

# Química Farmacêutica e Engenharia — Aula 273: Polimorfismo Enantiotrópico versus Monotrópico e Diagramas de Fase — Foco Avançado Parte 28

Por Cristiano Ricardo · Publicado em 24/04/2025

Aula 273 do Curso Completo de Química Farmacêutica e Engenharia com Prof. Cristiano Ricardo: Polimorfismo Enantiotrópico versus Monotrópico e Diagramas de Fase — Foco Avançado Parte 28. Relação estrutura-atividade, físico-química, rotas de síntese industrial, cristalografia e 10 imagens técnicas.

Versão online e eventuais atualizações:

<https://dr.cristianoricardo.com/post/quimica-farmaceutica-engenharia-aula-273-polimorfismo-enantiotropico-versus-monotropico-e-diag>

---

Química Farmacêutica · Engenharia Química Farmoquímica · Módulo 07: Cristalografia e Polimorfismo Farmacêutico

Aula 273 de 461 · Polimorfismo Enantiotrópico versus Monotrópico e Diagramas de Fase — Foco Avançado Parte 28

Diretriz Acadêmica Avançada para Farmácia e Engenharia Química · Ciclo de Formação 2025 · Prof. Cristiano Ricardo

Esta 273ª aula do Curso Completo de Química Farmacêutica e Engenharia de Processos Farmoquímicos aprofunda o domínio analítico, mecanístico e industrial sobre Polimorfismo Enantiotrópico versus Monotrópico e Diagramas de Fase — Foco Avançado Parte 28, inserido no escopo de Formas Cristalinas, Solvatos, Co-cristais e Transições de Fase Sólida. A concepção moderna de ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) exige o entrelaçamento orgânico entre a química medicinal (design molecular, otimização de afinidade e parâmetros ADMET) e a engenharia química (escalonamento, cinética de reatores, síntese verde e controle de cristalização polimórfica), garantindo a reprodutibilidade industrial e a conformidade farmacopeica estrita.

## 1. Fundamentação Teórico-Conceitual e Físico-Química Molecular

O desenvolvimento racional de fármacos e a produção em escala industrial constituem faces complementares de uma mesma ciência exata. Na perspectiva da química medicinal, a compreensão detalhada das características eletrônicas, estereoquímicas e termodinâmicas do composto-alvo governa sua interação com macromoléculas biológicas (enzimas, receptores acoplados à proteína G, canais iônicos e ácidos nucleicos). Paralelamente, na perspectiva da engenharia química, cada modificação molecular repercute diretamente na rota sintética, na energia de ativação das etapas reacionais, na termodinâmica de cristalização e na

estabilidade do estado sólido em bateladas industriais.

No estudo específico de polimorfismo enantiotrópico versus monotrópico e diagramas de fase — foco avançado parte 28, a análise físico-química contempla a determinação de parâmetros termodinâmicos fundamentais: a entalpia livre de ligação ( $\Delta G$  de Gibbs), o coeficiente de partição octanol-água neutro ( $\log P$ ) e o coeficiente de distribuição aparente no pH fisiológico 7,4 ( $\log D_{7.4}$ ). A distribuição eletrônica de fronteira, governada pelos orbitais moleculares HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) e LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), dita a reatividade química tanto na cavidade receptora quanto nos reatores industriais de síntese convergente.

Postulado Farmoquímico: Uma molécula farmacologicamente ativa só se consolida como fármaco viável caso apresente viabilidade de escalonamento em engenharia química (rendimento molar sustentável, pureza enantiomérica robusta e controle absoluto de polimorfismo cristalino).

## 2. Relação Estrutura-Atividade (SAR) e Mapeamento Farmacofórico

A análise da Relação Estrutura-Atividade (SAR) constitui o cerne da química medicinal clássica e contemporânea. Para os sistemas associados a Polimorfismo Enantiotrópico versus Monotrópico e Diagramas de Fase — Foco Avançado Parte 28, o mapeamento espacial dos pontos farmacofóricos revela as interações moleculares essenciais para o reconhecimento específico no sítio ativo:

- **Centros Hidrofóbicos e Aromáticos:** Regiões apolares que se acomodam em bolsões hidrofóbicos formados por cadeias laterais de aminoácidos alifáticos (leucina, isoleucina, valina) ou aromáticos (fenilalanina, triptofano), estabilizadas por forças de dispersão de London e empilhamento  $\pi$ - $\pi$ .
- **Doadores e Aceitadores de Ligação de Hidrogênio (HBD / HBA):** Grupos funcionais como hidroxilas, aminas primárias/secundárias, carbonilas e heterociclos nitrogenados posicionados geometricamente para estabelecer pontes de hidrogênio direcionais com distância ótima entre 2,7 e 3,1 angstroms.
- **Centros Ionizáveis Positivos e Negativos:** Grupos amino protonáveis (amônio) e carboxilatos/tetrazóis desprotonados que participam de pontes salinas de alta energia eletrostática com resíduos de aspartato, glutamato, lisina ou arginina.
- **Restrições Conformacionais:** Introdução estratégica de anéis heterocíclicos rígidos que reduzem o número de ligações rotacionáveis (rotatable bonds), diminuindo a penalidade entrópica na ligação com o receptor e elevando a afinidade nanomolar.

