

Determinação da Estrutura Cristalina do Cocrystal de Efavirenz e Prolina Utilizando a Difração de Raios X de Policristal

M. M. Marques^a, W. B. S. Braga^b, J.M.S.Junior^b, G.B.Ferreira^b, F.F.Ferreira^c, J. A. L. C. Resende^d.

^aColégio Universitário Geraldo Reis, UFF, Niterói, Brasil.

^bDepartamento de Química Inorgânica, UFF, Niterói, Brasil.

^cCentro de Ciências Naturais e Humanas, UFABC, Santo André, Brasil.

^dInstituto de Ciências Exatas e da Terra, CUA/UFMT, Barra do Garças, Brasil.

O efavirenz é um fármaco antiviral da classe dos inibidores não-nucleosídicos da enzima transcriptase reversa, é um dos mais utilizados no tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), é um sólido de cor branca, levemente amarelada que possui ponto de fusão (139-141°C) e pKa de 10,2. O efavirenz é classificado biofarmaceuticamente como um fármaco de classe II, ou seja, apresenta baixa solubilidade e permeabilidade sendo sua solubilidade controlada através da solubilidade ou velocidade de dissolução do medicamento[1]. Essa baixa solubilidade do efavirenz faz com que seja necessário sua admissão em altas doses o que pode causar reações alérgicas.

Uma alternativa para melhorar a solubilidade de fármacos é a formação de cocristais que segundo Aakeröy e Salmon são estruturas que podem ser formados por um insumo farmacêutico ativo (API) e um coformador, ambos em proporções fixas e no estado sólido à temperatura ambiente.^[2]

O presente trabalho apresenta a solução estrutural de um novo cocrystal de efavirenz e prolina, a estrutura cristalina do cocrystal foi determinada, utilizando dados de difração de raios X de policristais e o programa *Dash*. O método de Rietveld[4] foi empregado para refinar a estrutura, com auxílio do programa *TOPAS Academic v. 5*. Essa nova forma sólida consiste em sua unidade assimétrica formada por duas moléculas de prolina e uma de efavirenz e cristaliza num sistema ortorrômbico (grupo espacial $P2_12_12_1$), com parâmetros de rede $a=45,497(2)$ Å, $b=10,1981(4)$ Å, $c=5,36501(2)$ Å, $V=2489,27$ Å³, e refinada com os seguintes parâmetros estatísticos: $\chi^2=1,83$, $R_{\text{Bragg}}=1,63\%$, $R_{\text{wp}}=4,81\%$ e $R_{\text{exp}}=2,63\%$.

Os resultados acima descritos revelam que um novo cocrystal do efavirenz foi devidamente sintetizado, estudos subsequentes de caracterização vibracional e de dissolução e solubilidade estão em andamento.

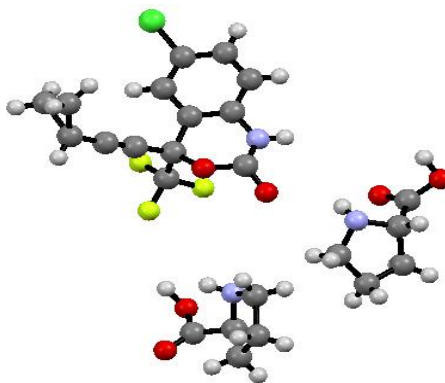


Figura 1: Unidade assimétrica do cocrystal Efavirenz-Prolina

[1] Costa, M.A., Seiceira, R.C., Rodrigues, C.R., Hoffmeister, C.R.D., Cabral, L.M., Rocha, H.V.A., in *Pharmaceutics*, 5, 1-22 (2013).

[2] Aakeröy, C.B. in *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography*, 62, 75 (2006).

[3] Rietveld, H.M., *J. Appl. Crystallographic*, 2, 65-71 (1969).

Agradecimentos: CAPES, FAPERJ, FAPESP e PPG-Nano-UFABC.