



## Elucidação dos atributos estruturais e das implicações farmacêuticas de novos sais do fármaco betaistina

Lucas G. B. De Souza (IC)<sup>1</sup>; Luan F. Diniz (PG)<sup>2</sup>; Renata Diniz (PQ)<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas (ICEx), Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil.

<sup>2</sup> Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos e Cosméticos, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil.

\* Autor correspondente: dinizr@gmail.com

### RESUMO

**RESUMO** – O fármaco betaistina (Beta) é altamente higroscópico, tornando sua manipulação e armazenamento críticos. Usando a estratégia de engenharia de cristais, a síntese e a cristalização dos sais de oxalato (Beta-Oxa) e fumarato (Beta-Fum) de betaistina foram realizadas. Esses novos sais são formas alternativas ao sal de cloridrato de betaistina que possui alta averse por umidade/água. A determinação das estruturas cristalinas por difração de raios X por monocristal revelou que o sal Beta-Oxa cristalizou-se no grupo espacial monoclinico C2/c e o sal de Beta-Fum cristalizou-se no grupo espacial monoclinico P2<sub>1</sub>/c. Ambos empacotamentos cristalinos são sustentados por ligações de hidrogênio que resultam na formação de cadeias unidimensionais (1D) dos respectivos ânions (Oxa e Fum) nas estruturas e conectam essas mesmas cadeias 1D às moléculas protonadas de betaistina. A determinação estrutural mostrou que os dois sais são anidros. Este atributo estrutural confere coesividade e estabilidade, podendo exercer impacto positivo na redução da higroscopicidade.

**Palavras-chave:** betaistina, cristalização, difração de raios X, higroscopicidade.

### Introdução

A betaistina (Beta) é um fármaco antivertiginoso amplamente utilizado no tratamento da vertigem associada à doença de Ménière e outros distúrbios de origem vestibular (1). A sua natureza altamente higroscópica torna a manipulação e armazenamento de produtos farmacêuticos contendo betaistina (matérias-primas e medicamentos) uma tarefa crítica e extremamente desafiadora (2). A forma cristalina comercial do fármaco é o sal de cloridrato (Beta-HCl) que é o responsável pela alta averse por umidade/água. Até o momento, não há relato de outras estruturas cristalinas mono e multicomponentes (sais e cocrists) de betaistina na literatura científica (3), indicando que o uso da engenharia de cristais é uma abordagem potencial a ser explorada para melhoria da higroscopicidade do fármaco.

Neste trabalho realizou-se o planejamento racional, a síntese supramolecular e a cristalização de dois novos sais de betaistina a partir de reações da base livre do fármaco com os ácidos oxálico e fumárico. Os monocristais obtidos nos ensaios de cristaliação foram caracterizados por difração de raios X por monocristal e tiveram as respectivas estruturas cristalinas elucidadas. Os atributos estruturais destes dois novos sais foram estabelecidos.

### Experimental

#### Preparo da base livre de betaistina

A base livre de betaistina foi obtida seguindo o procedimento experimental descrito por Heda *et. al.* (4), partindo-se de 102,3 mg (0,489 mmol) da forma comercial Beta-HCl solubilizada em água deionizada. A esta solução adicionou-se hidróxido de sódio em excesso que foi posteriormente submetida a três extrações sucessivas líquido-líquido com clorofórmio. A fase orgânica foi separada em um bquer para evaporação lenta, resultando na formação de um resíduo amarelo viscoso (base livre do fármaco).

#### Síntese e cristalização do sal de fumarato de betaistina

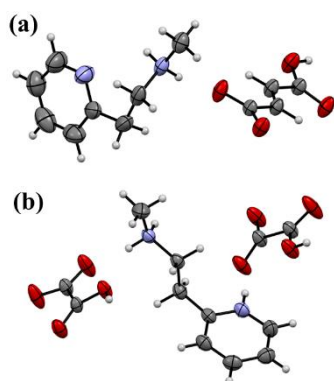
27,2 mg (0,234 mmol) de ácido fumárico dissolvido em 20 mL de etanol foi adicionado ao bquer contendo a base livre, seguido de agitação por 10 minutos sem aquecimento. A mistura passou por evaporação lenta do solvente por aproximadamente 5 dias, sendo observado a formação de cristais incolores que foram filtrados e analisados por difração de raios X por monocristal.