Figura Técnica 273 — Cristalografia e Polimorfismo Farmacêutico: Diagrama de rota reacional, balanço de massa, engenharia de processos e mecanismo molecular farmoquímico.

### 3. Matriz Termodinâmica, Parâmetros Físico-Químicos e Descritores ADMET

A tabela a seguir consolida os descritores moleculares computacionais e experimentais fundamentais que orientam o controle de qualidade do ingrediente farmacêutico ativo e o dimensionamento dos processos de transferência de massa:

#### Tabela

| Parâmetro Físico-Químico        | Valor / Faixa Típica     | Significado na Farmácia Clínica  <br>Significado na Engenharia Química                                                                                                   |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Massa Molar (MW)                | 320 a 480 g/mol          | Dentro da Regra de Lipinski (< 500 Da) para boa absorção passiva oral.   Balanço estequiométrico e rendimento ponderal em reatores de batelada.                          |
| LogP / LogD7.4                  | 1,8 a 2,9                | Equilíbrio ideal entre dissolução aquosa intestinal e permeação transcelular.   Dimensionamento de extração líquido-líquido e escolha de solventes de partição.          |
| Constante de Ionização (pKa)    | 4,2 (ácido) / 8,6 (base) | Determina a fração ionizada nos diferentes pHs do trato gastrointestinal.   Formação controlada de sais orgânicos e pH de cristalização fracionada.                      |
| Área de Superfície Polar (TPSA) | 65 a 95 Å <sup>2</sup>   | Alta probabilidade de absorção oral (< 140 Å <sup>2</sup> ) e modulação de passagem na BHE.   Interação superficial durante a secagem em leito fluidizado e aglomeração. |

### 4. Process Chemistry: Rotas de Síntese, Cinética e Engenharia de Reatores

A transposição de uma rota sintética desenvolvida em escala de bancada (miligramas a gramas) para a produção industrial em reatores multiuso (quilogramas a toneladas) requer rigorosa análise de segurança de processos e termodinâmica reacional. Em Polimorfismo Enantiotrópico versus Monotrópico e Diagramas de Fase — Foco Avançado Parte 28, destacam-se os seguintes aspectos de engenharia farmoquímica:

#### Balanço de Massa e Parâmetros de Processo

1. Acoplamento e Catálise: Emprego de catalisadores heterogêneos de metais de transição (ex.: Paládio ancorado em carvão ativado Pd/C ou complexos homogêneos com ligantes fosfínicos quirais). A carga catalítica deve ser minimizada para menos de 0,5 mol% para garantir limites residuais de metais pesados em conformidade com o guia ICH Q3D (< 10 ppm para Pd).
2. Cinética Reacional e Escalonamento Térmico: Em reatores industriais de 2.000 litros, a razão área/volume é significativamente menor que no balão de fundo redondo laboratorial.

Reações exotérmicas com calor de reação superior a -150 kJ/mol demandam dosagem lenta controlada por fluxo contínuo ou jaquetas de resfriamento com fluido térmico criogênico para evitar embalamamento térmico (thermal runaway).

3. Química Verde e Fator E: Otimização da eficiência de massa de reação (RME) com reciclagem in situ de solventes e eliminação de etapas cromatográficas intermediárias por meio de precipitações seletivas diretas.

## 5. Cristalografia, Polimorfismo e Caracterização do Estado Sólido

O fenômeno do polimorfismo cristalino representa um dos maiores desafios de interface entre a Química Farmacêutica e a Engenharia Química. A capacidade de uma molécula organizar-se em redes cristalinas tridimensionais distintas no estado sólido afeta dramaticamente a energia livre reticular, a solubilidade aparente e a biodisponibilidade in vivo:

- Difração de Raios X de Pó (PXRD): Análise da lei de Bragg ( $n\lambda = 2d\sin(\theta)$ ). O padrão difratométrico característico estabelece a identidade inequívoca da fase cristalina estável versus formas metaestáveis indesejadas.
- Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC): Quantificação endotérmica do ponto de fusão e entalpia de fusão ( $\Delta H_{fus}$ ). Curvas térmicas precisas diferenciam sistemas enantiotrópicos (onde a forma mais estável se inverte com a temperatura) de sistemas monotrópicos.
- Engenharia de Partículas: Controle da taxa de supersaturação durante a cristalização em reatores industriais para obtenção de hábito cristalino equidimensional (prismas ou cubos), evitando agulhas aciculares que causam entupimento de filtros-prensa e colapso de escoamento em tremonhas de compressão.

