

Novas formas sólidas do fármaco anti-HIV lamivudina (3TC): *Síntons* supramoleculares na modulação de propriedades físico-químicas.

Juan Carlos Tenorio (PG)¹, Javier Ellena* (PQ)¹

¹ Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo – USP, Caixa Postal 369, CEP 13560-970, São Carlos, SP, Brasil; * e-mail: javiere@ifsc.usp.br

Palavras Chave: Lamivudina, Estrutura cristalina, Sínton supramolecular, Sal/Cocrystal.

Abstract

New solid forms of anti-HIV drug lamivudine (3TC): Supramolecular *Synthons* in the tunability of physicochemical properties.

New solid forms of lamivudine drug were synthesized and characterized by single-crystal X-ray diffraction (SCXD). New supramolecular *synthons* were observed and some physicochemical properties were associated with these structural features.

Introdução

A aplicação da engenharia de cristais ao aprimoramento de propriedades farmacológicas fármacos mediante a síntese de sais/cocrystal se baseia no desenho de novos *síntons* supramoleculares gerados entre um co-formador e o fármaco. A modulação das propriedades físico-químicas destas novas formas, como por ex. a estabilidade ou a solubilidade, é sendo consequência das interações supramoleculares [1]. Assim, foram planejadas duas novas formas sólidas do fármaco 3TC: um sal do ácido pícrico o picrato de lamivudina, 3TCH-pic, e um cocrystal do ácido cinâmico (lamivudina)•(ácido cinâmico), 3TC-cina. Os novos sólidos foram caracterizados por difração de raios X de monocristais, de pó, IV, Raman e microscopia óptica-térmica, *Hot-Stage*.

Resultados e Discussão

O sal de picrato, 3TCH-pic, cristaliza com um par iônico por unidade assimétrica formando um novo *sínton* supramolecular, denominado: Dois doadores /Três aceptores (2D/3A), não reportado ainda no fármaco 3TC [2]. Este *sínton* apresenta dois centros doadores (N imídico e amínico da citosina) e três centros aceptores (O dos grupos fenol e nitro do ácido pícrico) de ligações de hidrogênio, do tipo N–H...O e N⁺–H...O dando ao arranjo cristalino uma alta estabilidade térmica. O cocrystal 3TC-cina cristaliza com uma molécula de 3TC e uma do ácido *trans*-cinâmico por unidade assimétrica. Um estudo detalhado mostra que os dois co-formadores apresentam valores próximos de pKa, localizando esta nova forma sólida dentro do *continuo sal-cocrystal*. A diferença entre ambas se reflete na diferença entre as ligações C–O dos grupos carboxilas de ambos co-formadores. O empacotamento cristalino do cocrystal mostrou a formação de colunas intercaladas de moléculas de

3TC e do ácido com regiões altamente hidrofílicas e outras altamente hidrofóbicas, dando indícios de um potencial para aplicações farmacêuticas.

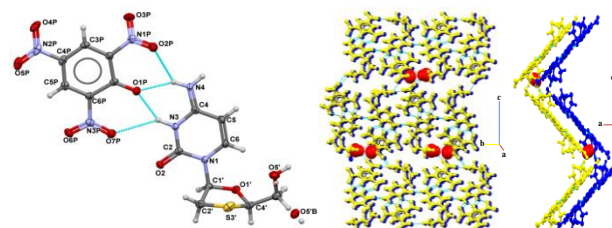


Figura 1. Unidade assimétrica e empacotamento cristalino do 3TCH-pic. Observa-se o *Sínton* 2D/3A.

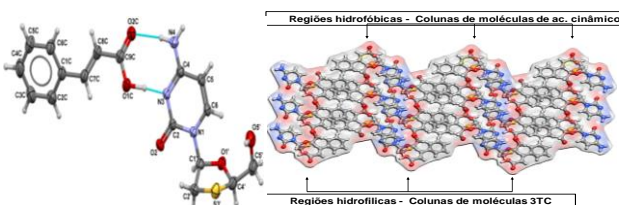


Figura 2. Unidade assimétrica e regiões hidrofóbicas e hidrofílicas no cocrystal 3TC-cina.

Tabela 1. Principais dados cristalográficos.

Forma sólida	3TC-cina	3TCH-pic		
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorrômbico		
Grupo espacial	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁		
Temperatura [K]	100(2)	293(2)		
Dimensões da				
a (Å)	6,9533(1)	6,72680(10)	5,2830(0)	5,4050(2)
b (Å)	6,9997(1)	18,0329(5)	14,1230(0)	14,2320(4)
c (Å)	17,4607(3)	19,4277(5)	23,4410(10)	23,5300(10)
Unitária				
β (°)	90,6250(10)	90,6010(10)		
Volume [Å ³]	849,78(2)	879,09(5)	1748,85(7)	1810,02(8)
S	1,056	1,063	1,010	1,028
R final para I>2σ(I)	0,0300	0,0357	0,0335	0,0493
Ponto de fusão	127-129 °C		230-238 °C	

Conclusões

A busca por novos *síntons* supramoleculares permite a modularidade de várias propriedades físico-químicas de fármacos no estado sólido. Os diferentes *síntons* desenvolvidos neste trabalho permitiram modular a estabilidade térmica das novas formas sólidas de Lamivudina.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao apoio financeiro do CNPq e da FAPESP (processo N^o 2013/07581-9)

¹ Wouters, J., *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*; Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2011.

² Tenorio, J. C.; Guimaraes, F. F.; Ellena, J.; Martins, F. T. *CrystEngComm* 2015, 17, 5187.