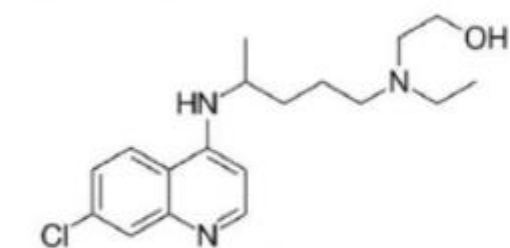
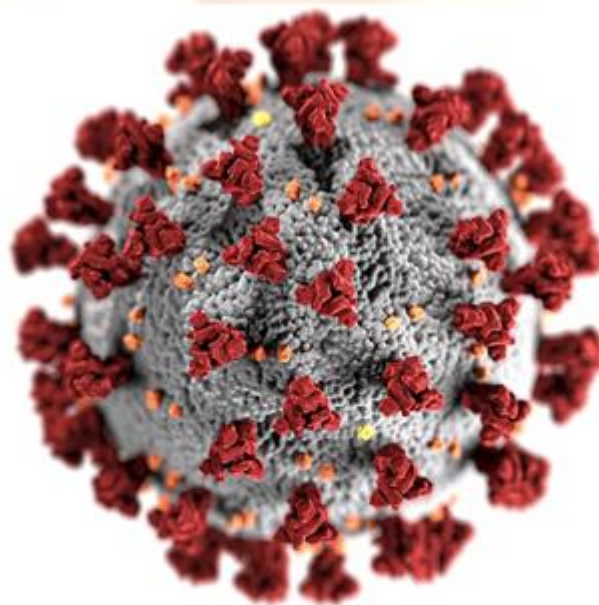
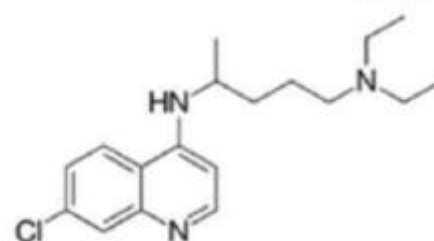


Informativos sobre o uso da cloroquina no enfrentamento da COVID-19

ISSN 2675-4045



HIDROXICLOROQUINA



CLOROQUINA

VOLUME I
INFORMATIVO Nº 01

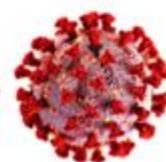
**INFORMAÇÕES QUÍMICAS E
FÍSICO-QUÍMICAS**

ABRIL/2020

CiPharma - Ciência em Ação

CLOROQUINA

No enfrentamento da COVID-19



2020 PPG CiPharma.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

Elaboração, distribuição e informações

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPG CiPharma

Escola de Farmácia

Universidade Federal de Ouro Preto

Campus Morro do Cruzeiro s/n, CEP: 35400-000 – Ouro Preto/MG

Tel: (31) 3559-1054

Site: <https://covid19.cipharma.ufop.br>

E-mail: cipharmarespondesobrecloroquinacovid-19@ufop.edu.br

Equipe responsável

Prof. Dr. André Luís Morais Ruela (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

MSc. Débora Priscila de Campos (PPG CiPharma/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Dênia Antunes Saúde Guimarães (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof. MSc. Euler Horta Marinho (DECSI/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Flávia Dias Marques Marinho (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Jacqueline de Souza (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Lorena Ulhôa Araújo (DEFAR/Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri)

Prof^a. Dr^a. Mônica Cristina Teixeira (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

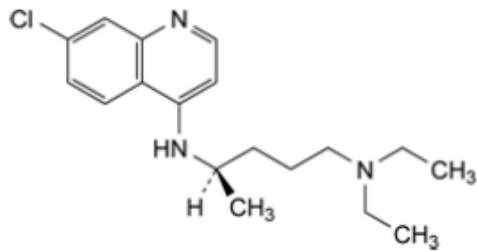
Prof^a. Dr^a. Neila Márcia Silva Barcellos (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Dr^a. Tamires Guedes Caldeira (PPG CiPharma/Universidade Federal de Ouro Preto)

Coordenação e supervisão

Prof^a. Dr^a. Jacqueline de Souza (DEFAR/UFOP)

CLOROQUINA



Nome IUPAC*

Inglês: 4-N-(7-chloroquinolin-4-yl)-1-N,1-N-diethylpentane-1,4-diamine

Português: 4-N-(7-cloroquinolin-4-il)-1-N,1-N-dietilpentano-1,4-diamina

Fórmula molecular: C₁₈H₂₆ClN₃

Massa molecular = 319,9 g/mol

*PubChem Identifier: CID 2244

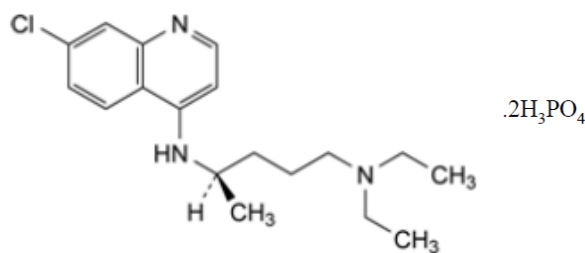
Características Físicas

Pó cristalino de coloração branca ou branco-amarelada (BRASIL, 2019).

