

Caracterização e estudo estrutural de co-cristais obtidos a partir da Teofilina

Bruno Prado Arantes

Orientador: Bernardo Lages Rodrigues

O termo co-cristal refere-se a um sólido cristalino formado por mais de um componente, sendo que estes, em suas formas puras, são sólidos na temperatura ambiente. Estes componentes coexistem em uma relação estequiométrica bem definida e interagem entre si através de ligações não covalentes, principalmente por ligações de hidrogênio [1,2].

A teofilina é um insumo farmacêutico ativo (IFA) utilizado no tratamento de doenças respiratórias. Devido aos grupos NH, =CH e C=O presentes na estrutura da teofilina, esta apresenta grandes chances de formar ligações de hidrogênios com ácidos carboxílicos [2].

O preparo de co-cristais permite modificar propriedades físico-químicas sem formação ou quebra de ligações covalentes. Logo, é possível melhorar algumas propriedades de fármacos como: solubilidade, ponto de fusão e biodisponibilidade [1,3].

Este trabalho tem como objetivo preparar co-cristais de teofilina-ácidos carboxílicos através do método de evaporação lenta e síntese assistida por micro-ondas.

Os co-cristais foram preparados em metanol, reagindo-se a teofilina e o ácido carboxílico em uma relação estequiométrica 1:1. As misturas foram aquecidas em refluxo até dissolver completamente e deixadas em repouso para formação de cristais através da evaporação lenta do solvente. A síntese assistida por micro-ondas foi realizada utilizando-se quantidades equimolares dos reagentes e uma pequena quantidade de metanol.

Até o presente momento foram obtidos co-cristais dos sistemas Teofilina-Ácido 3-Nitroftálico e Teofilina-Ácido 3-Nitrobenzoico através do método de evaporação lenta. As estruturas de ambos foram determinadas pela técnica de difração

de raios X por monocristais e estão representadas nas Figuras 1 e 2.

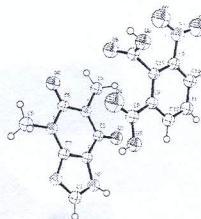


Figura 1: Estrutura química do co-cristal Teofilina-Ácido 3-Nitroftálico.

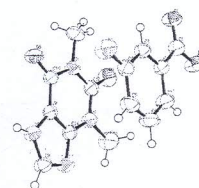


Figura 2: Estrutura química do co-cristal Teofilina-Ácido 3-Aminobenzoico.

Com relação à síntese assistida por micro-ondas obteve-se o co-cristal de Teofilina-Ácido 3-Nitroftálico. A formação deste produto foi confirmada comparando-se o difratograma do mesmo (Figura 3) com o difratograma simulado (Figura 4) do monocristal obtido através do método de evaporação lenta. Além disso, o difratograma experimental não indica a presença dos reagentes cristalinos (teofilina e ácido 3-nitroftálico) misturados ao produto.

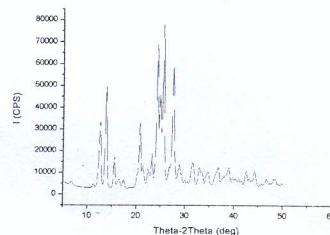


Figura 3: Difratograma do co-cristal Teofilina-Ácido 3-Nitroftálico obtido na síntese assistida por micro-ondas.

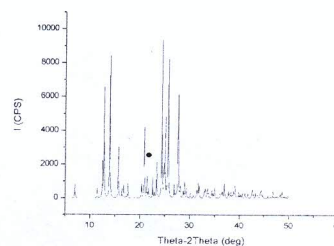


Figura 4: Difratograma simulado do co-cristal Teofilina-Ácido 3-Nitroftálico.

1 SHAN, N.; ZAWOROTKO, M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug discovery today*, v. 13, nº 9-10, p. 440-446, 2008.

2 ZHANG, S.; RASMUSON, Å. C. The theophylline-oxalic acid co-crystal system: solid phases, thermodynamics and crystallisation. *CrystEngComm*, v. 14, nº 14, p. 4644, 2012.

3 LU, J.; ROHANI, S. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Current Medicinal Chemistry*, v. 16, nº 7, p. 884-905, 2009.