ESTRUCTURA CRISTALINA Y CARACTERIZACIÓN FISICOQUÍMICA DEL MESILATO DE TIOCONAZOL

Silveira, M.;[a] Moroni, A.;[a] Lionello, D.;[b] Vega, D.;[b] Kaufman, T.;[a] Calvo, N.[a]*

[a]*Área de Análisis de Medicamentos, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario e Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Suipacha 531, Rosario S2002LRK, Argentina.*

[b]*Departamento Física de la Materia Condensada, Gerencia de Investigación y Aplicaciones, Centro Atómico Constituyentes, Comisión Nacional de Energía Atómica y Escuela de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional General San Martín, Av. Gral. Paz 1499, B1650KNA, San Martín, Buenos Aires, Argentina.*

*calvo@iquir-conicet.gov.ar

Introducción

Tioconazol (TCZ) es un antifúngico encuadrado como Clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Desarrollar sales farmacéuticas es una estrategia válida, muy utilizada en fármacos para mejorar sus características fisicoquímicas.

Objetivos

Preparar y caracterizar el mesilato de tioconazol (TCZ-Ms) mediante métodos térmicos [calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)], difractométricos [rayos X de polvo (PXRD) y de monocristal (SCXRD] y funcionales [velocidad de disolución intrínseca (IDR)].

Materiales y Métodos

La sal se obtuvo mezclando cantidades equimolares de TCZ y ácido metanosulfónico en éter. Luego de agitar 16 horas a 25°C, el residuo sólido se separó y secó a temperatura ambiente. Los monocristales de TCZ-Ms aptos para SCXRD se obtuvieron de una solución clorofórmica.

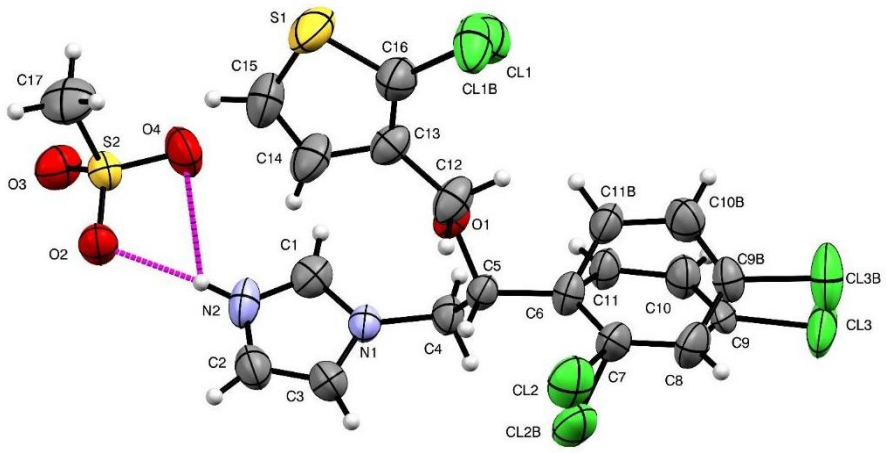
Técnica/Equipos:

- DSC/Linseis PT1000.
- TGA/Shimadzu DTG–50.
- PXRD/Panalytical Empyrean.
- SCXRD/Bruker D8 QUEST ECO.
- IDR/Espectrofotómetro: Disolutor Hanson SR8-Plus; UV-Vis Shimadzu UV-1650PC.

Resultados

La estructura de TCZ-Ms se resolvió y refinó en el grupo espacial monoclínico

C2/c. La fase es anhidra con un par iónico $TCZH^{+}{\bullet}Ms^{-}$ cristalográficamente independiente en la unidad asimétrica. Los contraiones están asociados por puentes de hidrogeno bifurcado $N^{+}-H\cdots O^{-}$ (intervienen el Nitrógeno protonado del imidazol y dos Oxígenos del mesilato) asistidos por carga (**Figura**). Una red tridimensional de puentes de hidrógeno entre aniones y cationes e interacciones entre ambos consolidan la estructura.



La plena concordancia entre los difractogramas del granel y del teórico calculado a partir de SCXRD, confirmaron la homogeneidad y pureza de la fase.

El análisis TGA confirmó que TCZ-Ms es anhidro y las curvas de DSC indicaron su mayor estabilidad térmica (T_{onset}: 191,5°C) *vs*. TCZ (T_{onset}: 79,1°C).

TCZ-Ms mostró un incremento de ~400 veces su valor de IDR (IDR: 1,9 mg cm^{-2} min^{-1}) frente a TCZ (IDR: $5{,}3\times10^{-3}$ mg cm^{-2} min^{-1}). Considerando un punto de corte de 0,1 mg cm^{-2} min^{-1} entre compuestos de baja y alta solubilidad, esta nueva fase puede considerarse perteneciente a la Clase BCS de “alta solubilidad”.

Conclusión

Por su estructura, TCZ-MS exhibió mejor estabilidad y mayor solubilidad que Tioconazol, representando esta estrategia de salificación una posibilidad valiosa para el desarrollo de nuevas fases y formulaciones farmacéuticas más eficaces.