Faixa de fusão

87 °C a 92 °C (BRASIL, 2019).

DIFOSFATO DE CLOROQUINA



Fórmula molecular: C₁₈H₃₂ClN₃PO₄

Massa molecular = 515,9 g/mol

Características Físicas

Pó cristalino, de coloração branca ou quase branca, higroscópico. Apresenta polimorfismo (BRASIL, 2019).

Solubilidade

Facilmente solúvel em água, ou seja, para solubilizar 1 g do fármaco é necessário 1 a 10 mL de solvente (BRASIL, 2019).

Muito pouco solúvel em álcool etílico e álcool metílico, ou seja, para solubilizar 1 g do fármaco é necessário 1 a 10 L de solvente (BRASIL, 2019).

De acordo com Daneshfar e Vafafard (2009), o difosfato de cloroquina apresenta a seguinte ordem decrescente de solubilidade: água, tetrahydrofurano, etanol, acetona e, por fim, acetonitrila (DANESHFAR; VAFAFARD, 2009).

Faixa de fusão

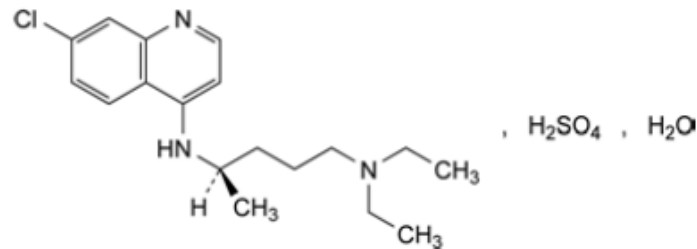
193 °C a 195 °C para um dos polimorfos e 215 °C a 218 °C para o outro polimorfo (BRASIL, 2019).

pK_a

8,1 e 10,4 a 37 °C (TARIQ; AL-BADR, 1984; VERBEECK et al., 2005).

8,4 e 10,8 a 20 °C (FERRARI; CUTLER, 1987; VERBEECK et al., 2005).

SULFATO DE CLOROQUINA



Fórmula molecular: C₁₈H₂₈ClN₃O₄S, H₂O

Massa molecular = 436,0 g/mol

Características Físicas

Pó cristalino branco ou quase branco (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2013).

Solubilidade

Facilmente solúvel em água e em metanol, ou seja, para solubilizar 1 g do fármaco é necessário 1 a 10 mL de solvente (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2013).

Muito pouco solúvel em etanol 96 %, ou seja, para solubilizar 1 g do fármaco é necessário 1 a 10 L de solvente (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2013).

Insolúvel em éter (MOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2011), ou seja, para solubilizar 1 g de fármaco é necessário mais que 10 L de solvente (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2013).

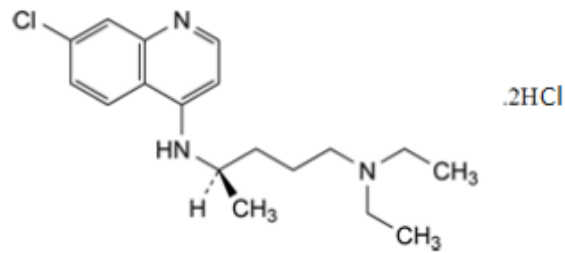
De acordo com Verbeeck e colaboradores (2005), o sulfato de cloroquina apresenta solubilidade aquosa entre 250 mg/mL e 333 mg/mL.

Faixa de fusão

208 °C (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2013).

205 °C a 210 °C (MOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2011).

DICLORIDRATO DE CLOROQUINA



Fórmula molecular: $C_{18}H_{28}Cl_3N_3$

Massa molecular = 392,8 g/mol

Características Físicas

Pó cristalino branco (CLINICALKEY, 2020).

Solubilidade

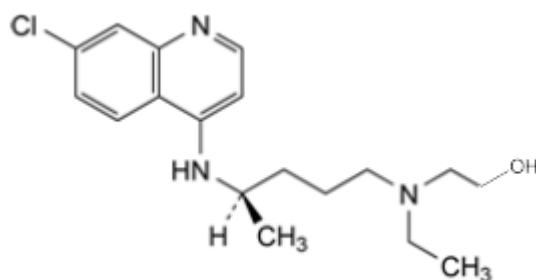
Facilmente solúvel em água (CLINICALKEY, 2020), ou seja, para solubilizar 1 g do fármaco é necessário 1 a 10 mL de solvente (BRASIL, 2019).

