

Cloridrato de Ticlopidina: Forma polimórfica II

Polyana J. de Abreu* (IC)¹, Lilian C. Azarias (IC)¹, Patrícia Covre (IC)¹, Patrícia S. Vaz de Lima (IC)¹, Alexandre de O. Legendre (PG)¹, Felipe T. Martins (PG)², Javier Ellena (PQ)², Antonio C. Doriguetto (PQ)¹ polyabreu@hotmail.com

¹ Departamento de Ciências Exatas – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas - MG.

² Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo, São Carlos - SP.

Palavras Chave: polimorfismo em fármacos, cristalografia, ticlopidina.

Introdução

Em química do estado sólido, polimorfismo é definido como a habilidade de uma substância existir em duas ou mais fases cristalinas com diferentes arranjos (empacotamento) e/ou, conformações da molécula na rede cristalina. Uma vez que diferentes formas polimórficas de um fármaco podem exibir diferentes perfis de absorção e biodisponibilidade, é importante que as propriedades do estado sólido dos fármacos, ou seja, suas formas cristalinas, sejam conhecidas e completamente caracterizadas.¹ A ticlopidina, Figura 1, é um fármaco anticoagulante e antitrombótico, inibidor da agregação plaquetária. Esse API (sigla inglesa para *Active Pharmaceutical Ingredient*) é normalmente comercializado como cloridrato de ticlopidina (CTIC) e teve a sua estrutura cristalina determinada pela primeira vez em 1992.² Nesse trabalho, é apresentada a estrutura cristalina de um segundo polimorfo do CTIC, o qual denominamos forma II.

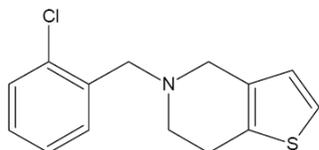


Figura 1. Fórmula estrutural da ticlopidina.

Resultados e Discussão

Aplicando a técnica de recristalização por saturação de vapor utilizando etanol como solvente e acetato de etila como antissolvente, foram obtidos monocristais de CTIC adequados para a difratometria de raios X (XRD) por monocristal. As medidas de XRD de monocristal foram realizadas à temperatura ambiente em um difratômetro Kappa-CCD da Enraf-Nonius utilizando radiação MoK α monocromatizada por grafite. A estrutura cristalina foi resolvida por meio de métodos diretos e refinada utilizando o método dos mínimos quadrados de matriz completa. Os principais parâmetros cristalográficos da forma II da CTIC são: sistema cristalino monoclinico, grupo espacial P2₁/c, $a = 5,441(2)$ Å, $b = 12,2260(4)$ Å, $c = 21,7050(7)$ Å, $\beta = 101,04(2)^\circ$, $V = 1417,13(2)$ Å³, $\sigma = 1,407$ Mg·m⁻³, $R1 = 0,0510$ e $wR2 = 0,1461$. A molécula de ticlopidina consiste de dois fragmentos quase

planares, sendo que, na estrutura do polimorfo previamente conhecido (forma I do CTIC), o ângulo diedral é de 61,2 °, enquanto na estrutura da forma II, o valor é de 167,5 °, Figura 2. Portanto, o polimorfismo entre as duas formas é conformacional. As formas I e II do CTIC cristalizam-se em grupos espaciais centrosimétricos, sendo considerados cristais racêmicos, já que a ticlopidina é uma molécula quiral. A diferença no empacotamento das duas formas é ilustrada na Figura 3. A forma I da CTIC, além de ter cela unitária de menor simetria (grupo espacial P-1), tem aproximadamente metade do volume (719(1) Å³) da forma II.

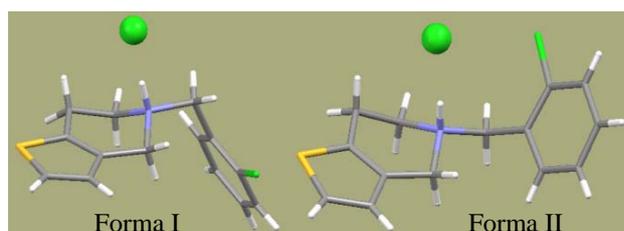


Figura 2. Representação estrutural das formas I e II do CTIC.



Figura 3. Empacotamentos cristalinos das formas I e II do CTIC.

Conclusões

Um novo polimorfo do CTIC foi recristalizado e caracterizado por XRD de monocristal. Comparada à pré-existente, a nova forma apresenta diferenças conformacionais (intramoleculares) e de empacotamento (intermolecular).

Agradecimentos

Ao CNPq, à FAPEMIG, ao Ministério da Saúde (PPSUS, EDT- 3310/06), à CAPES e à FINEP pelo suporte financeiro.

¹ Brittain, H.G.; *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, Marcel Dekker:New York, **2000**, v.9

² Enjalbert R.; Galy, J. *Acta Cryst.* **1992**, C48, 1043-1045.