

Análise do contínuo Sal/Cocrystal no Fármaco 5-fluorocitosina: Sais com ácidos dicarboxílicos

Javier Ellena^{1*} (PQ), Rebeqa O. Pepino¹ (IC), Sara B. Honorato² (PQ), Alejandro P. Ayala² (PQ), Cecilia C. P. da Silva¹ (PG), javiere@ifsc.usp.br

¹Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 369, 13560-970, São Carlos, SP, Brazil.

²Departamento de Física, Universidade Federal do Ceará, CP 6030, 60.455-70 Fortaleza, CE, Brazil

Palavras Chave: estrutura cristalina, contínuo sal/cocrystal, 5-fluorocitosina, análise térmica.

Introdução

A quimioterapia caracteriza-se por tratar o câncer por meio do uso de produtos químicos capazes de destruir células cancerosas (fármacos antineoplásicos)¹. A 5-fluorouracila (5-FU, Fig. 1a), é indicada no tratamento de vários tipos de câncer, incluindo o de cólon, esôfago, estômago, reto, seio, cabeça e pescoço e pâncreas, dentre outros. É um antimetabólito análogo da pirimidina e é provavelmente o mais amplamente utilizado, pois se assemelha estruturalmente às bases naturais, afetando grandemente as propriedades dos ácidos nucleicos que as contêm.² A 5-fluorocitosina (5-FC, Fig. 1b) tem sido utilizada como pró-fármaco em combinação com a enzima citosina deaminase para conversão e distribuição de 5-fluorouracila em células tumorais.²

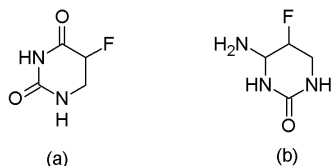


Figura 1. Estrutura molecular (a) 5-FU e (b) 5-FC.

Resultados e Discussão

O fármaco 5-FC foi cristalizado com ácidos dicarboxílicos complementares com o intuito de contribuir para o estudo contínuo sal/cocrystal e para fornecer informações estruturais útil na compreensão da sua supramolecularidade. Embora a 5-FC tende a ser básica, $pK_a = 3,26$, apenas dois sais são relatados. Deste modo, três sais de 5-FC foram obtidos, com ácido fumárico, maleico e oxálico (Formas F, Ma e O, respectivamente) (Tabela 1). Nos casos do oxalato e fumarato de 5-FC, as moléculas de ácido estão ubicadas em um centro de inversão, de modo que cada meia molécula exibe um dador-aceitador que conduz à formação de um heterodímero de 5-FC-ácido-5-FC. Porém é observada a formação de um heterodímero em apenas um local dador-aceitador do maleato de 5-FC, cuja molécula de ácido apresenta uma arquitetura de cadeia fechada. (Fig. 2).

Os espectros de FTIR e de Raman permitem uma caracterização complementar dos

sais, com base no grau de transferência de próton. As análises térmicas revelam que a formação dos sais diminui o ponto de fusão dos mesmos apresentando-os como excelentes candidatos para a obtenção de insumos farmacêuticos com propriedades farmacocinéticas melhoradas.

Tabela 1. Dados cristalográficos dos novos sais

Forma O	Forma Ma	Forma F
GS $P2_1/c$	GS $P2_1/c$	GS $P2_1/c$
a = 5.2610(2)	a = 9.3450(5)	a = 3.550(5)
b = 15.1970(6)	b = 11.8620(6)	b = 9.093(5)
c = 7.8840(3)	c = 18.9540(8)	c = 24.527(5)
$\beta = 92.206(3)$	$\beta = 113.573(3)$	$\beta = 91.737(5)$
$R_{1[I >2\sigma(I)]} = 0.0466$	$R_{1[I >2\sigma(I)]} = 0.0545$	$R_{1[I >2\sigma(I)]} = 0.0346$
$wR_2 = 0.1214$	$wR_2 = 0.1162$	$wR_2 = 0.0965$
S = 1.046	S = 1.045	S = 1.053

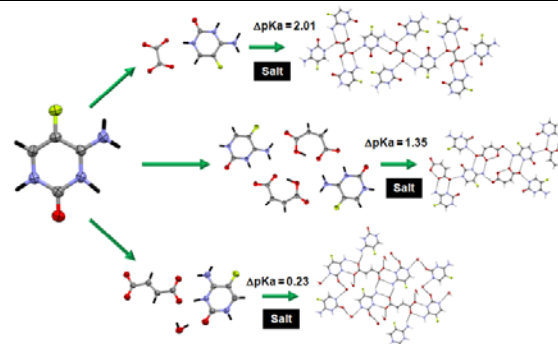


Figura 2. Formação de Sais de 5-FC.

Conclusões

Os sais de 5-FC foram obtidos em soluções aquosas, com o sistema com $0 < \Delta pK_a < 2$. Todos os sais mostram um padrão interações intermoleculares similares, complementares a aqueles do 5-FC, protonando seu nitrogênio N3 e apresentando motivos intermoleculares do tipo $R_2^2(S)$, formados essencialmente pelas mesmas ligações de hidrogênio N-H...O entre os ácidos e o princípio ativo.

Agradecimentos

À CAPES, FAPESP e CNPq pelo financiamento.

¹ Foye, W. O.; Sengupta, S. K. In: *Principles of Medicinal Chemistry*; Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A., eds.; Williams & Wilkins: Baltimore, 1996, p. 822-845.

² Fallon I.L. *Acta Crystallog.*, 1973, B29, p.2549.