## 6. Controle de Qualidade, Estabilidade e Conformidade ICH

Diretrizes Regulatórias e Métodos Analíticos Oficiais

Pureza Cromatográfica (HPLC/UPLC): Teor do ingrediente farmacêutico ativo determinado por cromatografia líquida de fase reversa (coluna C18, 5 µm, detecção por DAD em comprimento de onda isoméstico), com critério de aceitação de pureza não inferior a 99,0% e nenhuma impureza individual não identificada superior a 0,10% (conforme ICH Q3A).

Solventes Residuais (GC-Headspace): Quantificação rigorosa de solventes voláteis de Classe 2 e 3 utilizados nas etapas de purificação e cristalização (ex.: metanol < 3000 ppm, acetonitrila < 410 ppm, etanol < 5000 ppm), conforme preconizado na farmacopeia e no guia ICH Q3C.

## 7. Galeria e Carrossel Técnico de Estruturas Moleculares e Engenharia

Explore os 8 cartões técnicos interativos abaixo, cobrindo detalhamentos de mecanismos moleculares, relações estrutura-atividade e operações unitárias industriais vinculadas ao módulo de Cristalografia e Polimorfismo Farmacêutico. Clique em qualquer cartão para abrir o visualizador em alta definição com modo lightbox:

Recurso Didático Interativo: Os 8 cartões acima sintetizam parâmetros de físico-química, cinética química e desenho racional de fármacos para fixação profissional.

## 8. Problemas de Engenharia e Química Medicinal com Resolução Comentada

Problema 1 (Físico-Química e Ionização): Um fármaco de natureza ácida fraca possui  $pK_a = 4,5$ . Calcule a porcentagem exata de fármaco na forma neutra (lipofílica) no estômago ( $pH = 1,5$ ) e no duodeno ( $pH = 6,5$ ). Explique as implicações desse perfil na absorção oral e no design de formas de liberação modificada.

Resolução Comentada: Pela equação de Henderson-Hasselbalch para ácidos ( $pH = pK_a + \log([A^-]/[HA])$ ), no  $pH 1,5$  temos  $1,5 - 4,5 = -3,0$ , ou seja,  $[A^-]/[HA] = 10^{-3} = 0,001$ . A forma neutra  $[HA]$  corresponde a 99,9% da molécula, permitindo alta permeação transcelular passiva caso a barreira mucosa não seja impeditiva. No  $pH 6,5$ ,  $6,5 - 4,5 = +2,0$ , logo  $[A^-]/[HA] = 100$ , correspondendo a apenas 0,99% de fração neutra e 99,01% na forma ionizada polar de alta solubilidade aquosa no lúmen entérico.

Problema 2 (Engenharia de Processos e Fator E): Em uma batelada piloto de síntese de um ingrediente farmacêutico ativo em reator de 500 litros, são alimentados 85 kg de reagente A, 42 kg de reagente B e 320 kg de solventes e reagentes auxiliares de processo. Ao término das etapas de isolamento, filtração e secagem em vácuo, são obtidos 68 kg de IFA com pureza de 99,4%. Calcule o rendimento molar da reação (considerando razão 1:1 e massas molares de 250 g/mol para A e 380 g/mol para o produto) e determine o Fator E de Sheldon do processo.

Resolução Comentada: O reagente limitante é A:  $n_A = 85.000 \text{ g} / 250 \text{ g/mol} = 340 \text{ mols}$ . Massa teórica máxima do produto =  $340 \text{ mols} \times 380 \text{ g/mol} = 129,2 \text{ kg}$ . O rendimento molar real =  $(68 \text{ kg} / 129,2 \text{ kg}) \times 100 = 52,6\%$ . A massa total de resíduos gerados = massa total de insumos alimentados ( $85 + 42 + 320 = 447 \text{ kg}$ ) menos o produto isolado ( $68 \text{ kg}$ ) =  $379 \text{ kg}$  de resíduos. O Fator E =  $379 \text{ kg de resíduos} / 68 \text{ kg de produto} = 5,57 \text{ kg de resíduo por kg de IFA}$ , um valor altamente eficiente para padrões farmoquímicos globais (onde fatores E típicos variam entre 25 e 100).

Glossário de Engenharia Química e Farmoquímica da Aula:

- Process Chemistry: Ramo da química industrial que desenvolve, otimiza e escala rotas

sintéticas seguras, economicamente competitivas e ambientalmente sustentáveis para IFAs.

- Polimorfo Monotrópico: Sistema cristalino no qual uma única forma sólida é termodinamicamente estável em todas as temperaturas abaixo do ponto de fusão.
- Thermal Runaway: Fenômeno térmico incontrolável em que a taxa de geração de calor por reação exotérmica excede a capacidade de dissipação do sistema de resfriamento do reator.
- Bioisótero Não Clássico: Substituintes estruturais que não obedecem à regra rígida de valência atômica, mas mimetizam com fidelidade o perfil estereo-eletrônico e funcional do grupo substituído.