Apresenta solubilidade aquosa de 0,0175 mg/mL (DRUGBANK, 2020).

pK_a

10,32 (DRUGBANK, 2020).

HIDROXICLOROQUINA



Nome IUPAC*

Inglês: 2-[4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]pentyl-ethylamino]etanol

Português: 2-[4-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]pentiletilamino]etanol

Fórmula molecular: C₁₈H₂₆ClN₃O

Massa molecular = 335,9 g/mol

*PubChem Identifier: CID 3652

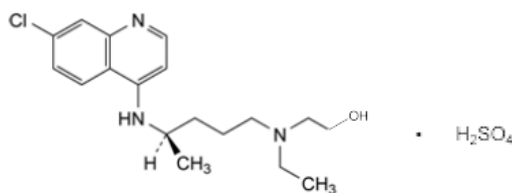
Características Físicas

Pó cristalino branco (MOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2011).

Faixa de fusão

89 °C a 91 °C (MOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2011).

SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA



Fórmula molecular: $C_{18}H_{28}ClN_3O_5S$

Massa molecular = 434,0 g/mol

Características Físicas

Pó cristalino branco ou quase branco (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013).

Solubilidade

Facilmente solúvel em água (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013; FERRAZ, 2014) e em soluções tamponadas com valor de pH que varia entre 2 e 8 (FERRAZ, 2014). Dessa forma, para solubilizar 1 g do fármaco é necessário 1 a 10 mL de solvente (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013; BRASIL, 2019).

Pouco solúvel em metanol, etanol, isopropanol e acetona (FERRAZ, 2014). Dessa forma, para solubilizar 1 g do fármaco é necessário 100 mL a 1 L de solvente (BRASIL, 2019).

Praticamente insolúvel em etanol 96 % e em éter, ou seja, para solubilizar 1 g de fármaco é necessário mais que 10 L de solvente (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013).

Faixa de fusão

242,23 °C a 254,90 °C ($DSC_{pico} = 244$ °C) (FERRAZ, 2014).

Existem duas formas polimórficas: uma com fusão em cerca de 198 °C e a outra, com fusão em cerca de 240 °C (MOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2011).

pK_a

8,13 e 9,62 a 37 °C (FERRARI; CUTLER, 1991).

8,45 e 10,29 a 20 °C (FERRARI; CUTLER, 1991).

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. Brasília: Anvisa, 2019.

BRITISH PHARMACOPOEIA. British Pharmacopoeia, London, 2013.

CLINICALKEY. Chloroquine (All Populations Monograph). *Clinical Pharmacology powered by ClinicalKey*. 2020. Disponível em: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0008/990728/Chloroquine-Drug-Monograph_3.17.2020.pdf Acesso em 15 de abril de 2020.

DANESHFAR, A.; VAFAFARD, S. Solubility of chloroquine diphosphate and 4,7-dichloroquinoline in water, ethanol, tetrahydrofuran, acetonitrile, and acetone from (298.2 to 333.2) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*. v. 54, p. 2170-2173, 2009. <https://doi.org/10.1021/je8007099>

DRUGBANK, 2020. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/salts/DBSALT001317> Acesso em 15 de abril de 2020.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 8^a ed. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Strasbourg, France, 2013.

FERRARI V.; CUTLER, D. J. Simulation of kinetic data on the influx and efflux of chloroquine by erythrocytes infected with *Plasmodium falciparum*. *Biochemical Pharmacology*. v. 42, p. 167–179, 1991. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(91\)90407-v](https://doi.org/10.1016/0006-2952(91)90407-v)

FERRARI V.; CUTLER, D. J. Temperature dependence of the acid dissociation constants of chloroquine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 76, p. 554–556, 1987. <https://doi.org/10.1002/jps.2600760714>

FERRAZ, Leslie Raphael de Moura. Aplicação de quality by design no estudo de pré-formulação farmacêutica do sulfato de hidroxicloroquina. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014.

MOFFAT, A. C.; OSSELTON, M. D.; WIDDOP, B. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 4^a ed. London: Pharmaceutical Press, 2011. 2609 p.

TARIQ, M.; AL-BADR, A. A. Chloroquine. *Analytical Profiles of Drug Substances*. v. 13, p. 95-125, 1984. [https://doi.org/10.1016/S0099-5428\(08\)60189-6](https://doi.org/10.1016/S0099-5428(08)60189-6)

VERBEECK, R. K.; JUNGINGER, H. E.; MIDHA, K. K.; SHAH, V. P.; BARENDT, D. M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data: chloroquine phosphate, chloroquine sulfate, and chloroquine hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 94, n. 7, p. 1389-1395, 2005. <https://doi.org/10.1002/jps.20343>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2719> Acesso em 24 de abril de 2020.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3652> Acesso em 24 de abril de 2020.