

Polimorfismo em Sólidos Farmacêuticos: Doxiciclina

Laila R. R. Silva^a, Claudia Torres^a, Person P. Neves^a, Alexandre O. Legendre^a, Felipe T. Martins^b, Javier Ellena^b, Antônio C. Doriguetto^a.

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

^bInstituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, Brasil.

Introdução: A doxiciclina é um antibiótico de amplo espectro, pertencente à classe das tetraciclina, que geralmente é usado no tratamento de infecções, como sinusite, sífilis, clamídia e doença inflamatória pélvica. Também conhecida como α -6-deoxioxitetraciclina, a doxiciclina (I) é fornecida, no mercado, principalmente na forma de cloridrato. O presente trabalho faz parte do projeto temático do grupo que estuda polimorfismo em sólidos farmacêuticos. O polimorfismo pode ser definido como a capacidade de cristalização de uma espécie originada, sob determinadas condições, em mais de uma forma cristalina.^[1] A existência de polimorfismo pode influenciar na biodisponibilidade, estabilidade química e física do fármaco e ter implicações no desenvolvimento e estabilidade da forma farmacêutica.

Resultados e Discussão: Um monocristal de cloridrato de doxiciclina foi obtido por recristalização da matéria prima de (I) pelo do método de saturação, utilizando etanol como solvente de dissolução e éter etílico como anti-solvente. A análise por difratometria de raios X foi realizada em um difratômetro Enraf-Nonius Kappa-CCD (MoK α). Após se resolver a estrutura observou-se que o mesmo polimorfo reportando anteriormente, a forma solvatada do clorohidrato da doxiciclina^[2], tinha sido cristalizada. Os parâmetros cristalográficos obtidos são: Fórmula Empírica = C₂₂H₂₄N₂O₈Cl; MM = 444,441; Grupo Espacial = P2₁; Parâmetros de Rede = a = 8,022(2)Å, b = 16,065(3)Å, c = 18,198(4)Å, β = 94,23(1)°; V = 2338,9Å³; Z = 2; Densidade = 1,455 mg/cm³; Reflexões Coletadas = 6709; Reflexões Independentes = 6698 [R(int) = 0,0247]; Número de Parâmetros = 631; R1[I > 2 σ (I)] = 0,0384; wR2[I > 2 σ (I)] = 0,0981; R1[total] = 0,0362; wR2[total] = 0,0962; S = 1,036.

Como o objetivo era obter um polimorfo anidro de (I), a presença da água de cristalização fez necessário estudar sua origem: Ou seja, se estava presente na matéria prima ou era oriunda do solvente utilizado, embora tenha sido utilizado etanol absoluto na cristalização. A partir da análise das curvas termogravimétricas não foi possível determinar se a matéria prima possuía água de hidratação, pois devido a margem de erro da técnica não se distingue entre HCl (36,5 g.mol⁻¹) ou duas moléculas de H₂O (18 g.mol⁻¹) ao se considerar as prováveis estequiometrias.

Assim, para identificação qualitativa da presença de água, realizou-se um experimento que consiste no borbulhamento do vapor da substância liberada na temperatura acusada pelo TG-DTA por (I) em uma solução contendo íons Ag⁺. A ausência de turvação nessa solução confirmou ausência de HCl e, portanto, a presença de água de hidratação na matéria prima utilizada nas recristalizações.

Conclusão: O conhecimento da estequiometria do fármaco utilizado para fazer as recristalizações com intuito de obter novos polimorfos é, na maioria das vezes, de extrema importância uma vez que a presença de hidratos ou solvatos no material utilizado nas recristalizações pode alterar a estrutura cristalina desejada.

[1] Brittain, H.G., *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, Marcel, Dekker: New York, v. 95, 2000;

[2] Stezowski, J. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1122-1129 (1977)

Agradecimentos: CNPq, PIBIC/CNPq, Unifal-MG, FAPEMIG e CAPES pelo apoio financeiro.

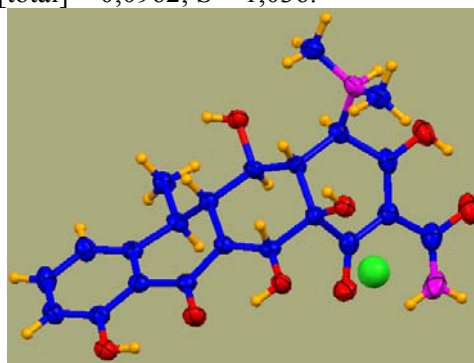


Figura 1. Estrutura molecular da doxiciclina.