



COCRISTAIS FARMACÊUTICOS COMO ESTRATÉGIA DE MELHORAMENTO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO CLORIDRATO DE RALOXIFENO

Antonio Miguelsinho Martins De Sousa Filho¹

João Pedro Pereira Gomes²

Paulo Jepson Adriano Da Costa³

Yara Santiago De Oliveira⁴

RESUMO

O cloridrato de raloxifeno (CLR), molécula derivada do benzotiofeno, pertence à classe dos Moduladores Seletivos do Receptor de Estrogênio (SERM) e é utilizado no tratamento de osteoporese bem como na prevenção do câncer de mama em mulheres que estão no período de pós-menopausa. Além disso, a literatura também mostra evidências da redução sérica de colesterol total em alguns pacientes. Esse fármaco pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), onde apresenta alta permeabilidade e baixa solubilidade, fazendo com que o mesmo seja comercializado na forma de sal. Desse modo, a cocristalização surge como uma técnica para o melhoramento dessa característica físico-química do fármaco, tendo em vista que essa tem como premissa a utilização de um ou mais coformadores, juntamente com o Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), para o incremento nas propriedades físico-químicas de um fármaco. Nesse sentido, primeiramente foi realizada a tentativa de separação do cloridrato de raloxifeno utilizando duas metodologias diferentes, a do hidróxido de sódio (NaOH) e a do nitrato de prata (AgNO₃). Em seguida, foram realizadas as etapas sequenciais, seleção dos coformadores a serem utilizados de acordo com o estudo dos *synthons* do fármaco, cristalização por evaporação lenta, e a caracterização por espectroscopia no infravermelho, sendo estas realizadas no Laboratório de Controle Físico-Químico da UNILAB e no Departamento de Física da UFC, respectivamente. Ao total, foram realizadas 19 cristalizações, sendo estas para a obtenção de 5 sólidos ternários e 14 binários, que em seguida foram analisados por espectroscopia no infravermelho utilizando a metodologia da Reflexão Total Atenuada (ATR), seguida da plotagem dos dados obtidos, utilizando o software *Origin 2018*, onde foram evidenciados deslocamentos e/ou aumento de intensidade dos estiramentos referentes a 9 compostos, indicando a possibilidade da formação de novos sólidos farmacêuticos. Dessa forma, com os compostos caracterizados, pode-se inferir a obtenção de novos sólidos do cloridrato de raloxifeno, que poderão se tornar alternativas para a utilização desse fármaco com suas propriedades físico-químicas melhoradas. Ainda assim, ressalta-se a necessidade da utilização de técnicas de análises mais robustas para uma melhor elucidação estrutural e farmacológica dos compostos obtidos.

Palavras-chave: cloridrato de raloxifeno; cocristais; espectroscopia.

UNILAB, Instituto Ciências da Saúde, Discente, miguelmartins@aluno.unilab.edu.br¹

UNILAB, Instituto Ciências da Saúde, Discente, joaopedro@aluno.unilab.edu.br²

UNILAB, Instituto Ciências da Saúde, Discente, jepadriano98@gmail.com³

UNILAB, Instituto Ciências da Saúde, Docente, yara@unilab.edu.br⁴



INTRODUÇÃO

O raloxifeno pertence à classe dos fármacos moduladores dos receptores de estrogênio (SERM), que é indicado para o tratamento de osteoporose, por prevenir a perda óssea, bem como para o tratamento do câncer de mama em mulheres. Além disso, estudos mostraram que este fármaco também tem participação na redução dos níveis séricos de colesterol sem causar o aumento concomitante de triglicerídeos (DELMAS et al., 1997).

O fármaco pertence à classe II do sistema de classificação biofarmacêutica, e portanto, possui as características de alta permeabilidade e baixa solubilidade (WU; BENET, 2005). Essa condição propicia a utilização de estratégias que tenham por objetivo a otimização dessas propriedades, e como uma eficaz alternativa pode-se utilizar a cocrystalização. Nesse sentido, essa técnica baseia-se na junção do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA), com um ou mais coformadores, com estequiometria bem estabelecida, a fim de promover a interação molecular entres ambos os componentes (MALAMATARI, 2017).

Ademais, a cocrystalização tem se tornado para a Indústria farmacêutica uma ferramenta eficaz ao se tratar do melhoramento das características físico-químicas de fármacos já existentes, o que reduz os gastos gerados no processo de descoberta de uma nova molécula. Além disso, também pode fazer com que medicamentos fora de uso, por conta de suas propriedades físico-químicas inviáveis, possam voltar ao mercado como ótimas alternativas para o tratamento a quais eram indicadas (KAVANAGH et al., 2019).

