

Determinação da estrutura cristalina de fármacos usando difração de raios X por policristais em alta resolução

Fabio Furlan Ferreira¹, Amanda Laura Ibiapino¹, Juliana Alves Pereira Sato¹, Kelly Cristina da Lira Silva¹, Laysa Pires de Figueiredo¹, Mariana Cristina Pires do Amaral¹, Vânia Mendes do Prado¹, Wagner José Odilon dos Santos¹, Antonio Carlos Trindade², Selma Gutierrez Antonio³, Carlos de Oliveira Paiva Santos³, Vinícius Danilo Nonato Bezzon³, Simone Bonemer Toledo de Salvi³, Diego Luis Tita³, Rafael Silva Nunes³

¹Centro de Ciências Naturais e Humanas, UFABC, Santo André, SP, Brasil.

²Inst. Química e Biotecnologia, UFAL, Campus A. C. Simões, Maceió, CE, Brasil.

³Depto. Físico-Química, Instituto de Química de Araraquara, UNESP, Araraquara, SP, Brasil.

A difração de raios X por policristais (DRXP) é uma das técnicas experimentais mais utilizadas na caracterização estrutural de materiais orgânicos e inorgânicos e é rotineiramente empregada na identificação de fases cristalinas.

O uso de instrumentações modernas, que conferem uma alta resolução instrumental aliada a sistemas de detecção mais rápidos, aumenta de maneira significativa a quantidade de informações estruturais que podem ser obtidas (diminuição na sobreposição de picos de Bragg, melhor discriminação entre picos pouco e muito intensos, melhor posicionamento das reflexões devido ao uso de geometrias de transmissão – capilares ou películas delgadas) quando comparadas a fontes convencionais.

Em nosso grupo, trabalhos ligados ao estudo de polimorfismo (capacidade de um composto existir em mais de uma forma ou estrutura cristalina, com mesma estrutura química primária) em fármacos vêm sendo desenvolvidos, contando com a participação de alunos de Iniciação Científica, Mestrado, Doutorado e Pós-Doutores.

O Método de Rietveld¹ de refinamento de estruturas cristalinas, usado conjuntamente com dados de DRXP, é utilizado na identificação e quantificação de fases de materiais. Entretanto, a aplicação do método está limitada ao conhecimento da(s) estrutura(s) cristalina(s) da(s) fase(s) presente(s) nas amostras.

Quando a estrutura cristalina não é conhecida, a utilização de algoritmos como *simulated annealing*², *parallel tempering*³, *charge flipping*⁴, por exemplo, com dados de DRXP de boa qualidade podem levar à solução da estrutura cristalina que, posteriormente, pode ser refinada pelo método de Rietveld.

Até o presente momento, as estruturas cristalinas de alguns fármacos foram determinadas em nosso grupo. Dentre elas, estão a forma A do mebendazol (um anti-helmíntico de largo espectro)⁵, propiltiouracil (usado no tratamento de hipertireoidismo)⁶, sulfato de efedrina (anestésico), cloridrato de pramoxina (antiprurítico), formas I e II da rifampicina (usada no tratamento da tuberculose), dentre outras.

A técnica de difração de raios X por policristais tem se confirmado como uma excelente alternativa ao método de difração de raios X por monocristais na determinação da estrutura cristalina de compostos orgânicos, principalmente devido à grande dificuldade, e até mesmo a impossibilidade, em alguns casos, na obtenção de bons cristais únicos.

Agradecimentos: FAPESP (proc. n. 2008/10537-3, 2010/06849-0); CNPq (proc. n. 476335/2008-6, 309811/2009-0, 306293/2009-9); PPG-Nano – UFABC e LNLS.

1. H. M. Rietveld, *J. Appl. Crystallogr.*, 1969, **2**, 65-71.
2. W. I. F. David, K. Shankland, J. van de Streek, E. Pidcock, W. D. S. Motherwell and J. C. Cole, *J. Appl. Crystallogr.*, 2006, **39**, 910-915.
3. V. Favre-Nicolin and R. Cerny, *J. Appl. Crystallogr.*, 2002, **35**, 734-743.
4. A. Coelho, Coelho Software, Brisbane, Australia, 2007, p. Topas Academic v4.1.
5. F. F. Ferreira, S. G. Antonio, P. C. P. Rosa and C. O. Paiva-Santos, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010, **99**, 1734-1744.
6. F. F. Ferreira, A. C. Trindade, S. G. Antonio and C. D. Paiva-Santos, *CrystEngComm*, 2011.