (2002).

[6] Carvajal, Juan R. (Fullprof Version 2008) based on the original code provided by Wiles, D. B.; Young, R. A. and Sakthivel A. *J. Appl. Crystallogr.*, **14**, 149-51 (1981).

[7] Favre-Nicolin V.; Cerny R. Programa FOX. *J. Appl. Crystallogr.*, **35**, 734-743 (2002).

Agradecimentos: FAPEMIG, CNPq, LNLs e UNIFAL-MG.