

Caracterização superficial de cristais de carvedilol: métodos computacionais e empíricos

A. B. X. Santos^{(2)*}, B.F.C. Patrício⁽²⁾, H. V. A. Rocha⁽²⁾, M.L. Bello⁽³⁾, G. Rocha⁽⁴⁾, G. Wiessmuller⁽⁴⁾, P.M. Bisch⁽⁴⁾, K.M. Gonçalves⁽²⁾, J.A.L.C. Resende⁽⁵⁾, L. D. Prado⁽¹⁾⁽²⁾

(1) Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense.

(2) Laboratório de Sistemas Farmacêuticos Avançados, FIOCRUZ.

(3) Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

(4) Departamento de Biofísica, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

(5) Instituto de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Mato Grosso.

Muitos fármacos comercializados apresentam baixa solubilidade em água. Este fato é um desafio para a indústria farmacêutica pois, muitas vezes, apresentam biodisponibilidade e absorção inadequadas. Uma das maneiras para alcançar a biodisponibilidade desejada é o uso de diferentes estruturas cristalinas¹. Além disso, polimorfos podem apresentar diferentes hábitos cristalinos.

Devido à possibilidade de diferentes hábitos cristalinos de um polimorfo, a avaliação da superfície de cristais de fármacos torna-se um estudo importante, pois na superfície, de maneira organizada, há a presença de grupamentos químicos das moléculas². Assim, as propriedades superficiais estão relacionadas a estes grupamentos expostos e às áreas de cada face do cristal formado, que podem ser estudadas através de cálculos computacionais. Os cálculos de previsão de hábito cristalino por sua vez têm crescido, com o objetivo de aumentar o entendimento da relação entre a estrutura cristalina interna e fatores experimentais.

Com intuito de aprofundar os estudos no tema, este trabalho visa avaliar as características da química de superfície e morfologia de cristais dos polimorfos do carvedilol. Para isto, amostras em metanol dos polimorfos II e III foram preparadas e caracterizadas por difração de raios X. Após a indexação de faces, os cristais foram avaliados por microscopia de força atômica (AFM). Os cálculos computacionais por sua vez se basearam na previsão da morfologia no vácuo bem como sob o efeito do solvente, além do estudo da química de superfície. O cálculo de previsão de morfologia apresentou resultados muito semelhantes a morfologia dos cristais experimentais obtidos, apresentando como faces de maior área as (100) para o polimorfo II e (101) para o polimorfo III. As análises da química de superfície, realizadas através de mapas de interações indicaram as faces com uma maior interação com solventes polares. A superfície de Hirshfeld por sua vez contribuiu para informações da proporção de ligações de hidrogênio dos cristais com o solvente.

Os resultados obtidos se mostraram promissores; a semelhança da morfologia calculada com a experimental permite além da previsão da morfologia, um estudo de propriedades face-específicas.

Os resultados da AFM servem como base para estudar a dissolução in situ das faces, contribuindo com os resultados de avaliações da química superficial.

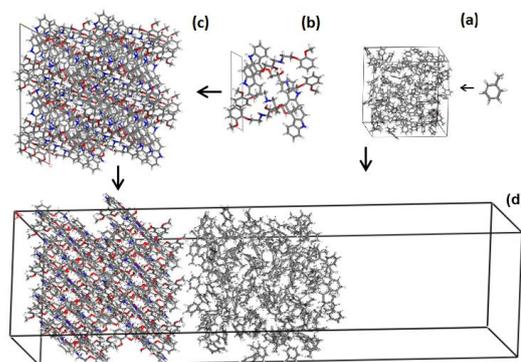


Figura 1: Construção do modelo para o cálculo de morfologia modificada. (a) face clivada, (b) supercela, (c) cela amorfa de solvente, (d) combinação de superfície com solvente.



Figura 2: Comparação entre o cristal experimental obtido e morfologia calculada para o polimorfo II.

[1] Prado, L. D.; Rocha, H. V. A. R. Estado Sólido na Indústria Farmacêutica: Uma Breve Revisão. Revista Virtual de Química, v. 7 p. 32-42 (2015).

[2] Bladgen, N.; Matas, M. D.; Gavan, P. T.; York, P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. Adv. Drug. Del. Rev., v. 59, p. 617-630. (2007).

Agradecimentos: International Centre for Diffraction Data, CNPq, LDRX-UFF, Biofísica-UFRJ, Faculdade de Farmácia-UFRJ.