Dessa forma, foram empregadas as metodologias utilizando-se o nitrato de prata e o hidróxido de sódio a fim de separar o cloridrato de raloxifeno, e assim, obter o fármaco isolado, tendo em vista uma maior possibilidade da formação de um cocrystal sem a presença do cloro. Além disso, utilizou-se a técnica de evaporação lenta, que consiste na utilização de duas ou três substâncias com proporções estequiométricas imersas em um solvente, deixados em temperatura ambiente até sua completa evaporação, proporcionando potenciais cocrystalais (LUÍS, 2014). Os produtos das cocrystalizações passaram por análises de infravermelho para investigar se houve a formação do cocrystal.

METODOLOGIA

Inicialmente, foi realizada a tentativa de retirar a molécula de Cloro do Cloridrato de raloxifeno, por meio da abstração do mesmo pelo Nitrato de Prata, tendo em vista que este reagente precipita quando em contato com íons Cl⁻.

Nesse sentido, foi feita uma solução do fármaco em metanol utilizando de aquecimento e agitação magnética para a total dissolução. Posteriormente, o pH dessa solução foi acidificado para o êxito da próxima etapa, que seria a adição do AgNO₃ em quantidade equivalente ao fármaco. Por fim, foi realizada a filtração da mistura, onde o filtrado foi deixado em processo de evaporação para posteriores análises.

Posteriormente, realizou-se a tentativa de separação do cloridrato de raloxifeno por outra metodologia, a do Hidróxido de sódio (NaOH). Nesse sentido, uma solução do fármaco em metanol foi submetida à basificação gradual com NaOH, para que após a abstração do próton do cloridrato ligado ao raloxifeno, fosse possível obter um sal de raloxifeno. Após cada adição de base à solução, foi colhida uma alíquota e realizada uma marcação em uma placa de Cromatografia em Camada Delgada (CCD). Por fim, a placa, que também continha uma aplicação correspondente a solução antes desse processo, foi levada para eluição em um sistema de hexano:acetato de etila na proporção 7:3.

Outrossim, para a realização das cristalizações, fez-se a seleção dos possíveis coformadores de acordo com os sítios de interação identificados na estrutura molecular do cloridrato de raloxifeno, onde foi levado em



consideração principalmente o synthon referente ao nitrogênio da piperidina. Em seguida, o fármaco e o(s) coformador(es) foram pesados atendendo as proporções de 1:1 e/ou 1:2 de fármaco:coformador(es). Em seguida, os compostos foram solubilizados em metanol e a solução foi deixada sob evaporação lenta, onde permaneceu até a total evaporação do solvente e aparecimento de sólidos.

Por fim, realizou-se a etapa de caracterização, sendo esta a única que ocorreu no Departamento de Física da UFC, com o auxílio do equipamento de espectroscopia no Infravermelho (Vertex70 V). Além disso, a técnica utilizada foi a de Reflexão Total Atenuada (ATR), onde uma pequena quantidade de amostra foi colocada no equipamento para leitura. Ao final de cada análise, os dados gerados foram plotados na forma de gráfico utilizando o software *Origin* 2018.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com relação a separação do CLR utilizando-se NaOH, após a solubilização do cloridrato de raloxifeno em metanol, foi possível obter uma solução de coloração esverdeada e que após a adição da base, passou para um tom mais amarelado. Além disso, ao analisar a placa de CCD após a eluição na fase móvel, foi possível verificar que não houve nenhuma alteração das marcações em relação à marcação do fármaco sem a adição da base. Diante disso, pode-se inferir que a separação não ocorreu e que o fármaco permaneceu na forma de sal, o que faz com que o mesmo tenha uma alta afinidade pela fase estacionária. Já no que concerne a separação do CLR pela metodologia do nitrato de prata, após a total solubilização do cloridrato de raloxifeno no metanol, foi possível obter uma solução esverdeada e translúcida, onde após a adição do AgNO₃ houve a formação de um precipitado de coloração esbranquiçada (supostamente o complexo formado com os íons Cl⁻), que converge com os dados encontrados na literatura sobre essa metodologia (SALAZAR, 2012).