#### Síntese e cristalização do sal de oxalato de betaistina

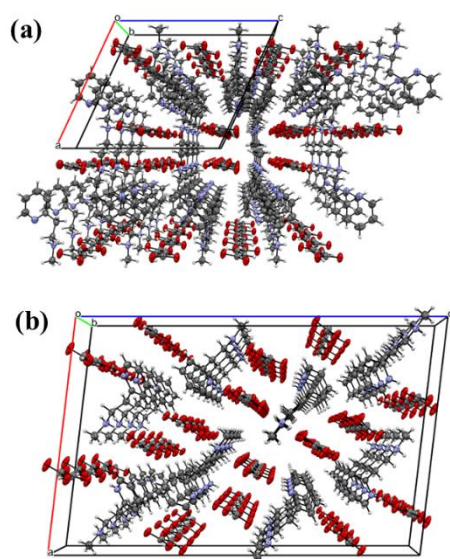
A 20 mL de etanol, foi adicionado 30,6 mg (0,243 mmol) de ácido oxálico, sendo a solução misturada com a base livre e agitada por 10 minutos sem aquecimento. Após a evaporação lenta do solvente que resultou na formação de cristais dentro de 5 dias, realizou-se a filtração e seleção dos cristais para coleta de dados por DRX por monocristal.

## Resultados e Discussão

O sal fumarato de betaistina (Beta-Fum) cristalizou-se no grupo espacial monoclinico  $P2_1/c$  e a sua unidade assimétrica (Figura 1a) é constituída por uma molécula de betaistina parcialmente protonada (cátion  $\text{Beta}^+$ ) e um ânion hidrogenofumarato ( $\text{Fum}^-$ ), formando um par iônico na proporção estequiométrica de 1:1. Já o sal oxalato de de betaistina cristalizou-se no grupo espacial monoclinico  $C2/c$  e a sua unidade assimétrica (Figura 1b) é constituída por uma molécula de betaistina totalmente protonada (cátion  $\text{Beta}^{2+}$ ) e dois ânions hidrogenoxalato ( $\text{Oxa}^-$ ), resultando na estequiometria 1:2 entre cátion e ânion. As duas estruturas cristalinas obtidas são anidras, o que são interessantes para o propósito de redução da higroscopicidade do fármaco.



**Figura 1.** Unidade assimétrica dos sais: (a) Beta-Fum e (b) Beta-Oxa. Elipsóides desenhados em um nível de 50% de probabilidade. Em cinza estão representados os átomos de C, em vermelho de O, em azul de N e em branco os de H.



**Figura 2.** Empacotamentos cristalinos dos sais: (a) Beta-Fum e (b) Beta-Oxa.

Estruturalmente, ambos os sais Beta-Fum e Beta-Oxa exibem empacotamentos cristalinos semelhantes, conforme mostrado na Figura 2. No plano cristalográfico  $ac$  é possível observar que cadeias unidimensionais (1D) dos ânions  $\text{Fum}^-$  (Figura 2a) e  $\text{Oxa}^-$  (Figura 2b) se propagam ao longo do eixo cristalográfico  $b$  via ligações de hidrogênio do tipo  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ . Parte da coesividade das estruturas se devem a estas cadeias 1D que também se conectam aos cátions de  $\text{Beta}^+$ , conferindo estabilidade no estado sólido para estes sais. As ligações de hidrogênio no sal Beta-Fum formam uma rede bidimensional enquanto no sal Beta-Oxa esse arranjo é unidimensional. Para esses dois compostos foram feitos os cálculos de energia de rede e os resultados iniciais mostram que os dois compostos apresentam interações de estabilidade entre os íons orgânicos e que a média da energia de interação é de  $-4,86 \text{ kJ mol}^{-1}$  para o Beta-Fum e de  $-3,24 \text{ kJ mol}^{-1}$  para o sal Beta-Oxa.

De forma geral, há relatos na literatura de empacotamentos cristalinos similares aos descritos neste trabalho de outros fármacos originalmente higroscópicos, sendo observado redução na averse por água/umidade (5). Isso sugere que os sais de Beta-Fum e Beta-Oxa podem promover redução da higroscopicidade da betaistina.

## Conclusões

A estrutura cristalina de dois sais inéditos do fármaco betaistina foram elucidadas pela primeira vez, demonstrando a relevância deste trabalho. Estes novos sais são extremamente promissores do ponto de vista farmacêutico, pois detêm atributos estruturais e de empacotamento cristalino compatíveis com estruturas não higroscópicas, podendo ser considerados formas cristalinas alternativas ao cloridrato de betaistina (forma comercial e higroscópica).

## Agradecimentos

CAPES, FINEP, CNPq e FAPEMIG.

## Referências

1. A. Hazra; N. Maroo. *Int. J. Basic. Clin. Pharmacol.* **2017**, 6, 1833-1841.
2. Q. A. Iftexhar; S. Fatima; S. Naveed; S. Usman; S. Ishaq; H. Rehman. *Lat. Am. J. Pharm.* **2020**, 39, 1240-1245.
3. C. R. Groom; I. J. Bruno; M. P. Lightfoot; S. Ward *Acta Cryst. Section B.* **2016**, 72, 171-179.
4. A. A. Heda; A. R. Sonawade; G. H. Naranje; V. G. Somani; P. K. Puranik. *Trop. J. Pharm. Res.* **2010**, 9, 516-524.
5. L. F. Diniz; P. S. Carvalho-Jr; C. C. Melo; J. Ellena. *Cryst. Growth Des.* **2017**, 17, 2622-2630.