Uma vez concluída a etapa anterior, foram selecionados coformadores para as cristalizações (quadros 1 e 2), para a obtenção de sólidos binários ou ternários. Os coformadores foram selecionados de acordo com um dos *synthons* presentes na estrutura molecular do cloridrato de raloxifeno, o nitrogênio piridínico, sendo este um aceptor de ligações de hidrogênio, totalmente compatível com o perfil dos coformadores escolhidos. Outrossim, cada composto recebeu um código em comum (MY seguido do número da cristalização) e um código universal para o fármaco e o coformador utilizado.

Após a cocristalização realizada por evaporação lenta, os produtos foram analisados por espectroscopia de infravermelho e os gráficos foram plotados no software *Origin* 2018, obtendo-se os espectros dos possíveis novos sólidos, onde após uma análise qualitativa dos gráficos foi possível observar a alteração de algumas bandas. Ainda assim, isso também pode ser evidenciado quando se compara os gráficos obtidos com os dados descritos em literatura, uma vez que este fármaco já é bem descrito por outros autores no que se refere à dados espectroscópicos.

Nesse sentido, segundo Jain (2018) o raloxifeno apresenta bandas características nas faixas de 3141 cm⁻¹ (O-H), 1030-1250 cm⁻¹ (C-O-C), 1641 cm⁻¹ (C=O) e 1465 cm⁻¹ (aromáticos), e que quando comparadas com os espectros obtidos na análise, pode-se observar a mudança de intensidade, desaparecimento ou o aparecimento de novas bandas nas amostras de código MY001 (CLR-BZA), MY006 (CLR-INA), MY010 (CLR-MLN), MY011 (CLR-INAINZ), MY013 (IACMAN), MY014 (CLR-MLNGLY), MY017 (CLRPMO), MY018 (CLR-ABN) e MY019 (CLR-PGA).

Diante disso, as alterações espectroscópicas evidenciadas podem ser fortes indicativos da formação de novos compostos. Entretanto, não se pode afirmar que foram formados cocristais ou outros sólidos do cloridrato de raloxifeno apenas com os dados dessa análise, tendo em vista que a espectroscopia no infravermelho se trata de um método complementar, necessitando de técnicas mais robustas para uma melhor elucidação das



características estruturais dos produtos obtidos.

CONCLUSÕES

A partir da análise espectroscópica no infravermelho dos sólidos obtidos, foi possível verificar alguns indícios da formação de novos compostos em pouco menos da metade das amostras analisadas. Entretanto, por se tratar de um método de caracterização complementar, faz-se necessária a utilização de técnicas mais robustas para um melhor entendimento quanto à estrutura das amostras, bem como suas características físico-químicas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao grupo de pesquisa de Tecnologia Farmacêutica (TECFAR), a qual eu integro, pela ajuda na elaboração do presente trabalho. Também agradeço à professora Dra. Yara Santiago de Oliveira pela orientação durante todo o projeto. Agradeço ao PIBIC pelo financiamento desta pesquisa (Edital Proppg 02/2022). E por fim, agradeço ao Departamento de Física da UFC pela disponibilização do equipamento utilizado na análise espectroscópica.

REFERÊNCIAS

- DELMAS, P. D; BJARNASON, N. H; MITLAK, B; RAVOUX, A. C; SHAH, A; HUSTER, W; DRAPER, M; CHRISTIANSEN, C. Effects of Raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women, **The New England Journal of Medicine**, 337, p. 1641-1647, 1997.
- JAIN, A; KAUR, R; BEG, S; KUSHWAH, V; JAIN, S; SINGH, B. Novel cationic supersaturable nanomicellar systems of raloxifene hydrochloride with enhanced biopharmaceutical attributes, **Drug Delivery and Translational Research**, v. 8, n. 3, p. 670-692, 2018.
- KAVANAGH, O. N; CROCKER, D. M; WALKER, G. M; ZAWOROTKO, M. J. Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 3. p. 796-804, 2019.
- LUÍS, J. P. dos R. **Polimorfismo e co-cristalização de ativos farmacêuticos**. Monografia (Mestre em ciências farmacêuticas) - Curso de farmácia - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014.
- MALAMATARI, M; ROSS, S. A; DOUROUM, D; VELAGA, S. P. Experimental cocrystal screening and solution based scale-up cocrystallization methods, [S.l.], **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, p. 162-170, 2017.
- SALAZAR, F. R. **Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para cloridrato de raloxifeno**. Dissertação (Mestre em ciências farmacêuticas) - Faculdade de farmácia, programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p.150. 2012.
- WU, C. Y; BENET, L. Z. Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. **Pharmaceutical Research**, v. 22, n. 1, p. 11-23, 2005.



Para
Ouvir
No Sua,
Olu

**IX SEMANA
UNIVERSITÁRIA**

